

Det helsevitenskapelige fakultet

Insidens av atrieflimmer i Tromsøundersøkelsen 1986-2011

Simon Kildal, Mk-11

—

Veileder: Bjarne Koster Jacobsen, Biveileder: Maja-Lisa Løchen

MED-3950 5. årsoppgaven – Profesjonsstudiet i medisin

Mai 2016

Innholdsfortegnelse

1. Sammendrag.....	3
2. Introduksjon.....	4
2.1 Definisjon av AF - hva er det?.....	4
2.2 Klassifisering.....	6
2.3 Epidemiologi	6
2.3.1 Insidens og prevalens.....	6
2.3.2 Risikofaktorer.....	10
2.4 Komplikasjoner.....	12
2.5 Utredning av atrieflimmer.....	12
2.6 Behandling av atrieflimmer.....	13
3. Målsetning for studien.....	16
4. Materiale og metode.....	16
5. Resultater.....	21
6. Diskusjon.....	29
7. Referanser.....	35

Forkortelser

AF – Atrieflimmer

MV – Minuttvolum

SV – Slagvolum

HF – Hjertefrekvens

BMI – Body Mass Index

NOAK – Non vitamin K-avhengige orale antikoagulantia

REK – Regional etisk komitè

NPR – Norsk pasientregister

CVDNOR – The Cardiovascular Disease in Norway project

T3 – Tromsøundersøkelsen 3 1986-87

T4 – Tromsøundersøkelsen 4 1994-95

T5 – Tromsøundersøkelsen 5 2001-02

T6 – Tromsøundersøkelsen 6 2007-08

UNN Tromsø – Universitetssykehuset Nord-Norge Tromsø

SIR – Standardized Incidence Ratio

1. Sammendrag

Atrieflimmer (AF) er den vanligste arytmi i hjertet. Den har sitt utspring i atriene, og er derfor klassifisert som en supraventrikulær arytmi. Tidligere studier har vist at AF har en klar sammenheng med økende alder, og at menn har hyppigere insidens enn kvinner. I denne oppgaven ønsket vi å studere hvordan insidensen av AF i Tromsøundersøkelsen forandret seg fra 1986 til 2011. Vi ønsket også å se hvordan utviklingen var fordelt på kjønn. Noen studier som har beskrevet utviklingen av AF insidens over den samme tidsperioden som vi studerte har vist en liten økning i aldersjustert insidens for begge kjønn, mens noen andre studier har ikke vist noen økning i aldersjustert insidens i den samme perioden. Studiepopulasjonen vår var hentet fra Tromsøundersøkelsen. Vi delte studieperioden inn i tre bolker, 1986-95, 1996-05 og 2006-11. Vi brukte en metode der vi delte opp en persons deltakelse i linjer på ett år, som muliggjør skifte av aldersgruppe ettersom personen blir eldre. Indirekte aldersjustert insidens per 1000 personår for menn i de tre periodene var 2,51, 3,89 og 3,89. For kvinner var de tilsvarende ratene 1,07, 2,39, og 2,36. Vi bekreftet dermed at menn hadde hyppigere insidens enn kvinner. Det var også en klar økning i insidens med økende alder. Vi har også vist at det var en økning i insidens for begge kjønn fra den første perioden til den andre, men at denne økningen flatet ut for begge kjønn fra andre til tredje periode. Økningen mellom de to første periodene kan være en reell økning i AF tilfeller i denne perioden. Men det kan også være at det kommer av at flere personer kommer inn på sykehus og får diagnostisert sin AF. Det kan også være at flere pasienter får tatt EKG, og at man dermed får flere "tilfeldige" funn av AF.

2. Introduksjon

2.1 Definisjon av AF - hva er det?

AF er en supraventrikulær arytmi i hjertet. Det betyr at opphavet til arytmi ligger over ventriklene, i dette tilfellet i atriene. På EKG vil en supraventrikulær arytmi være karakterisert av et smalt, normalt QRS-kompleks. Ved AF vil man i tillegg se manglende P-bølger, og frekvensen på QRS kompleksene vil være helt uregelmessig. AF regnes som en uregelmessig uregelmessig arytmi, det betyr at det ikke er noe system i når hvert QRS-kompleks kommer. Ubehandlet AF vil ofte, men ikke alltid, ha høyere hjertefrekvens enn normalt.

Elektrofysiologisk kjennetegnes AF av at det oppstår flere re-entry sløyfer i atriene.(1) Dette betyr at det dannes flere sløyfer der aksjonspotensialer går i ring, slik at det ikke blir noe koordinert aksjonspotensiale gjennom hele atriet. Disse sløyfene gjør også at AV-knuten til enhver tid bombarderes med aksjonspotensialer, frekvensen i atriet kan være så høy som opptil 500 slag per minutt. AV-knutens refraktærperiode gjør at denne frekvensen ikke overføres til ventriklene. For at AF skal oppstå må det foreligge et biologisk substrat i atriet, dette betyr at det må være et område i atriet der anatomi eller fysiologi ligger til rette for å starte en AF. Dette kan for eksempel være på grunn av remodelering eller inflammasjon. Biologiske substrater finnes som oftest i atriene i de områdene der lungevenene munner ut i venstre atrium, derfor er dette det anatomiske området der ablasjonsbehandling gjøres (mer om det senere).

Hemodynamisk kjennetegnes AF av at pumpeaktiviteten i atriene opphører, og dermed vil endediastolisk fylling reduseres. Redusert fylling vil gi redusert slagvolum, dersom ikke hjertet kompenserer ved å øke kontraktiliteten, og dermed senke endesystolisk volum. Av ligningen $MV = SV \times HF$ ($MV =$ Minuttvolum, $SV =$ Slagvolum, $HF =$ Hjertefrekvens) ser vi at dersom slagvolumet reduseres, må hjertefrekvensen økes for å opprettholde hjertets minuttvolum (cardiac output). Økning av kontraktilitet og økning av hjertefrekvens kan begge gjøres ved å øke sympatisk input til hjertet. En kronisk økt sympatisk input er ikke gunstig, og kan være en viktig faktor i utviklingen av

hertsvikt.(2) Økning i sympatisk input regnes ikke å være årsaken til at hertefrekvensen hos personer med AF øker, dette tilskrives økt antall signaler som går gjennom AV-knuten, pga elektrisk kaos i atriene. Den uregelmessige aktiviteten i ventriklene som følge av AF gjør også at fyllingen av ventriklene varierer mellom hvert slag. Dersom det kommer et nytt slag rett etter det forrige, vil det være liten fylling, men dersom det tar lengre tid, vil det være bedre fylling. Dette gjør at ved palpasjon av puls hos disse pasientene, kan man kjenne at pulsfulden varierer mellom slagene. Dette kan også være opphav til palpitasjoner og slag som kjennes veldig kraftige ut for pasienten. Slag som kjennes veldig kraftige ut kan være forårsaket av at ventriklene blir fylt mer enn normalt før et slag.

Det at atriene ikke har noen effektiv pumpekraft, gjør også at blodstrømmen gjennom atriene blir påvirket. Det blir en mer turbulent flow, og det kan også oppstå områder der blodet kan bli stillestående i perioder, som i en stase. I 1856 lanserte Rudolf Virchow en teori om hvordan en venøs trombose oppstår. Denne teorien kalles Virchows triade, og består av stase, hyperkoagulabilitet og endotelskade. Nyere forskning viser at denne teorien står seg godt, og risikofaktorer som påvirker en av disse faktorene gir økt risiko for dannelse av venøse tromboser.(3) Dersom blodet blir stillestående i atriet vil det åpenbart bli en slags staseeffekt. En turbulent flow gjennom atriet vil gi økt stress på endotelet i atriet, da en turbulent flow gir større skjærende krefter på endotelet.(4) Dette kan gi endotelskader som også gir økt koagulabilitet. Av denne grunnen har personer med AF økt risiko for å utvikle tromboser med påfølgende embolisering. Derfor skal en del AF-pasienter ha livslang antikoagulasjonsbehandling, det vil bli omtalt senere.

2.2 Klassifisering

AF klassifiseres etter varighet, og klassifiseres etter europeiske retningslinjer slik:(5)

Første diagnostiserte AF: Alle pasienter som får diagnostisert AF for første gang regnes å ha første diagnostiserte AF, uavhengig av varighet og symptomer.

