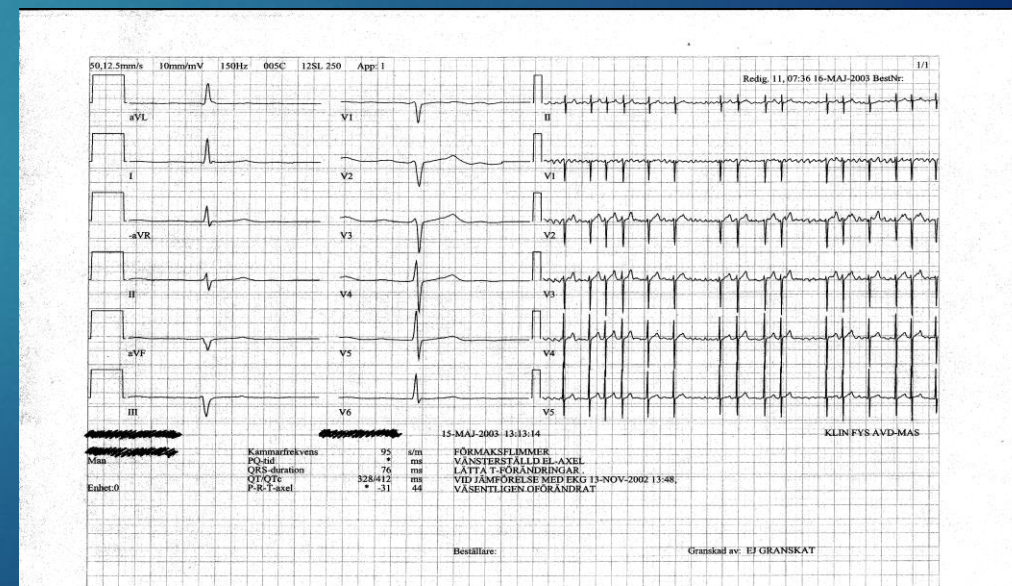


Förmaksflimmer och livsstil- faktorer

Antikoagulantia till multisjuka förmaksflimmerpatienter

Tord Juhlin
MAVA SUS Lund
180323



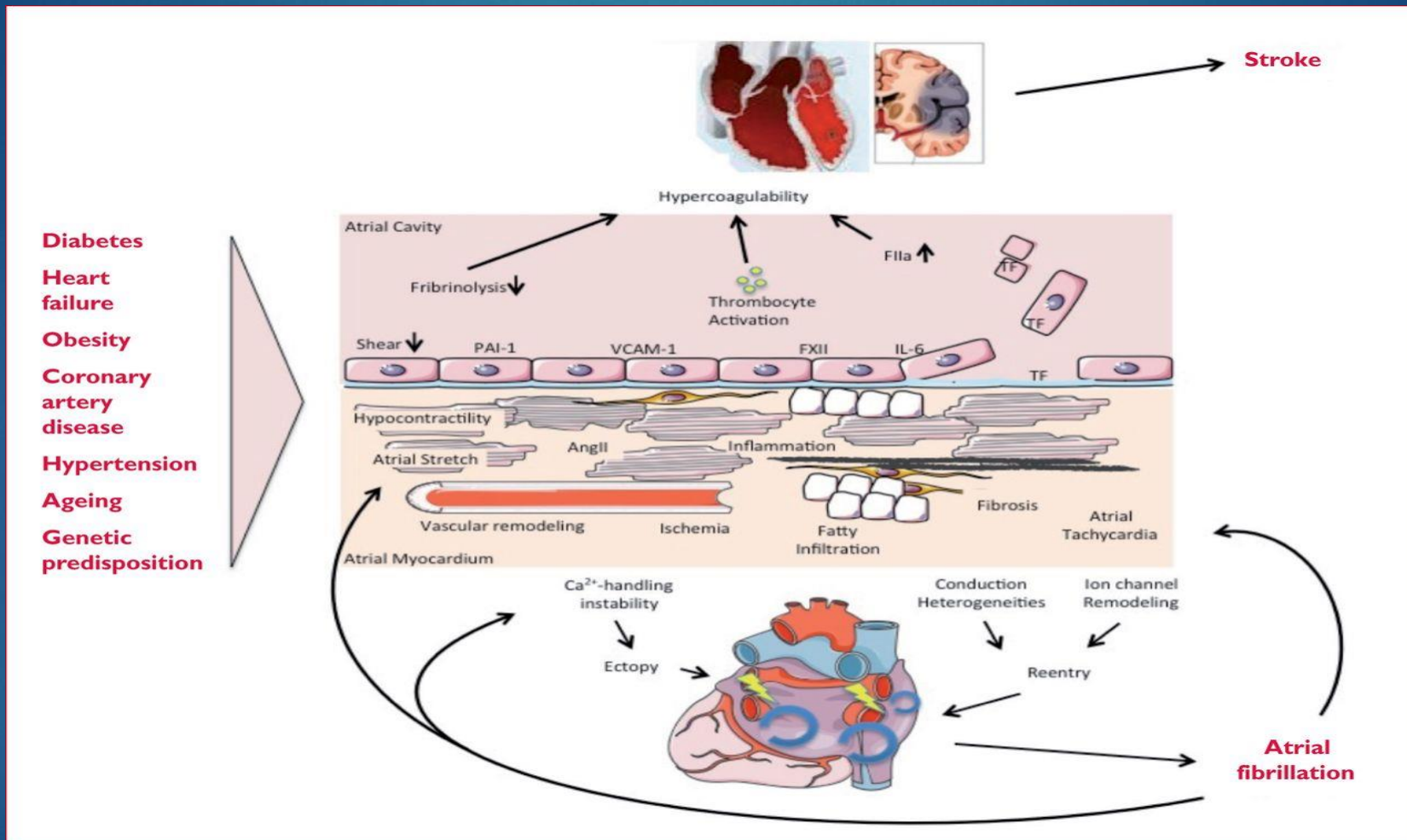
Alkohol är bra för hjärtat och förmaks-
flimmer får man av träning!
Eller?



Samma sjukdom-samma livsstil?



Faktorer av betydelse för uppkomsten av förmaksflimmer



AngII = angiotensin II; TF = tissue factor; FXII = factor XII; IL-6 = interleukin 6; PAI-1 = plasminogen activator inhibitor 1; VCAM-1 = vascular cell adhesion molecule 1.

Associerade tillstånd

Characteristic/comorbidity	Association with AF
Genetic predisposition (based on multiple common gene variants associated with AF)	HR range 0.4–3.2
Older age 50-59 years 60-69 years 70-79 years 80-89 years	HR: 1.00 (reference) 4.98 (95% CI 3.49–7.10) 7.35 (95% CI 5.28–10.2) 9.33 (95% CI 6.68–13.0)
Hypertension (treated) vs. none	HR 1.32 (95% CI 1.08–1.60)
Heart failure vs. none	HR 1.43 (95% CI 0.85–2.40)
Valvular heart disease vs. none	RR 2.42 (95% CI 1.62–3.60)
Myocardial infarction vs. none	HR 1.46 (95% CI 1.07–1.98)
Thyroid dysfunction Hypothyroidism Subclinical hyperthyroidism Overt hyperthyroidism	(reference: euthyroid) HR 1.23 (95% CI 0.77–1.97) RR 1.31 (95% CI 1.19–1.44) RR 1.42 (95% CI 1.22–1.63)
Obesity (body mass index) None (<25 kg/m ²) Overweight (25–30 kg/m ²) Obese (≥31 kg/m ²)	HR: 1.00 (reference) 1.13 (95% CI 0.87–1.46) 1.37 (95% CI 1.05–1.78)
Diabetes mellitus vs. none	HR 1.25 (95% CI 0.98–1.60)

Associerade tillstånd

Characteristic/comorbidity	Association with AF
Chronic obstructive pulmonary disease FEV1 ≥80% FEV1 60–80% FEV1 <60%	RR: 1.00 (reference) 1.28 (95% CI 0.79–2.06) 2.53 (95% CI 1.45–4.42)
Obstructive sleep apnoea vs. none	HR 2.18 (95% CI 1.34–3.54)
Chronic kidney disease None Stage 1 or 2 Stage 3 Stage 4 or 5	OR: 1.00 (reference) 2.67 (95% CI 2.04–3.48) 1.68 (95% CI 1.26–2.24) 3.52 (95% CI 1.73–7.15)
Smoking Never Former Current	HR: 1.00 (reference) 1.32 (95% CI 1.10–1.57) 2.05 (95% CI 1.71–2.47)
Alcohol consumption None 1– 6 drinks/week 7–14 drinks/week 15–21 drinks/week >21 drinks/week	RR: 1.00 (reference) 1.01 (95% CI 0.94–1.09) 1.07 (95% CI 0.98–1.17) 1.14 (95% CI 1.01–1.28) 1.39 (95% CI 1.22–1.58)
Habitual vigorous exercise Non-exercisers <1 day/week 1–2 days/week 3–4 days/week 5–7 days/week	RR: 1.00 (reference) 0.90 (95% CI 0.68–1.20) 1.09 (95% CI 0.95–1.26) 1.04 (95% CI 0.91–1.19) 1.20 (95% CI 1.02–1.41)

Livsstilens betydelse för utvecklingen av förmaksflimmer

Övervikt

Sömnapné

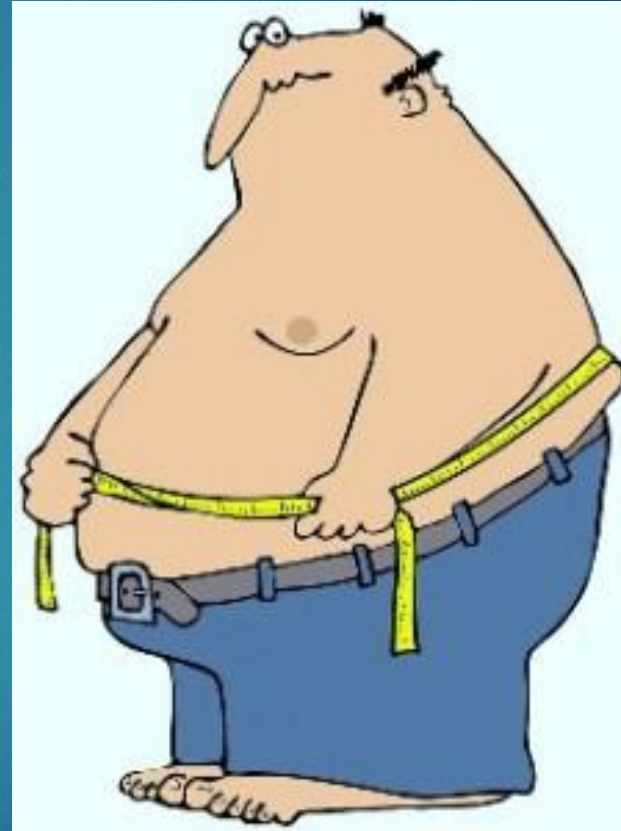
Motion

Rökning

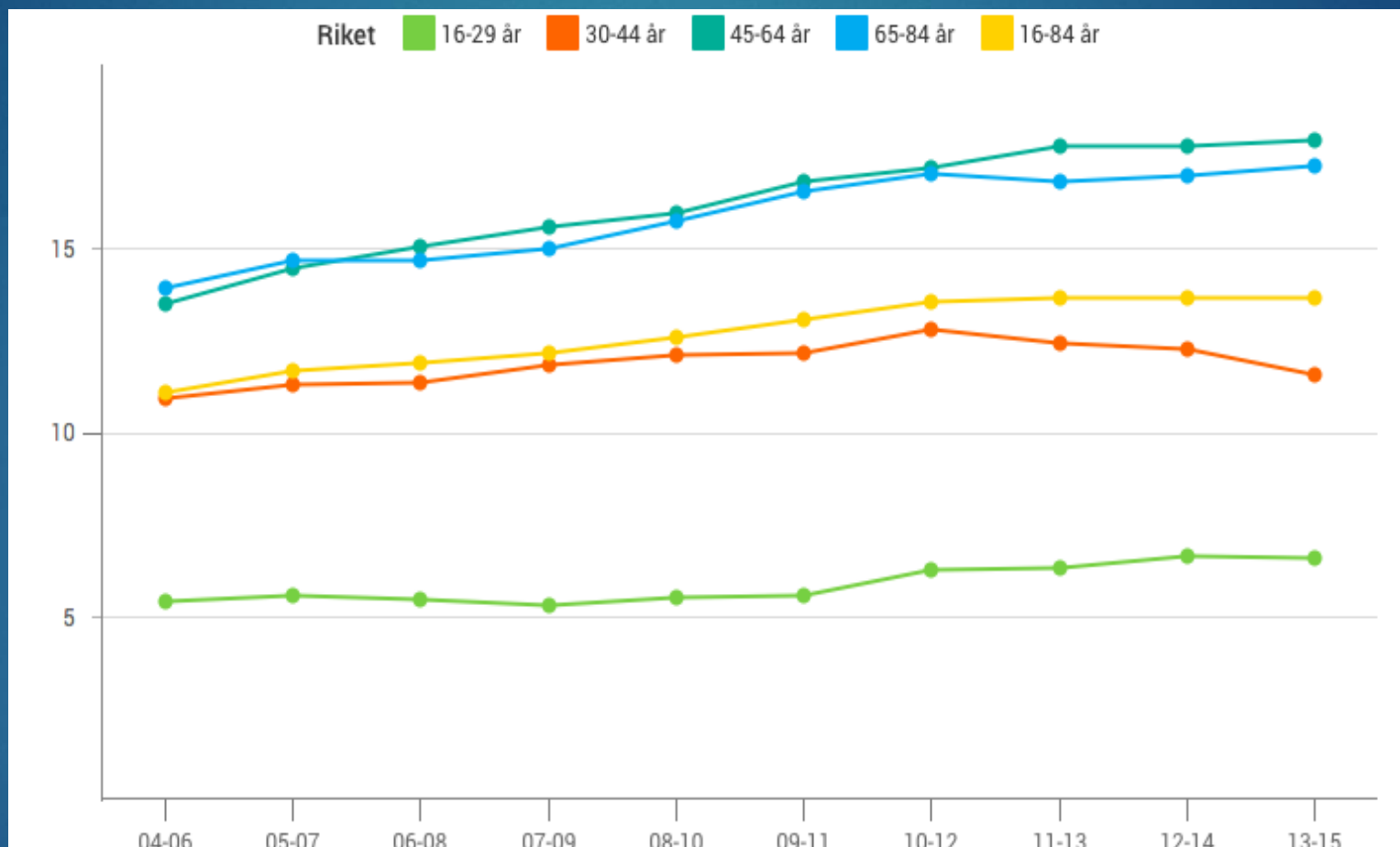
Alkohol

Övervikt och förmaksflimmer

- Övervikt- BMI 25-30
- Fetma- BMI>30
- WHO 2014: >1.9 miljarder överviktiga av vilka 600 miljoner feta
- WHO 2015: I Nordamerika och Europa > 60% överviktiga och 20-30 % feta



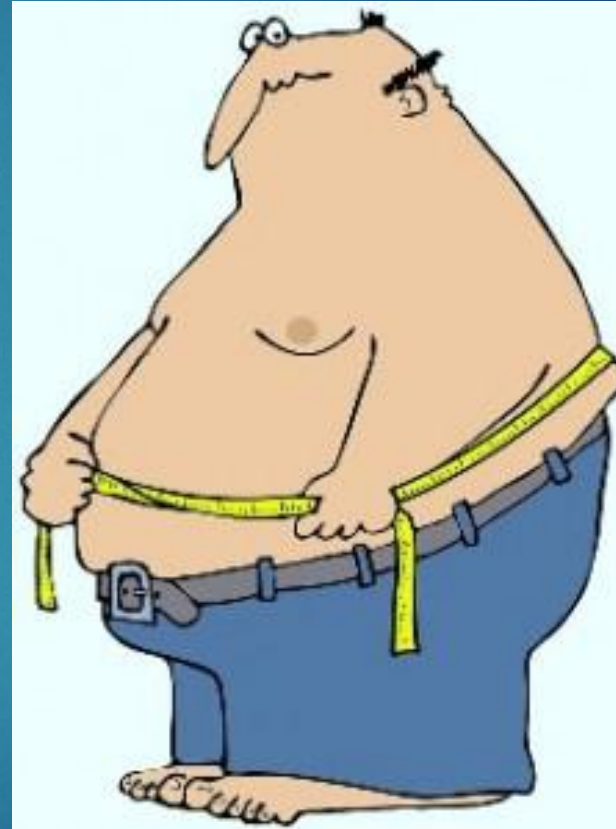
Fetma (BMI >30) i Sverige



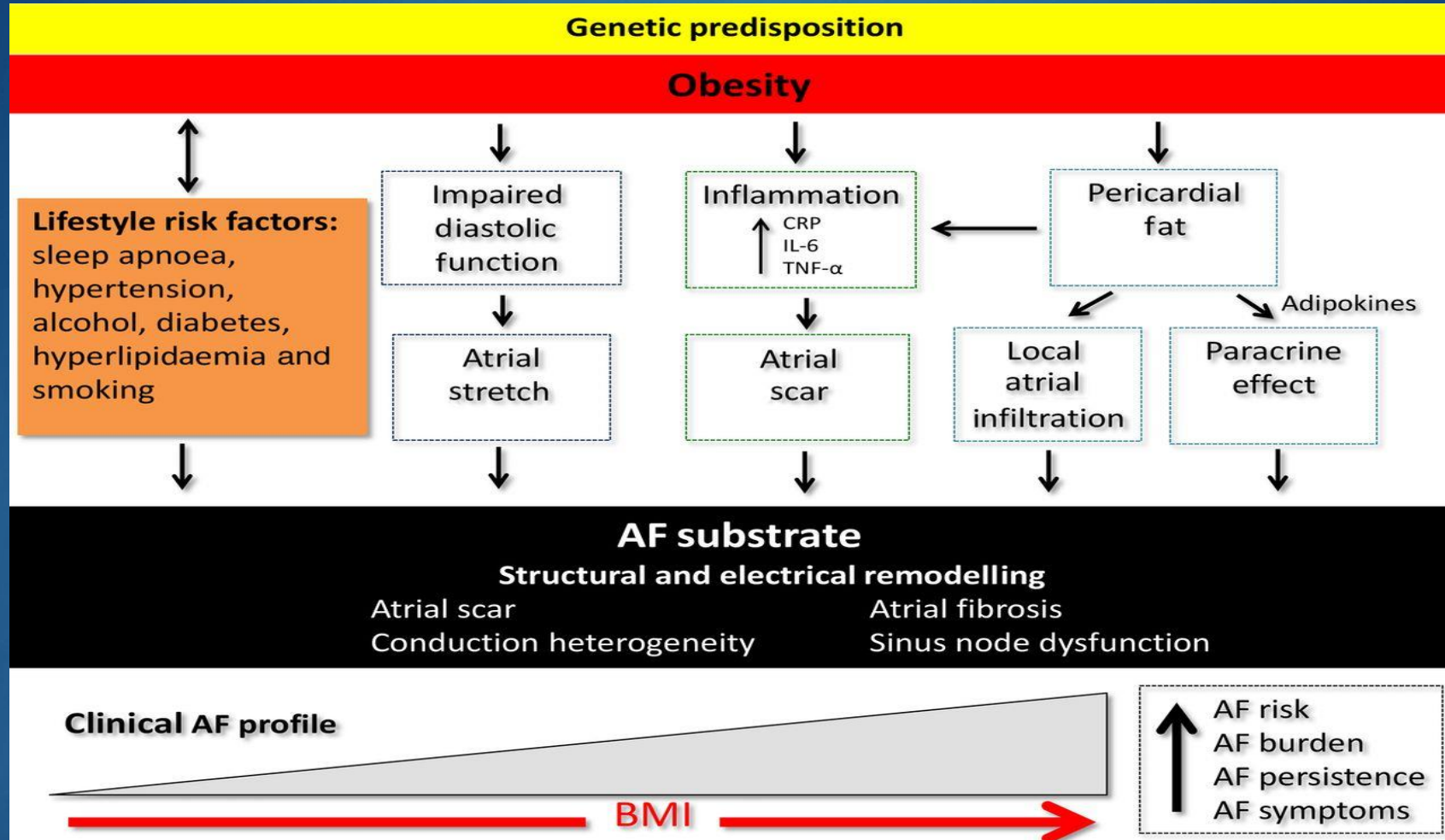
Folhälsoenkäten 2015, Folkhälsomyndigheten

