

Screening för förmaksflimmer med tum-EKG i syfte att förebygga stroke

Vetenskapligt underlag
Bilaga 1

Externa sakkunniga

Peter Svensson, professor, koagulationscentrum, Skånes universitets-
sjukhus, Malmö

Signild Åsberg med dr, strokeavdelningen, Akademiska sjukhuset,
Uppsala

Från SBU

Jan Adolfsson, projektledare

Agneta Brolund informationsspecialist

Anneth Syversson, projektadministratör

Externa granskare

Kjell Asplund, professor emeritus i medicin, Umeå universitet, Umeå.

Sigrun Halvorsen, professor i kardiologi, Oslo universitetssjukhus,
Ullevål, Oslo

Denna publikation skyddas av upphovsrättslagen. Vid citat ska källan uppges. För att återge bilder, fotografier och illustrationer krävs upphovsmannens tillstånd.

Publikationen finns som pdf på Socialstyrelsens webbplats. Publikationen kan också tas fram i alternativt format på begäran. Frågor om alternativa format skickas till alternativaformat@socialstyrelsen.se

Artikelnummer 2017-3-7 Bilaga 1
Publicerad www.socialstyrelsen.se, mars 2017

Innehåll

Sammanfattning av nyckelfaktorer.....	5
1. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem.....	6
Förmaksflimmer.....	6
Epidemiologi – förmaksflimmer.....	7
Epidemiologi – stroke.....	10
2. Tillståndets naturalförlopp ska vara känt.....	15
Förmaksflimmer.....	15
3. Tillståndet ska ha en symptomfri fas som går att upptäcka.....	18
4. Det ska finnas en lämplig testmetod.....	19
5. Det ska finnas åtgärder som ger bättre effekt i tidigt skede än vid klinisk upptäckt.....	22
Medicinsk behandling av förmaksflimmer för att förebygga hjärninfarkt.....	22
Relativ risk för hjärninfarkt och blödning hos patienter med antikoagulantia-behandling (i huvudsak warfarin).....	23
6. Screeningprogrammet ska minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning som är förknippat med tillståndet.....	28
7. Testmetoden och fortsatt utredning ska accepteras av avsedd population.....	30
8. Åtgärder vid tillståndet ska vara klarlagda och accepteras av avsedd population.....	31
Följsamhet till antikoagulantia-behandling vid förmaksflimmer.....	31
Följsamhet till antikoagulantia-behandling efter hjärninfarkt.....	32
9. Hälsovinsterna ska överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet.....	33
10. Screeningprogrammet ska vara godtagbart ur ett etiskt perspektiv.....	36
Påverkan på hälsa, nytta mot risk.....	36
Jämlikhet och rättvisa, autonomi, integritet, kostnadseffektivitet.....	38
Resurser och organisation, professionella värderingar, särintressen.....	39
Långsiktiga konsekvenser.....	39
Sammanfattning av de etiska frågorna.....	39
Ordförklaringar.....	41
Kunskapsluckor.....	43
Grundtabeller.....	44
Litteratursökning.....	50
Referenser.....	55

Sammanfattning av nyckelfaktorer

Sammanfattning av nyckelfaktorer för screening för förmaksflimmer med tum-EKG för att förebygga stroke. Antalet 75-åringar i Sverige år 2015 var strax över 76 000.

Förekomst av okänt förmaksflimmer	Med tum-EKG gjort två gånger per dag under 2–4 veckor samt vid känsla av oregelbunden hjärtrytm upptäckts ett tidigare okänt förmaksflimmer hos cirka 3 procent av 75-åringar i Sverige.
Screening för förmaksflimmer av personer i 75-årsåldern och därmed en risknivå för hjärninfarkt (CHA ₂ DS ₂ -VASC) på minst 2.	<p>Inga studier som beskriver effekten på hjärninfarkt har hittats.</p> <p>I svenska studier deltog 54 till 64 procent av slumpvis inbjudna personer i befolkningen.</p> <p>93 procent av patienter med nyupptäckta förmaksflimmer accepterade att påbörja antikoagulantibehandling (en studie).</p> <p>Tum-EKG är validerat i små studier (108 personer eller färre). I en studie med 100 patienter fann man 94 procent sensitivitet och 92 procent specificitet för att upptäcka förmaksflimmer med tum-EKG, 2 av 49 (4 %) var falskt positiva och 4 (8 %) falskt negativa.</p> <p>Med ojusterad (se nedan) nytta-riskbalans som underlag uppskattas att antalet händelser av hjärninfarkt kontra hjärnblödning årligen minskar med cirka 60 till 92 stycken, under förutsättning att förbyggande behandling har samma effekt vid förmaksflimmer diagnosticerat vid screening som inom rutinsjukvård</p> <p>Uppskattningsvis 9 fall av hjärnblödningar tillkommer per år till följd av den antikoagulantibehandling (warfarin) som skulle ges till de screeningupptäckta patienterna. Detta antal kan antas halveras om alla istället behandlas med NOAK.</p> <p>Cirka 16 fall av mag-tarmblödningar skulle tillkomma oavsett om warfarin eller NOAK ges till de screeningupptäckta patienterna.</p>
Effekter hos patienter 70–80 år, med känt förmaksflimmer som upptäckts på grund av symtom eller av andra skäl, och som har en risknivå för hjärninfarkt (CHA ₂ DS ₂ -VASC) på 3 eller 4.	<p>Den årliga risken för hjärninfarkt utan antikoagulantibehandling uppskattas till cirka 4–4,5 procent.</p> <p>Den årliga risken för hjärninfarkt med antikoagulantibehandling uppskattas till 1,7 procent.</p> <p>Den årliga risken för hjärnblödning med antikoagulantibehandling uppskattas till 0,4–0,6 procent.</p> <p>Den årliga risken för mag-tarmblödning med antikoagulantibehandling uppskattas till 0,7 procent.</p> <p>Nytta-riskbalansen uppskattas till +2,4 till +4 procent per år utan justering för allvarlighetsgrad av hjärnblödning jämfört med hjärninfarkt och +1,1 till +1,4 procent efter justering.</p> <p>NOAK förefaller ha samma eller något bättre skyddande effekt för hjärninfarkt jämfört med warfarin.</p> <p>NOAK har i internationella randomiserade studier givit en halvering av risken för hjärnblödning medan övriga typer av allvarliga blödningar inte förfaller minska.</p> <p>Cirka 20 procent av patienterna hade av olika skäl avslutat sin antikoagulantibehandling efter ett år.</p>

1. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem

Tillståndet (det som screeningprogrammet avser att upptäcka) ska leda till allvarliga konsekvenser, till exempel leda till för tidig död, svår skada eller funktionsnedsättning. Screening kan också vara aktuellt för tillstånd med mindre allvarliga konsekvenser men som på andra sätt är viktiga för samhället eller individen genom att en tidig åtgärd kan leda till sparade resurser eller minskat lidande. Tillståndets konsekvenser ska alltså sammantaget vara ett viktigt hälsoproblem men det kan vara viktigt ur olika aspekter för den enskilda individen och för samhället.

Förmaksflimmer

Förmaksflimmer definieras av European Society of Cardiology (ESC) (1) som att ”ett EKG visar oregelbundna RR-intervall utan återkommande mönster där det inte finns distinkta p-vågor, och där intervallen mellan förmakens aktivering är oregelbunden. Oregelbunden hjärtrytm ska väcka misstanken om ett förmaksflimmer och en undersökning med EKG är nödvändig för att ställa diagnosen. Oregelbunden hjärtrytm som har karaktäristiska för förmaksflimmer och kan fångas på en EKG med 12 avledningar eller med någon annan registrering (rythm strip) ”under minst 30 sekunder är ett förmaksflimmer” (1, 2). I STROKESTOP-studien användes en sekvens på 30 sekunder eller två eller flera sekvenser på mellan 10–29 sekunder med oregelbunden rytm utan p-vågor som minimumdefinition av ett förmaksflimmer (3). Gränsen 30 sekunder används vanligen för att inte misstolka kortare episoder av andra supraventrikulära arytmier som ett förmaksflimmer (personlig kommunikation, Tord Juhlin, 2016-02-25).

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2015 definieras följande ”Paroxysmalt förmaksflimmer är återkommande episoder av förmaksflimmer som går över spontant inom en vecka och oftast inom 24 timmar. Persisterande förmaksflimmer innebär att flimret slår om till sinusrytm spontant senare än en vecka efter start eller efter konvertering. Permanent förmaksflimmer innebär att flimret är bestående och man har bedömt att konverteringsförsök inte är meningsfullt” (4). Det finns ingen kortaste tid som episoden av oregelbunden hjärtrytm ska pågå för att definieras som förmaksflimmer.

Ett förmaksflimmer kan vara asymtomatiskt eller symtomatiskt och det kan vara okänt eller känt för hälso- och sjukvården. Ofta används termen ”tyst” förmaksflimmer men det finns ingen entydig definition av vad detta är. Det kan vara ett förmaksflimmer som personen inte känner eller har tecken av. Ett förmaksflimmer, med eller utan symtom, kan vara paroxysmalt men också persistent eller permanent. Ett i övrigt symtomlöst förmaksflimmer kan ha hittats vid rutinundersökningar samt om ett EKG tas av andra orsaker och det blir därmed känt av hälso- och sjukvården. Symtomlösa förmaksflimmer kan också registreras i samband med pacemakerbehandling (5). Ett okänt

förmaksflimmer kan vara både utan och med symtom och i det senare fallet har personen antingen inte sökt för sina symtom eller så har undersökning skett under pågående sinusrytm.

Kategorisering av förmaksflimmer:

- Asymtomatiskt – symtomatiskt
- Okänt – känt
- Paroxysmalt – persisterande – permanent

Vanliga symtom vid förmaksflimmer är hjärtklappning, andnöd, yrsel, svimning, bröstsmärta, svaghet eller utmattning (6). Tecken på förmaksflimmer kan vara hjärtsvikt (1).

Förmaksflimmer medför en ökad risk att få en hjärninfarkt. Patienter med förmaksflimmer är också ofta hjärt- och kärlsjuka på annat sätt vilket ökar risken för att få en hjärninfarkt. Att bara ha ett förmaksflimmer utan annan hjärt- och kärlsjukdom ("lone" atrial fibrillation) är ovanligt. Man använder idag en riskskala, CHA2DS2-VASc, för att bedöma risken för hjärninfarkt hos patienter med förmaksflimmer (Tabell 1).

Tabell 1. Riskfaktorer för hjärninfarkt vid förmaksflimmer, CHA2DS2-VASc-skalan (1). Maximal poäng är 9.

Riskfaktor	Poäng
Hjärtsvikt*/vänsterkammardysfunktion (Congestive heart disease)	1
Högt blodtryck	1
Ålder 75 år eller över (Age)	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/annan tromboemboli tidigare	2
Annan kärlsjukdom inklusive hjärtinfarkt (Vascular disease)	1
Ålder 65–74 (Age)	1
Kvinnligt kön (Sex category)	1

Epidemiologi – förmaksflimmer

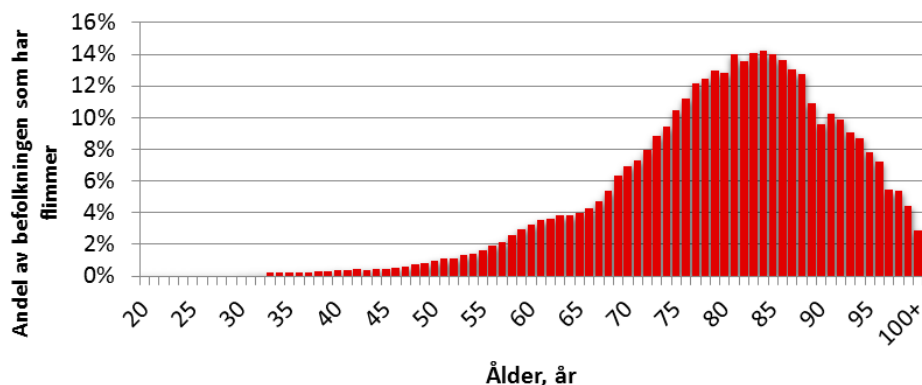
Förekomsten av förmaksflimmer i den svenska befolkningen över 20 års ålder är sannolikt mellan 3 och 4 procent.

Kända förmaksflimmer

Förekomsten (prevalensen) av förmaksflimmer är inte helt klarlagd. Vid årsskiftet 2010/2011 uppskattades att 209 000 levande personer över 20 år hade känt förmaksflimmer (7). Vid en uppdatering av data vid årsskiftet 2014/2015 beräknades antalet ha ökat till 268 000 personer (Friberg L, Personlig kommunikation, 2015-10-26) vilket motsvarar 3,6 procent av befolkningen över 20 års ålder. Beräkningarna grundar sig på uppgifter från patientregistret.

Förmaksflimmer ökar med stigande ålder. I SBU-rapporten "Förmaksflimmer förekomst och risk för stroke" (7) sågs i Sverige en ökning av förekomsten upp till 80–85 års ålder vartefter den minskade (Figur 1). Det senare kan dock vara betingat av att äldre patienter inte registreras med diagnosen i patientregistret.

Figur 1. Andel av befolkningen med förmaksflimmer. Från rapporten "Förmaksflimmer förekomst och risk för stroke", SBU 2011 (7).



I STROKESTOP-studien fann man att 12,4 procent av männen och 6,6 procent av kvinnorna i 75-årsåldern hade ett känt förmaksflimmer (3).

I en studie från Norrland utgående från det nationella kvalitetsregistret för "Atrialt flimmer och Antikoagulation" (AuriculA) undersöktes 65 532 personer med en medelålder på 75 år. Förekomsten av förmaksflimmer beräknades till 2,5 procent. Hos dem över 65 och över 80 års ålder hade 6,6 procent respektive 13,8 procent ett förmaksflimmer. Av de som hade ett förmaksflimmer hade 85 procent en CHA2DS2-VASc-risk (Tabell 4) på 2 eller högre (8).

Det finns sannolikt patienter med förmaksflimmer som behandlas på enheter som inte rapporterar till patientregistret och därför är siffrorna ovan troligen en underskattning, dock oklart hur stor. I en genomgång baserad på primärvårdregistret i Västra Götaland 2005 till 2010 fann man att 3,2 procent levde med ett förmaksflimmer år 2010 (9) jämfört med SBU-rapportens 2,9 procent baserat på patientregistret vid ungefär samma tidpunkt. I en nyligen gjord enkätundersökning fann man att förekomsten ökade med mellan 10 och 20 procent när också de enheter som inte rapporterat till patientregistret togs med (10). I samma undersökning bedömdes andelen med förmaksflimmer i befolkningen som är 45 år eller äldre till mellan 3,5 och 6,6 procent. Värdet av denna undersökning begränsas av att bara 14 landsting besvarade enkäten.

Faktorer och tillstånd som är kopplade till förmaksflimmer och hjärninfarkt är förutom ålder, högt blodtryck, hjärtsvikt, hjärtmuskelsjukdom (kardiomyopati), hjärtklaffsjukdomar, överfunktion av sköldkörteln, diabetes mellitus, övervikt, kronisk obstruktiv lungsjukdom, kronisk njursjukdom, sömnapné, stort återkommande alkoholintag, rökning och återkommande kraftig fysisk aktivitet (1, 11). Det finns också personer med genetisk bakgrund till förmaksflimmer (1) och de är oftast yngre när de får diagnosen (12).

Förekomsten av förmaksflimmer har ökat med tiden. I Framingham, Massachusetts, USA undersöktes 9 511 personer som inkluderades i studien under olika tidsperioder från åren 1958 till 2007 (13). Den åldersstandardiserade förekomsten av förmaksflimmer fyrdubblades under studietiden. Nyinsjuknandet i förmaksflimmer (incidensen) ökade totalt under tidsperioden medan den var relativt konstant för dem som upptäcktes i studiens årliga planerade EKG-undersökningar. Detta tolkades som att den allmänna uppmärksamheten på förmaksflimmer ökat och att diagnosen i större ut-

sträckning ställdes i rutinvården utanför studien. Vid de rutinmässiga EKG-undersökningarna i studien fann man tidigare inte upptäckta förmaksflimmer hos cirka 3 procent av männen och 1 procent av kvinnorna. Under studietiden sågs en minskning av den underliggande risken kopplad till hjärtsvikt medan den ökade för diabetes. Även den åldersstandardiserade överlevnaden ökade med tiden för både män och kvinnor med förmaksflimmer vilket i sin tur också bidrar till den ökade totala förekomsten. Den övergripande dödligheten minskade med tiden. Risken för att få hjärninfarkt minskade kraftigt (74 %) under studieperioden. Man redovisar inte om antikoagulantbehandling givits för att förbygga hjärninfarkt vilket i så fall kan ha minskat dödligheten.

Okända förmaksflimmer

Utöver de förmaksflimmer som är kända finns det data som tyder på att ytterligare cirka 3 procent av 75-åringar i Sverige har ett förmaksflimmer som är okänt.