Paroksysmal: AF som forsvinner av seg selv, eller som følge av behandling, innen 7 dager fra starttidspunkt. Kan opptre episodisk, og det er varierende hvor ofte den oppstår.

Persisterende: Vedvarende AF i mer enn 7 dager.

Langvarig persisterende: Vedvarende AF i inntil 1 år.

Permanent: Behandling av AF er avsluttet, og pasient og behandler har "akseptert" at AF er tilstede og vedvarende.

2.3 Epidemiologi

2.3.1 Insidens og prevalens

Det er allerede gjort flere studier på AF i Tromsøundersøkelsen. I en PhD-avhandling fra 2016, av Audhild Nyrnes,(6) som tar for seg AF i perioden 1994-2007, fant hun totalprevalensen til å være 2,2% for kvinner, og 3,3% for menn. Prevalens av AF økte med alder, og i den eldste aldersgruppen (70-79 år) var den henholdsvis 15,0% og 19,5% hos kvinner og menn. Nyrnes fant også insidens av AF per 1000 personår fra 1994-2007 til å være 2,71 for kvinner og 3,87 for menn.(7)

Rotterdamstudien har publisert en undersøkelse som viste AF-insidensen fra 1990-99.(8) Her fant de totalinsidensen til å være 9,9 for menn og 8,9 for kvinner per 1000 personår. Gjennomsnittsalderen for populasjonen ved start av oppfølging var 69,3 år.

Olmstedstudien publiserte en artikkel der de viste aldersjusterte insidensrater fra 1980 og frem til 2000 i femårsbolker.(9) For menn var den totale aldersjusterte insidensraten 4,53 per 1000 personår. Det var liten økning fra første til siste periode, fra 4,26 til 4,67 per 1000 personår. For kvinner var den totale aldersjusterte insidensraten 2,59 per 1000 personår. Det var også her lite økning over periodene, fra 2,40 i første til 2,71 per 1000 personår i siste periode.

Det er også publisert en artikkel fra Reykjavikstudien som presenterte aldersjustert insidensrate fra 1991 til 2008 i treårsbolker.(10) I denne studien var det ingen økning i insidensrate over perioden for menn, den var 2,6 per 1000 personår i den første oppfølgingsperioden, og 2,6 i den siste oppfølgingsperioden. For kvinner var den 1,8 i første oppfølgingsperiode, og 2,1 per 1000 personår i siste oppfølgingsperiode, altså en liten økning for kvinner.

I 2015 ble det publisert en artikkel i The Lancet som tok for seg insidens, prevalens og risikofaktorer i Framinghamstudien, der studerte man hvordan insidensen av AF endret seg over tid, fra 1958 til 2007 blant personer i alderen 50-89 år. Tallene i tabell 1 og 2 under er hentet fra den studien.

Tabell 1: Insidens, aldersjustert insidens og aldersjustert prevalens hos menn i Framinghamstudien, fordelt på tiår fra 1958 til 2007. Insidenstall er per 1000 personår. Prevalenstall er antall år levd med AF i hver periode, dividert på total antall personår i en periode (per 1000 personår). Aldersjustering er gjort ved direkte metode. Deltakerne var fra 50-89 år og uten AF ved inkludering.

Menn	1958-67	1968-77	1978-87	1988-97	1998-07
Antall personer i perioden	1925	2399	2569	2595	2128
Personår i perioden	14 044	17 448	19 223	19 196	17 270
Snittalder i perioden (år)	55,0	58,6	60,4	60,8	63,1
Antall nye AF tilfeller i perioden	40	101	166	266	248
Total insidens (ujustert)	2,85	5,79	8,64	13,86	14,36
Aldersjustert insidens	3,70	7,31	9,07	14,32	13,37
Aldersjustert prevalens	20,4	37,7	52,3	81,8	96,2

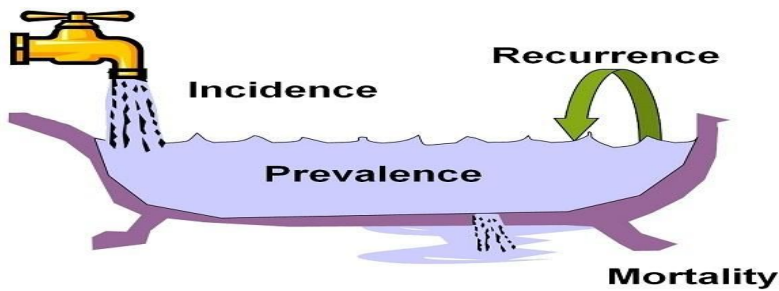
Tallene i tabellen er hentet fra: 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study, publisert i The Lancet, juli 2015.(11)

Tabell 2: Insidens, aldersjustert insidens og aldersjustert prevalens hos kvinner i Framinghamstudien, fordelt på tiår fra 1958 til 2007. Insidenstall er per 1000 personår. Prevalenstall er antall år levd med AF i hver periode, dividert på total antall personår i en periode (per 1000 personår). Aldersjustering er gjort ved direkte metode. Deltakerne var fra 50-89 år og uten AF ved inkludering.

Kvinner	1958-67	1968-77	1978-87	1988-97	1998-07
Antall personer i perioden	2401	2924	3174	3315	2857
Personår i perioden	18 356	23 360	25 254	25 046	23 220
Snittalder i perioden (år)	55,0	59,6	62,7	62,9	64,7
Antall nye AF tilfeller i perioden	35	90	161	194	243
Total insidens (ujustert)	1,91	3,85	6,38	7,75	10,47
Aldersjustert insidens	2,52	4,69	5,47	6,14	8,55
Aldersjustert prevalens	13,7	25,1	29,5	34,3	49,4

Tallene i tabellen er hentet fra: 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study, publisert i The Lancet, juli 2015.(11)

Av tabell 1 og tabell 2 ser vi at den aldersjusterte insidensraten fra 1958-67 til 1998-07 økte med ca 3,5 ganger for både menn og kvinner. Vi ser også at med ett unntak så økte den aldersjusterte insidensraten for både menn og kvinner gjennom hele oppfølgingsperioden. Unntaket her er at for menn sank aldersjustert insidensrate fra 1988-97 til 1998-07. Vi ser også at insidensraten var høyere for menn enn for kvinner. Den aldersjusterte prevalensen økte mer enn den aldersjusterte insidensen. Siden AF ikke er regnet som en sykdom man kan bli kvitt i denne studien, må det bety at folk lever lengre med AF nå enn de gjorde før. Det stemmer bra med at både den generelle overlevelsen og ikke minst overlevelsen av hjertesykdom er høyere i dag enn den var for 50 år siden, og at annen hjertesykdom kan føre til AF.(12)



Figur 1: Illustrasjon av hva prevalenstallet avhenger av. Dette tilfellet gjelder sykdommer som man ikke blir frisk av, slik som atrieflimmer er definert i Framinghamstudien. Dersom man blir frisk av en sykdom er tiden man er syk også av betydning.(13)

2.3.2 Risikofaktorer

En risikofaktor er definert som en karakteristikk eller eksponering som gir økt risiko for å få en tilstand eller sykdom og det er intet krav om at risikofaktoren skal være mulig å påvirke (selv om det av og til er tilfellet). Risikofaktorer kan være biokjemiske, miljømessige, demografiske, genetiske eller atferdsmessige.

Når man snakker om risikofaktorer er kausalitet og korrelasjon eller assosiasjon viktige begreper å ha kontroll på. En risikofaktor korrelerer med en sykdom, men trenger ikke være en kausal årsak. Korrelasjon vil si at en forandring i risikofaktoren, vil også gi en forandring i risikoen for å utvikle sykdom. For eksempel er økt totalkolesterol korrelert med økt risiko for hjerteinfarkt. Når man snakker om en kausal årsak til en sykdom, mener man at risikofaktoren/årsaken er en direkte årsak til utviklingen av sykdommen. For at en risikofaktor/årsak skal kunne være kausal for utviklingen av sykdom, er man helt avhengig av at risikofaktoren kommer før sykdommen utvikles.