Övervikt och förmaksflimmer

- En ökning i BMI med enhet ökar risken för förmaksflimmer med 3,5-5% i metaanalys
- 4-5 % riskökning/enhet BMI i Framingham Heart Study
- BMI predikterar progress från paroxysmalt till persistierande förmaksflimmer

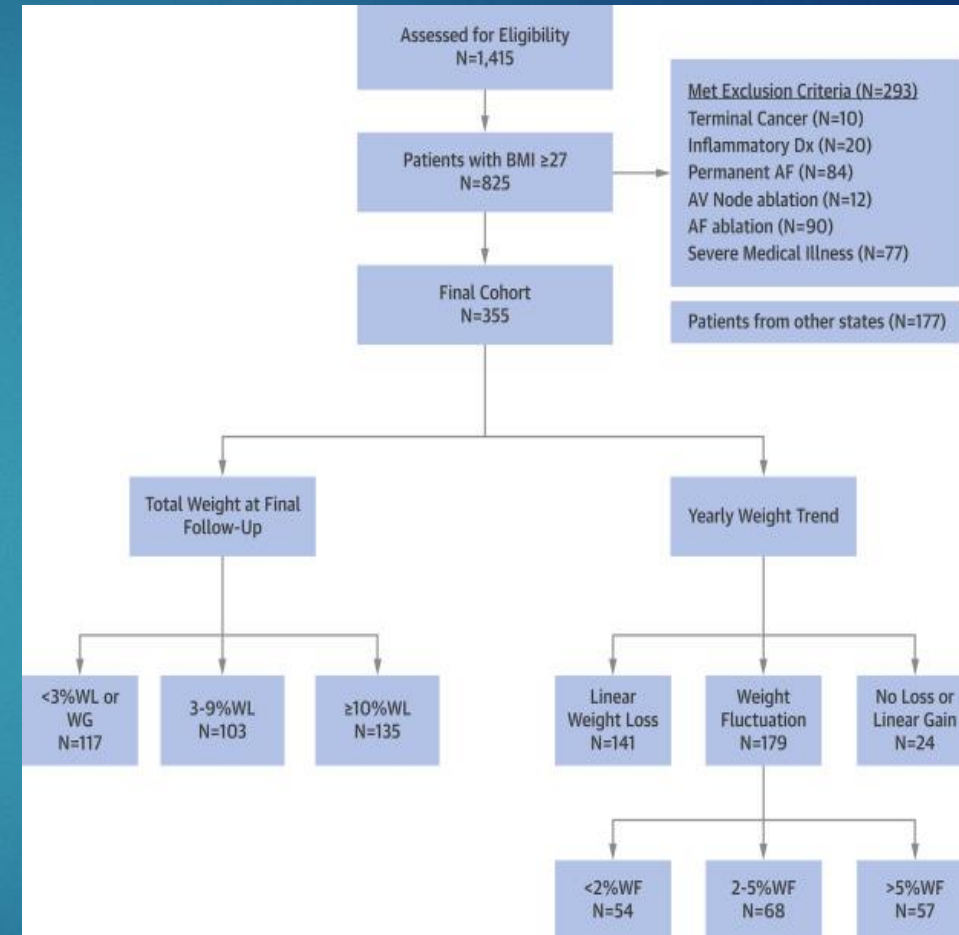


Övervikt och förmaksflimmer

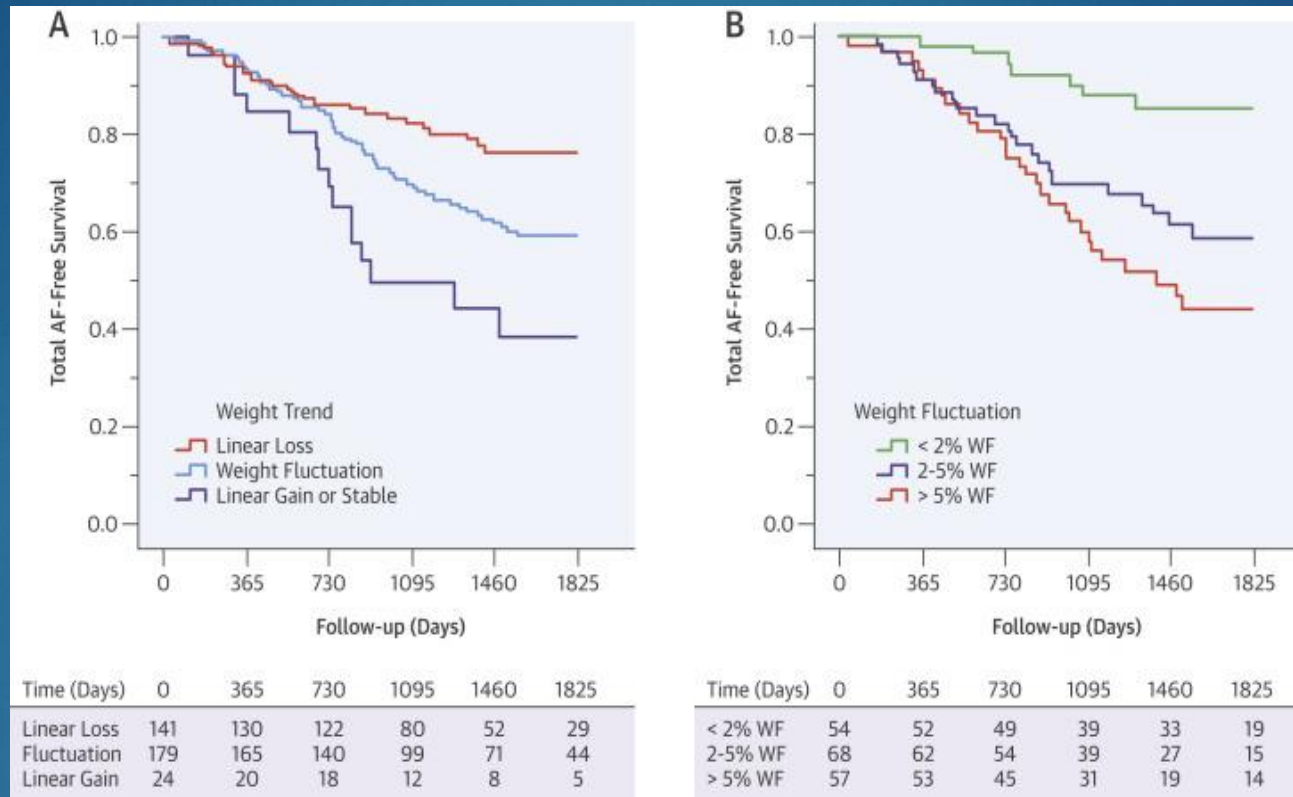


Viktnedgång och förmaksflimmer

- ▶ Legacy
- ▶ n=355
- ▶ BMI>27
- ▶ Paroxysmalt eller persisterande förmaksflimmer
- ▶ Viktreduktionsprogram
- ▶ 5 års uppföljning
- ▶ Tre grupper beroende på viktnedgång



Legacy




Viktnedgång $\geq 10\%$ resulterade i 6-faldigt (95%CI 3.4-10.3, $p < 0.001$) ökad sannolikhet för arytmfrihet



Bariatric Surgery and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation in Swedish Obese Subjects

Jamaly S, Carlsson L, Peltonen M et al J Am Coll Cardiol 2016;68:2497–504



SOS (Swedish Obese Subjects) is a prospective matched cohort study conducted at 25 surgical departments and 480 primary healthcare centers in Sweden. The cohort was recruited between 1987 and 2001. Among 4,021 obese individuals with sinus rhythm and no history of atrial fibrillation, 2,000 underwent bariatric surgery (surgery group), and 2,021 matched obese control subjects received usual care (control group).

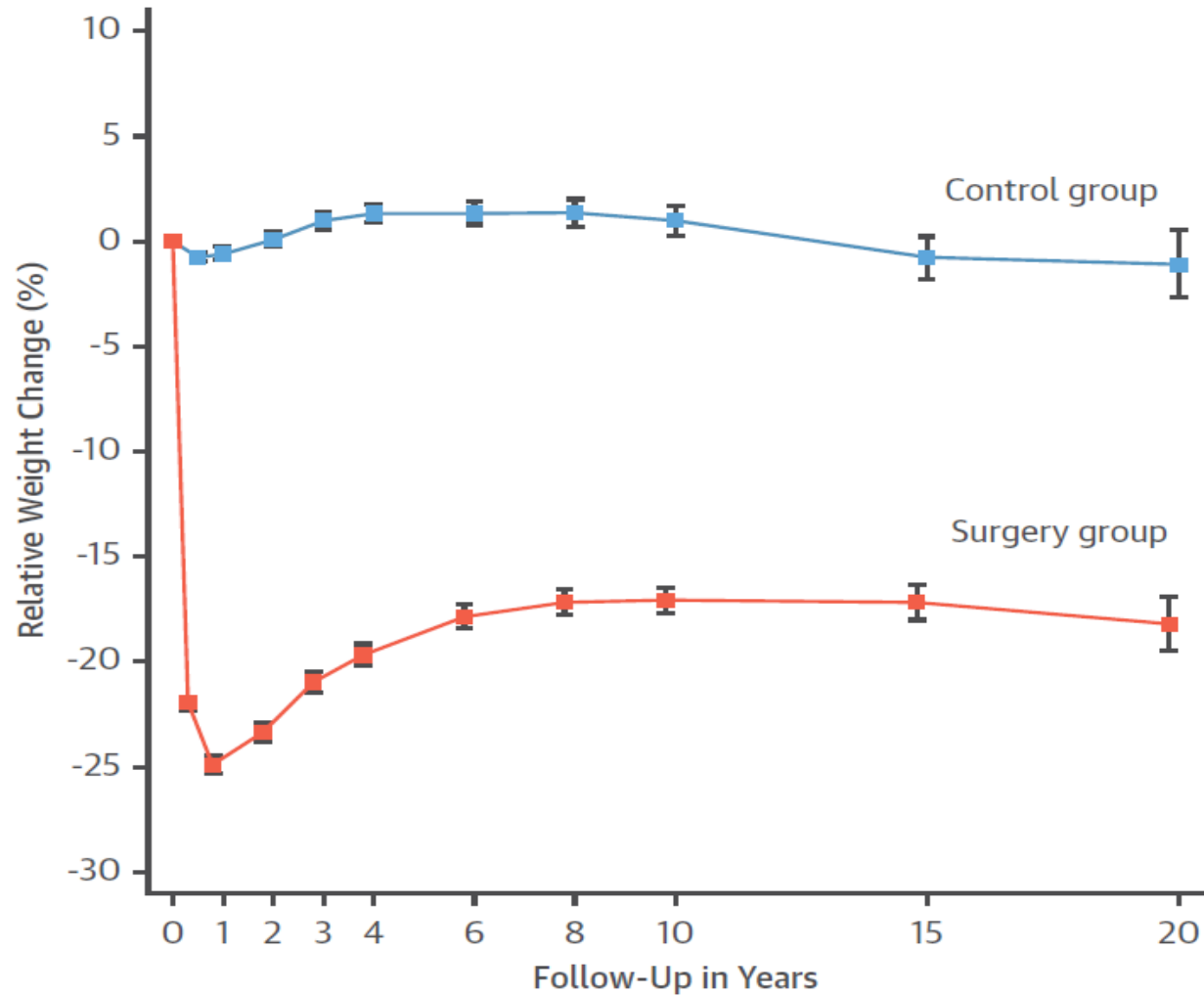
TABLE 1 Baseline Characteristics of Study Participants

	Surgery Group (n = 2,000)	Control Group (n = 2,021)	p Value
Age, yrs	47.2 ± 5.9	48.6 ± 6.2	<0.001
Female	70.7	71.2	0.755
Height, cm	169 ± 9.1	169 ± 9.2	0.688
Weight, kg	121 ± 17	115 ± 16	<0.001
Body mass index, kg/m ²	42.4 ± 4.5	40.1 ± 4.7	<0.001
Waist circumference, cm	126 ± 11	120 ± 11	<0.001
Waist/hip ratio	0.99 ± 0.08	0.98 ± 0.07	<0.001
Systolic blood pressure, mm Hg	145 ± 19	138 ± 18	<0.001
Diastolic blood pressure, mm Hg	90 ± 11	85 ± 11	<0.001
Total cholesterol, mmol/l	5.86 ± 1.12	5.61 ± 1.06	<0.001
Apo B/Apo A1 ratio	0.94 ± 0.28	0.91 ± 0.28	<0.001
Blood glucose, mmol/l	5.18 ± 2.01	4.93 ± 1.82	<0.001
Insulin, mU/L	21.5 ± 13.7	18.0 ± 11.4	<0.001
Creatinine, μmo/l	69.2 ± 8.8	69.5 ± 9.6	0.245
Urinary albumin excretion, μg/min	47.8 ± 297	37.1 ± 220	0.185
Free thyroxin, pmol/l	15.6 ± 3.7	15.7 ± 3.6	0.812
Thyroid-stimulating hormone, mIU/l	2.0 ± 2.4	2.04 ± 2.7	0.657
Hypertension	78.3	63.6	<0.001
Diabetes	17.2	12.7	<0.001
Sleep apnea	24.4	21.7	0.047
Smoking	25.8	20.9	<0.001
Alcohol intake, g/daily	5.2 ± 7.3	5.3 ± 7.9	0.699
Prevalent cardiovascular disease	3.0	2.9	0.853

Values are mean ± SD or %.

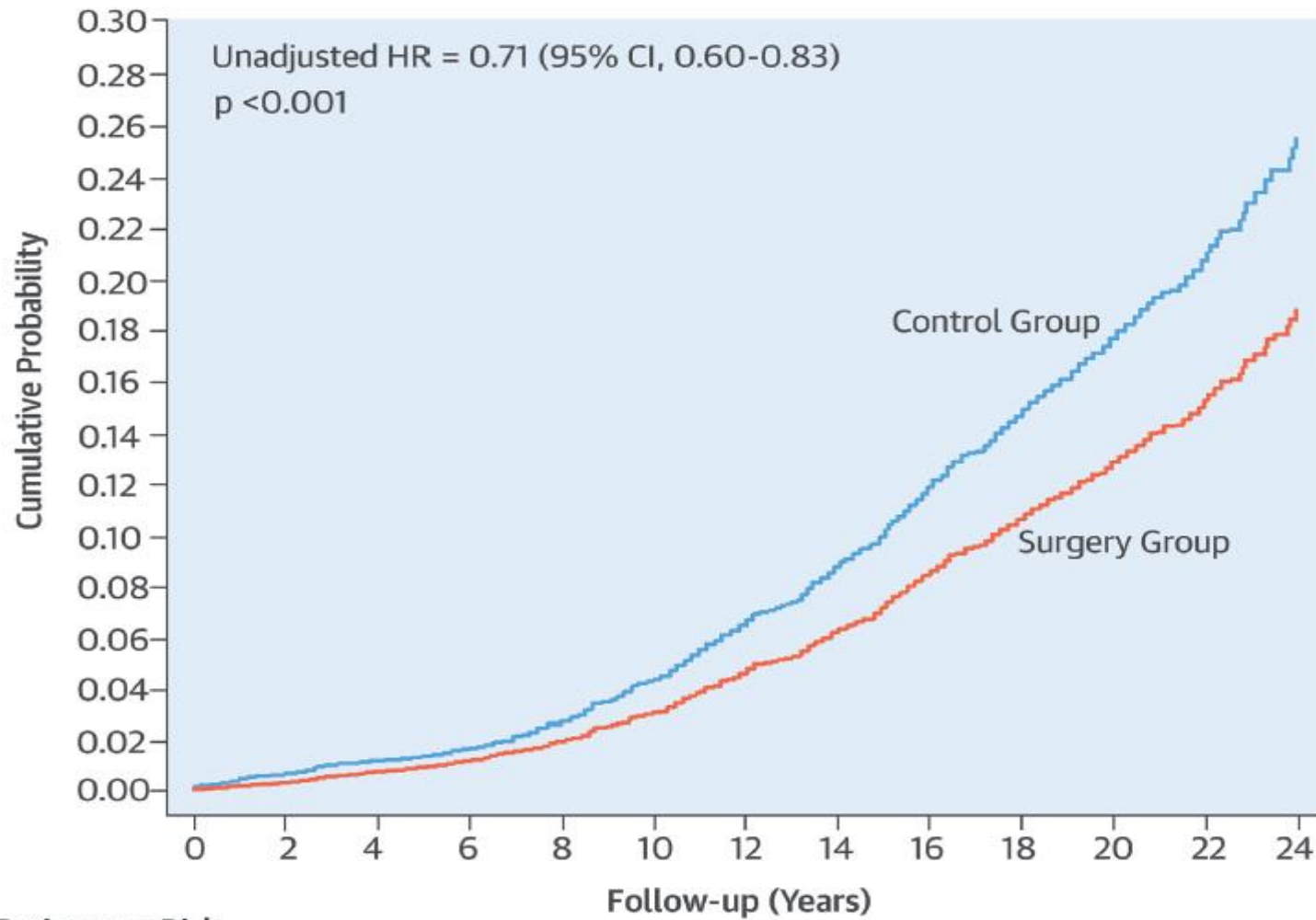
Apo = apolipoprotein.