I den Svenska STROKESTOP-studien undersöktes 7 173 av 14 387 slumpvis utvalda personer i Stockholm och Halland i åldern 75–76 år med ”tum-EKG” 30 sekunder två gånger per dag, samt vid känsla av oregelbunden hjärtrytm under en 14-dagarsperiod (3). Man fann totalt 884 (12,3 %) personer med förmaksflimmer och av dessa var 218 (3 %) inte tidigare kända av hälso- och sjukvården. Uppdelat på män och kvinnor hade 3,6 respektive 2,6 procent ett förmaksflimmer som tidigare inte var känt medan det totalt (kända och okända) i studien var 16,0 respektive 9,2 procent som hade ett förmaksflimmer.

Tabell 2. STROKESTOP-studien, förekomst hos 75/76 år gamla personer (från Tabell 1 i Svennberg och medarbetare (3)).

	Alla	Män	Kvinnor
Kända	9,3 % 666/7 173	12,4 % 412/3 324	6,6 % 254/3 849
Okända	3,0 % 218/7 173	3,6 % 119/3 324	2,6 % 99/3 849
Totalt	12,3 % 884/7 173	16,0 % 531/3 324	9,2 % 353/3 849

I ytterligare en studie från Sverige där 989 personer med en eller flera riskfaktorer för hjärninfarkt (identifierade utifrån journalanteckningar) och utan känt förmaksflimmer undersöktes med ”Tum-EKG” (10 sekunder, två gånger per dag + vid symtom i fyra veckor) fann man 38 stycken (3,8 %) med ett förmaksflimmer som inte var känt tidigare (14). En fjärdedel av de undersökta personerna var under 65 år. Medelåldern hos dem som visade sig ha ett förmaksflimmer var 70 år och de hade en medianpoäng på CHA2DS2-VASc-risk på 2.

I en studie undersöktes 606 svenska personer med EKG under sammanlagt 9 timmar inom loppet av två dagar. Man fann 12 personer (2 %) med förmaksflimmer och 6 (1 %) av dessa vara inte kända sedan tidigare (15). Personerna som undersöktes deltog i ett publikt evenemang (För ditt hjärtas skull) i anslutning till den Europeiska hjärnkongressen i Stockholm år 2005.

I en studie från Belgien fann man en likande förekomst av okända förmaksflimmer som i de svenska studierna. Man screenade 13 564 personer

från 40 år eller äldre utan känt förmaksflimmer som kom till ”Week of the Heart Rythm” år 2010. Förekomsten av okända förmaksflimmer var 2,2 procent (95 % KI, 1,3; 3,0) med 2,6 procent hos män och 1,9 procent hos kvinnor (16).

Sanmartin och medarbetare (17) rapporterade från en studie från Pontevedra i Spanien. Inom ramen för en ”Pulse week” skickades 8 869 invitationsbrev till personer 65 år eller äldre, och 1 532 (877 kvinnor) kom till pulsmätning. Man fann 17 fall (1,1 %) med tidigare okänt förmaksflimmer.

I en systematisk översikt som inkluderade 14 studier, de flesta kohortstudier, som omfattade drygt 67 000 personer från olika delar av västvärlden (de flesta från Storbritannien och USA), fann man en förekomst av tidigare inte kända förmaksflimmer på 1,4 procent (95 % KI, 1,2; 1,6) hos de som var 65 år eller äldre och 67 procent av dessa bedömdes ha en hög risk för hjärninfarkt (18).

Epidemiologi – stroke

Stroke

Stroke är ett samlingsnamn för hjärnskador som orsakas av en blodpropp (hjärninfarkt) eller en blödning i hjärnan (hjärnblödning). Skadorna visar sig som en plötslig förlust av olika funktioner som styrs från hjärnan, till exempel tal, rörelser, känsel och syn. Årligen vårdas 25 000–30 000 personer i Sverige på sjukhus till följd av stroke; cirka 85 procent på grund av hjärninfarkt och cirka 15 procent på grund av hjärnblödning.

År 2014 vårdades enligt Socialstyrelsens statistikdatabas (19) 19 939 patienter med diagnosen hjärninfarkt, av dessa var 16 753 (84 %) patienter 65 år eller äldre. Per 100 000 invånare motsvarar det 450 patienter med hjärninfarkt i åldern 65–74 år (vilket är jämförbart med en årlig risk på cirka 0,5 %) och 1 450 patienter i åldern 75 år och äldre (årlig risk cirka 1–2 %) (Tabell 3 a och b). Motsvarande siffror för hjärnblödning var 3 313 patienter, varav 2 587 (78 %) i åldern 65 år eller äldre. Detta motsvarar 70 patienter med hjärnblödning i åldern 65–74 år per 100 000 invånare (årlig risk cirka 0,07 %) och 220 patienter i åldern 75 år och äldre (årlig risk cirka 0,2 %) (Tabell 3 a och b).

Tabell 3 a. Stroke i Sverige; incidens per 100 000 (19).

	Ålder 65–74			Ålder 75+			Genomsnitt för 75+
	65–69	70–74	Genomsnitt för 65–74	75–79	80–84	85+	
Hjärninfarkt, I63	342	589	450	879	1 326	2 294	1 447
Hjärnblödning, I61	60	91	73	146	213	316	218

Tabell 3 b. Stroke i Sverige; årlig risk (19).

	65–74 år	≥75 år
Hjärninfarkt, I63	0,45 %	1–2%
Hjärnblödning, I61	0,07 %	0,2 %

De flesta som får en stroke (mer än 80 %) är över 65 år. Dessutom beräknas att 8–12 000 årligen drabbas av TIA (transitoriska ischemiska (otillräcklig blodförsörjning) attacker), ett förebud för hjärninfarkt. Stroke utgör den vanligaste orsaken till neurologiska funktionsnedsättningar hos vuxna och är den tredje vanligaste dödsorsaken efter hjärtinfarkt och cancer. Med närmare en miljon vård dagar årligen är stroke den somatiska sjukdom som svarar för flest vård dagar på svenska sjukhus. För personer som drabbats av stroke krävs också stora resurser i kommunala särskilda boenden och kommunal hemtjänst.

Hjärninfarkt och riskfaktorer

Bakomliggande orsaker till hjärninfarkt delas in i fem kategorier: storkärlsjukdom, proppar från hjärtat, småkärlsjukdom, ovanlig orsak (t.ex. dissektion av halskärl), och okänd orsak eller fall där flera möjliga orsaker samverkar (20). Vid små- eller storkärlsorsakad hjärninfarkt är de påverkbara riskfaktorerna (högt blodtryck, diabetes, höga blodfetter, övervikt, fysisk inaktivitet och rökning) de samma som för ischemisk hjärtsjukdom (hjärninfarkt). Vid proppar som utgår från hjärtat är förmaksflimmer den dominerande riskfaktorn. Men även vid förmaksflimmer spelar de övriga riskfaktorerna för kärlsjukdom en viktig roll vid risken för hjärninfarkt. I ett internationellt perspektiv är högt blodtryck den faktor som ger störst risk för hjärninfarkt. Det finns dock stora regionala skillnader i världen (21).

Riksstroke

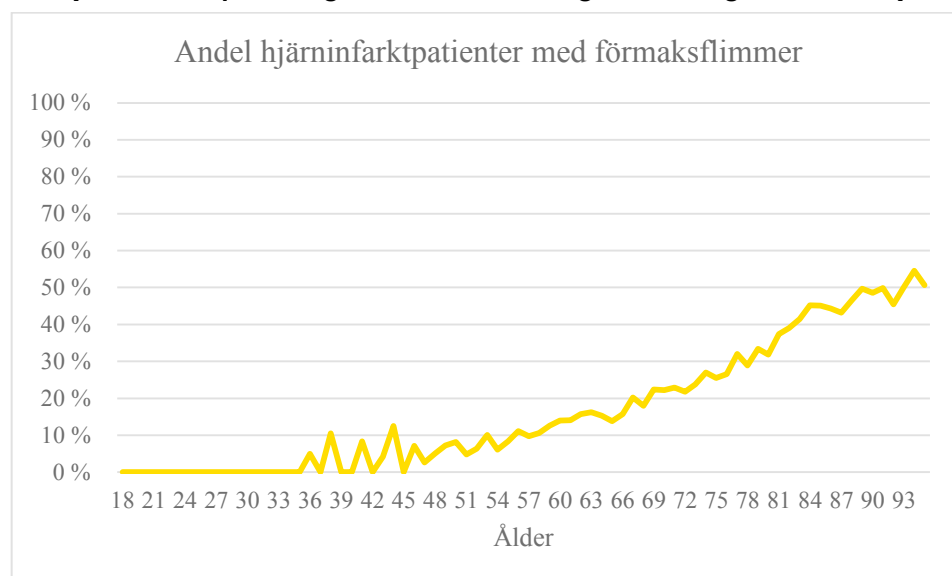
Det nationella kvalitetsregistret för strokesjukvård i Sverige, Riksstroke, startade år 1994 (22). Sedan 1998 deltar alla sjukhus som vårdar vuxna strokepatienter i akutskedet. Riksstroke registrerar endast vårdtillfällen för hjärninfarkt och hjärnblödning, det vill säga inte insjuknande eller dödsfall till följd av stroke utanför sjukhus eller blödning i skallen utanför hjärnan. Varje år registreras cirka 25 000 vårdtillfällen för stroke (hjärninfarkt och hjärnblödning). Täckningsgraden, som beskriver den andel av samtliga vårdtillfällen på sjukhus för akut stroke som registreras i Riksstroke, uppskattas till drygt 90 procent (22). Beräkningar av täckningsgrad baseras på antalet förstagångsinsjuknanden som är registrerade i Riksstroke i förhållande till antal förstagångsinsjuknanden i akut stroke i patientregistret.

National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) är ett systematiskt utvärderingsverktyg som omfattar de viktigaste neurologiska bortfallen vid stroke. Skalan är etablerad standard i den kliniska bedömningen inför trombolysbehandling och ger en god allmän uppfattning om varje strokepatient utöver att vara ett värdefullt prognostiskt instrument (23). I Riksstroke registreras NIHSS sedan år 2007 men fortfarande finns ett påtagligt bortfall av registrerade uppgifter.

Hjärninfarkt, förmaksflimmer och peroral antikoagulantia

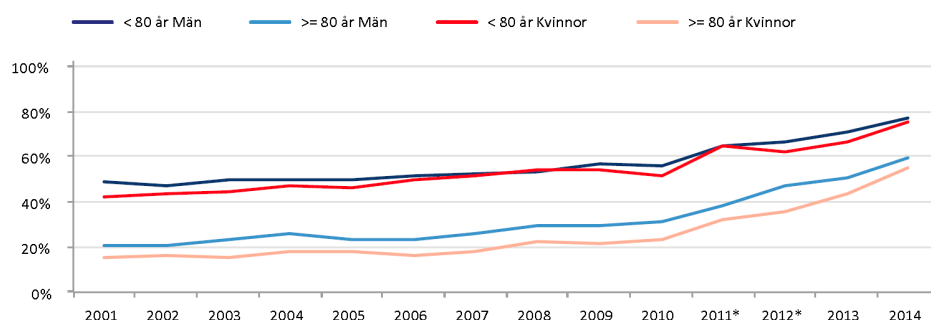
Andelen patienter med hjärninfarkt som också har ett förmaksflimmer ökar med åldern, vid 80 års ålder och över har ett förmaksflimmer registrerats hos nästan hälften (Figur 2). År 2014 hade 28 procent av männen och 32 procent av kvinnorna, totalt 30 procent, som vårdades för en hjärninfarkt ett förmaksflimmer som antingen var känt sedan tidigare eller som upptäcktes vid vårdtillfället (22).

Figur 2. Andel patienter med hjärninfarkt som också har ett förmaksflimmer (Riksstroke, personlig kommunikation Signild Åsberg, 2016-03-30).



Bland patienter med hjärninfarkt och förmaksflimmer har andelen behandlade med perorala antikoagulantia ökat kraftigt de senaste åren. År 2014 var andelen 77 procent bland män och 75 procent bland kvinnor i åldrar upp till 80 år. Över 80 år var motsvarande andelar 59 procent för män och 55 procent för kvinnor (Figur 3) (22). Den lägre andelen bland kvinnor än bland män kan åtminstone delvis förklaras med att betydligt fler kvinnliga strokepatienter är i mycket höga åldrar, där riskerna med behandlingen anses vara särskilt hög. Å andra sidan är hjärninfarktrisen vid förmaksflimmer, vid en och samma ålder, cirka 30 procent högre bland kvinnor än bland män (24). I Svenska data har man också visat att hjärninfarktrisen är större för kvinnor än hos män, 6,2 mot 4,2 procent per år och den relativa risken var 1,47 (95 % KI 1,40; 1,54) (25).

Figur 3. Andelen patienter med hjärninfarkt och förmaksflimmer som behandlats med antikoagulantia. Riksstrokes årsrapport för år 2014 (22).



* Frågans formulering ändrades 2011 och 2012 vilket möjligen kan ha påverkat jämförelsen över tid.

Bedömning av orsaken till hjärninfarkt är angelägen för att kunna starta rätt behandling för att förebygga en ny hjärninfarkt. Hjärninfarkt på basen av små- eller storkärlssjukdom ska behandlas med trombocythämmare och hjärninfarkt vid förmaksflimmer med antikoagulantia. Det är dock svårt att bevisa att ett diagnostiserat förmaksflimmer är orsaken till en aktuell hjärninfarkt. Hjärninfarkter hos patienter med förmaksflimmer är större än de som uppkommer hos patienter utan flimmer (26, 27). Förmaksflimmer är heller inte ovanligt vid TIA och förekom hos 20 procent av alla patienter med TIA (n=7 981) registrerade i Riksstroke år 2014 (22). Istället rör det sig ofta om en sammanvägd bedömning av till exempel infarkter inom flera kärlträd och frånvaro av andra riskfaktorer eller kärlsjukdom (åderförkalkning i små eller stora kärl). Den kliniska handläggningen styrs också av kunskapen att förmaksflimmer hos den enskilde personen ökar risken för hjärninfarkt mer än vad till exempel högt blodtryck eller diabetes gör.

Intracerebrala blödningar under antikoagulantibehandling

Med den ökade användningen av perorala antikoagulantia, bland annat för att förebygga hjärninfarkt vid förmaksflimmer, ökar också risken för blödningsskomplikationer. I Riksstroke registreras hjärnblödningar, den allvarligaste formen av blödningsskomplikation. Under åren 2011 till 2015 noterades ingen tydlig förändring i antalet fall av hjärnblödning (cirka 2 900 per år). Däremot ses en förändring i vilken behandling patienten står på vid insjuknandet; andelen som behandlas med antikoagulantia ökade från 15 till 21 procent, samtidigt som andelen med trombocythämmare minskade från 31 till 23 procent. Andel patienter med hjärnblödning utan vare sig antikoagulantia eller trombocythämmare förändrades inte under denna period (cirka 57 procent). (Riksstroke, personlig kommunikation Signild Åsberg, 2017-02-06)

Hjärninfarkt gentemot hjärnblödning

Sjukdomsbördan av en hjärnblödning anses vara större än av en hjärninfarkt. Ofta använder man en omräkningsfaktor på 1,5 (28-31). Att tillskriva hjärnblödning en allvarlighetsfaktor på 1,5 jämfört med hjärninfarkt kan stödjas utifrån data från Riksstroke 2014 (22). Bland patienter under 75 år var NIHSS (median) 4 p vid hjärnblödning och 2 p vid hjärninfarkt och bland patienter 75 år och äldre var NIHSS (median) 6 p vid hjärnblödning och 4 p

vid hjärninfarkt (22). Siffrorna är dock osäkra då endast cirka 50 procent av patienterna med hjärninfarkt och cirka 35 procent av de med hjärnblödning hade registrerad NIHSS. Även dödligheten efter en hjärnblödning är högre än efter en hjärninfarkt. Från Sverige och Riksstroke rapporteras en överlevnad efter ett år på 87 procent efter hjärninfarkt och 71 procent efter hjärnblödning (32). Den högre dödligheten efter hjärnblödning avspeglar sig också i att andelen som avlider under vårdtillfället är betydligt högre vid hjärnblödning jämfört med hjärninfarkt (Tabell 4).

Tabell 4. Andel av patienter med hjärninfarkt respektive hjärnblödning som avlider under vårdtiden (Riksstroke, personlig kommunikation Signild Åsberg, 2016-03-30).

Ålder	Patienter med hjärninfarkt som har avlidit under vårdtillfället			Patienter med hjärnblödning som har avlidit under vårdtillfället		
	Andel, %	Antal	Totalt	Andel, %	Antal	Totalt
< 75	5	388	8 501	20,8	282	1 357
>= 75	13	1 554	11 918	35,0	565	1 613

I ARISTOTLE-studien avled 43 procent av patienterna inom den första månaden efter en hjärnblödning (33). Hos Taiwanesiska patienter rapporteras att dödligheten efter en förstagångs hjärninfarkt var 7 procent efter en månad och 21 procent efter tre år (34). I Israel fann man en dödlighet på 10 procent efter en månad och 31 procent tre år efter en förstagångs hjärninfarkt (35).