Risikofaktorer for utvikling av AF

I en studie fra Tromsøundersøkelsen(7) ble det funnet at alder er den viktigste risikofaktoren for utvikling av AF for begge kjønn. For menn var palpitasjoner, koronar hjertesykdom, BMI (Body Mass Index), hypertensjon, HDL-kolesterol og totalkolesterol

signifikante risikofaktorer. For kvinner var ikke totalkolesterol en signifikant risikofaktor, men diabetes var det. Personer med hypertensjon har en relativ risiko for å utvikle AF på 1,4-2,0.(7) Hypertensjon er nært knyttet til strukturelle forandringer i myokard, både i ventriklene og i atriene.(14) Disse strukturelle forandringene kan være på makroskopisk nivå, i form av økt størrelse på både ventrikler og atrier, men kan også være på molekylært nivå i form av økt fibrosedannelse. Økt fibrosedannelse i atriene kan forstyrre den elektriske aktiviteten,(15) og dermed være delaktig i utviklingen av atrieflimmer. Hypertensjon er også nært knyttet til renin-angiotensin-aldosteronesystemet, og en aktivering av dette systemet er nært knyttet til utvikling av fibrose, både i atriene(16) og i ventriklene.(17) Fibrosedannelse i ventriklene er også nært knyttet opp mot hjertesvikt,(18) og hjertesvikt er i seg selv en kjent risikofaktor for AF.(19) Hjertesvikt er assosiert med mange av de andre risikofaktorene for AF,(20) og kan derfor bli vurdert som en sterkere risikofaktor enn den egentlig er, men i Framinghamstudien(19) har de justert for de andre kjente risikofaktorene, og fortsatt er hjertesvikt en uavhengig risikofaktor for AF. I Tromsøundersøkelsen er det gjort en studie som viste at økt diameter i venstre atrium ga en lineær økt risiko for AF,(21) det er en enda sterkere prediktor dersom diastolisk flow er abnormal samtidig. Det er også vist at fysisk aktivitet har en sammenheng med AF. Fysisk aktivitet har en U-formet kurve for AF, det vil si at veldig lite og veldig mye aktivitet gir økt risiko for AF, mens moderat mengde gir lavere risiko.(22) I den samme studien ble det også vist at lavere hvilepuls gir høyere risiko for AF. Hyperthyroidisme er også en kjent, men sjelden årsak/risikofaktor for AF.(23) Også alkohol og inflammasjonstilstander har vært foreslått som risikofaktorer for AF. Hvis man slår sammen alle kjente risikofaktorer for AF, og ser på effekten av å behandle og modifisere risikofaktorer som kan endres på, viser det seg at 50% av AF tilfellene teoretisk sett kunne vært unngått.(24) Dette innebærer både behandling fra helsetjenesten, men kanskje like viktig er livsstilsendringer, som kan være svært effektive. Det innebærer vektnedgang, redusert alkoholinntak og andre positive livsstilsendringer, som kan gi ringvirkninger i form av redusert blodtrykk og bedre hjertefunksjon.

2.4 Komplikasjoner

Hjertesvikt er en viktig risikofaktor for utvikling av AF. AF og hjertesvikt er også relatert til hverandre ved at pasienter som har hjertesvikt, og får nyoppstått AF, har økt mortalitet og morbiditet i forhold til pasienter som ikke utvikler AF.(25)

Den mest alvorlige komplikasjonen til AF er hjerneslag. En årsak til dette er atriens manglende pumpeevne som fører til at blodflowen gjennom atriet blir så dårlig at koaguleringskaskader blir satt i gang i atriene, og det blir dannet blodpropper som emboliserer til hjernearteriene og medfører et hjerneslag.

AF øker risikoen for hjerneslag med 4-5 ganger, og risikoen for å utvikle hjertesvikt med 10 ganger. Dødeligheten øker med det dobbelte.(26) Det er også vist at pasienter med AF, også de med asymptomatisk AF har redusert livskvalitet.(27)

2.5 Utredning av AF

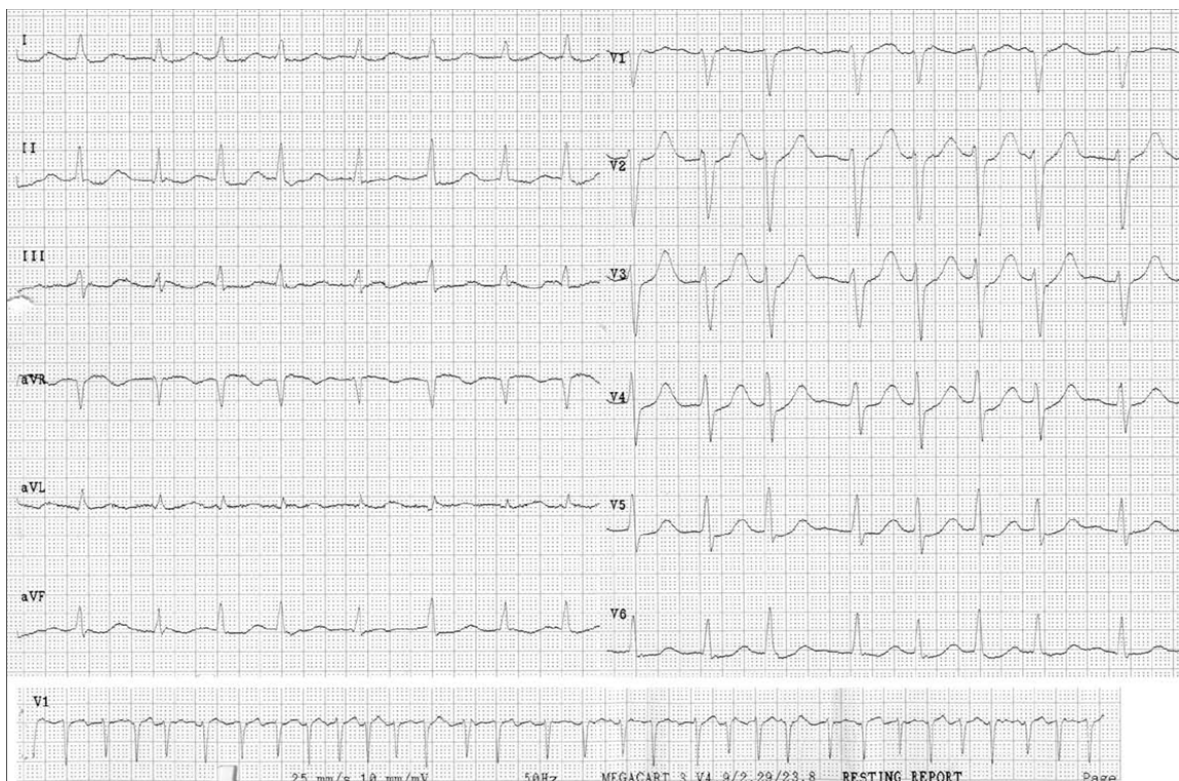
Pasienter som kommer inn til sykehus med AF, vil ofte presentere seg med palpitasjoner, de kan også ha tung og rask pust.(28) Brystsmerter kan også være en del av et AF-bilde, og kan være tilstede selv om det ikke er et hjerteinfarkt i tillegg. EKG ble brukt for å dokumentere AF for første gang i 1906 av W. Eindhoven, og det er fortsatt regnet som gullstandard for å diagnostisere AF.(29) I nyere tid har man fått muligheten til å gjøre rytmeanalyser over lengre tid, blant annet ved Holter-EKG, som kan gjøre rytmeopptak i opptil flere uker. Det er også mulig å implantere en rytmeregistreringsenhet, som kan fungere i opptil 3 år.

Figur 2: Norske diagnostiske kriterier for AF.(30)

Diagnostiske kriterier

- Vanlig EKG viser helt uregelmessige RR-intervaller, det er ingen tydelige p-bølger på EKG og atrieaktiviteten er uregelmessig
- Puls ved flimmer: uregelmessig rytme og uregelmessig pulsstyrke
- Diagnosen stilles ved vanlig EKG, eller ved 24-timers Holtermonitorering, ev. lengre registreringer ved paroksysmal AF

Figur 3: EKG ved AF, helt uregelmessig, ingen klare p-bølger foran hvert QRS kompleks. Smale QRS-komplekser.