FIGURE 1 Relative Weight Changes in the 2 Study Groups



Bariatric surgery lowered the mean weight of 121 kg in the surgery group by 25% at year 1, by 20% at year 4, by 17% at year 10, and by 18% at year 20, whereas the mean weight of 115 kg in the control group remained largely unchanged during follow-up.

CENTRAL ILLUSTRATION Bariatric Surgery and the Risk of Atrial Fibrillation




Patients at Risk

Control	2,021	1,979	1,840	1,574	570	114
Surgery	2,000	1,955	1,853	1,615	617	134

Jamaly, S. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(23):2497-504.

Cumulative incidence estimates of first time atrial fibrillation in the surgery and control groups showing reduced risk of atrial fibrillation following weight loss through bariatric surgery. CI = confidence interval; HR = hazard ratio.



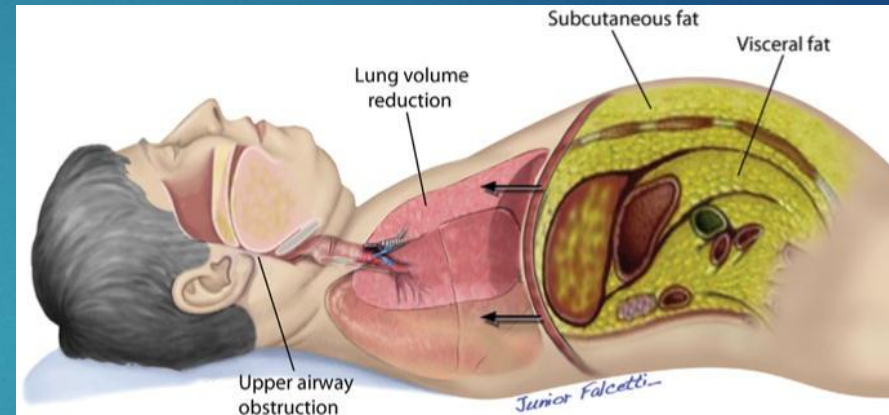
During a median follow-up of 19 years, first time atrial fibrillation occurred in 247 patients (12.4%) in the surgical group, and in 340 (16.8%) control subjects. The risk of developing atrial fibrillation was 29% lower in the surgery group versus the control group (hazard ratio: 0.71; 95% confidence interval: 0.60 to 0.83; $p < 0.001$).

Obstruktiv sömnapné och förmaksflimmer

- ▶ Prevalens 62%-75% (AHI >15) hos patienter med förmaksflimmer och normal vänsterkammarsfunktion¹
- ▶ Prevalens förmaksflimmer hos patienter med sömnapné jfr med kontroll 5.3 versus 1.2% (p = 0.004) i Sleep Heart Health study

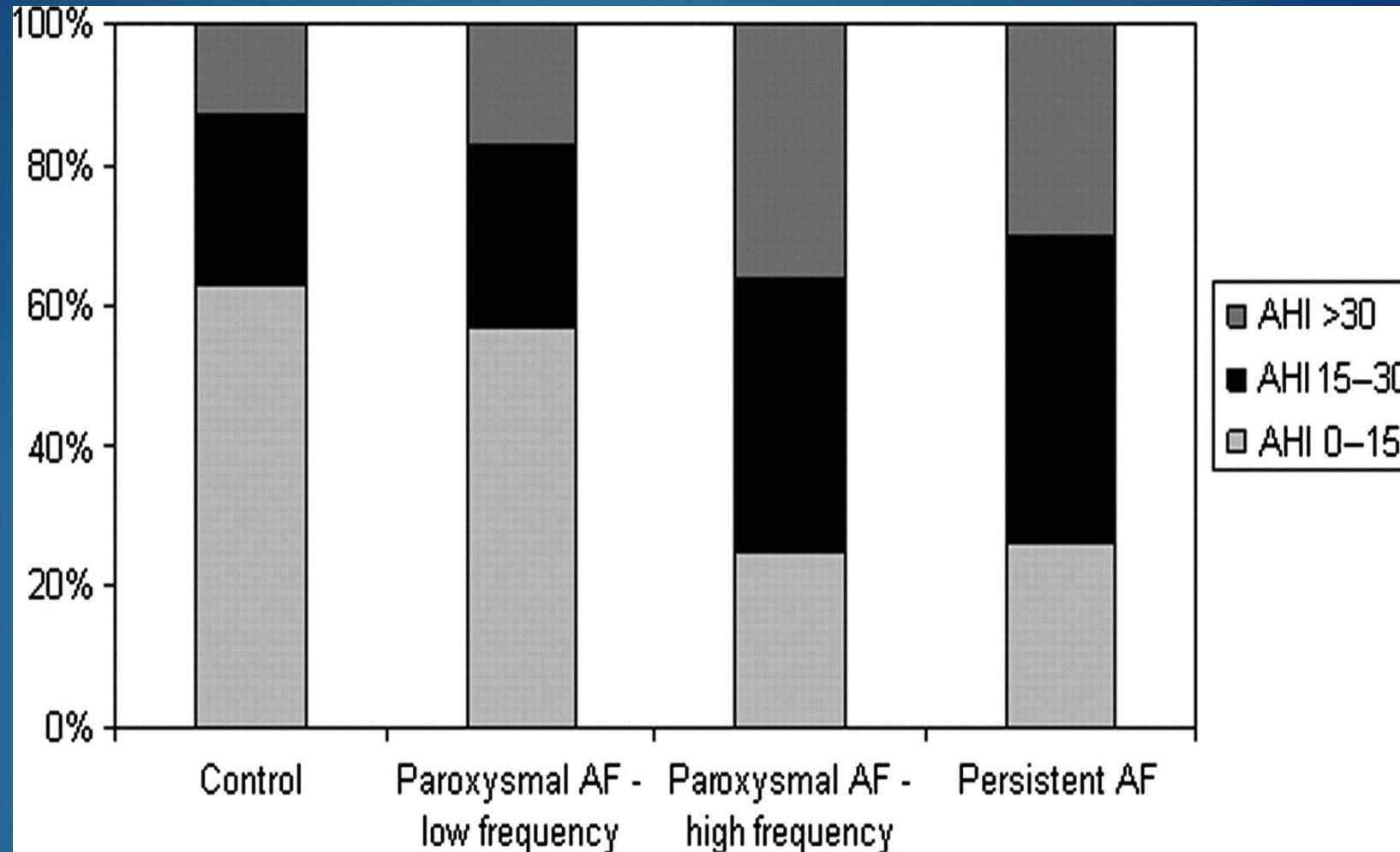
Mekanismer:

- ▶ Ökat intrathorakalt tryck-atrial stretch
- ▶ Hypoxi, hypercapni



¹Stevenson et al.EHJ.2008

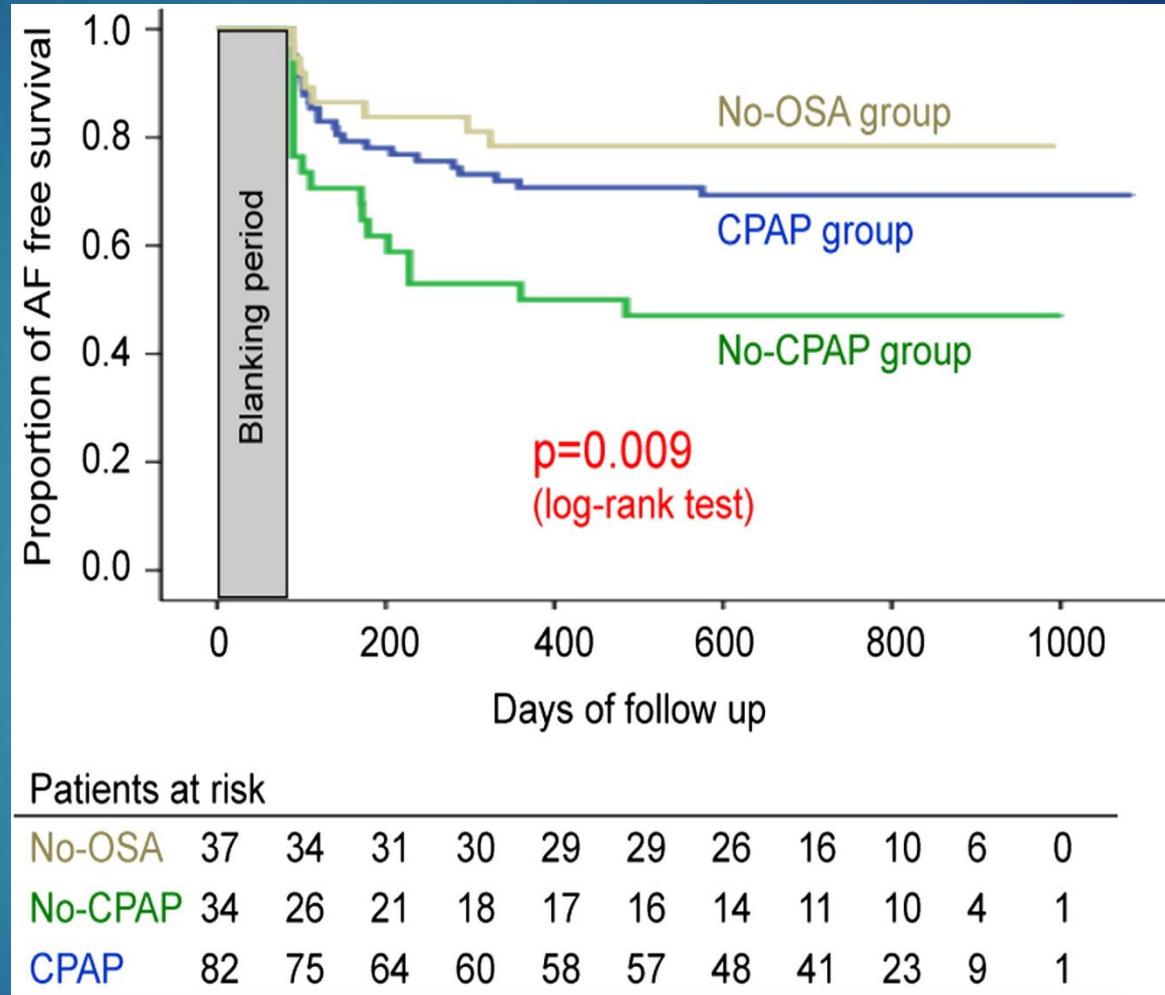
Sömnapne´ och förmaksflimmer



Flimmerbördan förefaller korrelera till mängden apneer

Sömnapné och flimmerablation

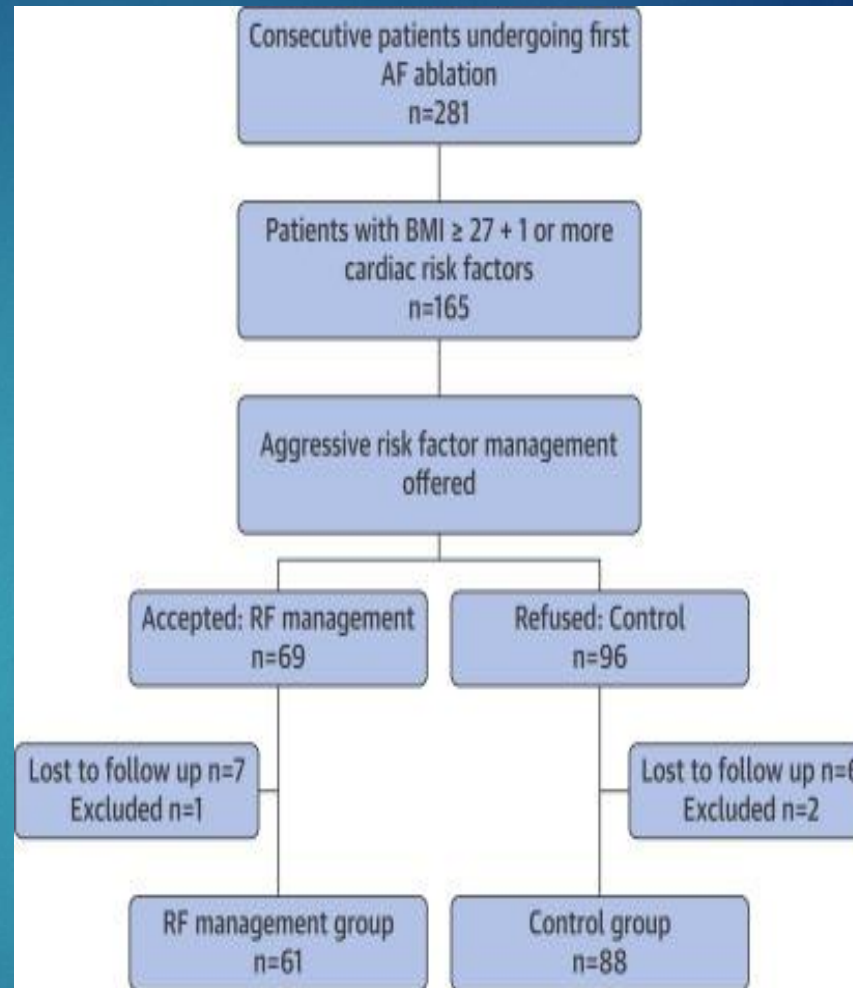
- n=153
- Prospektiv kohort studie
- Polysomnograf i 1 vecka efter PVI
- Lägre återfallsrisk om CPAP behandling



OSA 2,6 ggr ökad risk, CPAP 59 % minskad risk

ARREST-AF

- ▶ n=149
- ▶ BMI ≥ 27 och 1 riskfaktor
- ▶ Planerades för flimmerablation
- ▶ Erbjuds aggressiv riskfaktorintervention
- ▶ 2 års uppföljning