2. Tillståndets naturalförlopp ska vara känt

Tillståndets naturalförlopp, och framför allt utvecklingen från latent till symtomgivande sjukdom, ska vara beskrivet på gruppnivå. För tillstånd som inte är progressiva är det i stället konsekvenserna av tillståndet som ska vara kända. Tillståndet ska hos flertalet personer leda till allvarliga problem om ingen åtgärd sätts in.

Förmaksflimmer

En kortare episod av förmaksflimmer som registreras kan vara toppen på ett isberg med en underliggande förmaksflimmerbörda som inte är känd hos den enskilde patienten. Mycket av den information som vi har rörande förmaksflimmerutveckling och betydelsen av bördan av förmaksflimmer (tid med förmaksflimmer och hur ofta det förekommer) för hjärninfarkttrisen kommer från studier hos patienter med permanent pacemaker. Dessa patienter har ett skäl till att ha en pacemaker vilket också kan påverka risken för både förmaksflimmer och hjärninfarkt. Det är därmed oklart om resultaten från pacemakerstudierna kan översättas till patienter med förmaksflimmer utan pacemaker.

Den allmänna meningen är att förmaksflimmer börjar som korta paroxysmala episoder som med tiden gradvis blir längre och utvecklas till ett persisterande och slutligen till ett permanent förmaksflimmer (1, 36). Detta finns dock inte helt belagt i form av data som beskriver långtidförloppet i större patientgrupper. I en studie med långtidsregistrering av hjärtrytm med pacemaker fann man att en andel patienter med paroxysmala episoder utvecklade ett permanent förmaksflimmer. De flesta kvarstod dock med ett paroxysmalt förmaksflimmer men det fanns också de hos vilket ett persisterande förmaksflimmer återgick till att vara paroxysmalt (37).

Risken för att ett paroxysmalt förmaksflimmer ska starta förfaller variera över dygnet och verkar vara störst kvällstid och tidigt på morgonen (38, 39).

Hjärninfarkt vid förmaksflimmer

Risken att vid ett obehandlat förmaksflimmer få en hjärninfarkt ökar med åldern (7).

Personer med okända symtomlösa förmaksflimmer förefaller vara något friskare avseende riskfaktorer för hjärninfarkt än dem med ett känt förmaksflimmer. I STROKESTOP-studien var medelpoängen för CHA2DS2-VASc 3,9, 3,5 och 3,4 hos de med känt, nyupptäckt, och inget förmaksflimmer och medianvärdet för grupperna var 4, 3, och 3 (3). I AFFIRM-studien fann man att patienter med symtomlösa förmaksflimmer hade mindre annan hjärtsjuka än de med kända förmaksflimmer samt att de med symtomlösa förmaksflimmer hade haft cerebrovaskulära händelser i något större utsträckning (40).

I en översikt inkluderande 15 studier där patienter randomiserats till vitamin K-antagonister (VKA), trombocythämmare eller placebo beräknades den sammanvägda årliga risken för hjärninfarkt och andra hjärt-kärlhändelser i de olika grupperna. Denna risk var i spannet 70–75 år 7,5 procent i placebo-gruppen jämfört med 2,0 procent hos dem som fått VKA. I åldersgruppen 75–80 år var motsvarande årliga risker 7,5 och 2,5 procent. Den årliga förekomsten av hjärninfarkt och andra hjärt-kärlhändelser ökade från tillsammans cirka 7,5 procent per år hos personer under 65 år till cirka 16 procent per år hos dem över 90 år. Riskerna var lägre i de yngre åldersgrupperna men den relativa skillnaden mellan VKA och placebo var den samma i alla åldersgrupper (41). Variationen i risk i de olika studierna var stor och till exempel varierade den årliga risken för hjärninfarkt från 1 till 11 procent. Noteras bör att man i denna studie alltså inte bara såg till risken för en hjärninfarkt utan de framräknade riskerna innefattade också andra hjärt-kärlhändelser som hjärtinfarkt, proppar i andra delar av kroppen och död till följd av annan kärlsjukdom.

Risken för hjärninfarkt vid förmaksflimmer ökar gradvis med stigande CHA2DS2-VASc-poäng. Den årliga insjuknandefrekvensen ökar från 0 procent vid 0 poäng till 15 procent vid 9 poäng (1). Enbart en ålder på 75 år eller däröver ger 2 riskpoäng och den årliga risken för en hjärninfarkt är då 2,2 procent.

I en undersökning av drygt 180 000 personer med en medelålder på 75 år i Sverige fann man att den årliga förekomsten av hjärninfarkt utan anti-koagulantia var 3,2 procent i gruppen med CHA2DS2-VASc 3 och 4,8 procent om CHA2DS2-VASc var 4 (29). I hela gruppen oavsett CHA2DS2-VASc var incidensen av hjärninfarkt 6,2 procent hos kvinnor och 4,2 procent hos män (25). Den högre strokerisken för kvinnor har bekräftats i en nyligen publicerad översikt av ett 30-tal studier (42).

Asymtomatisk gentemot symtomatiskt förmaksflimmer

I en nyligen publicerad metaanalys av sex studier, två randomiserade kliniska studier och fyra observationsstudier, undersöktes skillnader mellan asymtomatiska och symtomatiska förmaksflimmer. Man fann att en större andel av män hade asymtomatiskt förmaksflimmer jämfört med kvinnor och att det inte var någon skillnad i ålder hos patienter med asymtomatiska och symtomatiska förmaksflimmer. Man fann ingen skillnad i övergripande dödlighet eller hjärt-kärldödlighet och man fann inte heller någon skillnad i risken för hjärninfarkt eller tromboembolism (43).

Förmaksflimmerbördans betydelse för risken för hjärninfarkt

Symtomlösa förmaksflimmer medför en risk för hjärninfarkt (44, 45) men det är oklart om risken är den samma som vid symtomgivande och kända förmaksflimmer.

Det är heller inte klarlagt om bördan av förmaksflimmer har betydelse för risken för hjärninfarkt.

Det finns studier där förmaksflimmerbördan har sammankopplats med risken för hjärninfarkt. Den kortaste tiden med förmaksflimmer som gav en

ökad hjärninfarktisk varierade dock kraftigt i dessa studier, från minuter till flera timmar (5, 46-50). I en sammanställning år 2014 av Zimetbaum och medarbetare (51) konstaterades att det vetenskapliga läget rörande förmaksflimmerbördans betydelse är oklart. En svårighet i denna bedömning är att man inte vet hur stor del av förmaksflimret som kunnat registreras. Detta kommer att bli lättare att bedöma med de kontinuerliga EKG-registreringar som kan göras med pacemaker, apparater som kontinuerligt mäter blodtryck samt mätare för kontinuerlig registrering av hjärtrytmen som kan läggas under huden.

Paroxysmalt respektive permanent förmaksflimmer och risken för hjärninfarkt

Risken att få en hjärninfarkt har i två nyliga studier baserade på randomiserade kliniska studier, rapporterats vara större hos dem med permanent förmaksflimmer jämfört med paroxysmala förmaksflimmer (52, 53). I en av studierna behandlades patienterna med antikoagulantia (52) och i den andra med acetylsalicylsyra (ASA) (53). CHA2DS2-VASc-risken var lika för de med paroxysmala respektive permanenta förmaksflimmer i den studie där man använt ASA (53). I den studien där antikoagulantia använts hade patienterna med permanent förmaksflimmer en högre strokerisk enligt CHA2DS2-VASc. I tidigare studier (54-56) har man inte kunna påvisa någon skillnad mellan de olika förmaksflimmerformerna men dessa har varit retrospektiva analyser och behandlingen av patienterna i de olika grupperna har inte varit likartad.

Tyst hjärninfarkt, förmaksflimmer och demens

Förmaksflimmer har kopplats till utveckling av demens särskilt hos dem som en gång haft en stroke. Sambandet är mindre tydligt för dem som inte haft en stroke (57). Tysta hjärninfarkter (som inte ger några symtom) kan vara en mekanism bakom detta. I en nyligen publicerad systematisk översikt fann man dock att det är oklart om det finns en koppling mellan förmaksflimmer och tyst hjärninfarkt (58).

Tidsmässig relation mellan paroxysmalt förmaksflimmer och hjärninfarkt

Den tidsmässiga kopplingen mellan förmaksflimmer och hjärninfarkt är oklar. I studier av patienter med pacemaker förefaller det inte finnas en direkt tidsmässig koppling mellan ett pågående förmaksflimmer och utvecklingen av en hjärninfarkt (59-61). Hos vissa patienter kommer en hjärninfarkt under pågående förmaksflimmer medan andra har flimmerepisoder som uppträder långt före hjärninfarkten som då inträffar vid normal hjärtrytm. Man har därför börjat diskutera i termer av att ett förmaksflimmer är en markör för risken att utveckla hjärninfarkt (46).

3. Tillståndet ska ha en symtomfri fas som går att upptäcka

Tillståndet ska ha ett diagnostiserbart latent eller symtomfritt stadium. Om det finns en symtomfri fas i vilken tillståndet går att åtgärda måste det finnas en möjlighet att diagnostisera det i denna fas. Vid progressiva sjukdomar med ett snabbt förlopp kan denna latent eller symtomfria fas vara relativt kort. Screeningen kan därför komma att göras för tidigt eller för sent vilket leder till mindre nytta av programmet. Om den symtomfria fasen däremot är längre finns en risk att screening leder till överdiagnostik och överbehandling av tillstånd som ändå aldrig skulle ha lett till för tidig död, svår skada eller funktionsnedsättning.

Förmaksflimmer kan vara symtomlöst och förekomma i korta episoder, paroxysmala, som därmed inte upptäckts. Det finns också personer med persisterande och permanenta förmaksflimmer som är symtomfria och som inte är kända av hälso- och sjukvården. Förmaksflimmer diagnostiseras med olika typer av EKG-registrering och man kan på så vis upptäcka förmaksflimmer som inte ger symtom eller är kända tidigare. Det är dock oklart om okända förmaksflimmer är mindre omfattande när det gäller längd och antal episoder, eller medför en lägre risk för hjärninfarkt, än de som är kända.

4. Det ska finnas en lämplig testmetod

Testmetoden ska ha en vetenskapligt bevisad förmåga att med stor precision (utifrån sensitivitet, specificitet samt positivt och negativt prediktivt värde) hitta eller utesluta det aktuella tillståndet. Testmetoden ska ha utvärderats i den aktuella populationen. Om det efter ett initialt positivt screeningtest behövs kompletterande tester för att säkerställa diagnos eller behovet av åtgärder, ska även dessa testmetoder vara klarlagda och utvärderade. I ett screeningprogram ska testresultatets gränsvärden för efterföljande åtgärder vara väldefinierade.

Tre studier, alla svenska, som validerar tum-EKG för att hitta förmaksflimmer har identifierats. Studierna är förhållandevis små och har olika undersökningsstrategier och olika definition på förmaksflimmer (Tabell 5).

EKG-registrering är grunden för diagnostik av förmaksflimmer. Registreringen kan vara kontinuerlig eller intermittent och kan göras på olika sätt, med 12-avlednings-EKG, med 24-timmars registrering med en bärbar registreringsutrustning, så kallat Holter-EKG, med olika typer av transtelefoniska registreringar och med olika typer av apparater som inplanteras i kroppen under en längre tid. Det senare kan vara en pacemaker men också en liten mätare och sändare som sticks in under huden för att kontinuerligt registrera hjärtrytmen. Den tid som registreras varierar med olika typer av registreringar, från några minuter med ett 12-avlednings-EKG till mycket långa tider med en pacemaker eller en annan inplanterbar mätare. Ju längre total tid som hjärtrytmen registreras desto större är sannolikheten att hitta ett förmaksflimmer (62). En sammanfattning av olika tekniker ges i studierna av Harris och medarbetare från 2012 (63) och Romero och medarbetare från 2013 (64). Andra metoder som prövats är till exempel registrering med permanenta blodtrycksmätare (65) och via smarta telefoner (66). Utvecklingen går mot mindre apparater med hudelektroder (67) och små mätare som tillfälligt sätts in under huden (64) och som registrerar hjärtrytmen kontinuerligt.

Att palpera puls är också ett sätt att få en misstanke om ett förmaksflimmer som sedan eventuellt kan bekräftas med en EKG-registrering. Både sensitivitet och specificitet är dock sämre för pulspalpation än för ett 12-avlednings-EKG (68).

Tum-EKG är ett sätt att registrera hjärtrytmen intermittent. Personerna som ska undersökas får en handhållen apparat där man sätter tummarna på varsin liten platta varvid hjärtrytmen registreras under 30 sekunder. Resultatet har hittills krävt ”manuell” bedömning.

I en studie undersöktes 100 patienter med förmaksflimmer, fladder eller sinusrytm med ett 12-avlednings-EKG och direkt efter detta, ett tum-EKG i 10 sekunder. Sensitiviteten för förmaksflimmer (10 sekunder utan p-vågor) för tum-EKG var 96 procent och specificiteten 92 procent. Hos fyra

patienter misstolkades ett fladder som sinusrytm (falskt negativa) och hos två misstolkades en sinusrytm som förmaksflimmer (falskt positiva) (15).

Tum-EKG med registrering 10 sekunder två gånger per dag i 30 dagar, samt vid en känsla av oregelbunden hjärtrytm, jämfördes med 24-timmars Holter-EKG hos 22 patienter med känt paroxysmalt förmaksflimmer. Förmaksflimmer (10 sekunder utan p-vågor) hittades hos 18 patienter (82 %) med tum-EKG och hos 7 (32 %) med Holter-EKG (69).

I ytterligare en studie undersöktes 108 patienter som remitterats för känsla av oregelbunden hjärtrytm, yrsel eller svimning. De undersöktes med både ett 24-timmars Holter-EKG och ett tum-EKG (30 sekunder två gånger per dag och vid känsla av oregelbunden hjärtrytm under 28 dagar). Båda undersökningarna genomfördes av 95 personer som hade en medelålder på 54,1 år. Förmaksflimmer definierades som oregelbunden hjärtrytm utan p-vågor under 30 sekunder eller mer. Holter-EKG fångade två patienter med förmaksflimmer medan tum-EKG hittade nio stycken (70).

Tabell 5. Valideringsstudier av tum-EKG och STROKESTOP.

Författare År Ref	Metod	Definition av förmaksflimmer	Utfall
Doliwa et al 2009 (15)	100 patienter med förmaksflimmer, fladder eller sinusrytm med ett 12-avlednings-EKG och direkt efter detta ett tum-EKG i 10 sekunder	Oregelbunden hjärtrytm utan p-vågor minst 10 sekunder	Sensitivitet 96 % Specificitet 92 % 2 av 49 (4 %) falskt positiva 4 av 51 (8 %) falskt negativa
Doliwa et al 2012 (69)	Tum-EKG 10 sekunder två gånger per dag i 30 dagar samt vid en känsla av oregelbunden hjärtrytm jämfört med ett 24 timmars Holter EKG hos 22 patienter med känt paroxysmalt förmaksflimmer paroxysmalt förmaksflimmer	Oregelbunden hjärtrytm utan p-vågor minst 10 sekunder	18 (82 %) med Tum-EKG och hos 7 (32 %) patienter med Holter-EKG
Hendriks et al 2014 (70)	108 patienter som remitterats för känsla av oregelbunden hjärtrytm, yrsel eller svimning. 24-timmars-Holter-EKG och ett tum-EKG (registrering 30 sekunder två gånger per dag och vid känsla av oregelbunden hjärtrytm under 28 dagar). 95 personer (medelålder 54,1 år) gjorde båda undersökningarna	Oregelbunden hjärtrytm utan p-vågor under 30 sekunder eller mer	Holter-EKG fångade två patienter med okänt förmaksflimmer medan tum-EKG hittade nio stycken
Svennberg et al 2015 (3)	RCT, STROKESTOP Tum-EKG 30 sekunder två gånger per dag under 14 dagar samt om personerna kände en oregelbunden hjärtrytm	Oregelbunden hjärtrytm utan p-vågor under 30 sekunder eller mer eller minst två episoder under 10-29 sekunder	

5. Det ska finnas åtgärder som ger bättre effekt i tidigt skede än vid klinisk upptäckt

Det måste finnas effektiva åtgärder vid det tillstånd som screeningen avser upptäcka. Dessutom ska effekten av åtgärden i tidig fas vara bättre än vid symtom för att screening ska vara aktuell. Även åtgärdens negativa effekter (biverkningar och komplikationer) ska beaktas. Åtgärder som utförs vid ett screeningupptäckt tillstånd kan i vissa fall ha färre negativa effekter än åtgärder som utförs efter klinisk upptäckt.

Förmaksflimmer behandlas vanligen inte om det inte är besvärande för patienten eller anses öka risken för hjärninfarkt. Skälen till att försöka återställa en sinusrytm är om patienten har besvärande symtom och/eller tecken på cirkulationspåverkan som kan hänföras till förmaksflimret. Även om det lyckas att återställa en normal sinusrytm så återgår hjärtrytmen ofta till ett förmaksflimmer relativt snart. Patienten ska fortsätta med anti-koagulantia vare sig man lyckas eller inte.