2.6 Behandling av AF

Behandling av AF kan gjøres på flere måter, og både farmakologiske og ikke-farmakologisk behandling er tilgjengelig. I startfasen er det viktigste å få klarhet i hvor stor risikoen for slag og annen embolisering er. Dersom risikoen for embolisering er

stor, vil det være viktig å starte opp med antikoagulantia. Ved embolisering fra atriene er hjerneslag det vanligste og mest fatale utfallet. Det kan også være nødvendig å starte opp med en medisin som kan regulere hjertefrekvensen, fordi pasienter med AF kan ha veldig rask, og uregelmessig hjertefrekvens som kan påvirke dem negativt klinisk.

Medikamentell rytme- og frekvenskontroll

Ved behandling av AF snakker man om rytme- og frekvenskontroll. Rytmekontroll vil være å forsøke å få pasienten inn i en sinusrytme igjen, her er Amiodarone og Flecainide medikamenter som kan konvertere en AF til en sinusrytme.(5) Frekvenskontroll går ut på å senke hjertefrekvensen til pasienten som har AF med høy frekvens, det er ugunstig å gå rundt med veldig høy hjertefrekvens, derfor kan man bruke medikamenter som betablokkere eller kalsiumblokkere for å senke frekvensen.(5)

Elektrokonvertering og ablasjon

Ved AF kan man benytte seg av elektrokonvertering for å forsøke å konvertere rytmen fra AF til sinusrytme. Ved elektrokonvertering må pasienten ha generell anestesi og pasienten må ha vært antikoagulert i >3 uker eller ha sikker debut av AF for mindre enn 48 timer siden. Dersom dette ikke er tilfelle, må pasienten ha en transøsofagal ekko for å se etter tromber i atriet.(5)

Dersom pasienter med paroksysisk AF har plagsomme symptomer etter forsøk på medikamentell og/eller elektrokonvertering, og i tillegg har et sterkt ønske om å få ablasjon, kan man forsøke det, dersom pasienten tilfredsstillende kliniske indikasjonene og har lav risiko for prosedyreassosierte komplikasjoner. Ablasjon vil si at man går inn i atriet med et kateter eller kirurgisk i forbindelse med annen hjertekirurgi, og forsøker å svi eller fryse bort de biologiske substratene, slik at man får konvertert flimmeren på denne måten.(5,29)

AF og antikoagulasjon

Som nevnt tidligere er AF en tilstand som gir økt risiko for dannelse av tromber og embolisering. Selv om flimmeren er paroksyttisk, og går over av seg selv, eller hvis den lar seg konvertere til sinusrytme, bør man fortsatt starte med antikoagulerende medisiner hos en del pasienter når det er indikasjon for det. Dette gjør at for hver pasient som får påvist AF må man gjøre en vurdering om pasienten skal bruke antikoagulerende medisiner. I praksis gjøres denne vurderingen gjennom to scoringsverktøy, der CHA₂DS₂-VASc er et scoringsskjema som prøver å kvantifisere risikoen for å få et hjerneslag. Høy score gir økt sannsynlighet for å få et hjerneslag. HAS-BLED er et scoringsverktøy som forsøker å kvantifisere risikoen for at pasienten skal få en alvorlig blødning, der hjerneblødning er det mest fatale utfallet.(31) Ved bruk av antikoagulasjon er begge disse scoringene viktig å ta med i vurderingen, fordi indikasjonen for bruk av antikoagulasjon er økt tromboserisiko, og en fryktet bivirkning er den økte blødningsrisikoen. Hos pasienter med CHA₂DS₂-VASc >2 og AF er det gjort studier som viser at bruk av warfarin eller NOAK (Non-Vitamin K-avhengige Orale Antikoagulantia) har bedre effekt enn bruk av platehemmer, både enkeltvis og som kombinasjon av to platehemmere.(32)

Figur 4: CHA₂DS₂-VASc scoringsverktøy. Brukes for å kvantifisere risikoen for å få hjerneslag hos pasienter med AF. På høyresiden ser man også risikoen for å få slag ved en gitt score.(33)

Risk Factor	Score	CHA ₂ DS ₂ -VASc Score	Adjusted Stroke Rate (%/year)
Congestive heart failure	1	0	0
Hypertension	1	1	0.7
Age ≥75 years	2	2	1.9
Diabetes mellitus	1	3	4.7
Stroke/TIA/thromboembolic event	2	4	2.3
Vascular disease	1	5	3.9
Aged 65-74 years	1	6	4.5
Sex category (i.e. female)	1	7	10.1
		8	14.2
		9	100

På figur 4 er CHA₂DS₂-VAsC scoringskjemaet presentert, sammen med sammenhengen mellom risikoscore og hjernslagrisiko. Som vi ser av figuren vil risikoen for å få hjerneslag øke jo høyere score man får.

3. Målsetting for studien

Målsetting for denne studien var å studere hvordan insidensen av AF i Tromsøundersøkelsen utviklet seg i perioden 1986-2011 med hensyn til alder og kjønn.

4. Materiale og metode

Arbeidsprosessen

Arbeidsprosessen ble startet i november 2014, jeg tok da kontakt med Maja-Lisa Løchen med spørsmål om hun hadde et aktuelt prosjekt til min femteårsoppgave. Vi startet da opp med et prosjekt i samarbeid med Bjarne Koster Jacobsen som gikk ut på å validere Tromsøundersøkelsens hjerteinfarktregister mot Norsk pasientregister (NPR) sitt hjerteinfarktregister. Vi utarbeidet en søknad til Regional etisk komitè (REK), som vi fikk godkjent, og søkte om data fra Tromsøundersøkelsen og fra The Cardiovascular Disease in Norway project (CVDNOR) ved Universitetet i Bergen som har data fra NPR. I denne prosessen fikk vi formelle problemer med godkjenning fra Datatilsynet da vi skulle koble disse databasene, og prosjektet ble derfor utsatt. Jeg ønsket å fortsette med de samme veilederne, og de satte meg til å arbeide med et annet prosjekt de uansett hadde planlagt å gjennomføre. Det er prosjektet som presenteres her, om insidens av atrieflimmer i Tromsøundersøkelsen over en 25-års periode.

I dette prosjektet var jeg med i utarbeidelsen av prosjektbeskrivelsen basert på ideen som var veilederne. Det ble søkt om data fra Tromsøundersøkelsen og bearbeidningen og analysene av datafilen startet sommeren 2015. Ved slutten av sommeren var alle resultater klare, og det var bare skriveingen som gjenstod. Analysene ble gjort med SPSS.⁽³⁴⁾ For å lage den anvendte SPSS-analysefilen, var det nødvendig å gjøre et

analytisk grep (hvert år i oppfølgingsperioden for hver person ble representert i analysefilen med en linje). Metoden er beskrevet senere (se avsnittet «Aldersgrupper» i teksten under). Klargjøringen av SPSS-filen på dette punkt ble gjort av Bjarne Koster Jacobsen i SAS. Jeg gjorde selv alle SPSS-analysene, men med god opplæring, hjelp og veiledning fra veiledere. Tabeller og figurer er laget av meg, men med innspill og veiledning fra veiledere. Skrivningen ble i all hovedsak gjort fra mars 2016 og frem til slutten av mai 2016. Jeg møtte veilederne en rekke ganger, senest i januar og april 2016. Ellers foregikk veiledningen via epost.

Studiepopulasjonen

Studiepopulasjonen er hentet fra Tromsøundersøkelsen.⁽³⁵⁾ Insidens av AF ble undersøkt i perioden 1986-2011. Vi brukte data fra Tromsøundersøkelsen 3 (T3), Tromsøundersøkelsen 4 (T4), Tromsøundersøkelsen 5 (T5) og Tromsøundersøkelsen 6 (T6). Ved T3 ble det kalt inn en del unge mennesker (under 20 år) som hadde familiær risiko for hjertesykdom. Denne gruppen personer er en selektert gruppe personer, og kan derfor påvirke utvalget vårt, vi ønsker å ha en populasjon som er så lik som mulig den generelle befolkning, og derfor prøver vi å gjøre studiepopulasjonen så lik befolkningen som mulig, slik at vi ikke får noen systematiske feil. Vi har derfor valgt å ekskludere alle som møtte ved T3 og var under 20 år. Dersom de samme personene kom inn i studien på et senere tidspunkt, ble de tatt med fra det tidspunktet de kom inn for andre gang. Vi ønsker å studere antall nye tilfeller av AF, og ekskluderte derfor personer som hadde AF ved oppmøte. Personer som var registrert med flyttedato før første oppmøte ble også tatt ut. Etter disse eksklusjonene satt vi igjen med den endelige populasjonen som dannet grunnlaget for studien:

Tabell 3: Inklusjon av personer i studien.