ARREST-AF

Risk factor management

Weight Management and Exercise

Structured Program

Dedicated Clinic

Meal Plan

>10% WL

VLCD if <3% WL at 3 months

Lifestyle journal

30 minutes 3-4 times weekly to 200 Min

Hyperlipidemia

Life style measures

At 3 months LDL > 100 mg/dl - start statin

Add Fibrate if TG > 200 mg/dl

Start Fibrate if TG > 500 mg/dl

Glucose Tolerance

Glucose tolerance test

Lifestyle measures

HbA1c > 6.5 at 3 months – start Metformin

Referred to a diabetes clinic

Hypertension

Measure BP 2-3 times daily, No added salt diet

Aim of <130/80mmHg at rest and < 200/100 at peak exercise

Sleep Apnea

Formal overnight sleep study

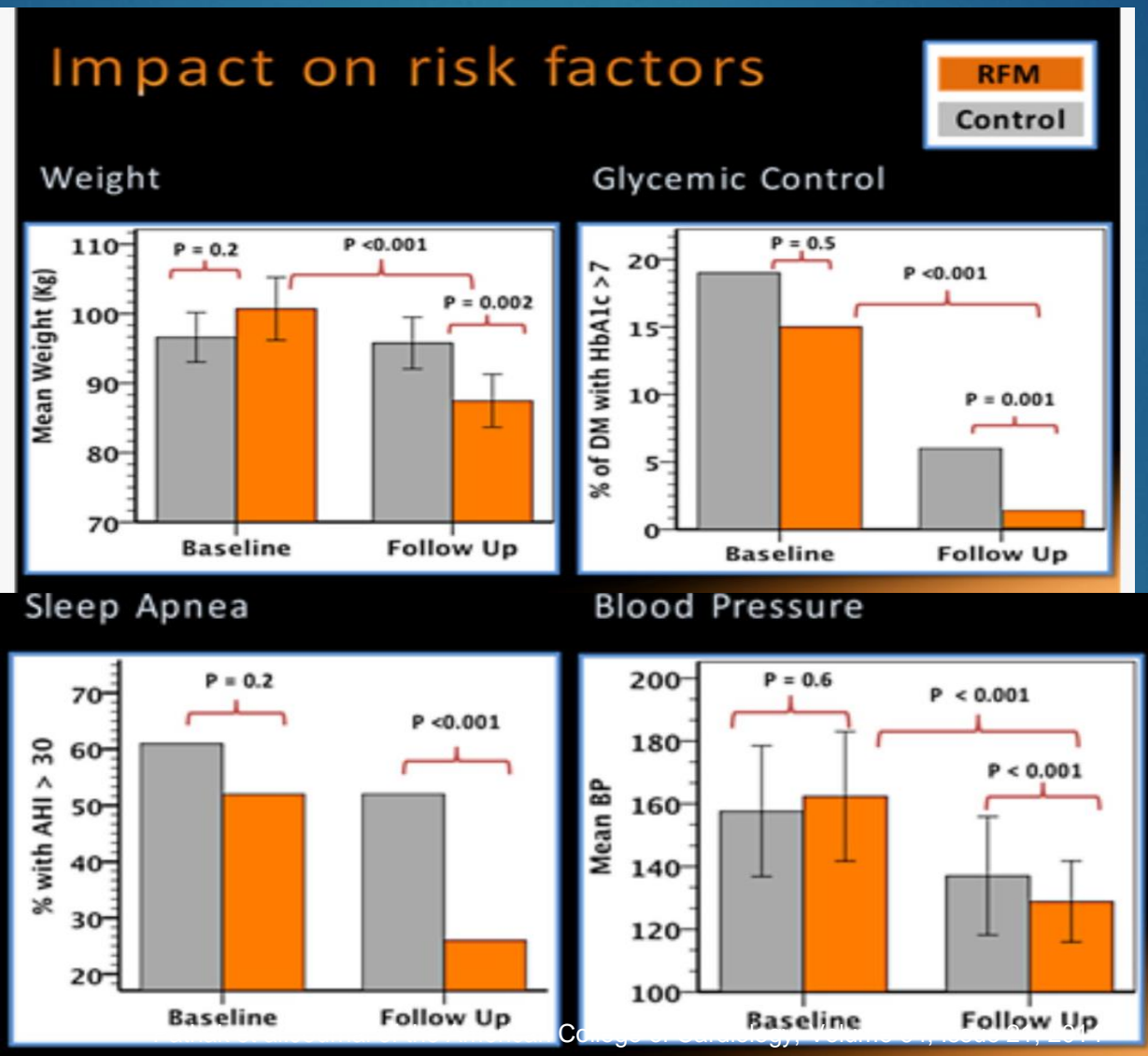
AHI ≥ 30/hour – CPAP

Use Log in diary

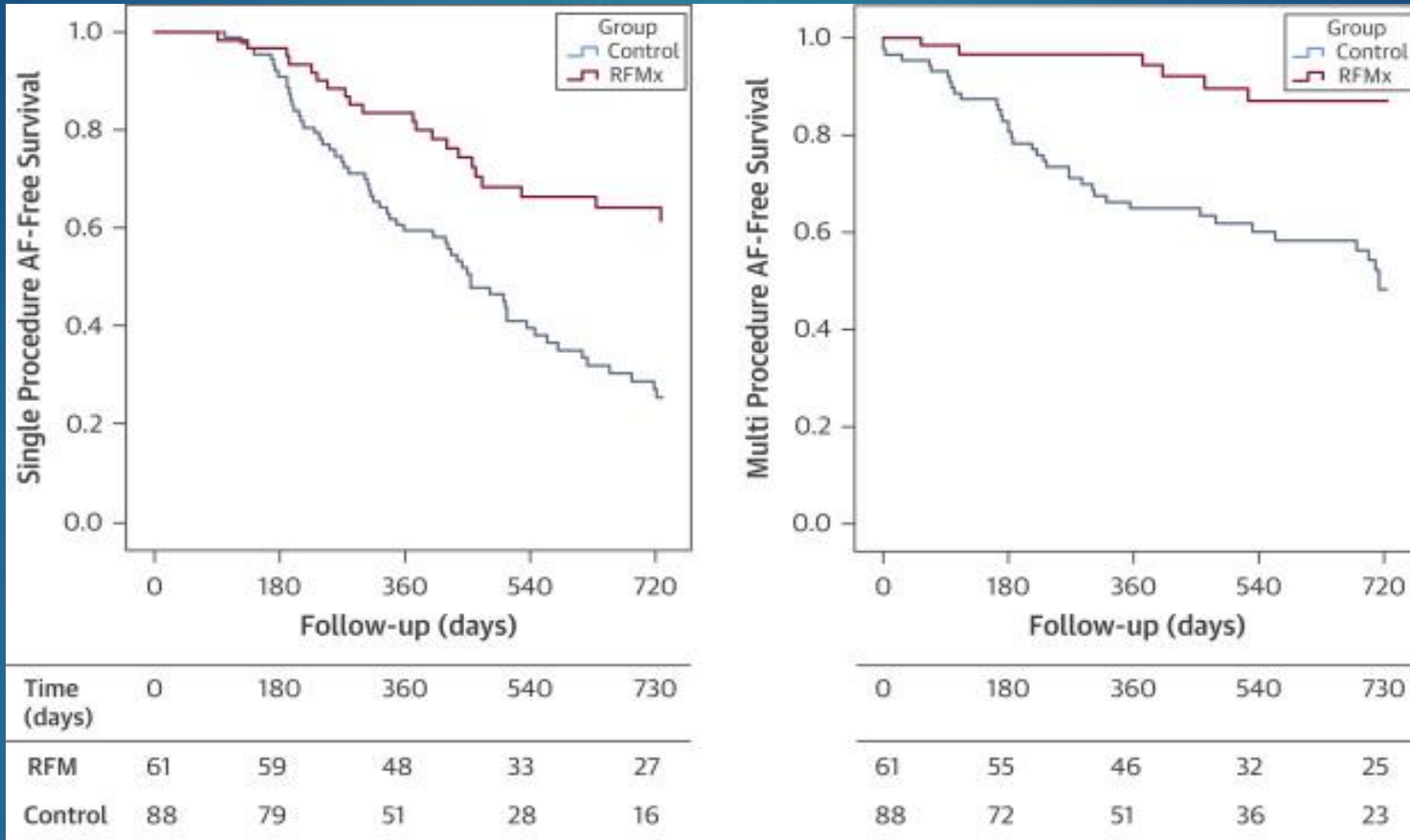
Tobacco and alcohol use

- Smoking cessation
- Reduction to ≤30g/week

ARREST AF



ARREST-AF



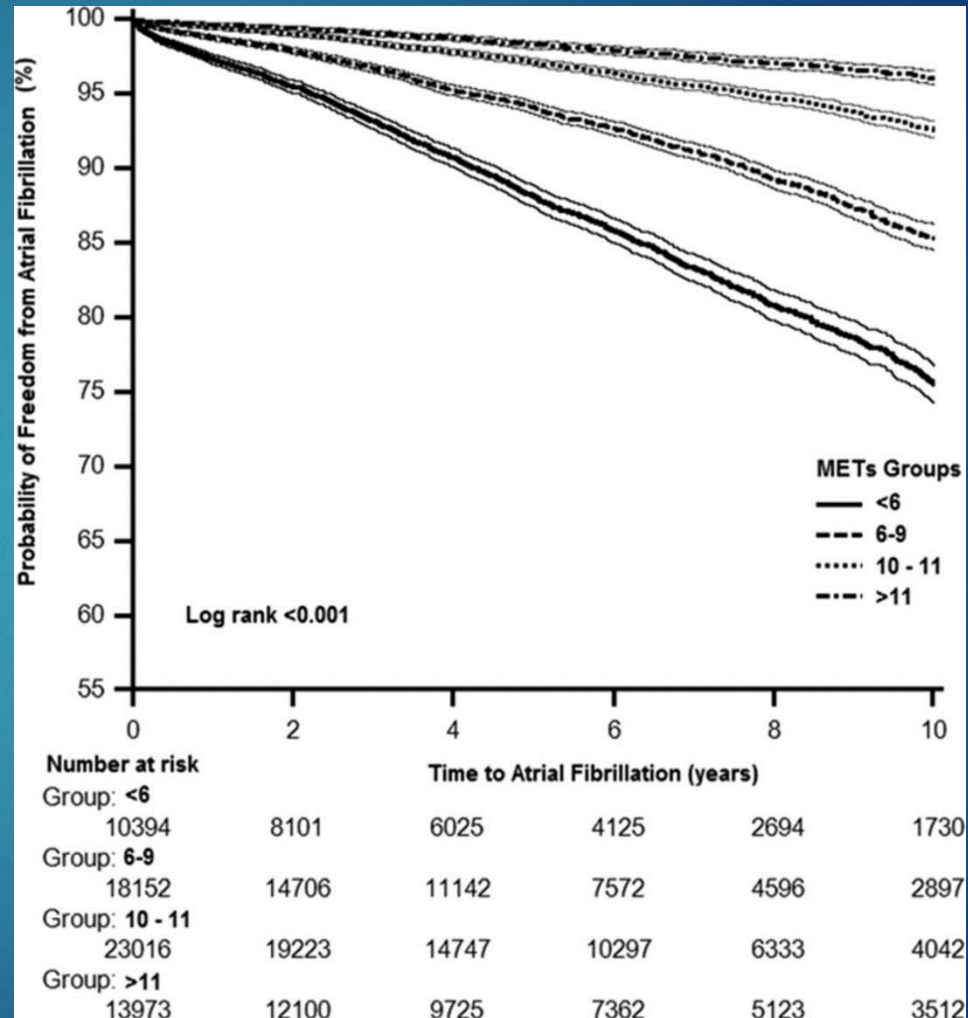
Pathak et al. Journal of the American College of Cardiology, Volume 64, Issue 21, 2014, 2222–2231

32,9/9,7 %

87/17,8 %

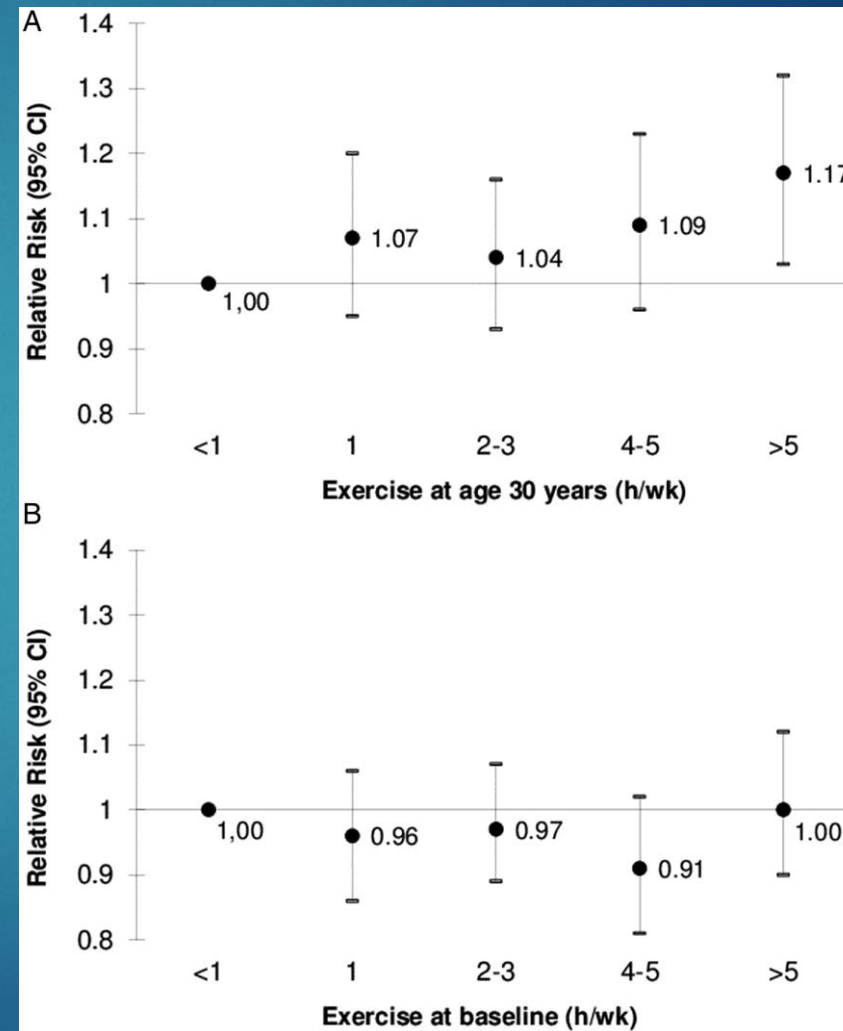
Träning och förmaksflimmer

- ▶ n=64561,
- ▶ medelålder 54.3, 46% kvinnor
- ▶ Arbetsprov
- ▶ 5,4 års uppföljning
- ▶ 4616 ff
- ▶ Lägre risk för förmaksflimmer om mera vältränad-1 MET motsvarar 7 % lägre risk för förmaksflimmer
- ▶ Associationen mera uttalad hos överviktiga



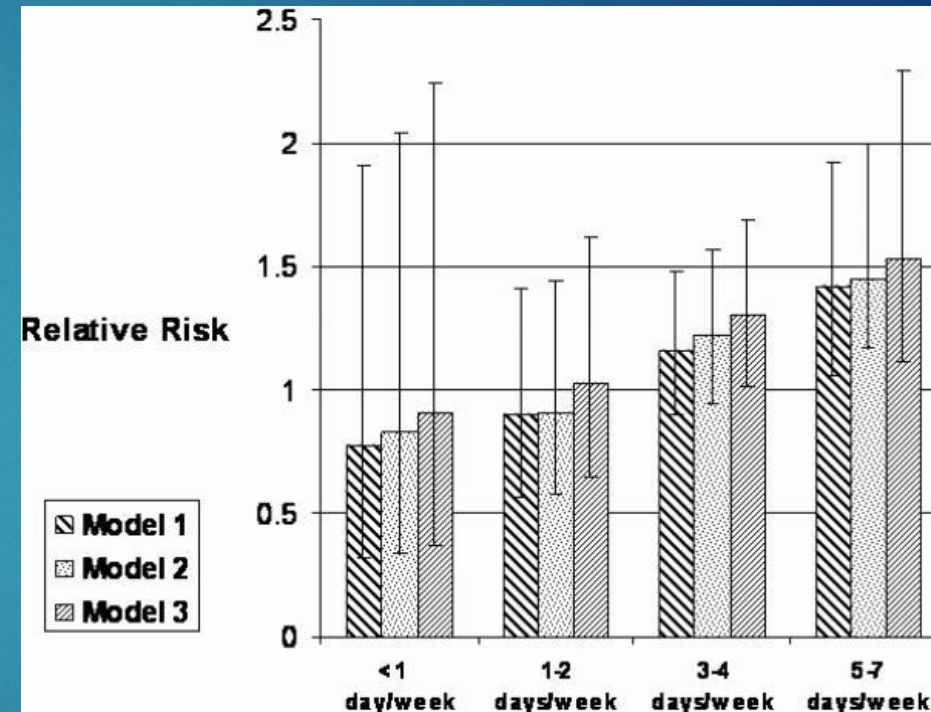
Träning och förmaksflimmer

- ▶ Kohort med svenska män
Retrospektivt tillfrågade 1997 om träningsvanor vid 15, 30, 50 och baseline. Medelålder 60
- ▶ n=44010, 12 års uppföljning
- ▶ 4568 ff
- ▶ Frekvent träning (>5 h)vecka vid 30 års ålder ökar risk för förmaksflimmer senare i livet
- ▶ Cykling/promender vid baseline minskad risk



Träning och förmaksflimmer

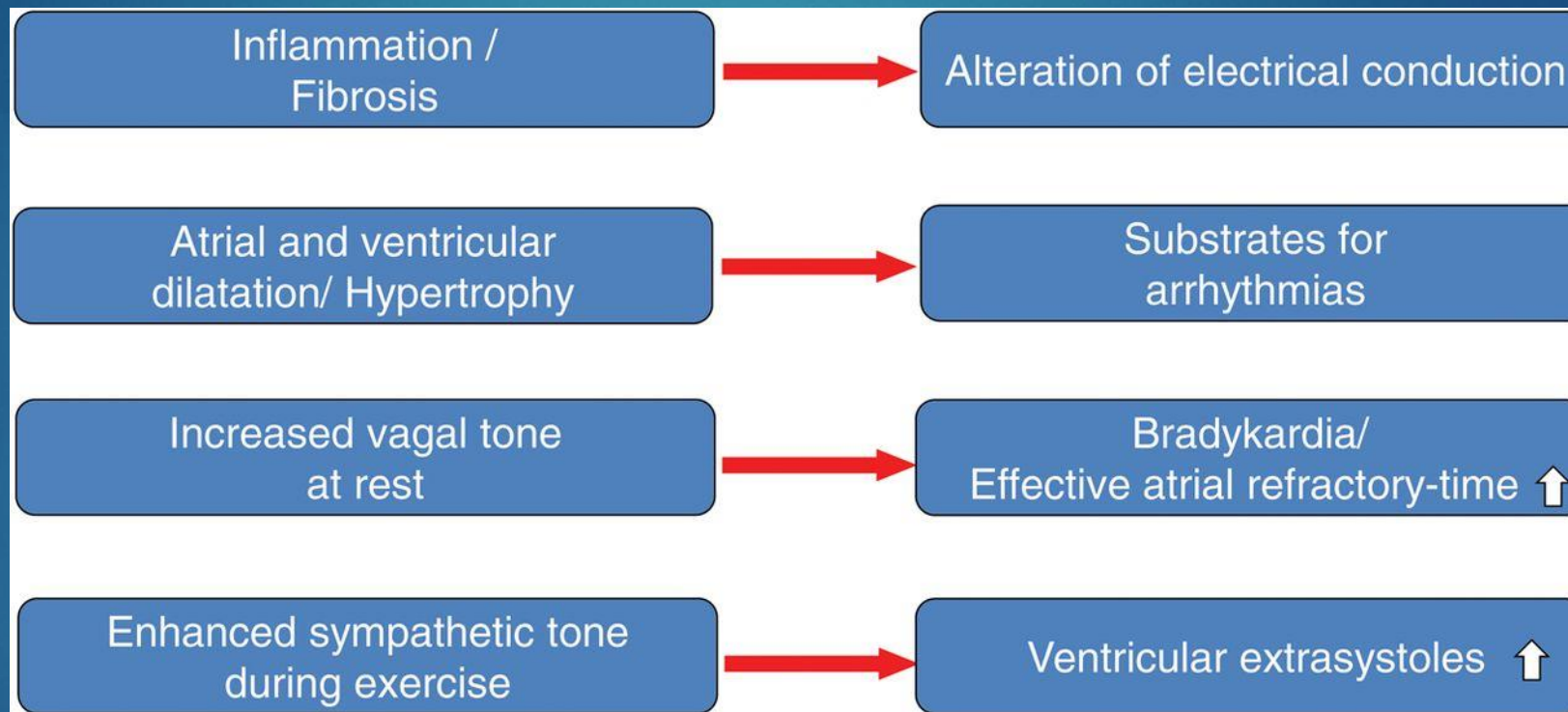
- ▶ Physicians health study
- ▶ n=16921 friska män
- ▶ 12 års uppföljning
- ▶ 1661 ff
- ▶ Frekvent träning (5-7 ggr/vecka) ökar risk för förmaksflimmer om ålder <50 år och joggare



Alzer et al. Am J Cardiol. 2009

Träning och förmaksflimmer

Potential mechanisms for atrial fibrillation induced by high-intensity-endurance sports.