Medicinsk behandling av förmaksflimmer för att förebygga hjärninfarkt

Huvudskälet till medicinsk behandling vid förmaksflimmer är att förebygga en hjärninfarkt. För detta ges antikoagulantibehandling med warfarin, en vitamin K-antagonist med indirekt effekt i koagulationssystemet, eller så kallade direktverkande antikoagulantia (NOAK eller DOAK) med effekt på trombin eller faktor X i koagulationssystemet. Tidigare har det inte funnits några medel som motverkar effekten av NOAK och som kan stoppa den antikoagulerande verkan vid en blödning eller inför akut kirurgi medan man vid warfarinbehandling kan ge vitamin K. Det har nu kommit ett medel som motverkar effekten av trombinhämmaren dabigatran och medel med samma effekt är också på väg för faktor X-hämmarna. NOAK ges idag i allt större utsträckning och i Skåne består nu en tredjedel av all antikoagulantibehandling av NOAK. NOAK står också för det övervägande flertalet av nyinsatta behandlingar (personlig kommunikation Peter Svensson 2016-02-25). Patienter med NOAK-behandling behöver inte följas på samma sätt som de med warfarin.

I underlaget har fokus varit på svenska och relativt nya studier. De studier som identifierats baseras oftast på register och i enstaka fall randomiserade undersökningar. Studierna är stora och grundar sig på tio- till hundratusentals patienter. I studierna har olika åldersintervall använts och man använder inte samma riskgruppskategorisering för hjärninfarkt. Inte heller utfallen är enhetligt beskrivna. För blödningar används till exempel större blödning och allvarlig blödning som båda oftast innefattar hjärnblödning medan en del

studier har hjärnblödning (intracerebral) som utfall medan det i andra är intrakraniell blödning. Detta underlag fokuserar i huvudsak på patienter i åldersspannet 65–75 år och med hjärninfarktisk, CHA2DS2-VASc, 3 eller 4. Samtliga studier grundar sig på kliniskt upptäckta patienter och det är oklart om resultaten kan översättas till patienter med screeningupptäckta förmaksflimmer då några studier som beskriver detta inte har kunnat hittas.

Relativ risk för hjärninfarkt och blödning hos patienter med antikoagulantia-behandling (i huvudsak warfarin)

I en rapport från SBU (71) rörande perorala antikoagulantia och trombocyt-hämmare hos äldre, grundade man sin bedömning av värdet av antikoagulantia (i huvudsak vitamin K-antagonister (VKA)) för att förebygga hjärninfarkt vid förmaksflimmer på en metaanalys av 12 randomiserade studier där behandlingen jämförts med placebo (41). Analysen inkluderade sammanlagt 8 932 patienter med uppföljning av totalt 17 685 personår. Risken för hjärninfarkt ökade med stigande ålder (hazard rate (HR) per 10-års intervall 1,45 (95 % KI, 1,26; 1,66)). Samma sågs för allvarlig blödning (HR 1,61 (95 % KI, 1,47; 1,77)) och hjärt-kärlhändelser (HR 1,43 (95 % KI, 1,33; 1,53)). VKA minskade risken signifikant för hjärninfarkt jämfört med placebo (HR 0,36 (95 % KI, 0,29; 0,45)). VKA ökade risken för allvarlig blödning (systemisk eller hjärnblödning) (HR 1,56 (95 % KI, 1,03; 2,37)). Den relativa nyttan (effekt/allvarlig blödningskvot) av VKA jämfört med placebo i olika åldersintervall var konstant för alla utfallsmått. Risken för allvarlig blödning (systemisk eller intrakraniell) ökade med åldern. I placeboarmen var den cirka 1 procent per år under 65 års ålder till 2 procent per år över 90 års ålder. Motsvarande siffror för dem som behandlades med VKA var cirka 1,5 och 3 procent per år. Hjärt-kärlhändelser, hjärninfarkt, hjärtinfarkt, proppar till övriga delar av kroppen och hjärtkärldöd, ökade i placeboarmarna från tillsammans cirka 7,5 procent per år hos dem under 65 år till cirka 16 procent per år över 90 års ålder. För VKA-behandlade var motsvarande siffror cirka 3 och 7 procent per år vilket betyder en absolut nettovinst av VKA-behandling för dem under 65 år på cirka 4,5 procent per år och för dem över 90 år cirka 6 procent per år.

Risken för hjärninfarkt hos patienter med CHA2DS2-VASc 0 är närmast noll (72) och de ska inte ha förebyggande behandling då risken för komplikationer till behandlingen (negativ nytta-riskbalans (clinical net benefit) hjärninfarkt/hjärnblödning)) (29) är större än den förebyggande effekten för hjärninfarkt. För patienter med CHA2DS2-VASc 1 är risken för hjärninfarkt i samma nivå som risken för hjärnblödning (nytta riskbalans = 0) (29, 31, 73) och för dessa måste en individuell bedömning göras.

Absolut risk för hjärninfarkt och blödning

Det finns fyra nyligen publicerade studier som beskriver de absoluta riskerna för hjärninfarkt, intrakraniella blödningar och andra allvarliga blödningar. Tre av dessa studier är helt baserade på svenska data (29, 74, 75) medan den fjärde har en andel skandinaviska patienter (76).

Friberg och medarbetare (29) utgick från patientregistret och läkemedelsregistret och studerade 182 678 personer (260 000 personår) med känt förmaksflimmer. Medelåldern var 76 år. Förutom riskerna för olika tillstånd beräknade man också nytta riskbalans för hjärninfarkt gentemot intrakraniell blödning.

Sjögren och medarbetare (74) studerade 77 423 patienter med warfarinbehandling från Auricula-registret. Totalt observerades 217 000 behandlingsår. Förmaksflimmer var behandlingsindikation hos 68 procent av patienterna.

Björck och medarbetare (75) utgick från drygt 40 000 warfarinbehandlade patienter med förmaksflimmer i Auricula-registret och denna studie överlappar till viss del den av Sjögren och medarbetare (74).

Oldgren och medarbetare (76) studerade risken för blödning i relation till CHADS2 hos 18 112 patienter med känt förmaksflimmer som randomiserats i RE-LY-studien. Man jämförde warfarin och NOAK (dabigatran 110 mg och 150 mg per dag).

I registerstudier finns en risk att det finns ett bortfall av patienter. Till exempel så förefaller förekomsten av förmaksflimmer öka med mellan 10 och 20 procent om man också kan få med data från de verksamheter som inte registrerar i patientregistret (se Avsnitt 1). Det förefaller också som att medelrisken enligt CHA2DS2-VASc också ökar något om alla kommer med (77). Man kan alltså i registerstudier från Sverige ha underskattat risken för hjärninfarkt något.

Den absoluta årliga risken för en hjärninfarkt hos patienter med förmaksflimmer utan antikoagulerande behandling har i en svensk studie beskrivits vara 3,2 procent för patienter med förmaksflimmer med CHA2DS2-VASc 3 och 4,8 procent om CHA2DS2-VASc är 4 (29) (Tabell 6 och 12).

Tabell 6. Absolut årlig risk för hjärninfarkt hos patienter med förmaksflimmer utan antikoagulantibehandling.

Effektmått	Studietyp, antal patienter	Årlig risk	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Årlig risk för hjärninfarkt utan anti-koagulantia	En registerstudie n=182 678 personer (260 000 personår)	CHA ₂ DS ₂ -VASc 3; 3,2 % CHA ₂ DS ₂ -VASc 4; 4,8 %	Endast en studie	Ojusterade data

Den absoluta årliga risken att få en hjärninfarkt hos patienter med förmaksflimmer och antikoagulantibehandling (i huvudsak warfarin) beskrivits vara mellan 1,4 och 3 procent (29, 74, 76) (Tabell 7 och 13). Studierna använder olika riskgruppsindelningar varför direkta jämförelser inte kan göras. Utfallet ligger dock i ett relativt smalt intervall.

Tabell 7. Absolut årlig risk för hjärninfarkt hos patienter med förmaksflimmer med antikoagulantibehandling.

Effektått	Studietyt, antal patienter	Årlig risk	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Årlig risk för hjärninfarkt	Två registerstudier n=260 101	CHA ₂ DS ₂ -VASc 3; 2 % CHA ₂ DS ₂ -VASc 4; 3 % 70-80 år 1,7 %	Begränsat	Olika riskgruppsindelning i studierna
	En RCT n=18 112	warfarin CHADS ₂ 2, 1,4 % CHADS ₂ 3-6, 2,7 %		
		dabigatran 110 mg CHADS ₂ 2, 1,45 % CHADS ₂ 3-6, 2,12 %		
	En metaanalys 55 789 personår	Stroke eller systemisk embolism, 1,66 %		

Den absoluta årliga risken för större blödning inklusive intrakraniell sådan är 2,1 till 3,3 procent för warfarin (74-76) och 3 procent (CHADS₂ 2) för dabigatran (76) (Tabell 8 och 14). Återigen är riskgruppsindelningen olika i studierna.

Tabell 8. Absolut årlig risk för större blödning inklusive intrakraniell hos patienter med förmaksflimmer med antikoagulantibehandling.

Effektått	Studietyt, antal patienter	Årlig risk	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Årlig risk för större blödning inklusive intrakraniell blödning	Två registerstudier n=121 872	2,1 % 70-80 år 2,04 % medelålder 72,5 år	Begränsat	Registerstudierna utgående från samma register (AuriculA) och delvis överlappande
	En RCT n=18 112	Warfarin CHADS ₂ 2, 3,3 % CHADS ₂ 3-6, 4,6 % Dabigatran 110 mg CHADS ₂ 2, 3,0 % CHADS ₂ 3-6, 3,8 %		

Den absoluta årliga risken för intrakraniell blödning vid behandling med antikoagulantia beskrivs från 0,39 till 0,69 procent (29, 74-76) (Tabell 9 och 15) hos 70–80-åringar och vid hjärninfarktrisknivåer (CHA₂DS₂-VASc) på 3 och 4. Studierna använder olika riskgruppsindelningar varför direkta jämförelser inte kan göras. Utfallet ligger dock i ett relativt smalt intervall.

Tabell 9. Absolut årlig risk för intrakraniell blödning hos patienter med förmaksflimmer med antikoagulantibehandling.

Effektått	Studietyt, antal patienter	Årlig risk	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Årlig risk för intrakraniell blödning	Tre registerstudier n= 308 550	Warfarin CHA ₂ DS ₂ -VASc 3, 0,6 % CHA ₂ DS ₂ -VASc 4, 0,8 % 70–80 år 0,39 % Medelålder 72,5 år 0,41 %	Begränsat	Två av registerstudierna utgående från samma register (Auricula) och delvis överlappande
	En RCT n=18 112	Warfarin CHADS ₂ 2, 0,69 % CHADS ₂ 3-6, 1,07 % Dabigatran 110 mg CHADS ₂ 2, 0,22 % CHADS ₂ 3-6, 0,26 % Dabigatran 150 mg CHADS ₂ 2, 0,26 % CHADS ₂ 3-6, 0,52 %		

Tre nyligen publicerade systematiska översikter med metaanalyser som jämför NOAK med warfarin har identifierats (Tabell 10 och 16). I två av studierna var behandlingsindikationerna blandade (78-80) medan den tredje enbart utgick från studier av patienterna med förmaksflimmer (78-80). NOAK har i två av de systematiska översikterna visats ha en något lägre risk för hjärninfarkt jämfört med warfarin (78, 79) medan man inte fann någon skillnad i en den tredje studien (80). I alla tre metaanalyserna fann man en lägre risk för intrakraniell blödning för NOAK jämfört med warfarin (78-80). Riskerna för större blödning och mag-tarmblödning beskrivs som lika för NOAK och warfarin (78-80). Metaanalyserna grundar sig på studier som i huvudsak inte innehåller svenska patienter. Tid i terapeutiskt intervall (TTR) är ofta lägre i studier utanför Sverige, till exempel 66 procent i ARISTOTLE-studien ((81) för sammanfattning se Björck och medarbetare (75)), medan man i de stora svenska registerstudierna från Auricula har en TTR på mellan 68 (75) och 75 procent (74). Blödningsfrekvensen förefaller vara lägre i de svenska studierna jämfört med de warfarinbehandlade grupperna i de randomiserade internationella studierna som jämför warfarin och NOAK (75). Det är visat att patienter som har en TTR på mer än 70 procent har färre komplikationer än de som inte når upp till detta (75). Sammantaget, kan detta tala för att warfarinbehandlade svenska patienter med högre TTR har lägre komplikationsfrekvens och att skillnaden gentemot NOAK-behandling därmed blir mindre.

Det finns ingen svensk randomiserad studie där warfarin och NOAK jämförs. I en registerstudie från tre svenska sjukhus i Auricula-registret jämfördes patienter som NOAK-behandlats åren 2009 till 2011, med warfarinbehandlade patienter från samma sjukhus men från år 2008 (82). Man såg ingen

statistiskt säkerställd skillnad i blödningskomplikationer. Studieupplägget gör dock att de slutsatser som kan dras av denna studie är mycket begränsade.

Tabell 10. NOAK jämfört med VKA.

Effektått	Studietyt, antal patienter	Relativ risk NOAK mot VKA	Vetenskapligt underlag	Kommentar
NOAK mot VKA	Två metaanalyser blandade indikationer n=952 623	Samma eller något lägre risk för hjärninfarkt Lägre risk för intrakraniell blödning Ingen skillnad i risk för större blödning eller magtarmblödning	Begränsat	Två metaanalyser med blandade indikationer för antikoagulantia-behandling Bara en metaanalys med förmaksflimmer som enda indikation
	En metaanalys enbart förmaksflimmer n=71 683	Stroke eller systemisk embolism 0,81 (95% KI 0,73; 0,91) Hjärnblödning 0,49, (95% KI 0,38; 0,64) Total dödlighet 0,90 (95% KI 0,85; 0,95) Magtarmblödning 1,25 (95% KI 1,01; 1,55)		

KI=konfidensintervall

Trombocythämmare för att förebygga hjärninfarkt hos patienter med förmaksflimmer

Enligt Socialstyrelsens riktlinjer för hjärtsjukvård ska trombocythämmare inte längre användas som förebyggande behandling för hjärninfarkt vid förmaksflimmer (4).

6. Screeningprogrammet ska minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning som är förknippat med tillståndet

Screeningprogrammets effekt ska ha utvärderats i väl genomförda randomiserade populationsbaserade studier. Programmet ska ha visat effekt på dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning i tillståndet i befolkningen. Vissa screeningprogram kan av praktiska eller etiska skäl inte utvärderas i randomiserade studier. För dessa kan dokumentation från flera, oberoende, vetenskapliga studier av förloppen med och utan screening vara ett alternativ.

Något nationellt screeningprogram finns ännu inte definierat. I STROKESTOP-studien gjordes en engångsscreening vid 75-76 års ålder på män och kvinnor. Detta innebär att alla som hittas med ett förmaksflimmer definitionsmässigt har en CHA2DS2-VASc-risk på 2 eller mer då enbart en ålder på 75 år ger 2 poäng. I Socialstyrelsens riktlinjer för hjärtsjukvård anges att en CHA2DS2-VASc-risk på 2 eller mer ska föranleda anti-koagulantibehandling för att förebygga hjärninfarkt hos patienter med förmaksflimmer om det inte finns kontraindikationer för sådan behandling (4). Om man i stället skulle screena vid 65 års ålder så skulle en andel av de män med tidigare icke kända förmaksflimmer som hittas, inte bli föremål för behandling eftersom de inte har en CHA2DS2-VASc-risk på 2. Kvinnor har dock en CHA2DS2-VASc-risk på 2 redan vid 65 års ålder (1 för kvinnligt kön + 1 vid 65 års ålder).

År 2015 fanns i Sverige 36 691 män och 39 688 kvinnor som var 75 år (83).

Ingen studie som studerar screening för förmaksflimmer med stroke som utfall har identifierats.

Två randomiserade studier där screening för förmaksflimmer jämförts med en oscreenad kontrollgrupp med förmaksflimmer som utfall har identifierats.

SAFE-studien (Screening for Atrial Fibrillation in the Elderly) (84), gjord i England från 2001 till 2003, är en studie där 50 allmänläkarmottagningar (GP-practices) ingick. I studien randomiserades patienterna vid 25 praktiker (kluster) till screening för förmaksflimmer och vid 25 till att vara kontroller. Patienterna vid screeningpraktikerna fick antingen en inbjudan att komma och ta ett EKG (systematisk screening) eller att få sin puls undersökt vid besök på mottagningen av annat skäl (opportunistisk screening). Man fann en högre incidens av nya förmaksflimmer vid de mottagningar som screenade jämfört med kontrollpraktikerna, 1,63 mot 1,04 procent per år (incidensskillnad 0,59 procent (95 % KI 0,20; 0,98)). Det var dock ingen skillnad mellan de som screenades systematiskt eller opportunistiskt (1,62 mot 1,64 procent, incidensskillnad 0,02 procent (95 % KI, -0,5; 0,5)). Någon rapport som

beskriver effekt på strokeförekomst i denna studie har inte identifierats. I en uppföljande studie från år 2014 anges att det inte var någon skillnad i bedömningen av hjärninfarkttrisen, enligt CHADS₂, mellan de som upptäckts i systematisk respektive opportunistisk screening (85).