Antall

Personer som har deltatt i T3, T4, T5 eller T6	35 772
Manglende samtykke	215
AF ved start av oppfølging	219
Flyttedato før første oppmøte	85
<20 år ved T3, ingen andre deltakelser	785
Antall personer totalt inkludert i vår studie	34 468

Tabell 4: Antall deltakere i hver runde av Tromsøundersøkelsen, og antall nye personer inn i vår studiepopulasjon.

Studie	Antall møtte deltakere	Antall personer inn	% inn av total antall deltakere
T3	20 877	20 528	59,6
T4	26 753	11 147	32,3
T5	7978	768	2,2
T6	12 919	2025	5,9
Sum		34 468	100

De fleste deltakerne i studien ble inkludert mellom 1986 og 1995 (T3 og T4)

Oppfølgingstid

Oppfølgingstiden i denne studien ble definert som fra den dagen de møtte til første undersøkelse (T3, T4, T5 eller T6), til den dagen de ble tatt ut av studien. Deltakere ble tatt ut av studien dersom de fikk AF, dersom de døde, dersom de flyttet eller ved sensureringsdato 31.12.2011. Gjennomsnittlig oppfølgingstid for de 34 468 personene som ble inkludert i studien var 16.56 år. Det gir en total oppfølgingstid på 570 911 personår. Maksimal oppfølgingstid var 25,38 år, og både for menn og kvinner var

korteste oppfølgingstid 0 dager, det var personer som hadde flyttedato samme dag som de møtte til undersøkelse for første gang. Total oppfølgingstid var lengre hos kvinner.

Tabell 5: Antall personår i hver aldersgruppe for hvert kjønn. Samme person kan bidra med personår i flere forskjellige aldersgrupper, når personene blir eldre flyttes de opp til neste aldersgruppe. Gjennomsnittsalder for hvert kjønn er ved inklusjon. Totalt antall personår er brukt som standardpopulasjon ved direkte aldersjustering.

Aldersgruppe	Menn (personår)	Kvinner (personår)	Totalt (personår)
<40	68 199	77 371	145 570
40-49	77 862	83 233	161 095
50-59	65 485	66 428	131 913
60-69	39 606	36 509	76 115
70-79	16 885	21 754	38 639
≥80	5893	11 686	17 579
Totalt	273 930 (16,46*)	296 980 (16,66*)	570 910
Antall personer	16 643	17 825	34 468
Gjennomsnittsalder ved inklusjon (år)	41,38	41,81	

** Antall år en person er i studien i gjennomsnitt.*

Kjønnsfordelingen i populasjonen viste en liten overvekt av kvinner, med 17 825 kvinner og 16 643 menn. Gjennomsnittsalder i studien var 41,6 år ved inklusjon, kvinnene var i snitt litt eldre enn mennene (Tabell 5).

Atrieflimmer

AF blir funnet og definert ved at erfarne forskere går gjennom pasientjournalene blant alle som har møtt til Tromsøundersøkelsen på Universitetssykehuset Nord-Norge Tromsø (UNN Tromsø). Dette er det eneste sykehuset i regionen, så dersom noen av deltakerne i studien blir lagt inn på sykehus vil alle bli lagt inn på UNN Tromsø, dersom de oppholder seg i denne regionen. Dette gjør at en gjennomgang av journalene ved UNN Tromsø gir en stor sannsynlighet for å kunne identifisere de fleste tilfellene av atrieflimmer blant studiedeltakerne.

Vi slo sammen gruppene med sikre, og sannsynlige AF til sikker AF. Både kroniske og paroksysmale AF ble godtatt og inkludert som en "ekte" AF, vi godtok også de der det var usikkerhet om det var den ene eller andre av disse to. AF som oppstod bare postoperativt eller i forbindelse med akutt hjerteinfarkt eller annen akutt hjertesykdom ble ekskludert. AF som oppstod i løpet av de siste 7 levedager (terminal AF) ble også ekskludert.

Aldersgrupper

Vi har valgt å dele aldersgrupper i denne studien i bolker på 10 år. Vi har brukt statistikkprogrammet SAS til å dele en persons deltakelse i studien inn i linjer på ett år. Det vil si at etter hvert som studiedeltakerne blir eldre, vil de gå over i en eldre aldersgruppe. En person som kommer inn i studien som 58 åring, vil da være i aldersgruppen 50-59 år i to år, før han vil gå over i aldersgruppen 60-69 år. Ved denne metoden sikrer vi at personene bidrar med oppfølgingstid og en eventuell AF i den aldersgruppen de faktisk befinner seg i. Alternativet til dette ville vært å brukt alder ved inklusjon, men det ville blitt veldig upresist, da maksimal oppfølgingstid er over 20 år. Vi kunne da risikert at dersom en person som kom inn i studien som 57- åring og dermed havnet i gruppen 50-59 år, 24 år senere får en AF. Da ville det blitt registrert i som AF i gruppen 50-59 år, men den reelle aldersgruppen ville vært 80-89 år, som blir utfallet ved vår metode.

Aldersjustering

Aldersjustering er gjort både ved direkte og indirekte metode. Direkte metode er gjort ved at vi har brukt antall personår i hver aldersgruppe, uavhengig av kjønn, sett over hele perioden som standardbefolkning. Deretter har vi brukt insidensratene fordelt på kjønn og tidsperiode, multiplisert dem med standardbefolkningen for å finne antall AF i standardbefolkningen for hvert kjønn i hver tidsperiode. Deretter finner man den totale aldersjusterte insidensraten ved å dele antall AF på totalt antall personår i standardbefolkningen. Som standardbefolkning har vi brukt totalt antall personår i hver aldersgruppe i denne studien.

Indirekte metode er gjort ved å bruke den totale insidensraten i hver aldersgruppe over hele perioden som standardrate. Ved å gange denne raten med antall personår i hver aldersgruppe i hver tidsperiode og for hvert kjønn kan man finne forventet antall AF hvis disse ratene ble anvendt. Deretter finner man observert antall i hver aldersgruppe, summerer både forventet og observert antall AF over hver aldersgruppe. Ved å dele observert antall AF i gruppene på forventet antall AF, finner man SIR (standardized incidence ratio). Ved å gange SIR med total rate i standardbefolkningen finner man den indirekte aldersjusterte insidensraten.

Statistikk

Statistikk og utregninger er gjort i statistikkprogrammet IBM SPSS Statistics. Figurer er laget i Microsoft Excel.

5. Resultater

Det var totalt 1644 nye tilfeller av AF i denne populasjonen i løpet av hele oppfølgingsperioden. Fordelt på kjønn var det flere AF hos menn, med 912, mot 732 hos kvinner. Kumulativ insidens av AF i denne studien var 5,5% for menn og 4,1% for kvinner, totalt ble det 4,8%. Det var litt flere med paroksysisk enn kronisk AF hos begge kjønn (Tabell 6).

Tabell 6: Type AF fordelt på kjønn. De usikre kunne man ikke fastslå om var kroniske eller paroksysiske.