Framtiden?



CARDIO-FIT

Impact of CARDIOrespiratory FITness on arrhythmia recurrence in obese patients with AF

- ▶ n=308
- ▶ Patienter med paroxsymalt eller persisterande förmaksflimmer
- ▶ BMI \geq 27
- ▶ Arbetsprov vid inklusion och uppföljning

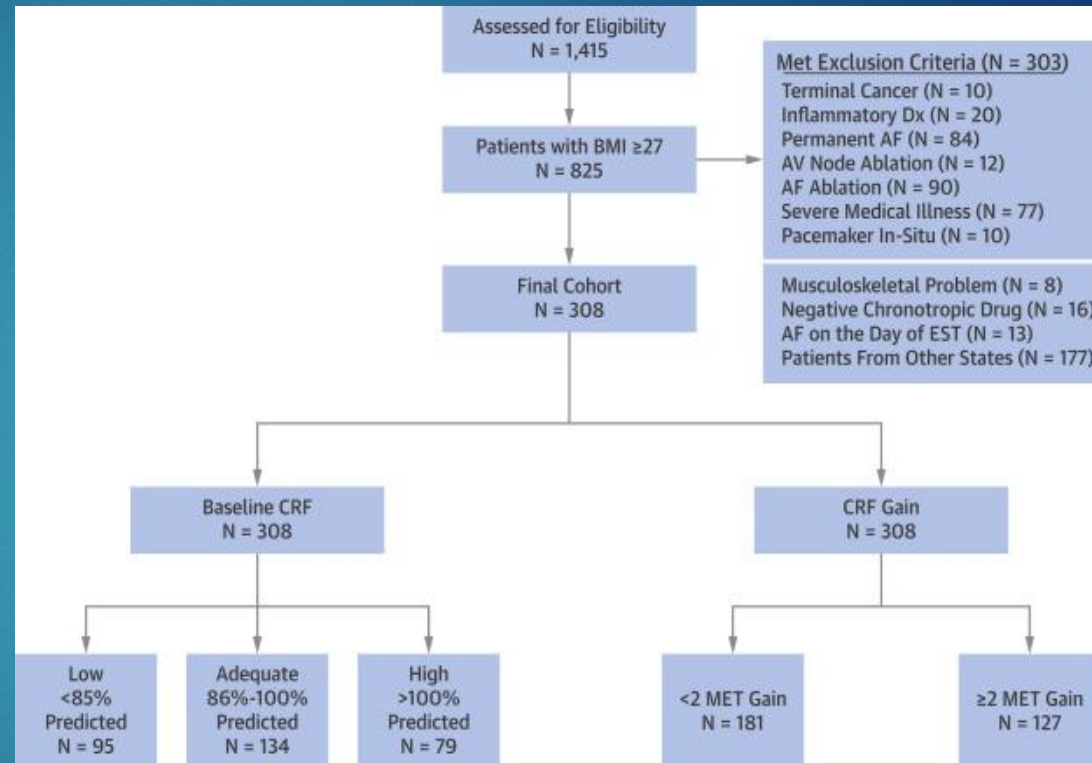
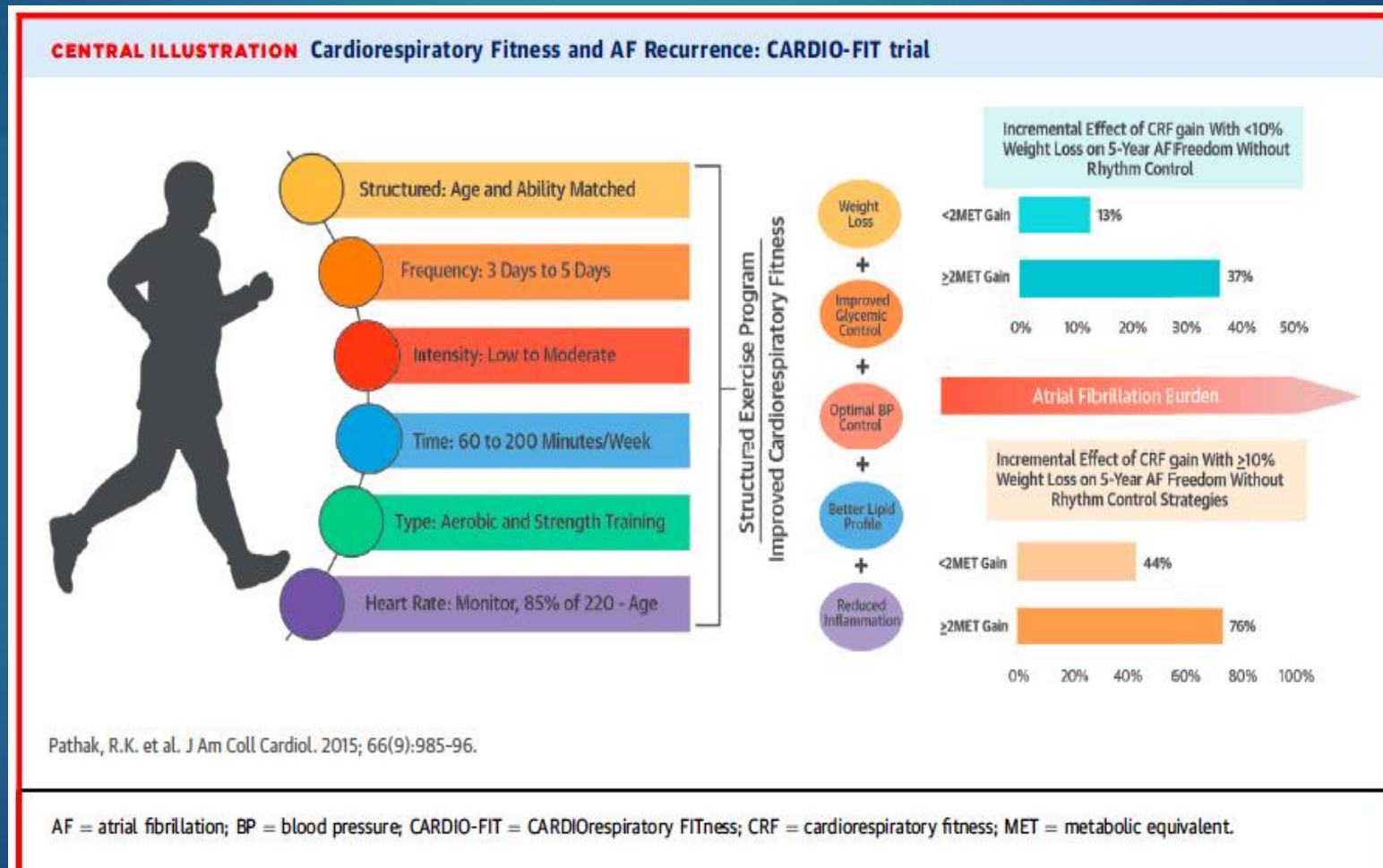


Figure 1. Patient Selection Flow diagram demonstrating patient recruitment and attrition. AF = atrial fibrillation; AV = atrioventricular; BMI = body mass index; CRF = cardiorespiratory fitness; Dx = disease; EST = exercise stress test; MET = metabolic equivalence...

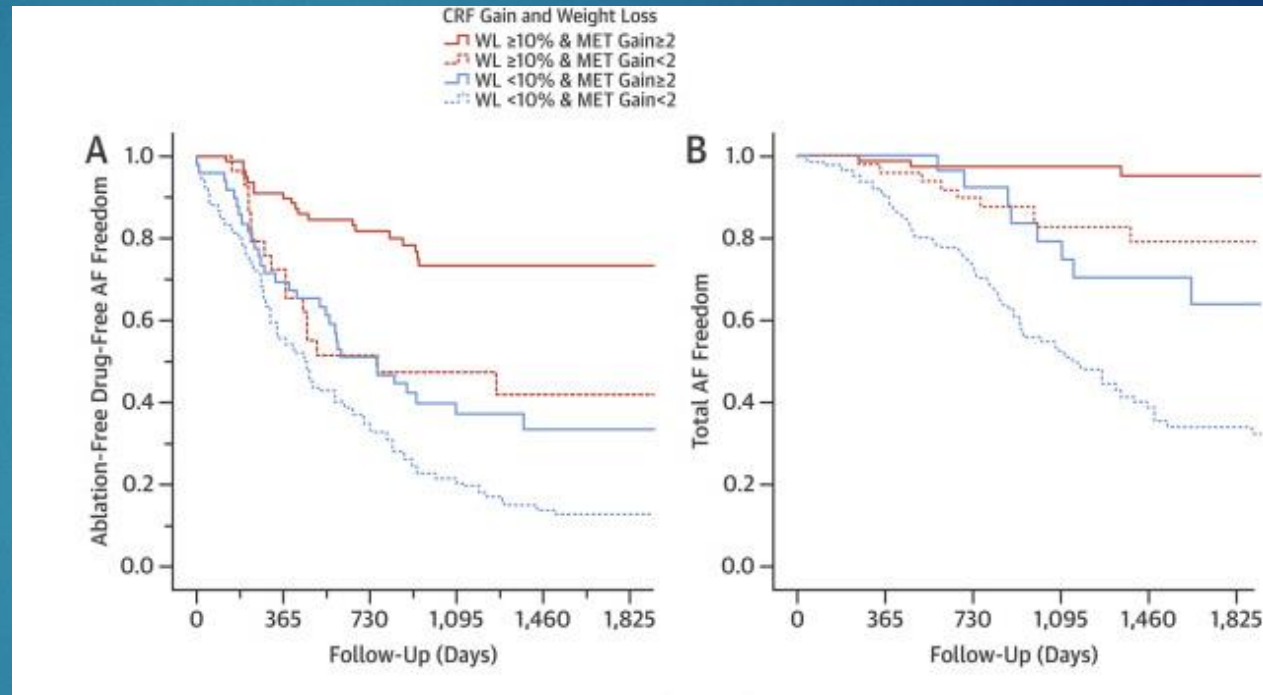
CARDIO-FIT

- Strukturerat motionsprogram
- Livsstilsintervention



CARDIO FIT

- ▶ Uppföljning i fem år
- ▶ 61% av de som förbättrat konditionen \geq METS 2 var symptomfria
- ▶ 75,6 % av de som ökat METS \geq 2 och viktning \geq 10 % var symptomfria vid uppföljning



Rökning och förmaksflimmer

Smoking ²¹²	HR:
Never	1.00 (reference)
Former	1.32 (95% CI 1.10–1.57)
Current	2.05 (95% CI 1.71–2.47)

Paulus Kirchhof et al. Eur Heart J 2016

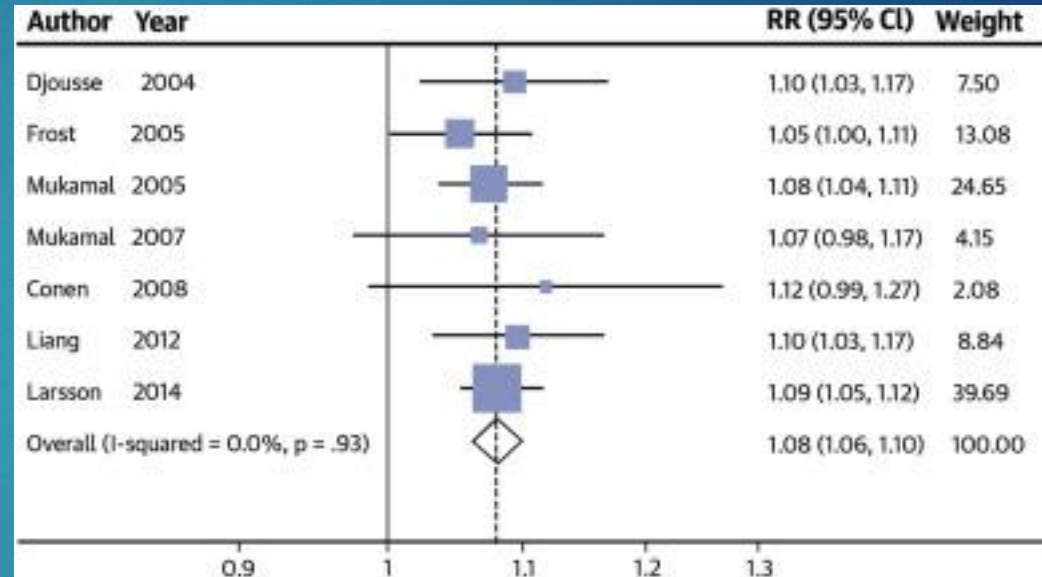
Alkohol och förmaksflimmer

Alcohol consumption ²¹³	RR:
None	1.00 (reference)
1–6 drinks/week	1.01 (95% CI 0.94–1.09)
7–14 drinks/week	1.07 (95% CI 0.98–1.17)
15–21 drinks/week	1.14 (95% CI 1.01–1.28)
>21 drinks/week	1.39 (95% CI 1.22–1.58)

Paulus Kirchhof et al. Eur Heart J 2016

Alkohol och förmaksflimmer

- Svensk prospektiv kohortstudie (n=79910) och metaanalys
- 7245 ff
- Såväl måttligt drickande (1-3 drinkar/dag) som hög konsumtion (>3 drinkar per dag) ger ökad risk för förmaksflimmer
- Ca 8% riskökning vid ökning av konsumtionen med 1 drink per dag
- Vin och sprit ger ökad risk men inte öl!



Forest Plot of Relative Risks of Atrial Fibrillation Per 1 Drink/Day Increment in Alcohol Consumption
Relative risks (RR) of atrial fibrillation per 1 drink/day increment in alcohol consumption, in individual prospective studies

Alcohol Consumption and Risk of Atrial Fibrillation : A Prospective Study and Dose-Response Meta-Analysis. Larsson et al. JACC. 2014

Konklusion

- ▶ Övervikt och fetma är associerat till förmaksflimmer
- ▶ Viktnedgång minskar risken för återfall och minskar symtom av förmaksflimmer
- ▶ Sömnapné är associerat till övervikt och förmaksflimmer
- ▶ CPAP behandling av sömnapné minskar återfall efter flimmerablation
- ▶ Livsstilsförändringar minskar risken för återfall efter flimmerablation

Konklusion

- ▶ Konditionsträning minskar symtom av förmaksflimmer
- ▶ Intensiv konditionsträning i ung ålder förefaller öka risken för förmaksflimmer
- ▶ Alkohol och rökning ökar risken för förmaksflimmer

Därför livsstilsmottagning!

- ▶ Övervikt och fetma är associerat till förmaksflimmer. Viktnedgång minskar risken för återfall och minskar symtom av förmaksflimmer
- ▶ Livsstilsförändringar minskar risken för återfall efter flimmerablation
- ▶ Konditionsträning minskar symtom av förmaksflimmer
- ▶ Intensiv konditionsträning i ung ålder förefaller öka risken för förmaksflimmer
- ▶ Alkohol och rökning ökar risken för förmaksflimmer

Förmaksflimmer-livsstilsfaktorer

Behandlingen av förmaksflimmer har traditionellt fokuserat på läkemedel och olika ingrepp. Betydelsen av patientens livsstil och vad patienten kan göra själv för att minska riskerna att utveckla förmaksflimmer har inte getts lika mycket uppmärksamhet. Kunskaperna kring livsstilsfaktorernas betydelse har dock ökat enormt de senaste åren. Livsstilsförändringar har inte bara visats ha betydelse för utvecklingen av förmaksflimmer utan också för att påverka utfallet av behandlingen som t ex ablation.

De faktorer som visats ha betydelse, och kan påverkas, är övervikt, motion, rökning och alkohol.

Övervikt

Andelen överviktiga i Sverige ökar konstant. Tyvärr sker en fortsatt ökning också bland barn och unga. Övervikt anges vanligen som BMI, Body Mass Index, och beräknas enligt kroppsvikten i kg dividerat med kroppslängden i meter i kvadrat. Normalt för vuxna anges vanligen vara 18-25. Övervikt anges som BMI 25-30 och fetma som BMI >30. En enhets ökning i BMI ökar risken för förmaksflimmer med ca 5 %. För den som utvecklat förmaksflimmer lönar det sig dock att gå ned i vikt. 10 % viktneidgång minskar risken för återkomst av förmaksflimmer sexfaldigt! För överviktiga som utvecklar förmaksflimmer finns det således all anledning att gå ned i vikt!

Motion

De som utvecklar förmaksflimmer blir ofta rädda för att anstränga sig fysiskt. Det är dock felaktigt och de som är fysiskt inaktiva eller dåligt tränade har en ökad risk för att utveckla förmaksflimmer. För dem som utvecklat förmaksflimmer finns det stora vinster med att börja träna. De som tränar 3-5 ggr/vecka kan minska risken för att insjukna i en ny förmaksflimmerattack betydligt. Överviktiga som lyckas kombinera träning och viktneidgång kan göra ännu större vinster.

Ibland framhålls att risken att utveckla förmaksflimmer ökar bland dem som tränar mycket. Detta verkar stämma till viss del men gäller dem som tränar extrem uthållighetsträning under lång tid. Det är dock bara ett fåtal som har denna hårda träning som orsak till förmaksflimret och för det stora flertalet patienter lönar det sig att börja träna.

Rökning

Rökning är sannolikt den enskilda största hälsofaran i västvärlden. Också för förmaksflimmer har rökningen betydelse och rökning fördubblar ungefär risken att utveckla förmaksflimmer. Alla patienter med förmaksflimmer rekommenderas förstås rökstopp.