I den svenska STROKESTOP-studien (3) randomiserades år 2011 totalt 28 768 personer 75–76 år gamla, till antingen screening för förmaksflimmer eller till att inte screenas. Personerna i screeninggruppen undersöktes med tum-EKG 30 sekunder två gånger om dagen eller vid känsla av rubbning i hjärtrytmen under fjorton dagar. Förmaksflimmer definierades som en episod på 30 sekunder eller två eller flera episoder på 10–29 sekunder. Tum-EKG användes både som screeningtest och som diagnostiskt test.

De 14 381 personer som randomiserats till att vara kontroller tas vid behov hand om i den ordinarie hälso- och sjukvården.

Av de 14 387 personer som randomiserats till screening hade 1 061 avlidit innan de kunde kallas till screening. Av de 13 331 personer som kunde kallas deltog 7 173 (54 %). Man fann totalt 884 personer (12,3 %) med förmaksflimmer och av dessa var 218 (3 %) inte tidigare kända. Av de 218 patienterna med nyupptäckt förmaksflimmer fick 12 (5,5 %) diagnosen på basen av 2 eller fler registreringar på 10-29 sekunder och 40 (18 %) hade en registrering med 30 sekunder eller mer. Resterande 166 patienter hade 2 eller flera registreringar med förmaksflimmer på 30 sekunder eller mer (i medeltal 4,5 (95 % KI, 3,4; 5,6)). De med ett nyupptäckt förmaksflimmer erbjöds behandling med antingen warfarin eller NOAK och 93 procent accepterade att börja behandlingen. Uppdelat på män och kvinnor hade 3,6 respektive 2,6 procent ett förmaksflimmer som tidigare inte var känt medan det totalt i studien var 16,0 procent män och 9,2 procent kvinnor som hade ett förmaksflimmer (Tabell 1). Medianvärde för CHA₂DS₂-VASc-risk hos dem med kända förmaksflimmer var 4, hos dem med nyupptäckta förmaksflimmer 3 och hos dem utan förmaksflimmer 3.

Kontrollgruppen är ännu inte analyserad och det går därmed inte att jämföra förekomsten av förmaksflimmer i de båda grupperna. Likaså har man ännu inte analyserat effekten på stroke.

Bland de 7 173 personer som undersöktes i STROKESTOP-studien fann man också 149 patienter (2 %) som hade ett känt förmaksflimmer men som inte var behandlade med antikoagulantia (3). Nästan hälften (47 %) av dessa accepterade att starta förebyggande behandling (3).

Morgan och Mant (86), rapporterade från en engelsk studie i vilken man randomiserade 3 001 personer ur befolkningen som antingen bjöds in till en sjuksköterskeledd pulskontroll (systematisk screening) eller pulskontroll när man av andra skäl kom till mottagningen (opportunistisk screening). Man fann fler personer med förmaksflimmer i den systematiskt inbjudna gruppen (4,5 %) jämfört med den grupp som undersökts opportunistiskt (1,3 %). Det fanns ingen grupp utan intervention och man har inte rapporterat några data rörande strokeförekomst.

7. Testmetoden och fortsatt utredning ska accepteras av avsedd population

Screeningprogrammets testmetod och eventuella fortsatta utredning ska vara av en art som majoriteten av den avsedda populationen accepterar. Detta innebär dels en rimlig tidsåtgång, dels att testet och den eventuella vidare utredningens fysiska och psykiska påverkan är rimlig. Vanligen kan individernas acceptans av test och utredning bland annat bedömas utifrån deltagande och erfarenheter från de studier som ligger till grund för screeningprogrammet.

I STROKESTOP-studien gjordes tum-EKG minst 2 gånger per dag under en tvåveckorsperiod vilket kan vara svårt att genomföra till fullo. Minst 28 registreringar skulle därmed göras och man fann att < 1 procent av personerna gjorde 15 registreringar eller färre. I STROKESTOP-studien accepterade 54 procent av de inbjudna undersökning med tum-EKG efter en (Halland) eller två (Stockholm) påminnelser (3). Man fann att deltagandet var mindre i geografiska områden med större andel invandrare liksom i områden med hög strokeförekomst (87).

I en svensk studie tillfrågades 989 personer med en medelålder på 70 år som av annat skäl besökte allmänläkare, om de vill genomföra en screening för förmaksflimmer med tum-EKG under en 30-dagarsperiod. Totalt genomförde 928 undersökningen (14).

I en studie i Halland bjöds 1 330 personer 75–76 år gamla in till screening, först med ett vanligt EKG följt av ett tum-EKG om den första undersökningen var normal. Totalt kom 848 personer (64 %) till EKG-undersökningen och 403 av de 419 med normalt EKG genomförde ett uppföljande tum-EKG (88).

I en studie av Bury och medarbetare kallades 1 003 patienter utan känt förmaksflimmer till undersökning till flera allmänläkarmottagningar i England. Av dessa kom 639 patienter (64 %) och 566 (56 %) accepterade att undersökas 2 minuter med ett 3-avlednings-EKG (89).

I studien från England av Morgan och Mant kom 73 procent (1 099/1 499) efter inbjudan till en enstaka pulskontroll hos en sjuksköterska (86).

Sanmartin och medarbetare (17) från Pontevedra i Spanien skickade vid en ”Pulse week” ut 8 869 inbjudningsbrev till slumpvis utvalda personer 65 år eller äldre. Totalt kom 1 532 personer (877 kvinnor) till pulspalpation.

8. Åtgärder vid tillståndet ska vara klarlagda och accepteras av avsedd population

Det ska finnas allmänt accepterade riktlinjer för hur tillståndet ska åtgärdas när det upptäcks av screeningprogrammet. Åtgärderna måste accepteras av de allra flesta individer som har tillståndet, oavsett om den enskilda individen har symtom eller inte. Om en stor andel av individerna inte genomgår de rekommenderade åtgärderna förrän de får symtom, finns det få fördelar med att diagnostisera tillståndet i ett tidigt skede.

Patienter med förmaksflimmer och en CHA₂DS₂-VASc-risk på 2 och däröver, rekommenderas behandling med antikoagulantia för att förebygga hjärninfarkt (4). För dem med CHA₂DS₂-VASc-risk på 1 ska en individuell bedömning göras (4). Behandling, elektrokonvertering eller kateterablation, för att återställa hjärtrytmen till normal, eller för att reglera frekvensen på förmaksflimret ges vanligen bara om patienten har besvärande symtom av sitt förmaksflimmer. Man kan i vissa fall också mekaniskt blockera det högra hjärtförmaket för att förhindra att proppar släpper därifrån.

Det har inte gått att identifiera några studier om hur stor andel av patienter med förmaksflimmer som upptäckts med screening, som fortsätter behandling med antikoagulantia under längre tid.

I STROKESTOP-studien accepterade 93 procent av patienterna med ett nyupptäckt förmaksflimmer och 47 procent av dem med känt förmaksflimmer och som inte hade någon antikoagulantibehandling att påbörja antikoagulantibehandling (3).

Följsamhet till antikoagulantia-behandling vid förmaksflimmer

Skeppholm och medarbetare (90) redovisar en registerstudie baserad på patientregistret, läkemedelsregistret och Auricula-registret i Sverige omfattande drygt 163 000 patienter med förmaksflimmer och med en medelföljningstid på 3,9 år. Nästan hälften av patienterna hade enligt läkemedelsregistret inte tillräckligt med warfarin för att täcka 80 procent av behandlingstiden. Vidare avslutades behandlingen hos mellan 16 och 21 procent inom det första året.

I RE-LY-studien hade 21 och 17 procent av patienterna avslutat sin behandling med dabigatran respektive warfarin efter 2 år (91).

I ARISTOTLE-studien hade 22 procent av patienterna slutat sin apixaban-behandling efter en mediantid på 1,8 år. Lika stor andel hade avslutat behandling i den grupp som randomiserats till behandling med warfarin (81).

I ROCKET-studien hade 24 och 22 procent av patienterna avslutat behandling med rivaroxaban respektive warfarin efter en medianuppföljningstid på 1,9 år (92).

Shore och medarbetare (93) undersökte 5 376 patienter inom Veterans Administration i USA som ordinerats dabigatran (NOAK) på grund av förmaksflimmer. Följsamhet till behandlingen definierades som att andelen dagar med medicinerings skulle vara 80 procent eller mer. I den grupp som hade en uppföljning på 180 dagar eller mer uppfyllde 71 procent av patienterna detta kriterium.

I en studie från en koagulationsklinik i Ottawa, Kanada, undersöktes 487 patienter som ordinerats antikoagulantia (74 % VKA och 26 % NOAK) på grund av förmaksflimmer (18 %) och venösa trombosor (72 %). Den självrapporterade följsamheten var 56 respektive 57 procent för VKA och NOAK (94).

Tidigare har man bedömt att patienter med kliniskt upptäckta förmaksflimmer underbehandlats (7). I Socialstyrelsens riktlinjer från 2015 har man satt upp en målnivå om att 80 procent av dem med förmaksflimmer ska behandlas med antikoagulantia. Man ser nu att det närmar sig denna målnivå med drygt 68 procent av förmaksflimmerpatienter som fått antikoagulantia-behandling under perioden 2012–2014 (95).

Orsakerna till att behandlingen avslutas kan ligga både hos patienten och hos den behandlande läkaren. I en tvärsnittsstudie av 2 274 svenska patienter med förmaksflimmer hade 52 procent inte antikoagulantia-behandling. Av dessa hade 19 procent ingen indikation för sådan behandling, de hade aktivt avstått eller så hade de haft andra biverkningar än blödning. Hos 38 procent av de obehandlade var skälet till att inte behandla, att det fanns riskfaktorer för blödning. Ett dokumenterat skäl till att avstå antikoagulantia-behandling fanns hos 75 procent (96). I en liknande studie av 1 616 patienter med dokumenterat förmaksflimmer så hade 36 procent ingen antikoagulantia-behandling (8). Skälen till detta var dåligt allmäntillstånd hos 26 procent, blödningshistorik hos 14 procent och en bedömning att patienten inte skulle kunna klara av att följa en ordination hos 12 procent. Hos 9 procent fanns ingen förklaring. I STROKESTOP-studien hade 149 av 666 patienter (22 %) med tidigare känt förmaksflimmer ingen antikoagulantia-behandling (3).

Följsamhet till antikoagulantia-behandling efter hjärninfarkt

I en annan svensk registerstudie av patienter med förmaksflimmer som haft en hjärninfarkt eller TIA registrerade i patientregistret, och som sedan matchats med Auricula fortsatte 78, 69 och 47 procent sin antikoagulantia-behandling efter 1, 2 respektive 5 år (97).

Andelen hjärninfarktpatienter med förmaksflimmer i åldern 18–79 år som behandlades med peroral antikoagulantia 12–18 månader efter utskrivning åren 2012–2013 var 80 procent (98). Detta baseras på data från patientregistret, läkemedelsregistret och dödsorsaksregistret och gäller patienter som vårdats på sjukhus med hjärninfarkt (ICD-10 kod: I63) som huvuddiagnos och förmaksflimmer (ICD-10 kod: I48) som bidiagnos (98).

9. Hälsovinsterna ska överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet

Screening har både positiva och negativa effekter. Dessa effekter ska belysas så att balansen mellan nytta och skada kan bedömas för varje enskilt screeningprogram. Ur ett etiskt perspektiv är denna balans central – de positiva effekterna måste överväga de negativa för att ett screeningprogram ska kunna rekommenderas.

Några studier av screening för förmaksflimmer där balansen mellan hälsovinst och hälsoförlust har kunnat bedömas, har inte kunnat identifieras.

I de studier som utvärderat patienter med kända förmaksflimmer överväger de ”sparade” händelserna av hjärninfarkt, som man uppnår med en förebyggande antikoagulantibehandling, risken att få en hjärnblödning av samma behandling. I STROKESTOP-studien hade de med tidigare okända förmaksflimmer en hjärninfarkttriskkategori (CHA2DS2-VASc) på i medeltal 3,5 och med en median på 3. I gruppen med CHA2DS2-VASc-risk på 3 beräknas att man hos personer i samma åldersgrupp som de i STROKESTOP-studien, kan spara mellan 1,19 och 2,26 händelser per 100 personår (Tabell 11). I en studie med CHA2DS2-VASc 4 sparades 4 händelser per 100 personår (Tabell 11).

I absoluta tal minskar risken för en hjärninfarkt med cirka 3 procent per år med warfarinbehandling, medan risken för en hjärnblödning är cirka 0,4 till 0,6 procent (se avsnitt 5, Tabell 9).

Till detta kommer också en risk för mag-tarm- och andra allvarliga blödningar i samband med antikoagulantibehandling. Den absoluta risken för mag-tarmblödning vid warfarinbehandling har beräknats till 0,7 procent per år i åldersgruppen 70–80 år (74).

Risken för allvarliga komplikationer vid antikoagulantibehandling är förhållandevis stor och det är framför allt allvarliga blödningar som måste ställas mot risken att få hjärninfarkt kopplat till ett obehandlat förmaksflimmer.

Flera författare har definierat ett nytta-riskbalansen (frekvensen hjärninfarkter/frekvensen hjärnblödningar) av minskad risk för hjärninfarkt gentemot en ökad risk för hjärnblödning till följd av behandling med antikoagulantia. Den formel man använt är följande:

Nytta riskbalans (net clinical benefit) = (frekvens hjärninfarkt utan antikoagulantia – frekvens hjärninfarkt med antikoagulantia) – 1,5 x (hjärnblödning med antikoagulantia – hjärnblödning utan antikoagulantia).

För att kompensera för en större sjukdomsburda av en hjärnblödning jämfört med en hjärninfarkt har man räknat upp denna med en faktor på 1,5 (se också Avsnitt 2).

I en svensk registerstudie (29) med drygt 182 000 patienter i en medelålder på 75 år beräknades nytta riskbalansen för att förebygga hjärninfarkt mot

riskerna för en hjärnblödning (årlig händelsefrekvens) till +2,6 händelser per 100 personår i gruppen med CHA2DS2-VASc-risk på 3 och +4 händelser per 100 personår i gruppen med CHA2DS2-VASc-risk på 4. När man justerat för hjärnblödning med en vikt på 1,5 (se Avsnitt 1) blev nytta-riskbalansen vid en CHA2DS2-VASc-risk på 3 och 4 +1,1, respektive +1,4 händelser per 100 personår (Tabell 10 och 16). Dessa CHA2DS2-VASc-risker motsvarar de som patienterna med ökänt förmaksflimmer i STROKESTOP-studien hade (CHA2DS2-VASc-risk median 3, medel 3,5) (3).

I en dansk registerstudie med drygt 132 000 personer i en medelålder på 73 år (73) var motsvarande nytta-riskbalansen i gruppen med CHA2DS2-VASc-risk på 3 +1,19 till +2,21 händelser per 100 personår beroende på blödningsrisk (Tabell 11 och 17).

I en kohortstudie från USA av drygt 13 000 patienter med en medelålder på 73 år (31) fann man att nytta riskbalansen var +0,97 händelser per 100 personår (Tabell 10 och 16).

Till detta kommer också en ökad risk för andra allvarliga blödningar, i huvudsak blödningar från mag-tarmkanalen. Den relativa risken för allvarlig blödning har beräknats till 1,56 (95 % KI, 1,03; 2,37) vid VKA-behandling (71). Den absoluta risken för en mag-tarmblödning vid warfarinbehandling har i två svenska studier, delvis grundade på samma underlag, beräknats till 0,67 procent (95 % KI, 0,60; 0,74) i en grupp med medelålder på 72,5 år (75) och 0,70 procent (95 % KI, 0,66; 0,73) per år i åldersgruppen 70–80 år (74). Detta kan jämföras med risken för en hjärnblödning som i samma studie var 0,39 procent per år. Den absoluta riskreduktionen för hjärninfarkt är cirka 3 procent (från cirka 4,5 till 1,5 % per år) (Se avsnitt 5).

Alla ovanstående studier är baserade på kliniskt upptäckta patienter med förmaksflimmer och warfarin är den dominerande antikoagulantibehandlingen i studierna. Gemensamt är att man i alla tre studierna inte finner någon signifikant positiv effekt hos yngre patienter med CHA2DS2-VASc eller CHADS2 0 eller 1.

I en randomiserad klinisk studie som jämförde rivaroxaban och warfarin jämfördes skillnaden i nytta-riskbalans för hjärninfarkt och hjärnblödning (99). Skillnaden i årlig incidens var -2,13 (95 % KI, 0,26; 3,99) det vill säga till förmån för rivaroxaban. När man sedan jämförde ett sammanslaget utfall inkluderande dödlighet, stroke, hjärninfarkt, andra större blödningar och proppar till andra delar av kroppen, var skillnaden inte signifikant (1,14, (95 % KI, -3,40; 1,12)).

Tabell 11. Nyttå-riskbalans av antikoagulantibehandling vid förmaksflimmer (hjärninfarkt/hjärnblödning).