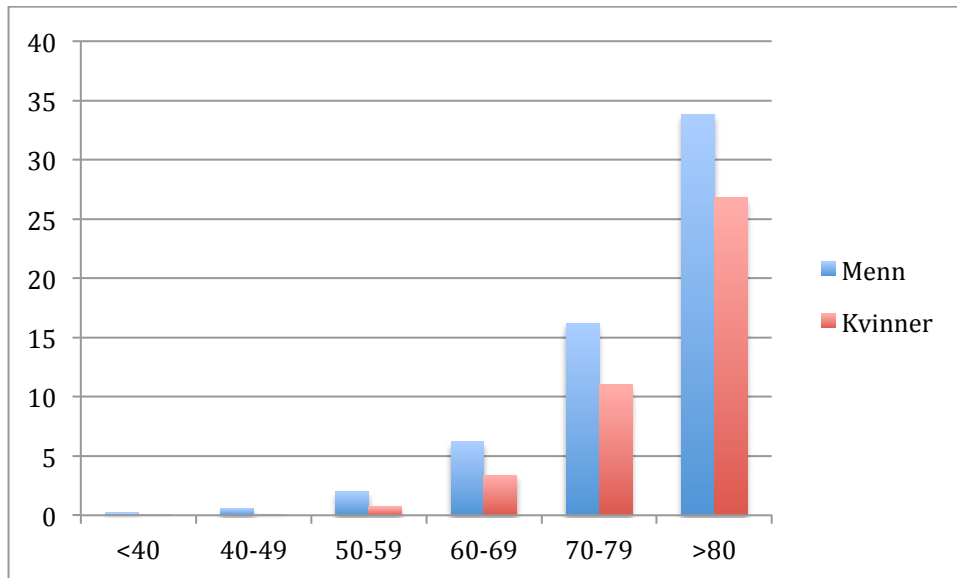
Type atrieflimmer	Menn	Kvinner	Totalt
Paroksysisk AF	454	374	828
Kronisk AF	412	305	717
Usikker	46	53	99
Sum AF	912 (5,5%*)	732 (4,1%*)	1644 (4,8%*)
Antall personer	16 643	17 825	34 468

* Kumulativ insidens for hele perioden.

Tabell 7: Insidens av AF fordelt på aldersgrupper og kjønn, sett over hele studieperioden. Insidens per 1000 personår. I parentes, antall AF/antall personår i aldersgruppen.

Aldersgrupper (år)	Kvinner	Menn
<40	0,03 (2/77 371)	0,2 (11/68 199)
40-49	0,1 (10/83 233)	0,6 (49/77 862)
50-59	0,7 (45/66 428)	2,0 (135/65 485)
60-69	3,4 (123/36 509)	6,2 (244/39 606)
70-79	11,0 (239/21 754)	16,2 (274/16 885)
≥80	26,8 (313/11 686)	33,8 (199/5893)
Total	2,46 (732/296 981)	3,33 (912/273 930)

Figur 5: Insidens av AF fordelt på aldersgrupper og kjønn, sett over hele studieperioden.
Insidens per 1000 personår.



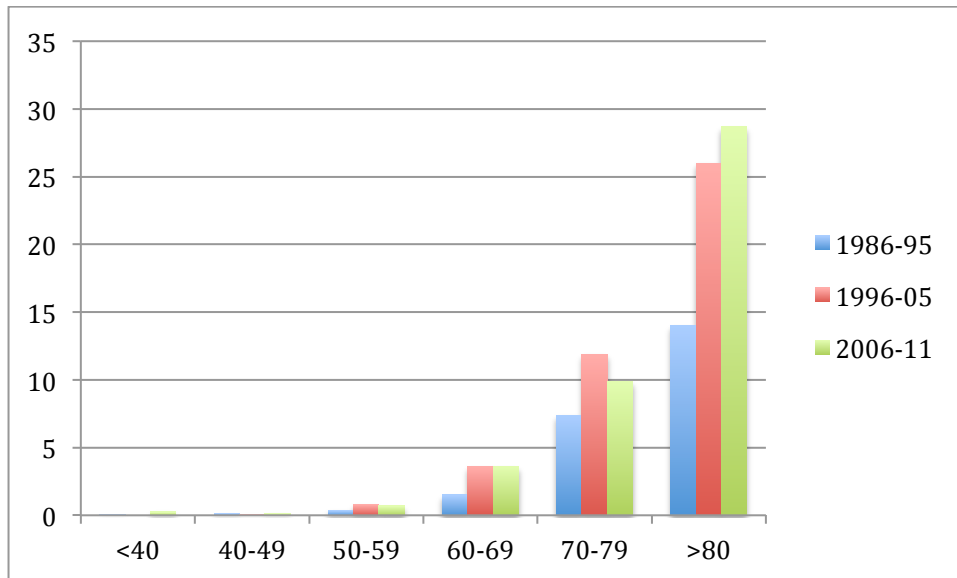
Av tabell 7 og figur 5 ser vi at insidensen av atrieflimmer øker med alderen, både hos kvinner og menn. Vi ser også at insidensen er høyere hos menn enn hos kvinner i alle aldersgrupper.

Utvikling av AF-insidens 1986-2011 fordelt på alder og kjønn

Tabell 8: Insidens av AF hos kvinner fordelt på aldersgrupper og tidsperiode. Insidens per 1000 personår. Gjennomsnittsalder for personene i perioden i år. Direkte og indirekte aldersjustert insidens for kvinner. I parentes antall AF i gruppen/antall personår i gruppen.

Aldersgrupper	1986-1995	1996-2005	2006-2011
<40	0,02 (1/41 748)	0 (0/31 601)	0,25 (1/4022)
40-49	0,15 (4/27 217)	0,08 (3/35 852)	0,15 (3/20 164)
50-59	0,37 (6/16 099)	0,83 (25/29 962)	0,69 (14/20 367)
60-69	1,5 (6/3989)	3,6 (63/17 394)	3,6 (54/15 126)
70-79	7,4 (8/1086)	11,9 (153/12 810)	9,9 (78/7858)
≥80	14,0 (5/357)	26,0 (163/6272)	28,7 (145/5057)
Total insidens	0,33 (30/90 496)	3,04 (407/133 891)	4,06 (295/72 594)
Gjennomsnittsalder i perioden	42,0	52,1	57,6
Direkte aldersjustert insidens	1,25	2,30	2,28
Indirekte aldersjustert insidens	1,07	2,39	2,36

Figur 6: Insidens av atrieflimmer hos kvinner fordelt på aldersgrupper og tidsperiode.
Insidens per 1000 personår.

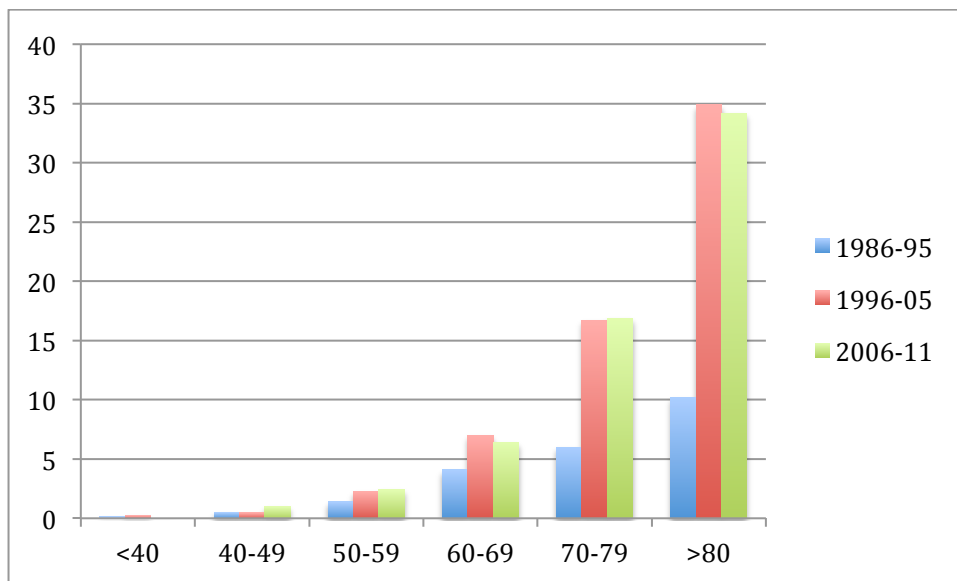


Av tabell 8 og figur 6 ser vi at insidens av atrieflimmer hos kvinner økte fra perioden 1986-95 til perioden 1996-05, men at økningen ikke ser ut til å fortsette på samme vis til perioden 2006-11. Økningen ser også ut til å være størst i de eldste aldersgruppene.