Alkohol

Då hjärtsjukdomar diskuteras framhålls ofta att alkohol har positiva effekter. Detta gäller dock inte för förmaksflimmer. Alkohol är en mycket vanlig orsak till att en attack av förmaksflimmer utlöses. Risken att överhuvudtaget drabbas av förmaksflimmer ökar ju högre alkoholkonsumtionen är och från en konsumtion av mer än 15 drinkar/öl/glas vin per vecka fås en ökad risk för att insjukna i förmaksflimmer. För den som drabbas av förmaksflimmer är det alltså en god idé att fundera över sitt alkoholintag.

Det finns alltså mycket att göra själv om man drabbats av förmaksflimmer. Alla bör fundera över sin vikt, träningsvanor och alkoholintag och självklart sluta röka. Lyckas man med detta finns möjligheter att slippa flimret samtidigt som de allmänna hälsovinstererna är stora.

Förmaksflimmer-livsstilsfaktorer

Behandlingen av förmaksflimmer har traditionellt fokuserat på läkemedel och olika ingrepp. Betydelsen av patientens livsstil och vad patienten kan göra själv för att minska riskerna att utveckla förmaksflimmer har inte getts lika mycket uppmärksamhet. Kunskaperna kring livsstilsfaktorernas betydelse har dock ökat enormt de senaste åren.

Livsstilsförändringar har inte bara visats ha betydelse för utvecklingen av förmaksflimmer utan också för att påverka utfallet av behandlingen som t ex ablation.

De faktorer som visats ha betydelse, och kan påverkas, är övervikt, motion, rökning och alkohol.

Övervikt

Andelen överviktiga i Sverige ökar konstant. Tyvärr sker en fortsatt ökning också bland barn och unga. Övervikt anges vanligen som BMI, Body Mass Index, och beräknas enligt kroppsvikten i kg dividerat med kroppslängden i meter i kvadrat. Normalt för vuxna anges vanligen vara 18-25. Övervikt anges som BMI 25-30 och fetma som BMI >30. En enhets ökning i BMI ökar risken för förmaksflimmer med ca 5 %. För den som utvecklat förmaksflimmer lönar det sig dock att gå ned i vikt. 10 % viktning minskar risken för återkomst av förmaksflimmer sexfaldigt! För överviktiga som utvecklar förmaksflimmer finns det således all anledning att gå ned i vikt!

Motion

De som utvecklar förmaksflimmer blir ofta rädda för att anstränga sig fysiskt. Det är dock felaktigt och de som är fysiskt inaktiva eller dåligt tränade har en ökad risk för att utveckla förmaksflimmer. För dem som utvecklat förmaksflimmer finns det stora vinster med att börja träna. De som tränar 3-5 ggr/vecka kan minska risken för att insjukna i en ny förmaksflimmerattack betydligt. Överviktiga som lyckas kombinera träning och viktnedgång kan göra ännu större vinster. Ibland framhålls att risken att utveckla förmaksflimmer ökar bland dem som tränar mycket. Detta verkar stämma till viss del men gäller dem som tränar extrem uthållighetsträning under lång tid. Det är dock bara ett fåtal som har denna hårda träning som orsak till förmaksflimret och för det stora flertalet patienter lönar det sig att börja träna.

Rökning

Rökning är sannolikt den enskilda största hälsofaran i västvärlden. Också för förmaksflimmer har rökningen betydelse och rökning fördubblar ungefär risken att utveckla förmaksflimmer. Alla patienter med förmaksflimmer rekommenderas förstås rökstopp.

Alkohol

Då hjärtsjukdomar diskuteras framhålls ofta att alkohol har positiva effekter. Detta gäller dock inte för förmaksflimmer. Alkohol är en mycket vanlig orsak till att en attack av förmaksflimmer utlöses. Risken att överhuvudtaget drabbas av förmaksflimmer ökar ju högre alkoholkonsumtionen är och det finns ett tydligt samband mellan mängden alkohol och risken att insjukna i förmaksflimmer. För den som drabbas av förmaksflimmer är det alltså en god idé att fundera över sitt alkoholintag.

Det finns alltså mycket att göra själv om man drabbats av förmaksflimmer. Alla bör fundera över sin vikt, träningsvanor och alkoholintag och självklart sluta röka. Lyckas man med detta finns möjligheter att slippa flimret samtidigt som de allmänna hälsovinsterna är stora.

Malmömodellen

Remisshantering-skriftlig info

FF1-muntlig info av läkare

Elkonvertering-muntlig påminnelse av
läkare och sköterska

FF2-genomgång och muntlig info av ssk

Primärvården-vårdprogrammet

2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC

Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO)

ESC Chairperson

Paulus Kirchhof

Institute of Cardiovascular Sciences
University of Birmingham
SWBH and UHB NHS Trusts
IBR Room 136, Wolfson Drive
Birmingham B15 2TT, United Kingdom

E-mail: p.kirchhof@bham.ac.uk

Co- Chairperson

Stefano Benussi

Department of Cardiovascular Surgery
University Hospital Zurich
Rämistrasse 100
8091 Zürich
Switzerland

E-mail: stefano.benussi@usz.ch

Task Force Members: Dipak Kotecha (UK), Anders Ahlsson (Sweden), Dan Atar (Norway), Barbara Casadei (UK), Manuel Castella (Spain), Hans-Christoph Diener (Germany), Hein Heidbuchel (Belgium), Jeroen Hendriks (The Netherlands), Gerhard Hindricks (Germany), Antonis S. Manolis (Greece), Jonas Oldgren (Sweden), Bogdan A. Popescu (Romania), Ulrich Schotten (The Netherlands), Bart Van Putte (The Netherlands), Panagiotis Vardas (Greece).



Stroke prevention in patients with atrial fibrillation (1)

Recommendations	Class	Level
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism is recommended for all male AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 2 or more.	I	A
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism is recommended in all female AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 3 or more.	I	A
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism should be considered in male AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 1, considering individual characteristics and patient preferences.	IIa	B
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism should be considered in female AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 2, considering individual characteristics and patient preferences.	IIa	B
Vitamin K antagonist therapy (INR 2.0–3.0 or higher) is recommended for stroke prevention in AF patients with moderate-to-severe mitral stenosis or mechanical heart valves.	I	B
When oral anticoagulation is initiated in a patient with AF who is eligible for a NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban), a NOAC is recommended in preference to a Vitamin K antagonist.	I	A

Prediction of stroke and bleeding risk

Recommendations	Class	Level
The CHA ₂ DS ₂ -VASc score is recommended for stroke risk prediction in patients with AF.	I	A
Bleeding risk scores should be considered in AF patients on oral anticoagulation to identify modifiable risk factors for major bleeding.	IIa	B
Biomarkers such as high-sensitivity troponin and natriuretic peptide may be considered to further refine stroke and bleeding risk in AF patients.	IIb	B

Modifiable and non-modifiable risk factors for bleeding in anticoagulated patients with AF

Modifiable bleeding risk factors:

Hypertension (especially when systolic blood pressure is > 160 mmHg)

Labile INR or time in therapeutic range <60% in patients on vitamin K antagonists

Medication predisposing to bleeding, such as antiplatelet drugs and non-steroidal anti-inflammatory drugs

Excess alcohol (≥ 8 drinks/week)

Potentially modifiable bleeding risk factors:

Anaemia

Impaired renal function

Impaired liver function

Reduced platelet count or function

Non-modifiable bleeding risk factors:

Age (>65 years) (≥ 75 years)

History of major bleeding

Previous stroke

Dialysis-dependent kidney disease or renal transplant

Cirrhotic liver disease

Malignancy

Genetic factors

Biomarker-based bleeding risk factors:

High-sensitivity troponin

Growth differentiation factor-15

Serum creatinine/estimated CrCl

Riskvärdering med CHA₂DS₂-VASc

• **Syftar primärt till att identifiera patienter som har så låg risk för ischemisk stroke att behandling bör avstås**

– *Män*: CHA₂DS₂-VASc 0 poäng

– *Kvinnor*: CHA₂DS₂-VASc 1 poäng

• **Antikoagulantibehandling bör övervägas hos**

– *Män*: CHA₂DS₂-VASc 1 poäng

– *Kvinnor*: CHA₂DS₂-VASc 2 poäng (extrapoängen för det kvinnliga könet)

• **Indikation för antikoagulantibehandling föreligger hos**

– *Män*: CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 poäng

– *Kvinnor*: CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 poäng (extrapoängen för det kvinnliga könet)

En kväll på MAVVA...

Greta f. 26

Hypertoni, diabetes, Alzheimer, GFR 29

Morgonen orolig-puls 160

EKG snabbt förmaksflimmer

Antikoagulantia?


Hans f. 28

Bor med hustru. Städ hjälp. Rökare, alkohol dagligen.

Hypertoni, hjärtsvikt, stroke -02 med balanssvårigheter och ep sedan dess. GFR 24.

Nu förmaksflimmer.

Antikoagulantia?



Good data are available to support the use of anticoagulants in older patients from BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study), the NOAC trials, and from analyses in elderly Americans (Medicare). Elderly AF patients are at higher risk of stroke and, thus, are more likely to benefit from OAC than younger patients, and yet OAC is still underutilized in the elderly.


BAFTA

973 AF patients, mean age 81.5 years

Warfarin INR 2-3 or aspirin 75 mg/day

Follow-up for a mean of 2.7 years

Mant J, Hobbs FD, Fletcher K et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Aug 11;370(9586):493-503



24 primary events (21 strokes, two other intracranial haemorrhages, and one systemic embolus) in people assigned to warfarin and 48 primary events (44 strokes, one other intracranial haemorrhage, and three systemic emboli) in people assigned to aspirin (yearly risk 1.8% vs 3.8%, relative risk 0.48, 95% CI 0.28-0.80, $p=0.003$)

Yearly risk of extracranial haemorrhage was 1.4% (warfarin) versus 1.6% (aspirin) (relative risk 0.87, 0.43-1.73;

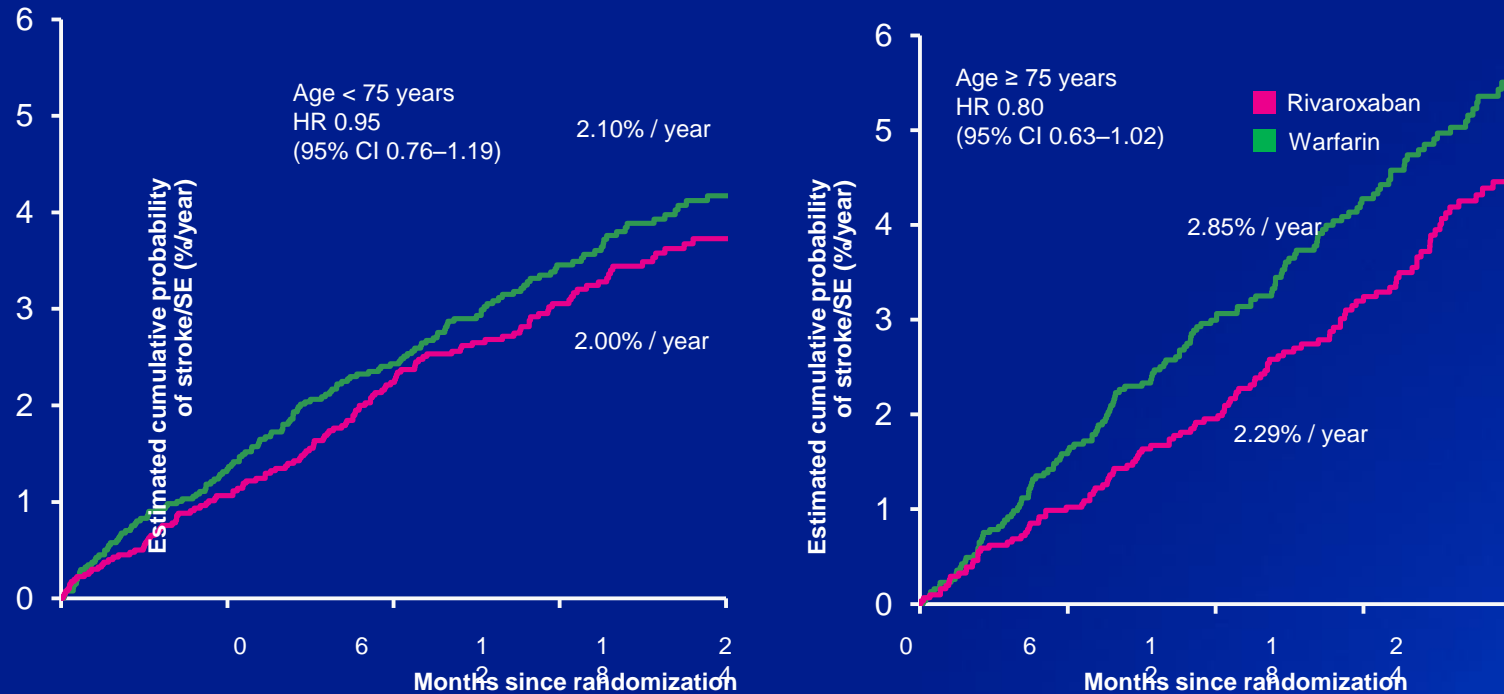
Mant J, Hobbs FD, Fletcher K et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Aug 11;370(9586):493-503



These data support the use of
anticoagulation therapy for people
aged over 75 who have atrial fibrillation

Mant J, Hobbs FD, Fletcher K et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Aug 11;370(9586):493-503

ROCKET AF Subgroup analysis elderly patients Stroke and systemic embolism

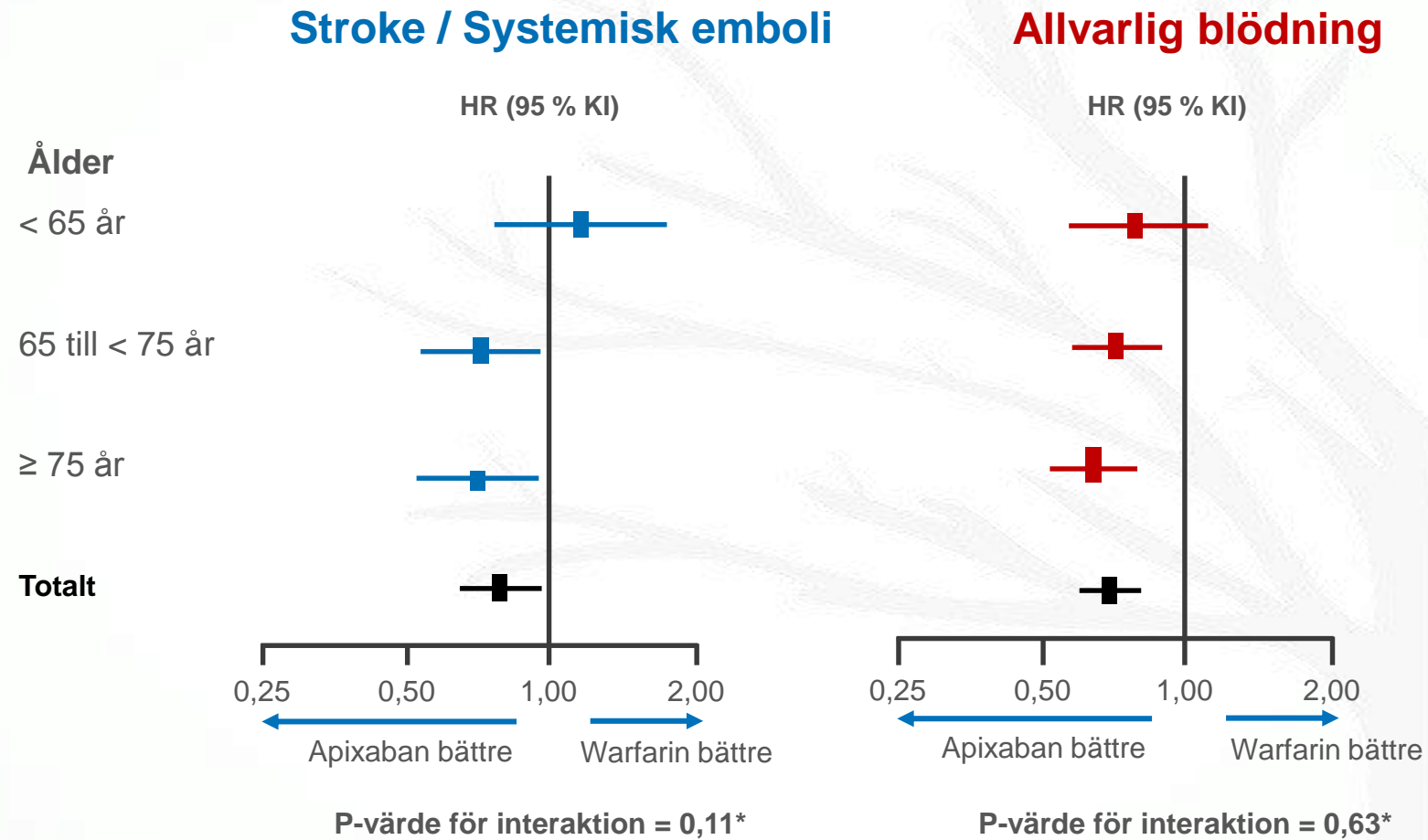


p-value for interaction= 0.3131

ITT population

Halperin JL et al. Circulation. 2014 Jul 8;130(2):138-46.