Effektmått	Studietyp, antal patienter	Årlig nytta-risk	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Nyttå-riskbalans hjärninfarkt/hjärnblödning	Två registerstudier n=315 050	CHA ₂ DS ₂ -VASc 3; +1,1 - +2,6 % CHA ₂ DS ₂ -VASc 4; +1,4 %	Begränsat	Samtliga studier har justerat med en vikt på 1,5 för hjärninfarkt (avsnitt 1)
	En kohortstudie n=13 559	+ 0,97 %		

Några studier om hur screening för förmaksflimmer påverkar psykosociala funktioner eller livskvalitet har inte kunnat identifieras.

10. Screeningprogrammet ska vara godtagbart ur ett etiskt perspektiv

Screeningprogrammet ska även vara godtagbart ur ett etiskt perspektiv, oavsett om det bedöms ha hälsovinster som överväger de negativa effekterna, vara accepterat av befolkningen och ha en rimlig kostnadseffektivitet. Detta kräver en mer omfattande etisk analys som kan inkludera bedömningar av

- *hur eventuella negativa effekter, autonomi och integritet kan hanteras*
- *om programmet kan ha någon mer långsiktig inverkan på människovärde och jämlikhet*
- *om det finns berörda grupper vars värderingar och intressen gör att särskild hänsyn måste tas, även om programmet i stort är acceptabelt för befolkningen*
- *om programmet kan ses som uttryck för en rättvis fördelning av hälso- och sjukvårdens resurser i relation till andra handlingsalternativ*
- *om programmet förändrar ansvars- och rollfördelningen mellan hälso- och sjukvården och den enskilda individen och hur detta då hanteras*
- *om programmet har en gynnsam inverkan på fortsatt forskning inom fältet*
- *om det finns lagstiftning och andra riktlinjer som kan ge vägledning för etiska ställningstagande i relation till ovanstående punkter i den etiska analysen.*

Påverkan på hälsa, nytta mot risk

Några studier där screening för förmaksflimmer med åtföljande anti-koagulantibehandling har utvärderats avseende en skyddande effekt för stroke har inte hittats. Det går därmed inte att uttala sig om nyttan av ett screeningprogram.

Det är klarlagt att antikoagulantibehandling av patienter med ökad risk för hjärninfarkt och med ett känt förmaksflimmer minskar denna risk cirka två tredjedelar. Behandlingen medför i sig en ökad risk för allvarliga blödningar däribland hjärnblödning som ger samma typ av funktionella skador som en hjärninfarkt. En hjärnblödning anses kunna ge allvarligare skador än en hjärninfarkt. Hos personer med en ålder mellan 70 och 80 år och/eller med en CHA2DS2-VASc-risk för hjärninfarkt på 3 eller 4, minskar risken för en hjärninfarkt från i absoluta tal från cirka 4,5 till 1,5 fall per 100 personer och år medan risken för en hjärnblödning eller en annan allvarlig blödning ökar med 0,4 0,6 (Tabell 9) respektive 0,7 fall per 100 personer och år (74, 75).

År 2015 fanns det 76 400 personer som var 75 år i Sverige (83) och om man förutsätter att man finner okänt förmaksflimmer hos 3 procent (se avsnitt 1) av dem innebär det att man hittar 2 292 nya fall om alla låter sig screenas. Under förutsättning att den förebyggande effekten är lika för okända som kända förmaksflimmer och om man använder sig av den ojusterade nytta-riskbalansen (se avsnitt 9) för förhindrade hjärninfarkter gentemot behandlingsrelaterade hjärnblödningar som beräknats vid hjärninfarktrisk-

nivå CHA2DS2-VASc 3 och 4 (motsvarar de risknivåer som man fann i STROKESTOP-studien (3)) (29) så minskar man årliga antalet händelser med 60 (2 292 x 2,4 %) till 92 (2 292 x 4 %) stycken. I denna beräkning ingår de cirka nio fall (2 292 x 0,39 % (74)) av hjärnblödning som man kan anta uppstår till följd av antikoagulantibehandling som ges till dem som upptäckts ha ett förmaksflimmer i ett screeningprogram. Till detta kommer cirka 16 extra fall (2 292 x 0,7 % (74)) av allvarliga mag-tarmblödningar. Om man utgår från en nytta-riskbalans som justerats för skillnad i allvarlighetsgrad mellan hjärninfarkt och hjärnblödning reduceras antalet minskade händelser i beräkningen ovan.

Det finns en studie som utvärderat tum-EKG:s diagnostiska egenskaper i termer av sensitivitet och specificitet (15). Studien är gjord på totalt 100 patienter. Fyra procent av diagnoserna av förmaksflimmer var falskt positiva och 8 procent falskt negativa. Då det räcker med en registrerad episod med förmaksflimmer för att få en diagnos och då någon bekräftande undersökning inte görs riskerar personerna med en falskt positiv diagnos att få behandling med antikoagulantia i onödan med åtföljande risk för blödningskomplikationer. Uppskattningsvis rör det sig till exempel om ytterligare cirka en person per år (3 % okända flimmer och 0,4 0,6 % årlig risk) som får en hjärnblödning till följd av detta. De som är falskt negativa har i en screening med upprepade registreringar ändå en chans att få en korrekt diagnos.

Uppskattningarna ovan grundar sig på studier med warfarinbehandling.

De nya antikoagulantipreparaten (NOAK) har i de studier som identifierats medfört en mindre risk för hjärnblödning än vid behandling med warfarin, medan den övergripande risken för allvarliga blödningar (inkluderande hjärnblödning) inte är mindre för de nya preparaten. Det finns inga beräkningar av nytta-riskbalans för hjärninfarkt kontra hjärnblödning för de nya preparaten. Men om de resultat som visats i de randomiserade studier som gjorts med en halvering av risken för hjärnblödning, jämfört med warfarinbehandling (Tabell 10), kan omsättas i klinisk vardag, så kommer antalet behandlingsrelaterade hjärnblödningar att minska med 4–5 stycken, hälften av de nio fall av tillkommande hjärnblödningar som uppskattas ovan.

Övriga allvarliga blödningar, vanligen från mag-tarmkanalen, medför oftast sjukhusvård men ger sällan bestående men. De kan dock vara dödliga särskilt hos äldre sköra personer.

En hjärninfarkt är ett allvarligt tillstånd med risk för död eller bestående men och invaliditet av olika grad. En biverkan, hjärnblödning, till den förebyggande behandlingen har samma allvarliga risk för bestående men. Riskökningen för hjärnblödning är mindre än riskminskningen för hjärninfarkt som man kan uppnå med antikoagulantibehandling. För enskilda patienter går det inte att säga att den som riskerar att få en hjärninfarkt också är den som riskerar en hjärnblödning.

De men, förlamningar, talsvårigheter och så vidare, som kan bli bestående efter en stroke, oavsett typ, påverkar tillvaron negativt inte enbart för den drabbade utan också för vederbörandes omgivning. Stroke medför stora kostnader så väl i hälso- och sjukvården som i kommunal omsorg.

Andra sätt att förebygga hjärninfarkt till följd av förmaksflimmer kan vara att påverka riskfaktorer för förmaksflimmer som till exempel ett stort alko-

holintag. Detta skulle i bästa fall ge en marginell effekt då andra riskfaktorer som ålder och kön inte kan påverkas.

Som vid all screening kan bifynd upptäckas, i detta fall andra hjärtrytm-rubbningar än förmaksflimmer. Dessa patienter ska tas omhand på vanligt sätt inom den ordinarie hälso- och sjukvården.

Jämlikhet och rättvisa, autonomi, integritet, kostnadseffektivitet

I STOKESTOP-studien har man valt att screena alla vid en ålder av 75/76 år och detta har också varit utgångspunkten i detta vetenskapliga underlag. Ett skäl till valet av denna ålder är att alla då definitionsmässigt har en CHA2DS2-VASc-risk för hjärninfarkt på minst 2. Denna risknivå är också den som man i Socialstyrelsens riktlinjer anger som indikation för att ge antikoagulantibehandling för att förebygga hjärninfarkt. Kvinnor uppnår dock denna risknivå redan vid 65 års ålder men då är också förekomsten av flimmer cirka en tredjedel av vad den är vid 75 års ålder (Figur 1) vilket påverkar en hälsoekonomisk bedömning. Liksom för screening vid 75 års ålder finns det ingen studie, vare sig hos män eller kvinnor, som utvärderat om screening vid 65 års ålder påverkar risken för stroke.

Screening är frivillig och var och en kan efter information bestämma själv om man ska vara med eller inte, varför autonomi inte påverkas. På samma sätt som vid annan screening som vänder sig till den allmänna befolkningen väljer många att inte delta i screening för förmaksflimmer. Valet att inte delta i screeningprogram är ofta kopplat till socioekonomiska faktorer. För screening för förmaksflimmer med tum-EKG finns det data som visar att man i geografiska områden med stor andel invandrare har en sämre anslutning, även i områden med en hög strokeförekomst (87). En sådan skillnad kan också gälla insättande av relevant behandling. I en studie av patienter med förmaksflimmer och som haft en hjärninfarkt fann man att högre ålder, annat födelseland än Sverige samt låg utbildningsnivå och låg inkomst var kopplat till en mindre sannolikhet att få antikoagulantibehandling (100). Det är viktigt att information om screening ges så att alla kan göra ett informerat val om man ska delta eller inte. På samma sätt är det viktigt att behandling ges på lika villkor.

En särskild situation är patienter som haft en hjärninfarkt och som visar sig ha ett förmaksflimmer. För dessa är det angeläget att ge förebyggande behandling för att förhindra en upprepning av hjärninfarkt.

Påverkan på den enskilda personens integritet av själva screeningproceduren med tum-EKG torde vara av övergående karaktär. Under en begränsad tid ska man registrera sin puls morgon och kväll samt vid kännning av oregelbunden hjärtrytm. Ett fynd av ett förmaksflimmer medför sedan en medicinsk undersökning och provtagning varefter förebyggande behandling sätts in. I samband med detta ska information om effekter och bieffekter ges. När det gäller det senare kan oro skapas kring risken för blödning och särskilt hjärnblödning och det kan vara svårt att förhålla sig till den minskade risken för hjärninfarkt och den ökade risken för hjärnblödning.

Kostnadseffektiviteten bedöms i en särskild rapport från Tandvårds- och läkemedels-förmånsverket.

Resurser och organisation, professionella värderingar, särintressen

Det fanns år 2015 drygt 76 000 personer som var 75 år gamla (83). Att undersöka dessa med hjälp av tum-EKG skulle kräva en resurstilldelning i form av inköp av ett tillräckligt antal tum-EKG-apparater, patientinstruktion, distribution, och insamling av dessa samt bedömning av de registreringar som görs. Detta torde naturligtast ske inom ramen för primärvården men kanske också vid specialmottagningar. Om man genomför en registrering under 2 veckor så innebär det minst 28 registreringar per person. Om alla 76 000 personer i 75 års ålder skulle låta sig undersökas så blir det frågan om drygt 2 miljoner registreringar som ska bedömas. Screening för förmaksflimmer med tum-EKG för att förebygga hjärninfarkt skulle kräva ett resurstillskott framför allt till primärvården för att administrera programmet samt ett resurstillskott av tid till den verksamhet som ska bedöma av de registreringar som blir resultatet.

I SBU-rapporten om förekomst och behandling av förmaksflimmer så fann man att en relativt stor andel, totalt 58 procent, inte hade någon anti-coagulantibehandling och att det sannolikt var frågan om en underbehandling särskilt hos de äldre (7). Det kan finnas många skäl till detta och en vanlig orsak är att det finns faktorer, ofta en bedömd ökad blödningsrisk, som lägger hinder i vägen för behandling (96). Det kan också finnas ett visst mått av professionella värderingar i detta. I Socialstyrelsens riktlinjer för hjärtsjukvård har man nu satt upp ett mål på att 80 procent av personer med förmaksflimmer bör ha antikoagulantibehandling (4). Man ser att andelen har ökat under de senaste åren och det är idag cirka 68 procent som får sådan behandling (95).

Långsiktiga konsekvenser

Om de personer med okända förmaksflimmer som upptäcks i en screeningsituation har samma förutsättningar och risker som de kända förmaksflimmer som hittats i klinisk vardag, så kommer långsiktigt antalet hjärninfarkter att minska, medan antalet hjärnblödningar och andra allvarliga blödningar kommer att öka om man startar ett screeningprogram. Den ökade resurstilldelning som sannolikt kommer att behövas för ett fullskaligt screeningprogram kan inkräkta på andra åtgärder i hälso- och sjukvården.

Sammanfattning av de etiska frågorna

Den övergripande etiska frågan är att det inte finns data som utvärderar effekten av screening för förmaksflimmer på risken att få stroke.

Givet att man har samma effekt som i den kliniska vardagen måste man göra en avvägning av nyttan i form av färre hjärninfarkter och den onyttan med en ökad risk för hjärnblödning och andra allvarliga blödningar som följer med antikoagulantibehandling.

När det gäller jämlikhet och rättvisa torde det för ett screeningprogram för förmaksflimmer ha samma problematik när det gäller skillnader i deltagande

kopplat till socioekonomiska förhållanden som för andra screeningprogram. Behandling måste ske på lika villkor.

Ett eventuellt screeningprogram måste följas upp särskilt avseende balansen mellan en minskning av hjärninfarkter och en ökning av hjärnblödningar. Detta kan ske inom ramen för kvalitetsregistren Auricula och Riksstroke.

Ordförklaringar

ASA: acetylsalicylsyra

Auricula; nationellt kvalitetsregister för ”Atrialt flimmer och Antikoagulation” (<http://www.ucr.uu.se/auricula/index.php>)

Absolut risk: Sätt att ange en resultatskillnad mellan två grupper i en undersökning. Absolut riskminskning, ARR, innebär skillnaden mellan det högre och det lägre risktalet, Exempel: antalet händelser per 100 personer är 8 respektive 13, risktalen alltså 0,08 respektive 0,13. Riskskillnaden, den absoluta riskminskningen är 0,05 eller 5 procent.

CHA2DS2-VASc: skala för bedömning av risken att få en hjärninfarkt hos patienter med förmaksflimmer. För beskrivning av skalans ingående faktorer se Tabell 1, Avsnitt 1.

DOAK: direktverkande peroral antikoagulantia (det samma som NOAK)

Intrakraniell blödning: blödning i skallhålan, i eller utanför hjärnan.

Konfidensintervall: ett talintervall som med viss angiven sannolikhet innefattar det sanna värdet av t ex ett medeltal eller en oddskvot. Konfidensintervallet innehåller alla tänkbara värden som inte kan förkastas på grundval av föreliggande data. Vanligen anges övre och nedre gränsen för ett konfidensintervall som har 95 procents sannolikhet

NOAK: non-vitamin K-antagonist peroral antikoagulantia

Nytta-riskbalans: Net clinical benefit = (frekvens hjärninfarkt utan antikoagulantia – frekvens hjärninfarkt med antikoagulantia) – 1,5 x (hjärnblödning med antikoagulantia – hjärnblödning utan antikoagulantia).

Opportunistisk screening: icke systematisk testning hos individer utan symtom på tillståndet i fråga,

Prospektiv: Framåtblickande, studie som går framåt i tiden, det vill säga man börjar samla in data om varje deltagare vid den tidpunkt han eller hon tas in i undersökningen

Randomisering: Slumpmässig fördelning av deltagarna mellan grupperna i en undersökning. Randomiseringen är förutsättningen för att man med statistiska metoder ska kunna bedöma sannolikheten för att undersökningens resultat uppkommit genom slumpens verkan. Randomiseringen har dessutom förutsättningar att fördela okända störfaktorer (confounders) lika mellan grupperna samt göra grupperna önskvärt jämförbara i sin sammansättning; slumpen kan dock åstadkomma vissa skillnader.

Relativ risk: Risk ratio, RR, jämförelsetal som utgör kvoten mellan risktalen hos två undersökta grupper. Exempel: i en behandlingsstudie har risken att få hjärtinfarkt under uppföljningstiden visat sig vara 8/100 i grupp A och 5/100 i grupp B. Riskkvoten blir 1,60. (Riskkvoten är inte identisk med oddskvot, men de båda kvoterna skiljer sig inte mycket om riskerna är låga. I detta exempel är oddstalen 8/92 respektive 5/95; oddskvoten blir 1,65.)

Retrospektiv: undersökning som är ”tillbakablickande”, det vill säga utnyttjar data som är anskaffade, respektive händelser som inträffat, innan undersökningen startades.

Riksstroke: nationellt kvalitetsregister för strokesjukvård (<http://www.riksstroke.org>)

Screening: Systematisk undersökning av hela eller en definierad del av befolkningen (populationsbaserad) med avsikt att sälla fram dem som har en viss sjukdom eller tillstånd.