Tabell 9: Insidens av AF hos menn fordelt på aldersgrupper og tidsperiode. Insidens per 1000 personår. Gjennomsnittsalder for personene i perioden i år. Direkte og indirekte aldersjustert insidens for menn. I parentes antall AFi gruppen/antall personår i gruppen

Aldersgrupper	1986-1995	1996-2005	2006-2011
<40	0,11 (4/37 068)	0,25 (7/27 979)	0 (0/3152)
40-49	0,53 (14/26 624)	0,51 (17/33 511)	1,0 (18/17 727)
50-59	1,4 (23/16 982)	2,3 (67/29 642)	2,4 (45/18 861)
60-69	4,1 (35/8507)	7,0 (117/16 648)	6,4 (92/14 451)
70-79	6,0 (5/835)	16,7 (162/9707)	16,9 (107/6343)
≥80	10,2 (2/197)	34,9 (109/3124)	34,2 (88/2572)
Total insidens	0,92 (83/90 213)	3,97 (479/120 611)	5,55 (350/63 106)
Gjennomsnittsalder i perioden	43,6	51,2	56,7
Direkte aldersjustert insidens	1,74	3,88	4,07
Indirekte aldersjustert insidens	2,51	3,89	3,89

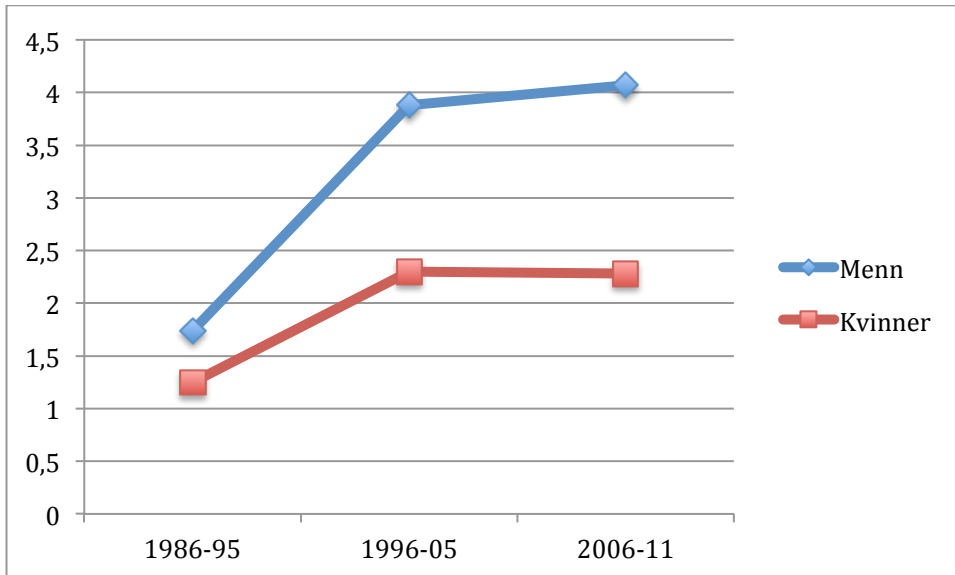
Figur 7: Insidens av AF hos menn fordelt på aldersgrupper og tidsperiode. Insidens per 1000 personår.



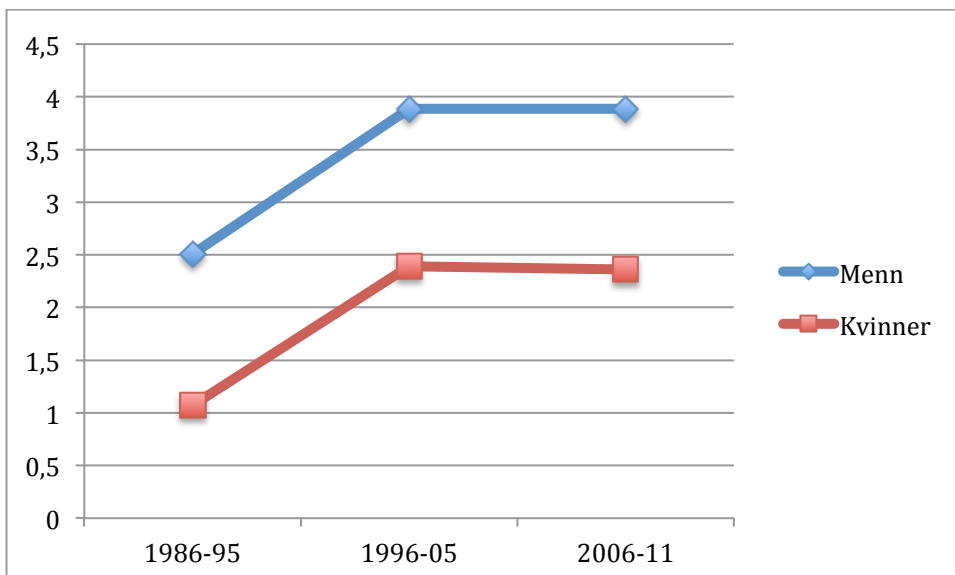
Det framgår av tabell 9 og figur 7 at økningen for menn ser ut til å være ganske lik økningen for kvinner. Den største økningen ser ut til å være fra perioden 1986-95 og til perioden 1996-05, mens det flater mer ut til perioden 2006-11. Vi ser også likheten ved at økningen ser ut til å være størst i de eldste aldersgruppene.

Aldersjusterte insidensrater

Figur 8: Direkte aldersjusterte rater for kvinner og menn, over tre tidsperioder i studien.
Insidens per 1000 personår.



Figur 9: Indirekte aldersjusterte rater for kvinner og menn, over tre tidsperioder i studien.
Insidens per 1000 personår.



Som vi ser av figur 8 og 9, stiger insidensen av AF både for kvinner og menn fra den første perioden til den andre, deretter flater det ut for begge kjønn. Dette framgår også

av de aldersjusterte insidensratene i tabell 8 & 9. Vi ser et veldig likt bilde ved indirekte aldersjustering (figur 9) som ved direkte (figur 8).

6. Diskusjon

Sammenfatning av våre funn

I denne studien har vi vist at aldersjustert insidens av AF i Tromsøundersøkelsen økte for begge kjønn fra 1986-1995 til 1996-2005, men at den så har flatet ut mot 2006-2011. Vi har også vist at menn har høyere insidens enn kvinner av AF, og at insidens av AF øker med økende alder.

Sammenligning med andre studier

Våre funn angående økende insidens med alder er velkjent, og har tidligere vært publisert, både i Tromsøundersøkelsen(7) og i studier fra andre land.(8-11) I de samme studiene finner man også at menn har høyere insidens av AF i forhold til kvinner, som vi også ser vi vår studie.

De aldersjusterte insidensratene over tid er derimot forskjellige mellom vår og andre studier. Som nevnt ser vi en økning for begge kjønn fra 1986-95 til 1996-05, før det flater ut mot 2006-11. Tallene fra Framinghamstudien(11) starter oppfølgingen allerede på 1950-tallet. Men hvis vi ser på periodene deres som vi også har oppfølging fra, 1988-97 og 1998-07, ser vi at aldersjustert insidens (per 1000 personår) går litt ned for menn, 14,3 til 13,4 og bare litt opp for kvinner, 6,1 til 8,6. En mulig forklaring på forskjellen finner man hvis man går til perioden før i Framinghamstudien, 1978-87, her er aldersjustert insidens 9,1 for menn og 5,5 for kvinner. Hvis vi tar med disse tallene i vurderingen, ser grafen fra Framinghamstudien ganske lik ut som vår utvikling av aldersjustert insidens. En mulig forklaring på dette kan være at årsaken til økningen i insidens kom tidligere til USA enn til Tromsø, avhengig om det er bedre diagnostikk, flere som kommer til sykehus eller forandring i sykdommens insidens.

En annen studie som har aldersjusterte insidenstall fra 1980 til 2000 i 5-årsperioder er Olmstedstudien.(9) De aldersjusterte insidensratene forandrer seg lite over denne studieperioden, for menn var den 4,26 per 1000 personår i første periode og 4,67 i siste. For kvinner var den 2,40 i første og 2,71 i siste periode. Det var altså en liten økning i aldersjustert insidens over en 20-årsperiode i denne studien, men økningen her var mye mindre enn den vi ser i vår studie.

Reykjavikstudien(10) har aldersjusterte insidensrater fra 1991 til 2008 i treårsperioder. I denne studien ser vi det samme som i de to foregående studiene, en liten eller ingen økning i aldersjustert insidens. For menn var den 2,6 per 1000 personår både i første og siste periode. For kvinner var den 1,8 i første og 2,1 i siste periode.