Apixaban – effekt & säkerhet i olika åldersgrupper (ARISTOTLE)

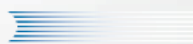


Halverson et al. *Eur Hear J* 2014; 35:1864-72

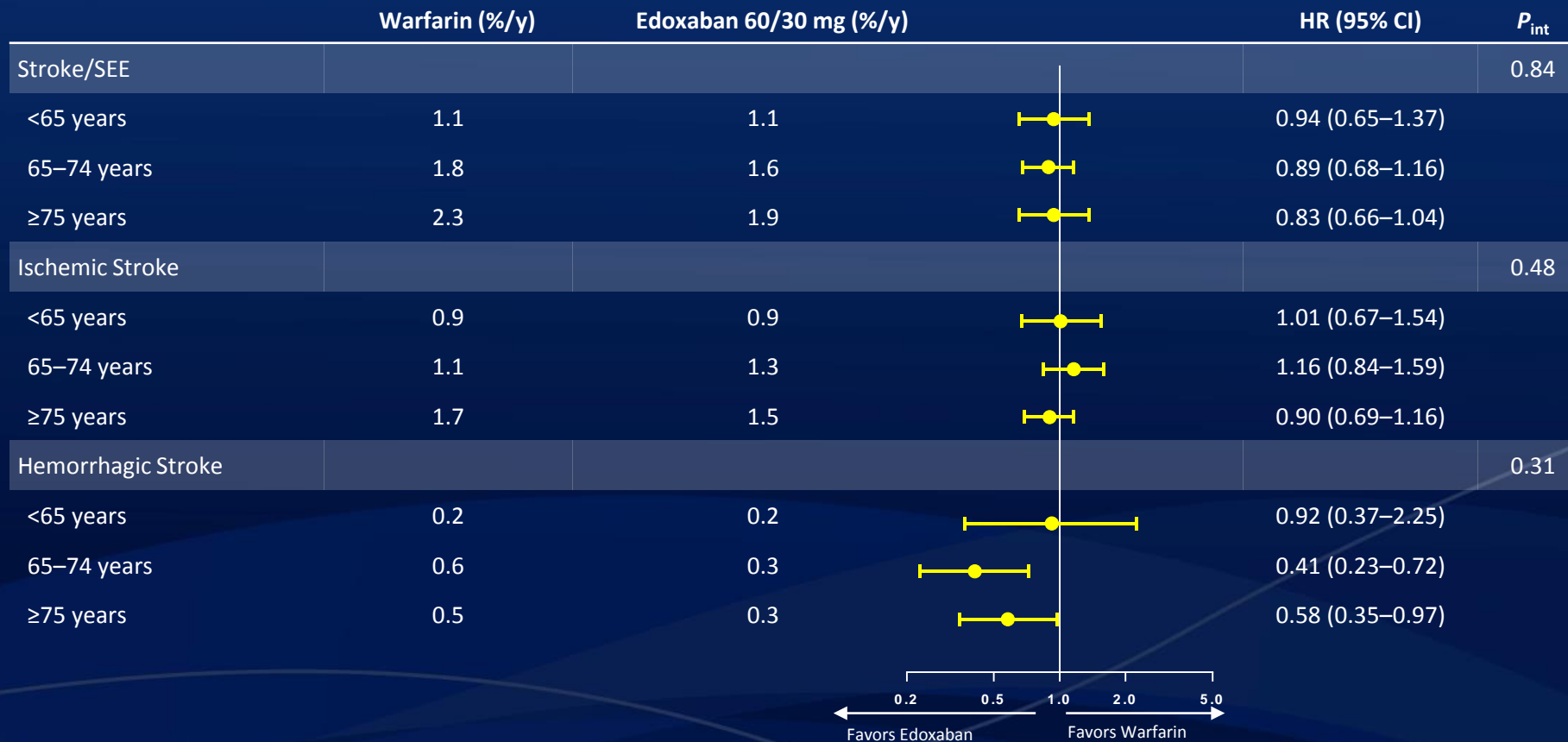
* Interaktions-P-värden baseras på kontinuerlig ålder



Bristol-Myers Squibb



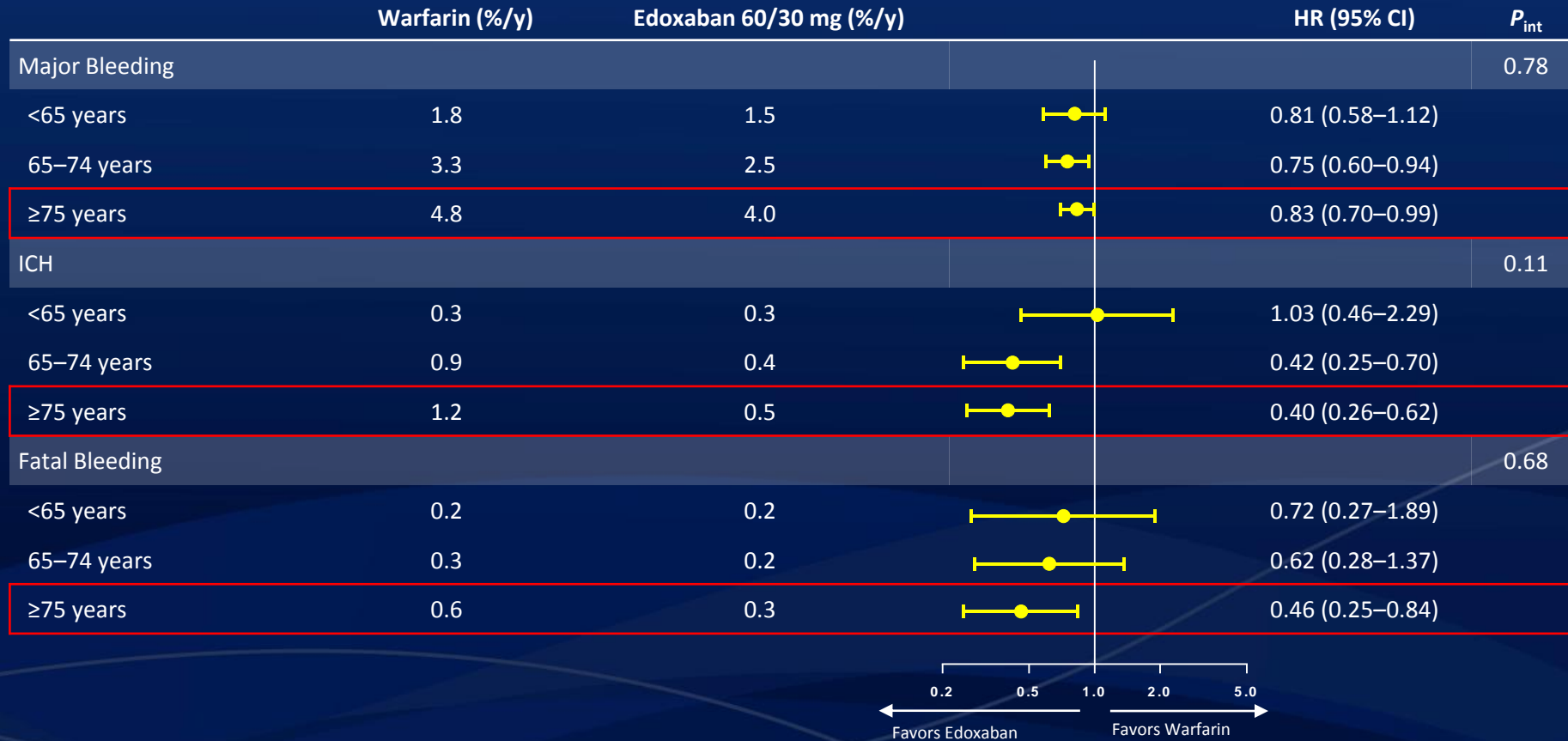
Efficacy Outcomes for Edoxaban 60/30 mg by Age



CI = confidence interval; HR = hazard ratio; SEE = systemic embolic event

Kato ET, et al. J Am Heart Assoc. 2016;5(5)

Safety Outcomes for Edoxaban by Age



CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ICH = intracranial hemorrhage

Oral anticoagulation in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease

Anticoagulation can be safely used in AF patients with moderate or moderate-to-severe CKD [glomerular filtration rate (GFR) ≥ 15 mL/min]

In a meta-analysis of the major NOAC trials, patients with mild or moderate CKD suffered fewer strokes, systemic emboli, or major bleeding events on NOACs than on warfarin

Oral anticoagulation in atrial fibrillation patients on dialysis

AF is associated with increased mortality in patients on dialysis.⁴¹⁷ There are no randomized trials assessing OAC in haemodialysis patients.

Warfarin use was associated either with a neutral or increased risk of stroke in database analyses of patients on dialysis.

Hence, controlled studies of anticoagulants (both VKAs and NOACs) in AF patients on dialysis

Alcohol abuse

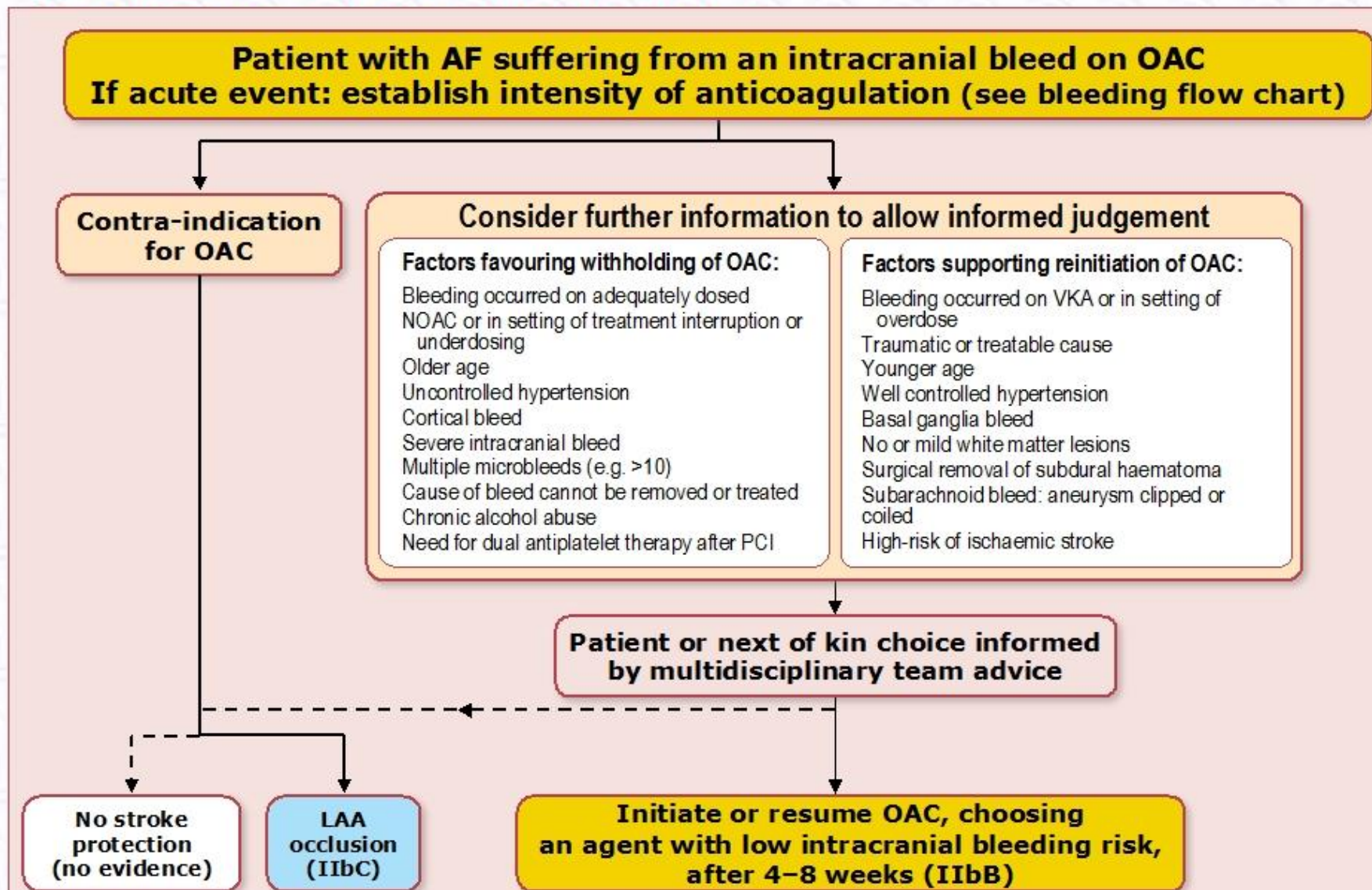
Alcohol excess is a risk factor for bleeding in anticoagulated patients, mediated by poor adherence, liver disease, variceal bleeding, and risk of major trauma. Severe alcohol abuse and binge drinking habits should be corrected in patients eligible for OAC.



Falls and dementia

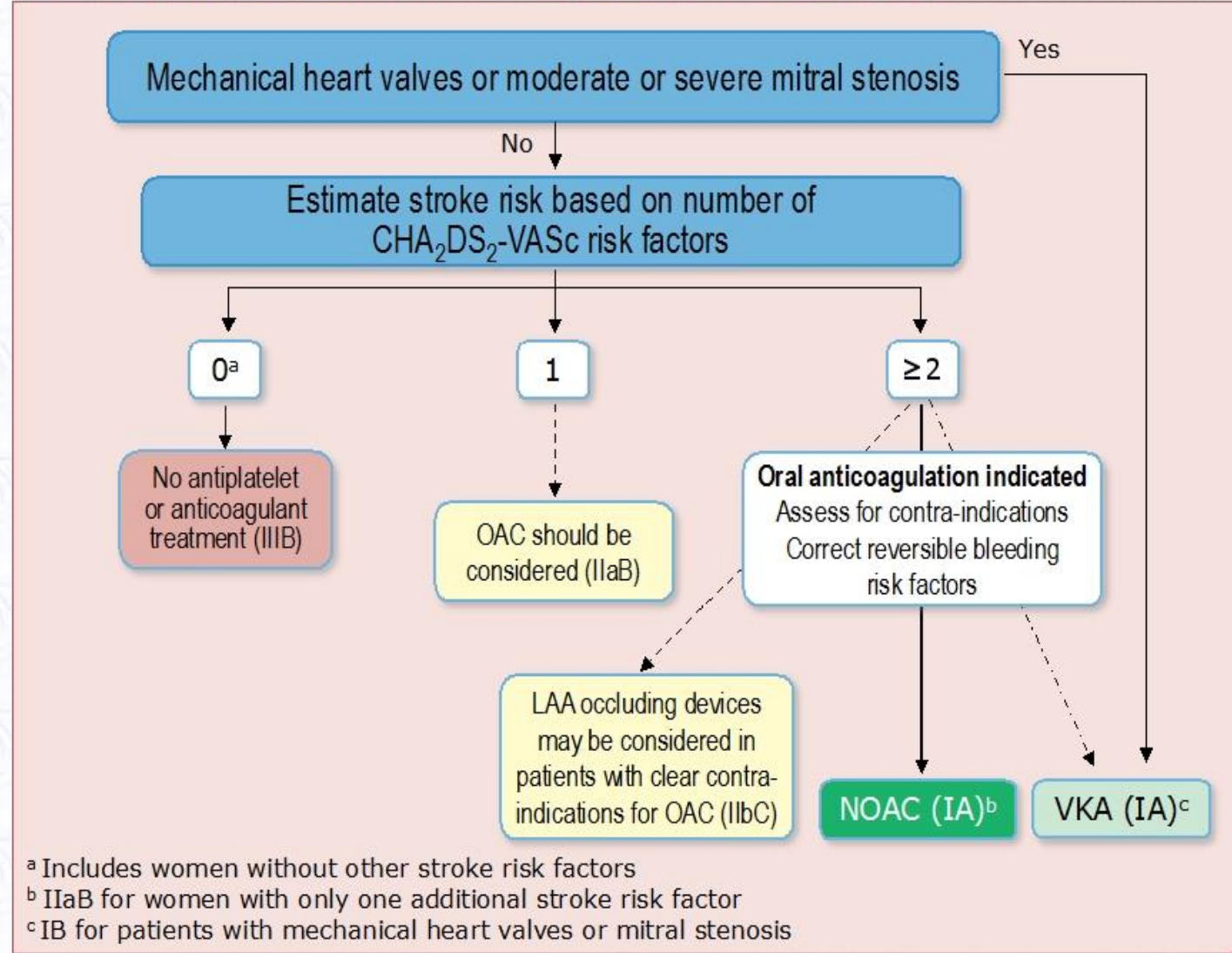
Anticoagulation should only be withheld from patients with severe uncontrolled falls (e.g. epilepsy or advanced multi-system atrophy with backwards falls), or in selected patients with dementia where compliance and adherence cannot be ensured by a caregiver.

Initiation or resumption of anticoagulation in atrial fibrillation patients after an intracranial bleed



This approach is based on consensus within the Task Force, not on evidence.