Sensitivitet: Känslighet, egenskap hos diagnosmetod: andelen av sjuka som metoden identifierar korrekt genom att utfalla positivt, det vill säga ge onormalt resultat ($a/a+c$ (se tabell nedan))

Specificitet: Träffsäkerhet, egenskap hos diagnosmetod: andelen av friska som metoden identifierar korrekt (genom att utfalla negativt, det vill säga ge normalt resultat) ($d/b+d$ (se tabell nedan))

	Positiv (sjukdom förekommer)	Negativ (sjukdom förekommer inte)	Summa
Testresultat positivt	sant positiv (a)	falskt positiv (b)	alla positiva testresultat (a + b)
Testresultat negativt	falskt negativ (c)	sant negativ (d)	alla negativa testresultat (c + d)
Summa	a + c	b + d	a + b + c + d

Stroke: hjärninfarkt eller hjärnblödning

VKA: vitamin K-antagonist

Kunskapsluckor

Minskar screening för förmaksflimmer risken att få en stroke?

Är antikoagulantibehandling lika effektiv att förebygga hjärninfarkt vid screeningupptäckta förmaksflimmer som vid kliniskt upptäckta?

Ska kvinnor screenas vid en annan ålder än män?

Har förmaksflimmerbördan betydelse för risken att få hjärninfarkt?

Hur ser utvecklingen av förmaksflimmer ut över tid?

Hur ska förmaksflimmer med sjuklighet som inte omfattas av CHA₂DS₂-VASc skalan tas om hand?

Grundtabeller

Tabell 12. Absolut årlig risk för hjärninfarkt hos patienter med förmaksflimmer utan antikoagulantibehandling.

Författare År Ref	Studietyp, antal patienter	Årlig risk hjärninfarkt utan anti-koagulantibehandling (95 % KI)	Kvalitet/kommentar
Friberg et al 2012 (29)	Registerstudie i Sverige, n =182 678 (260 000 personår) personer med känt förmaksflimmer. Medelålder 76 år	CHA ₂ DS ₂ -VASC 3; 3,2 % CHA ₂ DS ₂ -VASC 4; 4,8 %	Medelhög/hög Ojusterade data

Tabell 13. Absolut årlig risk för hjärninfarkt hos patienter med förmaksflimmer med antikoagulantibehandling.

Författare År Ref	Studietyp, antal patienter	Årlig risk hjärninfarkt (95 % KI)	Kvalitet/kommentar
Friberg et al 2012 (29)	Registerstudie i Sverige, n = 182 678 (260 000 personår) personer med känt förmaksflimmer. Medelålder 76 år	CHA ₂ DS ₂ -VASc 3, 2 % CHA ₂ DS ₂ -VASc 4, 3 %	Medelhög/hög Ojusterade data, Figur 1 i publikationen
Sjögren et al 2015 (74)	Registerstudie i Sverige (AuriculA), n = 77 423 warfarinbehandlade patienter. (totalt 217 000 behandlingsår). Förmaksflimmer var behandlingsindikation hos 68 % av patienterna	70-80 år, 1,71 % (1,64; 1,77)	Medelhög/hög
Oldgren et al 2015 (76)	RCT 18 112 patienter i RE-LY-studien. Warfarin mot dabigatran 110 mg och 150 mg per dag	Warfarin CHADS ₂ 2, 1,38 % CHADS ₂ 3-6, 2,73 % Dabigatran 110 mg CHADS ₂ 2, 1,45 % CHADS ₂ 3-6, 2,12 % Dabigatran 150 mg CHADS ₂ 2, 0,84 % CHADS ₂ 3-6, 1,88 %	Medelhög/hög
Agarwal et al 2012 (101)	Metaanalys, av warfarin grupperna i 8 RTC 55 789 personår	Stroke eller systemisk embolism, 1,66 % (1,41; 1,91)	Medelhög/hög

Tabell 14. Absolut årlig risk för större blödning inklusive intrakraniell hos patienter med förmaksflimmer med antikoagulantibehandling.

Författare År Ref	Studietyp, antal patienter	Årlig risk större blödning (95 % KI)	Kvalitet/kommentar
Sjögren et al 2015 (74)	Registerstudie i Sverige (Auricula), n = 77 423 warfarinbehandlade patienter. (totalt 217 000 behandlingsår). Förmaksflimmer var behandlingsindikation hos 68 % av patienterna	Mag-tarmblödning 70-80 år, 0,70 % (0,66; 0,73) Annan större blödning 70-80 år 0,99 % (0,95; 1,03)	Medelhög/hög
Björck et al 2016 (75)	Registerstudie, Auricula n= 40 449 warfarinbehandlade Medelålder 72,5 år CHA ₂ DS ₂ -VAsC medel 3,3	2,04 % (1,92; 2,16)	Medelhög/hög Delvis samma underlag som Sjögren et al 2015 (74)
Oldgren et al 2015 (76)	RCT 18 112 patienter i RE-LY-studien. Warfarin mot dabigatran 110 mg och 150 mg per dag.	Warfarin CHADS ₂ 2, 3,30% CHADS ₂ 3-6, 4,60 % Dabigatran 110 mg CHADS ₂ 2, 2,98 % CHADS ₂ 3-6, 3,80 % Dabigatran 150 mg CHADS ₂ 2, 3,04 % CHADS ₂ 3-6, 4,85 %	Medelhög/hög

Tabell 15. Absolut årlig risk för intrakraniell blödning hos patienter med förmaksflimmer med antikoagulantibehandling.

Författare År Ref	Studietyp, antal patienter	Årlig risk intrakraniell blödning (95 % KI)	Kvalitet/kommentar
Friberg et al 2012 (29)	Registerstudie i Sverige, n =182 678 (260 000 personår) warfarin-behandlade patienter med känt förmaksflimmer. Medelålder 76 år	CHA ₂ DS ₂ -VASc 3, 0,6 % CHA ₂ DS ₂ -VASc 4, 0,8 %	Medelhög/hög Ojusterade data, Tabell 2 i publikationen
Sjögren et al 2015 (74)	Registerstudie i Sverige (AuriculA), n = 77 423 warfarinbehandlade patienter. (totalt 217 000 behandlingsår). Förmaks- flimmer var behandlingsindikation hos 68 % av patienterna	70-80 år 0,39 % (0,37; 0,42)	Medelhög/hög
Björck et al 2016 (75)	Registerstudie i Sverige, (AuriculA), n= 40 449 warfarinbehandlade Medelålder 72,5 år CHA ₂ DS ₂ -VASc medel 3,3	Årlig risk 0,41 % (0,35; 0,46)	Medelhög/hög Delvis samma underlag som Sjögren et al 2015 (74)
Oldgren et al 2015 (76)	RCT 18 112 patienter i RE-LY-studien. Warfarin mot dabigatran 110 mg och 150 mg per dag	Warfarin CHADS ₂ 2, 0,69 % CHADS ₂ 3-6, 1,07 % Dabigatran 110 mg CHADS ₂ 2, 0,22 % CHADS ₂ 3-6, 0,26 % Dabigatran 150 mg CHADS ₂ 2, 0,26 % CHADS ₂ 3-6, 0,52 %	Medelhög/hög

Tabell 16. NOAK jämfört med VKA.

Författare År Ref	Studietyp, antal patienter	Relativ risk (95 % KI)	Kvalitet/kommentar
Lin et al 2015 (80)	Metanalys 25 RTC och 24 observat- ionsstudier, NOAK mot warfarin n = 897 748	NOAK mot warfarin <i>Hjärninfarkt</i> dabigatran 110 mg 1,08 (0,58; 2,01) dabigatran 150 mg 0,72 (0,52; 1,01) rivaroxaban 0,84 (0,53; 1,34) apixaban 0,99 (0,56; 1,75) edoxaban 1,00 (0,51; 1,97) <i>Intrakraniell blödning,</i> dabigatran 110 mg 0,42 (0,31; 0,57) dabigatran 150 mg 0,39 (0,32; 0,48) rivaroxaban 0,73 (0,53; 0,99) apixaban 0,39 (0,27; 0,58) edoxaban 0,46 (0,31; 0,68) <i>Mag-tarmblödning</i> dabigatran 110 mg 1,04 (0,72; 1,49) dabigatran 150 mg 1,12 (0,89; 1,40) rivaroxaban 0,83 (0,61; 1,14) apixaban 0,92 (0,46; 1,87) edoxaban 1,23 (0,56; 2,68) <i>Större blödning</i> dabigatran 110 mg 0,80 (0,56; 1,13) dabigatran 150 mg 0,80 (0,62; 1,02) rivaroxaban 0,78 (0,55; 1,09) apixaban 0,82 (0,52; 1,31) edoxaban 0,81 (0,46; 1,41)	Medelhög/hög Blandning av primär och sekundär profylax
Dentali et al 2012 (78)	Metaanalys, 13 RCT n = 54 875 NOAK mot VKA	NOAK mot VKA Stroke/systemisk embolism (totalt) 0,77 (0,70; 0,86) hjärninfarkt 0,92 (0,81; 1,04) intrakraniell blödning 0,46 (0,39; 0,56) större blödningar, 0,86 (0,72; 1,02)	Medelhög/hög Förmaksflimmer (4 studier) Venös tromboem- blism (9 studier)
Ruff et al 2014 (79)	Metaanalys 4 RTC n = 71 683 VKAs mot NOAK	NOAK mot VKA Stroke eller systemisk embolism 0,81 (0,73; 0,91) <i>Hjärnblödning</i> 0,49 (0,38; 0,64). <i>Total dödlighet</i> 0,90 (0,85; 0,95) <i>Magtarmblödning</i> 1,25 (1,01; 1,55)	Medelhög/hög Enbart patienter med förmaksflimmer

Tabell 17. Nyttå-riskbalans (hjärninfarkt/hjärnblödning) av antikoagulantibehandling hos patienter med förmaksflimmer

Författare År Ref	Studietyp, antal patienter	Nyttå-riskbalans (95 % KI)	Kvalitet/kommentar
Friberg et al 2012 (29)	Registerstudie, Sverige, n =182 678 (260 000 personår) personer med känt förmaksflimmer. medelålder 76 år	CHA ₂ DS ₂ -VAsc 3, +2,6 % (2,3; 2,8) CHA ₂ DS ₂ -VAsc 4, +4,0 % (3,7; 4,3) Justerat med vikt 1,5 för hjärnblödning CHA ₂ DS ₂ -VAsc 3, +1,1 % CHA ₂ DS ₂ -VAsc 4, +1,4 %	Medelhög/hög
Olesen et al 2011 (73)	Registerstudie Danmark n = 132 372 medelålder 73 år	CHA ₂ DS ₂ -VAsc 2-9, +1,19 % (1,07; 1,32) HAS-BLED 2 eller lägre +2,21 % (1,93; 2,50) HAS-BLED 3 eller högre	Medelhög/hög Sammanlagan riskgruppskategorisering
Singer et al 2009 (31)	Kohortstudie USA n = 13 559 patienter (drygt 66 000 personår) med förmaksflimmer medelålder 73 år	CHA ₂ DS ₂ 2, +0,97 (0,43; 1,41)	Medelhög/hög ATRIA studien blandat retrospektiva och prospektiva data
Uchiyama et al 2014 (99)	RCT, NOAK (rivaroxaban) mot warfarin n = 1 280	Skilnad i årlig incidens hjärninfarkt och hjärnblödning -2.13 (-0,26; -3.99) (dvs. till förmån för rivaroxaban). Sammanlaget utfall inkluderande dödlighet, stroke, hjärtinfarkt, andra större blödningar och systemisk embol- ism, skillnad i årlig incidens -1,14, (-3,40; 1,12)	Medelhög/hög J-ROCKET AF studien

KI= konfidensintervall

Litteratursökning

Sökningen gjordes i december 2015 och delades i tre block, för förmaksflimmer, för stroke och för screening. Sökningen omfattade tidsperioden till och med 2015-11-30. Sökningar gjordes i PubMed, Embase och i Cochrane Library.

Totalt identifierades 3 027 artikelsammanfattningar. Av dessa bedömdes 144 som intressanta och 126 som relevanta för något av avsnitten 1-10 i underlaget. Totalt bedömdes 31 artiklar ha en hög eller medelhög kvalitet. Ytterligare 66 artiklar identifierades i referenslistor och av experter.

För huvudfrågeställningen, om screening för förmaksflimmer med åtföljande antikoagulantibehandling påverkar risken för stroke hos de som upptäcks med tidigare okänt förmaksflimmer, har det inte hittas någon artikel.

När det gäller effekter och bieffekter av antikoagulantibehandling av patienter med kända förmaksflimmer har urvalet av artiklar fokuserats mot sådana som beskriver förhållanden i Sverige eller närområdet samt artiklar som är nyligen publicerade. För frågeställningen i några avsnitt finns det nyligen publicerade systematiska översikter av god kvalitet (AMSTAR).

Sökningarna beskrivs nedan

Cochrane Library via Wiley 4 december 2015 (CDSR, DARE & CENTRAL)

Title: Screening atrial fibrillation

Search terms		Items found
Atrial fibrillation		
1.	[mh "atrial fibrillation"] or [mh "arrhythmias, cardiac"]	6883
2.	"atrial fibrillation" or "atrial fibrilation" or "atrium fibrillation" or "auricular fibrilation" or "auricular fibrillation" or "heart atrium" or "heart fibrillation" or arrhythmia* or arrhythmia*:ti,ab,kw	12949
3.	1 OR 2	14447
Screening		
4.	[mh "mass screening"]	5225
5.	test* or screen* or detect* or monitor*:ti,ab,kw	74305
6.	4 OR 5	74305
Stroke		
7.	[mh stroke]	5731
8.	(stroke* or "cerebrovascular accident" or "brain vascular accident" or "brain accident" or "cardioembolic event" or "brain attack" or apoplexia or apoplexy or "ischaemic cerebral attack" or "ischaemic seizure" or "ischemic seizure") near/15 ("atrial fibrillation" or "atrium fibrillation" or "auricular fibrillation" or "auricular fibrilation" or "heart atrium" or "heart fibrillation" or arrhythmia* or arrhythmia*):ti,ab,kw	1416
9.	7 OR 8	6803
Combined sets		
10.	3 AND 6 AND 9 = 180	CDSR/64 DARE/86 Central/96 CRM/2 HTA/1 EED/6

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

PubMed via NLM 10 December 2015

Title: Screening atrial fibrillation

Search terms	Items found	
Atrial fibrillation		
1.	"Atrial Fibrillation"[Mesh] OR "Atrial Flutter"[Mesh] OR "Cardiac Complexes, Premature"[Mesh] OR "Heart Block"[Mesh] OR "Tachycardia"[Mesh]	38151 82069
2.	atrial fibrillation[Title] OR ((atrial fibrillation[Text Words] OR atrial arrhythmia[Text Words] OR atrial tachycardia[Text Words] OR atrium fibrillation[Text Words] OR auricular fibrillation[Text Words] OR auricular fibrillation[Text Words] OR heart atrium[Text Words] OR atrial flutter[Text Words]) NOT (medline[SB] OR oldmedline[SB]))	26133
3.	1 OR 2	44258 88214
Screening		
4.	"Mass Screening"[Mesh]	104582
5.	test[Title/Abstract] OR tests[Title/Abstract] OR testing[Title/Abstract] OR screening[Title/Abstract] OR screen[Title/Abstract] OR detect[Title/Abstract] OR detection[Title/Abstract] OR monitor[Title/Abstract] OR monitoring[Title/Abstract]	3021510
6.	4 OR 5	3046375
Stroke		
7.	"Stroke"[Mesh]	94057
8.	stroke*[Title/Abstract] OR stroke*[Other Term] OR cerebral infarction*[Text Words] OR cerebrovascular accident*[Text Words] OR brain vascular accident*[Text Words] OR cardioembolic event*[Text Words] OR brain accident*[Text Words] OR brain attack*[Text Words] OR apoplexia[Text Words] OR apoplexy[Text Words] OR ischaemic cerebral attack*[Text Words] OR ischaemic seizure*[Text Words] OR ischemic seizure*[Text Words]	198780
9.	7 OR 8	213867
Limits		
10.	(animals [MeSH] NOT humans [MeSH])	
11.	Filters activated: English, Danish, Swedish, Norwegian.	
Combined sets		
12.	(3 AND 6 AND 9 AND 11) NOT 10	1624 med NOTmed- line 2158 utan NOT Medline 1624 AND språk
PubReminer		
13.	24728774,25910800,22503584,2236222,22791299,22308086,24130137,24687081	

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH.NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract
[TI] = Title
[AU] = Author
[TW] = Text Word
Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
* = Truncation

Embase via Elsevier 14 december 2015

Title: Screening atrial fibrillation

Search terms	Items found
Atrial fibrillation	
1. 'atrial fibrillation'/exp/mj OR 'heart arrhythmia'/exp/mj	189787
2. 'atrial fibrillation':ti OR 'atrium fibrillation':ti OR 'auricular fibrillation':ti OR 'auricular fibrillation':ti OR 'heart atrium':ti OR 'heart fibrillation atrium':ti OR 'heart fibrillation':ti OR arrhythmia*:ti OR arrhythmia*:ti	66104
3. 1 OR 2	192184
Screening	
4. 'mass screening'/exp/	175647
5. ((fibrillation OR fibrillation OR af OR atrium OR arrhythmia* OR arrhythmia*) NEAR/15 (test OR tests OR testing OR screen OR screening OR detect OR detection OR monitor OR monitoring)).ab,ti	11258
6. 4 OR 5	186546
Stroke	
7. 'cerebrovascular accident'/exp/mj OR 'cardioembolic stroke'/exp OR 'experimental stroke'/exp OR 'lacunar stroke'/exp	109374
8. stroke*:ab,ti OR (cerebrovascular NEXT/2 accident*):ab,ti OR (brain NEXT/2 vascular NEXT/2 accident*):ab,ti OR (cardioembolic NEXT/2 event*):ab,ti OR (brain NEXT/2 accident*):ab,ti OR (brain NEXT/2 attack*):ab,ti OR apoplexia:ab,ti OR apoplexy:ab,ti OR (ischaemic NEXT/2 cerebral NEXT/2 attack*):ab,ti OR (ischaemic NEXT/2 seizure*):ab,ti OR (ischemic NEXT/2 seizure* NEAR/15 af):ab,ti OR fibrillation:ab,ti OR fibrillation:ab,ti OR atrium:ab,ti OR arrhythmia*:ab,ti OR arrhythmia*:ab,ti OR stroke*:ti	443813
9. 7 OR 8	459466
Combined sets	
10. 3 AND 6	7395
11. 10 AND 9	6807
Limits:	
12. [article]/lim AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [1990-2016]/py	
13. ([review]/lim AND [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [1990-2016]/py	336
14. 11 AND 12	2908

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase “ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Referenser

1. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, 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*. 2010;31(19):2369-429.
2. Kennedy HL. Silent Atrial Fibrillation: Definition, Clarification, and Unanswered Issues. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015.
3. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, Rosenqvist M. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation*. 2015;131(25):2176-84.
4. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård – Stöd för styrning och ledning. Socialstyrelsen, 2015, p. 189
<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2015/2015-10-4/Sidor/default.aspx>.
5. Glotzer TV, Ziegler PD. Silent atrial fibrillation as a stroke risk factor and anticoagulation indication. *Can J Cardiol*. 2013;29(7 Suppl):S14-23.
6. Dorian P, Guerra PG, Kerr CR, O'Donnell SS, Crystal E, Gillis AM, et al. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(3):218-24.
7. Förmaksflimmer – förekomst och risk för stroke. SBU, 2011.
<http://www.sbu.se/sv/publikationer/vit-rapport/formaksflimmer---forekomst-och-risk-for-stroke/>.
8. Andersson P, Londahl M, Abdon NJ, Terent A. The prevalence of atrial fibrillation in a geographically well-defined population in northern Sweden: implications for anticoagulation prophylaxis. *J Intern Med*. 2012;272(2):170-6.
9. Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44(11):3103-8.
10. Kronisk sjukdom i primärvården, Sveriges kommuner och landsting 2015 <http://webbutikskl.se/sv/artiklar/delrapport-kronisk-sjukdom-i-primarvarden-landstingens-forutsattningar-och-diagnosspecifika-forutsattningar-html>
11. Davis RC, Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, Iles R, Lip GY, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. *Europace*. 2012;14(11):1553-9.
12. Wasmer K, Breithardt G, Eckardt L. The young patient with asymptomatic atrial fibrillation: what is the evidence to leave the arrhythmia untreated? *Eur Heart J*. 2014;35(22):1439-47.
13. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, 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(9989):154-62.

14. Hendrikx T, Hornsten R, Rosenqvist M, Sandstrom H. Screening for atrial fibrillation with baseline and intermittent ECG recording in an out-of-hospital population. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013;13:41.
15. Doliwa PS, Frykman V, Rosenqvist M. Short-term ECG for out of hospital detection of silent atrial fibrillation episodes. *Scand Cardiovasc J.* 2009;43(3):163-8.
16. Claes N, Van Laethem C, Goethals M, Goethals P, Mairesse G, Schwagten B, et al. Prevalence of atrial fibrillation in adults participating in a large-scale voluntary screening programme in Belgium. *Acta cardiologica.* 2012;67(3):273-8.
17. Sanmartin M, Fraguera Fraga F, Martin-Santos A, Moix Blazquez P, Garcia-Ruiz A, Vazquez-Caamano M, et al. A campaign for information and diagnosis of atrial fibrillation: "pulse week". *Revista espanola de cardiologia (English ed).* 2013;66(1):34-8.
18. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemost.* 2013;110(2):213-22.
19. Socialstyrelsen. Statistikdatabas för diagnoser i slutenvård 2016-02-21. www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/diagnoserislutenvard.
20. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35-41.
21. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet.* 2016;8(10046):761-75.
22. Stroke och TIA; Riksstrokes årsrapport 2014. Riksstroke 2015 <http://www.riksstroke.org/sve/forskning-statistik-och-verksamhetsutveckling/forskning/arsrapporter/>
23. Meyer BC, Hemmen TM, Jackson CM, Lyden PD. Modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: prospective reliability and validity. *Stroke.* 2002;33(5):1261-6.
24. Albertsen IE, Rasmussen LH, Overvad TF, Graungaard T, Larsen TB, Lip GY. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2013;44(5):1329-36.
25. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed).* 2012;344:e3522.
26. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke.* 1996;27(10):1760-4.
27. Longstreth WT, Jr., Bernick C, Fitzpatrick A, Cushman M, Knepper L, Lima J, et al. Frequency and predictors of stroke death in 5,888 participants in the Cardiovascular Health Study. *Neurology.* 2001;56(3):368-75.

28. Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med.* 2007;120(8):700-5.
29. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation.* 2012;125(19):2298-307.
30. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2003;349(11):1019-26.
31. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2009;151(5):297-305.
32. Henriksson KM, Farahmand B, Asberg S, Edvardsson N, Terent A. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke.* 2012;7(4):276-81.
33. Held C, Hylek EM, Alexander JH, Hanna M, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2015;36(20):1264-72.
34. Chang KC, Lee HC, Tseng MC, Huang YC. Three-year survival after first-ever ischemic stroke is predicted by initial stroke severity: A hospital-based study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112(4):296-301.
35. Koton S, Tanne D, Green MS, Bornstein NM. Mortality and predictors of death 1 month and 3 years after first-ever ischemic stroke: data from the first national acute stroke Israeli survey (NASIS 2004). *Neuroepidemiology.* 2010;34(2):90-6.
36. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2007;9(11):1006-23.
37. Veasey RA, Sugihara C, Sandhu K, Dhillon G, Freemantle N, Furniss SS, et al. The natural history of atrial fibrillation in patients with permanent pacemakers: is atrial fibrillation a progressive disease? *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing.* 2015;44(1):23-30.
38. Vincenti A, Brambilla R, Fumagalli MG, Merola R, Pedretti S. Onset mechanism of paroxysmal atrial fibrillation detected by ambulatory Holter monitoring. *Europace.* 2006;8(3):204-10.
39. Viskin S, Golovner M, Malov N, Fish R, Alroy I, Vila Y, et al. Circadian variation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Data from almost 10 000 episodes. *Eur Heart J.* 1999;20(19):1429-34.
40. Flaker GC, Belew K, Beckman K, Vidaillet H, Kron J, Safford R, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J.* 2005;149(4):657-63.

41. van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke*. 2009;40(4):1410-6.
42. Cheng EY, Kong MH. Gender Differences of Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016;117(6):1021-7.
43. Xiong Q, Proietti M, Senoo K, Lip GY. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol*. 2015;191:172-7.
44. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012;366(2):120-9.
45. Martinez C, Katholing A, Freedman SB. Adverse prognosis of incidentally detected ambulatory atrial fibrillation. A cohort study. *Thromb Haemost*. 2014;112(2):276-86.
46. Boriani G, Diemberger I, Ziacchi M, Valzania C, Gardini B, Cimaglia P, et al. AF burden is important - fact or fiction? *International journal of clinical practice*. 2014;68(4):444-52.
47. Boriani G, Glotzer TV, Santini M, West TM, De Melis M, Sepsi M, et al. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J*. 2014;35(8):508-16.
48. Botto GL, Padeletti L, Santini M, Capucci A, Gulizia M, Zolezzi F, et al. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(3):241-8.
49. DeCicco AE, Finkel JB, Greenspon AJ, Frisch DR. Clinical significance of atrial fibrillation detected by cardiac implantable electronic devices. *Heart Rhythm*. 2014;11(4):719-24.
50. Wang SH, Kang YC, Wang CC, Wen MS, Hung KC, Wang CY, et al. Annual atrial tachyarrhythmia burden determined by device interrogation in patients with cardiac implanted electronic devices is associated with a risk of ischaemic stroke independent of known risk factors. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2015;47(5):840-6.
51. Zimetbaum P, Waks JW, Ellis ER, Glotzer TV, Passman RS. Role of atrial fibrillation burden in assessing thromboembolic risk. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(6):1223-9.
52. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Hankey GJ, et al. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J*. 2015;36(5):288-96.
53. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, Healey JS, Hart RG, Alings M, et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J*. 2015;36(5):281-7a.
54. Disertori M, Franzosi MG, Barlera S, Cosmi F, Quintarelli S, Favero C, et al. Thromboembolic event rate in paroxysmal and persistent atrial fi-

- brillation: data from the GISSI-AF trial. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:28.
55. Hohnloser SH, Capucci A, Fain E, Gold MR, van Gelder IC, Healey J, et al. ASymptomatic atrial fibrillation and Stroke Evaluation in pace-maker patients and the atrial fibrillation Reduction atrial pacing Trial (ASSERT). *Am Heart J*. 2006;152(3):442-7.
 56. Nieuwlaat R, Prins MH, Le Heuzey JY, Vardas PE, Aliot E, Santini M, et al. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008;29(9):1181-9.
 57. Poggesi A, Inzitari D, Pantoni L. Atrial Fibrillation and Cognition: Epidemiological Data and Possible Mechanisms. *Stroke*. 2015;46(11):3316-21.
 58. Fanning JP, Wong AA, Fraser JF. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC Med*. 2014;12:119.
 59. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014;129(21):2094-9.
 60. Daoud EG, Glotzer TV, Wyse DG, Ezekowitz MD, Hilker C, Koehler J, et al. Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: a subgroup analysis of TRENDS. *Heart Rhythm*. 2011;8(9):1416-23.
 61. Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, Wathen MS, Choucair WK, Lip GY, et al. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *Eur Heart J*. 2015;36(26):1660-8.
 62. Lilli A, Di Cori A. The cold facts of long-term ECG monitoring. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2015;13(2):125-7.
 63. Harris K, Edwards D, Mant J. How can we best detect atrial fibrillation? *The journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. 2012;42:5-22.
 64. Romero I. Ambulatory electrocardiology. *Cardiology in review*. 2013;21(5):239-48.
 65. Kearley K, Selwood M, Van den Bruel A, Thompson M, Mant D, Hobbs FR, et al. Triage tests for identifying atrial fibrillation in primary care: a diagnostic accuracy study comparing single-lead ECG and modified BP monitors. *BMJ Open*. 2014;4(5):e004565.
 66. Lowres N, Krass I, Neubeck L, Redfern J, McLachlan AJ, Bennett AA, et al. Atrial fibrillation screening in pharmacies using an iPhone ECG: a qualitative review of implementation. *International journal of clinical pharmacy*. 2015;37(6):1111-20.
 67. Rosenberg MA, Samuel M, Thosani A, Zimetbaum PJ. Use of a noninvasive continuous monitoring device in the management of atrial fibrillation: a pilot study. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*. 2013;36(3):328-33.
 68. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic

- screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(40):iii-iv, ix-x, 1-74.
69. Doliwa PS, Rosenqvist M, Frykman V. Paroxysmal atrial fibrillation with silent episodes: intermittent versus continuous monitoring. *Scand Cardiovasc J*. 2012;46(3):144-8.
 70. Hendrikx T, Rosenqvist M, Wester P, Sandstrom H, Hornsten R. Intermittent short ECG recording is more effective than 24-hour Holter ECG in detection of arrhythmias. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:41.
 71. Nyttan och risk med läkemedel för äldre: perorala antikoagulantia och trombocythämmare. SBU. 2014.
<http://www.sbu.se/publikationer/SBU-utvarderar/nyttan-och-risk-med-lakemedel-for-aldre-perorala-antikoagulantia-och-trombocythammare/>
 72. Taillandier S, Olesen JB, Clementy N, Lagrenade I, Babuty D, Lip GY, et al. Prognosis in patients with atrial fibrillation and CHA2DS2-VASc Score = 0 in a community-based cohort study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(7):708-13.
 73. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106(4):739-49.
 74. Sjogren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, Friberg L, Lip GY, Svensson PJ, et al. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost*. 2015;113(6):1370-7.
 75. Björck F, Renlund H, Lip GYH, Wester P, Svensson PJ, Själander A. Outcomes in a contemporary warfarin-treated population with atrial fibrillation. *JAMA Cardiology*. 2016;in press.
 76. Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener HC, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med*. 2011;155(10):660-7, W204.
 77. Forslund T, Wettermark B, Wandell P, von Euler M, Hasselstrom J, Hjemdahl P. Risk scoring and thromboprophylactic treatment of patients with atrial fibrillation with and without access to primary healthcare data: experience from the Stockholm health care system. *Int J Cardiol*. 2013;170(2):208-14.
 78. Dentali F, Sironi AP, Gianni M, Orlandini F, Guasti L, Grandi AM, et al. Gender Difference in Efficacy and Safety of Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism: A Systematic Review and a Meta-Analysis of the Literature. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2015;41(7):774-87.
 79. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, 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(9921):955-62.
80. Lin L, Lim WS, Zhou HJ, Khoo AL, Tan KT, Chew AP, et al. Clinical and Safety Outcomes of Oral Antithrombotics for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(12):1103 e1- e19.
 81. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
 82. Labaf A, Carlwe M, Svensson PJ. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in clinical practice: a report from three centers in Sweden. *Thromb J*. 2014;12(1):29.
 83. Befolkningsstatistik: Befolkning efter ålder och kön. År 1860 - 2015. Statistiska centralbyrån, 2016
http://www.statistikdatabasenscbse/pxweb/sv/ssd/START_BE_BE0101_BE0101A/BefolkningR1860/?rxid=a57a2cec-3252-467e-b6e8-f7a206b56410. 2016.
 84. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2007;335(7616):383.
 85. Fitzmaurice DA, McCahon D, Baker J, Murray ET, Jowett S, Sandhar H, et al. Is screening for AF worthwhile? Stroke risk in a screened population from the SAFE study. *Fam Pract*. 2014;31(3):298-302.
 86. Morgan S, Mant D. Randomised trial of two approaches to screening for atrial fibrillation in UK general practice. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2002;52(478):373-4, 7-80.
 87. Engdahl J, Holmen A, Rosenqvist M, Stromberg U. Uptake of atrial fibrillation screening aiming at stroke prevention: geo-mapping of target population and non-participation. *BMC Public Health*. 2013;13:715.
 88. Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation*. 2013;127(8):930-7.
 89. Bury G, Swan D, Cullen W, Keane D, Tobin H, Egan M, et al. Screening for atrial fibrillation in general practice: a national, cross-sectional study of an innovative technology. *Int J Cardiol*. 2015;178:247-52.
 90. Skeppholm M, Friberg L. Adherence to warfarin treatment among patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(12):998-1005.
 91. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
 92. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
 93. Shore S, Carey EP, Turakhia MP, Jackevicius CA, Cunningham F, Pilote L, et al. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient

- outcomes: insights from the veterans health administration. *Am Heart J*. 2014;167(6):810-7.
94. Castellucci LA, Shaw J, van der Salm K, Erkens P, Le Gal G, Petreich W, et al. Self-reported adherence to anticoagulation and its determinants using the Morisky medication adherence scale. *Thromb Res*. 2015;136(4):727-31.
 95. Antikoagulantia vid förmaksflimmer och riskfaktorer Vården i siffror, Sveriges kommuner och landsting 2016-01-21. <https://www.vardenisiffror.se/category/oppna-jamforelser/indicator/251be3c3-c12c-4bc8-a35a-0346abfad255/?mode=timeline>.
 96. Johansson C, Hagg L, Johansson L, Jansson JH. Characterization of patients with atrial fibrillation not treated with oral anticoagulants. *Scand J Prim Health Care*. 2014;32(4):226-31.
 97. Bjorck F, Renlund H, Svensson PJ, Sjalander A. Warfarin persistence among stroke patients with atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2015;136(4):744-8.
 98. Blodförtunnande läkemedel vid stroke och förmaksflimmer, 18-79 år, Vården i siffror, Sveriges kommuner och landsting, 2016-02-22. <https://www.vardenisiffror.se/category/oppna-jamforelser/indicator/4541a663-aded-4ed7-9ff3-00c23de62a3c/?mode=timeline>
 99. Uchiyama S, Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Goto S, et al. Net clinical benefit of rivaroxaban versus warfarin in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation: a subgroup analysis of J-ROCKET AF. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(5):1142-7.
 100. Sjalander M, Eriksson M, Asplund K, Norrving B, Glader EL. Socioeconomic Inequalities in the Prescription of Oral Anticoagulants in Stroke Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2015;46(8):2220-5.
 101. 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(8):623-31; discussion 31-3.