Stroke prevention in atrial fibrillation





**SCIENTIFIC
SESSIONS**

Effectiveness and safety of reduced dose
non-vitamin K-antagonist oral anticoagulants and warfarin:
a propensity weighted nationwide cohort study of atrial fibrillation patients

Peter Brønnum Nielsen, F. Skjøth, M. Søgaard, J.N. Kjældgaard,
G.Y.H. Lip, T.B. Larsen

Aalborg Thrombosis Research Unit, Aalborg University, Denmark
University of Birmingham Institute of Cardiovascular Sciences, City Hospital, UK

Sunday, November 13, 2016

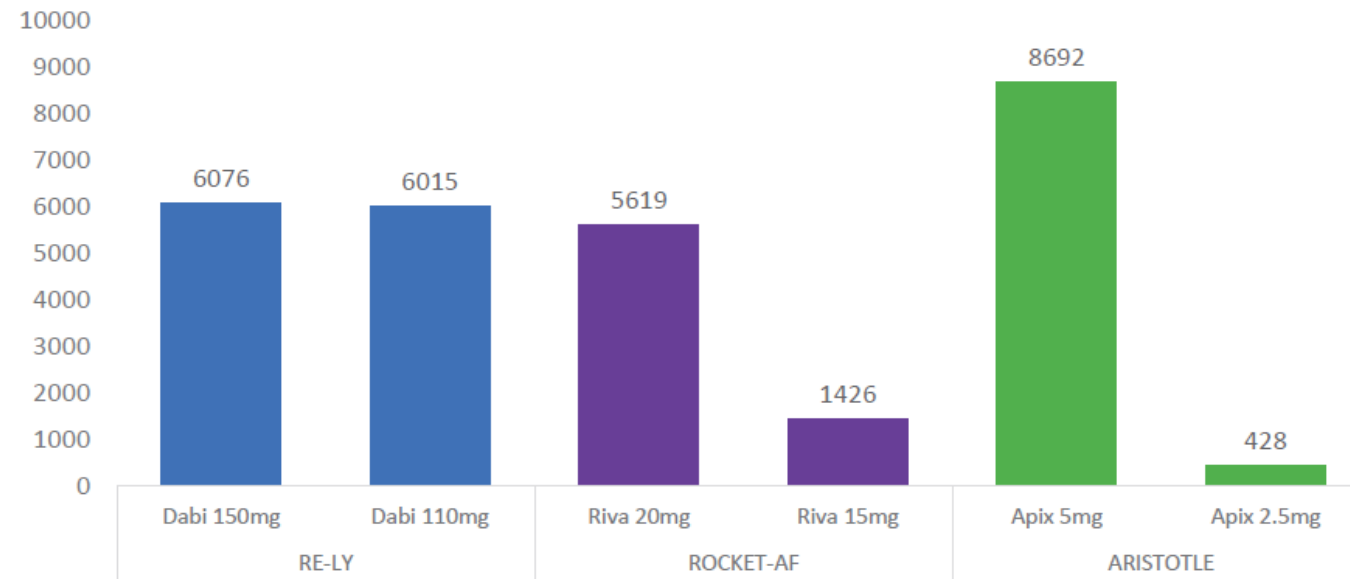
#AHA16

Discrepancy between trials and clinical practice

Randomized controlled trials

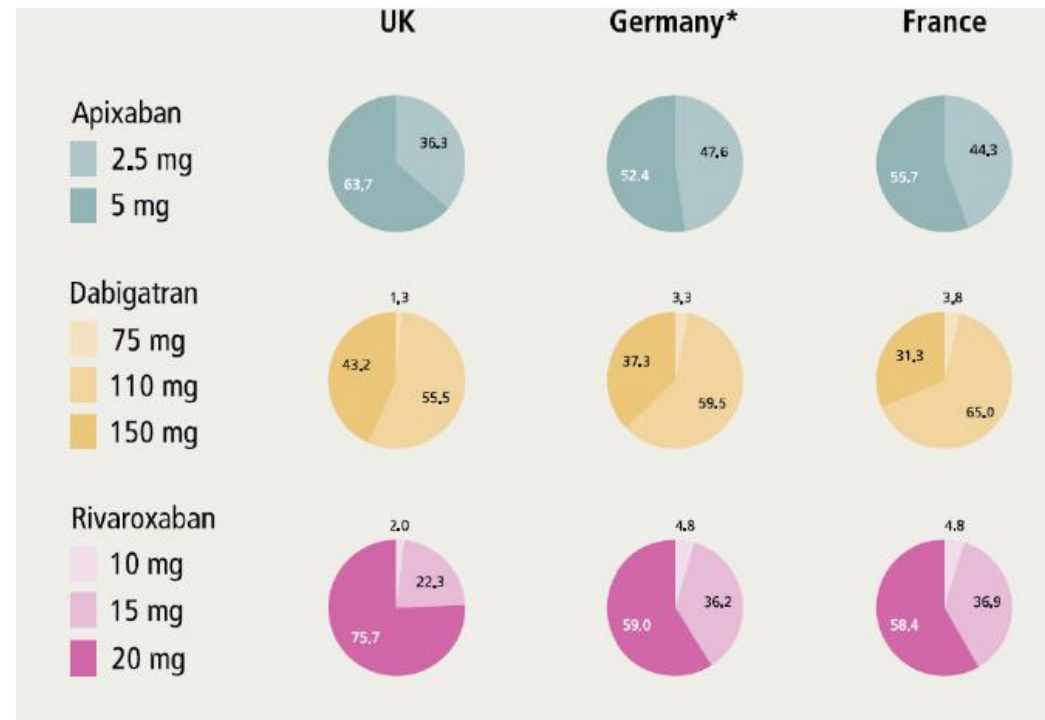


SCIENTIFIC SESSIONS



Connolly et al; N Engl J Med; 2009
Patel et al; N Engl J Med; 2011
Granger et al; N Eng J Med; 2011

Reduced dose NOAC usage in clinical practice



Extensive use of reduced dose NOAC setting in clinical practice



SCIENTIFIC
SESSIONS

Paucity in reported effectiveness and safety data on the reduced dose NOAC setting in comparison with warfarin

Purpose:

Investigate effectiveness and safety of apixaban [2.5mg], dabigatran [110mg], and rivaroxaban [15mg] in comparison with warfarin using Danish nationwide registries

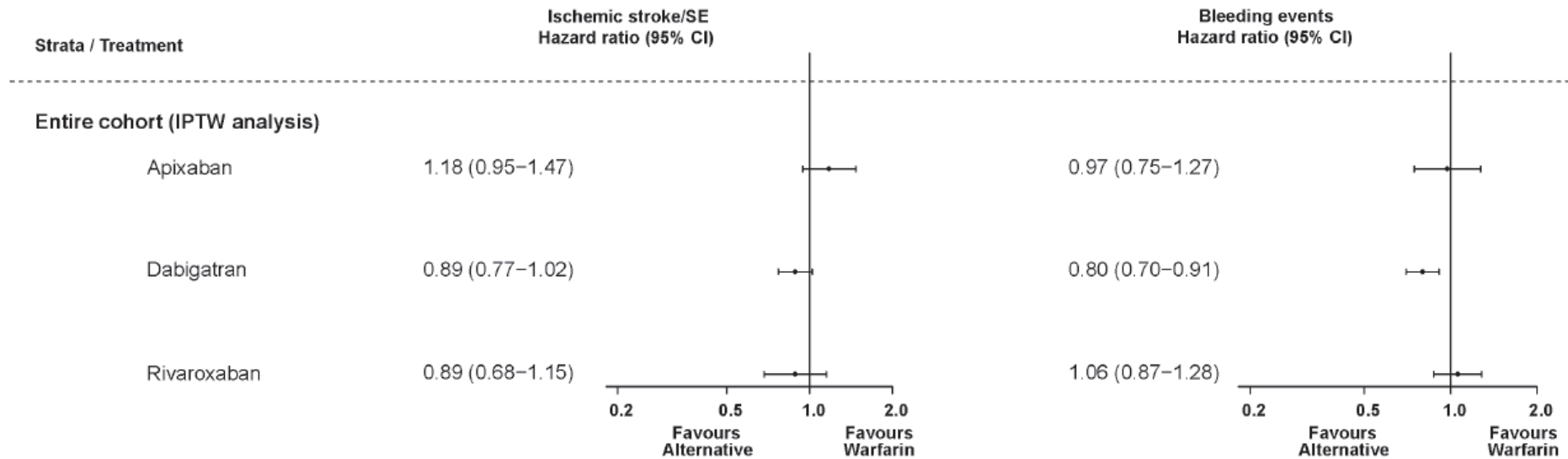
Methods and data

- Observational cohort study of AF patients using individual level data from three nationwide registries
- Eligible criteria:
 - OAC naïve AF patients initiating treatment with warfarin or a NOAC agent between Aug 2011 and Feb 2016
- Outcomes investigated:
 - Ischemic stroke or systemic embolism (SE)
 - Bleeding events in any anatomical position requiring hospital contact
- Outcomes associated with treatment exposure investigated by means Cox regressions using inverse probability treatment weights (IPTW)

Outcomes associated with reduced dose NOAC treatment in comparison with warfarin



SCIENTIFIC SESSIONS



Reference: Warfarin

Första utdrag ur Auricula registret, Sverige

Presenterat på AHA 2016 och State of the Heart 2017

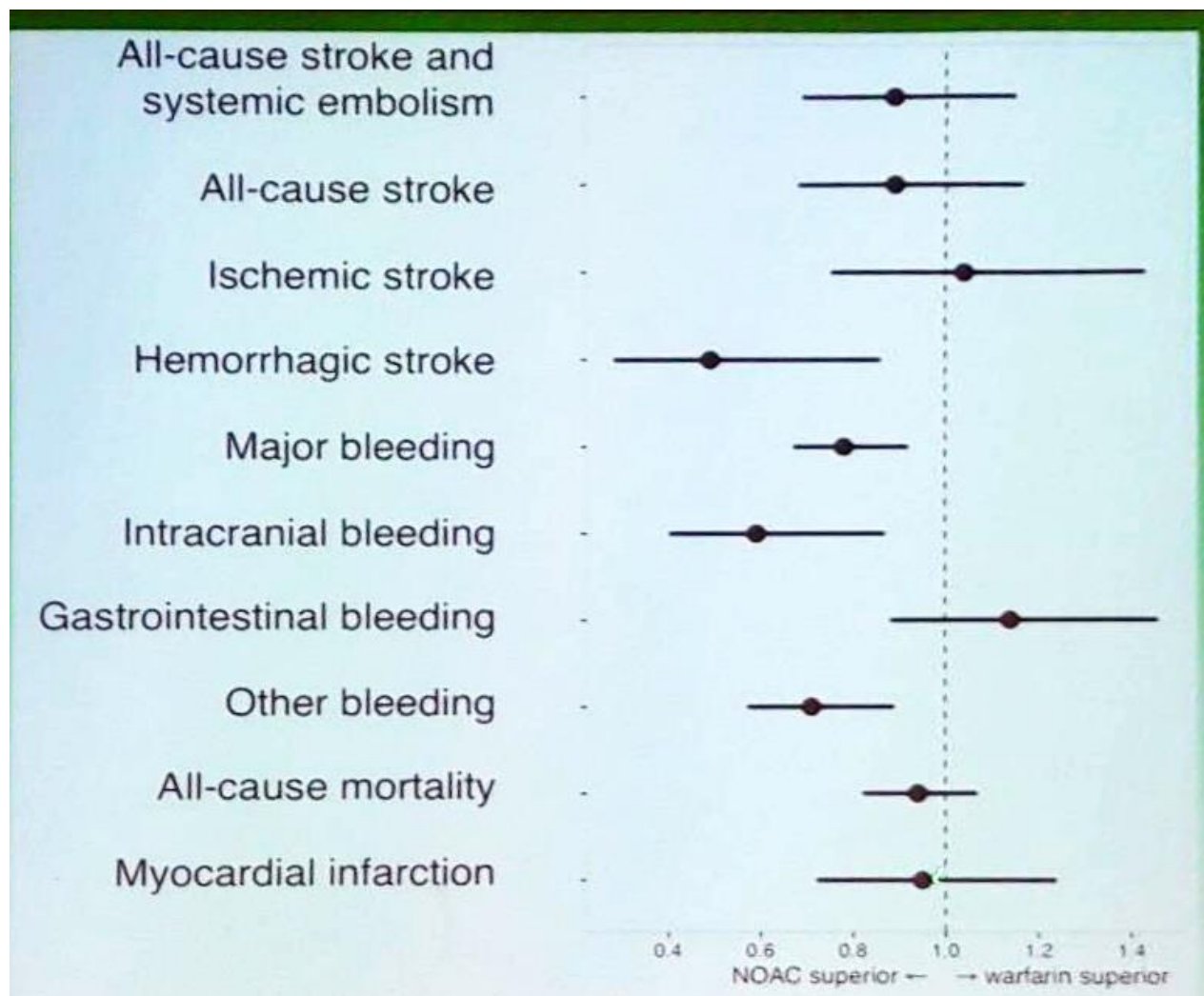
**Anders Själander
Medicinkliniken, Sundsvalls sjukhus
Umeå universitet**

Förmaksflimmer i Auricula-registret

- Täcker 257 enheter, inklusive 61 är sjukhus
- Totalt 192 205 patienter, av vilka 139 741 aktiva
- 105 000 patienter med förmaksflimmer, täcker 50% av alla svenska OAK patienter
- Urvalskriterier:
 - Icke-valvulärt förmaksflimmer
 - Första nya doseringsperiod med oral antikoagulantia mellan 1/7 2011 och 31/12 2014
 - Patienter med pågående warfarin 1/7 2011 exkluderades
- 12 694 NOAK patienter, 36 317 VKA patienter
- Propensity score-matchning

NOAK vs VKA

Effektivitet och säkerhet



Antal patienter:

NOAK N=12,694

Warfarin N=12,694

Real-world data (Auricula)

N=12 694, Propensity score matching, TTR >70%

	Events/100 years			
	NOACs	warfarin	HR	p value
All-cause stroke and systemic embolism	1.35	1.64	0.86 (0.65–1.13)	0.26
All-cause mortality	4.21	4.86	0.90 (0.78–1.04)	0.15
All-cause stroke	1.21	1.47	0.85 (0.64–1.14)	0.29
Ischemic stroke	1.04	1.09	0.98 (0.69–1.40)	0.93
Myocardial infarction	1.25	1.39	0.96 (0.74–1.25)	0.75
Major bleeding	2.76	3.66	0.77 (0.66–0.91)	0.002
Intracranial bleeding	0.40	0.71	0.57 (0.39–0.84)	0.0045
Hemorrhagic stroke	0.16	0.36	0.48 (0.27–0.86)	0.013
Gastrointestinal bleeding	1.26	1.14	1.14 (0.89–1.47)	0.30
Other bleeding	1.45	2.11	0.70 (0.56–0.88)	0.0021

Sjögren W et al AHA 2016

Underbehandling med NOAK

- Preliminära data
- Ibland ges för låg dos jämfört med rekommendation enl. FASS
- Ökad strokerisk hos dessa?



Skillnader i feldosering mellan NOAK (Auricula data)

	Totalt N = 12 740	Pradaxa N = 5 125	Eliquis N = 3 633	Xarelto N = 3 822
Rätt dos, n (%)	10 833 (85.0)	4 348 (84.8)	2 663 (73.3)	3 633 (96.0)
Felaktigt låg dos, n (%)	1 319 (10.4)	777 (15.2)	383 (10.5)	159 (4.0)
Möjlig fel dos, n (%)	588 (4.6)	0	587 (16.2)	1 (0.0)

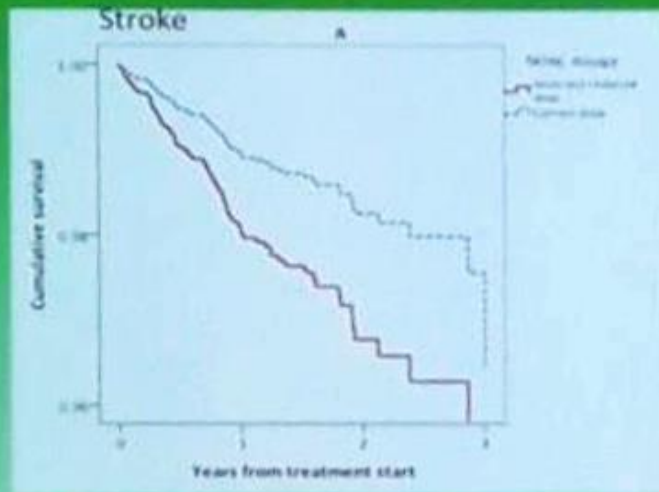
Resultat: Årlig risk för stroke eller död (Auricula data)

	Stroke % (CI 95%)	Mortalitet % (CI 95%)
Alla patienter	1.04 (0.84 – 1.24)	4.28 (3.88 – 4.69)
Full dos	0.77 (0.56 – 0.97)	2.44 (2.08 – 2.80)
Låg dos	1.74 (1.25 – 2.23)	8.91 (7.82 – 10.01)
Rätt dos	0.92 (0.71 – 1.12)	3.77 (3.36 – 4.19)
Felaktig låg dos	1.70 (0.98 – 2.43)	5.02 (3.78 – 6.26)
Möjlig fel dos	1.99 (0.21 – 3.77)	18.22 (12.85 – 23.60)

Auricula Presentation State of the Heart, Uppsala

8 feb 2017

fel dos jämfört med rätt dos



HR 1.86 (CI 1.16-3.00; $p = 0.01$)



HR 1.37 (CI 1.05-1.79; $p = 0.02$)



Auricula Presentation State of the Heart, Uppsala

8 feb 2017

fel dos jämfört med full dos



HR 2.31 (CI 1.41-3.79; $p < 0.01$)



HR 2.14 (CI 1.61-2.84; $p < 0.01$)




Blir det bättre?

Antalet individer som hämtat ut perorala antikoagulantia (warfarin, NOAK) på recept, oavsett indikation, har ökat med ca 50% i Region Skåne från 2011 till 2015 (Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel).

Under samma period minskade antalet strokeinsjuknande med drygt 500 personer även om slutsats om direkt orsakssamband ej kan dras. Någon ökning av antalet personer som drabbades av intracerebral blödning sågs ej. Samma trender noterades i riket i sin helhet.


Minskning i absoluta antalet strokeinsjuknande noteras trots att befolkningsmängden under perioden ökade med 50 694 personer i Region Skåne (368 162 i riket).

De senaste tre åren ses en trend till färre stroke vilket är mycket glädjande. Orsaken till denna positiva trend är säkerligen multifaktoriell och kan bero på alltifrån åtgärder som startats för flera decennier sedan, t ex rökstopp och hypertoni-behandling, till mer tidsnära faktorer som snabbt omhändertagande av TIA och ökad uppmärksamhet på förmaksflimmer.



Population-based retrospective registry study of all 11,500 adults diagnosed with incident non-valvular atrial fibrillation in 2011–2013 in primary and secondary care and receiving oral anticoagulants ($n = 4847$), aspirin ($n = 2850$) or no treatment ($n = 3766$) in Skåne County, Sweden. The primary outcome was the rate of ischemic stroke within 365 days after AF diagnosis.

Mochalina N et al. Ischemic stroke rates decline in patients with atrial fibrillation as anticoagulants uptake improves: A Swedish cohort study. *Thromb Res* 2017;158:44-48



Cumulative incidence of ischemic stroke decreased from 2.87% (95% confidence interval (CI) 2.37–3.45%) to 1.93% (95% CI 1.54–2.41%) while the uptake of oral anticoagulants increased from 36.6% to 48.4% between 2011 and 2013 (regression coefficient – 0.08; 95% CI, – 0.09 to – 0.07, $p < 0.001$). The increased uptake of oral anticoagulants in the community is associated with decreased incidence of ischemic stroke in AF patients.



Oavsett riktlinjer- kommer alltid att finnas patienter där rätt eller fel är otroligt svårt och vi får använda oss av;

Gott kliniskt omdöme!



Tack!