Sammenlignet med disse tre andre studiene som har aldersjusterte data i samme tidsperiode som i vår studie skiller vår studie seg ut som den som har den største økningen. Det er flere mulige forklaringer på hvorfor vår studie skiller seg ut fra andre lignende studier. En forklaring kan være at sykdomsbildet er annerledes i vår region og at det faktisk er en forskjell i insidens av AF. Det er også mulig at insidenstallet i den første perioden er kunstig lavt i vår studie, og dermed blir økningen veldig stor. Dette diskuteres i noe større detalj senere. Det er også en mulighet at det har skjedd en forandring i diagnostikk eller sykdomsbildet på 1980-tallet i USA og på Island, men at denne forandringen ikke kom til Norge før på 1990-tallet.

Vurdering av egne resultater

Som nevnt over spriker våre resultater noe fra tidligere publiserte artikler fra andre befolkningsstudier. Det er flere mulige årsaker til dette, det er en mulighet at det rett og slett er forskjellig sykdomsbilde i vår befolkning sammenlignet med de andre. Det finnes også en mulighet for at færre av pasientene i Tromsø med AF kom til sykehus i perioden 1986-95. I Tromsøundersøkelsens endepunktregister for AF er bare personer som har vært utskrevet fra sykehus med AF kommet med. Dersom flere pasienter ble behandlet

hos sin fastlege, og aldri kom inn på sykehuset vil insidensen bli underestimert i denne perioden. Det er også en mulighet at man har blitt mer bevisst på AF diagnosen, at flere pasienter har fått tatt et EKG, og flere pasienter har blitt utredet på sykehus for dette. AF er en sykdom som ikke alltid gir så mye symptomer, spesielt dersom man har en del hjertesykdom fra før av som kan gi lignende symptomer, så en del AF kan oppdages på et "tilfeldig" EKG. Vi følger personene over en periode på 25 år, og bruker som nevnt journaldata fra UNN Tromsø, mest sannsynlig er det flere personer enn de vi "finner" som har fått AF av personene i vår studiepopulasjon. Dette gjør at våre AF insidenser er et minimums-estimat, og at den reelle insidensen sannsynligvis ligger noe over våre tall. Hvor stor denne delen som vi ikke vet noe om er, kan variere over tidsperioden vår. Vi følger pasientene over en periode der ting har forandret seg i helsevesenet, så det er godt mulig at denne delen vi ikke får med oss også forandrer seg gjennom perioden vår, og dermed er det mulig at den reelle AF insidensen utvikler seg annerledes enn det vi har funnet. En styrke for våre tall er at diagnostikken av AF ikke har forandret seg noe i løpet av vår oppfølgingsperiode, det er fortsatt EKG som er det diagnostiske verktøyet, og tilgangen på EKG har nok ikke forandret seg mye i løpet av studieperioden. Dette gjør at rutiner, retningslinjer og henvisningspraksis fra primærhelsetjenesten er faktorene som kan gi kunstig lave tall i vår studie. Dersom flere pasienter ble fullbehandlet i primærhelsetjenesten før, og man ikke tok EKG like rutinemessig som man gjør i dag, er det noe som kan forklare forandringen vi har funnet i insidens dersom den reelle insidensen av AF ikke har forandret seg. Det kan være flere årsaker til at færre pasienter kommer inn til UNN Tromsø når de har AF, det kan både være en pasientårsak og en legeårsak. En pasientårsak kan være at det var mindre fokus på helse og sykdom for 30 år siden, og derfor kunne flere gå med lette symptomer uten å ta kontakt med lege. En legeårsak kan både være at flere pasienter ble håndtert i primærhelsetjenesten, eller det kan være at terskelen for å henvise pasienter til sykehus var høyere før.

Studiepopulasjonen

Studiepopulasjonen vår er som kjent hentet fra Tromsøundersøkelsen. De fleste personene i studien vår kom inn i T3 og T4, i disse undersøkelsene var det en høy deltakerprosent, for kvinner var den 79,0% i T3 og 74,9% i T4. For menn var den 71,7%

i T3 og 69,6% i T4.(35) En høy deltakerprosent er gunstig, for det minsker risikoen for seleksjonsbias. Det er allikevel en viss risiko for at vi har en seleksjonsbias i vår studie, hvem er de personene som ikke ønsker å delta i Tromsøundersøkelsen? Det er sannsynlig at disse personene har en noe lavere bevissthet for egen helse. Dette kan føre til økt sykdomsbyrde hos denne delen av befolkningen som velger å ikke delta i forhold til de som velger å delta. Dette kan også være med å gjøre vår AF insidens lavere enn den reelle AF insidensen i hele befolkningen i Tromsø. Personer som flytter fra Tromsø går ut av studien i det de flytter, dersom de personene som flytter fra Tromsø har en større risiko for AF enn de som ikke flytter vil det få en innvirkning på tallene våre.

Flyttetallene kan være noe usikre, så det er mulig at personer som i realiteten har flyttet, ikke får status som flyttet i vår database. Disse personene vil da bidra med personår i studien, men vil ikke ha noen reell mulighet til å få diagnostisert AF fordi de da ikke vil komme inn på UNN Tromsø dersom de skulle få en AF. Hvor mange personer dette er snakk om kan vi ikke vite, men dette er nok også med å gjøre tallene våre noe underestimerte i forhold til den reelle AF insidensen i Tromsøs befolkning.

Aldersjustering

Vi har valgt å presentere både indirekte og direkte aldersjustering i denne studien. Resultatene ble veldig like, med unntak av første perioden for menn, der raten per 1000 personår ved indirekte metode ble 2,51 og direkte ble 1,74. Denne forskjellen reflekterer en usikkerhet i den faktiske raten for de eldste. Vi har relativt få tilfeller av AF i hver gruppe i denne perioden, og vi har relativt få personår, spesielt i de eldste gruppene. Dersom man f.eks. legger til 2 AF tilfeller i den eldste gruppen menn ved direkte aldersjustering, vil forskjellen mellom den direkte og den indirekte raten halveres ved at den direkte stiger. Vi tror at standardratene i den indirekte metoden er relativt sikre, og velger derfor å stole mest på den indirekte metoden pga. at de alderspesifikke ratene som brukes ved den direkte metoden er basert på få tilfeller. Vi valgte å presentere begge metodene her for å vise forskjellen. Når vi velger å stole mer på den indirekte aldersjusteringen blir økningen i aldersjustert insidens fra første til andre periode mindre, noe som også samsvarer godt med tallene fra andre studier.

Hvorfor øker insidensen av AF?

Dersom vi går ut ifra at tallene våre viser en økning i AF som forklares av en økt insidens av AF i befolkningen er det interessant å tenke på årsaker til denne økningen. Annen hjertesykdom og flere andre risikofaktorer for AF har gått ned i befolkningen i denne perioden, så økningen i AF må da kunne forklares av andre årsaker. Fysisk aktivitet kan være en mulig årsak, som nevnt tidligere har fysisk aktivitet en U-formet kurve som risikofaktor for AF. Det er mulig at befolkningen har blitt mer ekstrem med tanke på fysisk aktivitet den siste tiden, både med tanke på en større andel av befolkningen som gjør veldig lite fysisk aktivitet, men også en økning i de som driver fysisk aktivitet med hard utholdenhetstrening til de blir langt opp i årene. Dette vil være den typiske "birken" løperen, og idretter som ski, sykling og løping har hatt en stor økning i antall påmeldte utøvere, også i de eldre aldersklassene. Det er blitt publisert en studie på fysisk aktivitet i Tromsøundersøkelsen.(36) Denne studien fulgte personer fra første til og med tredje utgave av Tromsøundersøkelsen, der de rapporterte hvor fysisk aktive de var. Denne studien viste at andelen inaktive var stabil, mens andelen svært aktive minket gjennom perioden. Denne studien fulgte de samme personene gjennom disse årene ettersom de ble eldre, så det kan godt være at den yngre generasjonen har en helt annen utvikling når det gjelder fysisk aktivitet. Uansett hvordan fysisk aktivitet utvikler seg i Tromsøundersøkelsen kan det neppe forklare hele økningen i AF insidens, så det er nok andre årsaker også som spiller inn i økningen av AF insidens i Tromsøundersøkelsen. For eksempel har en økende andel av befolkningen i Tromsøundersøkelsen blitt overvektig i denne perioden.(37)

Konklusjon

Vi har med denne studien bekreftet tidligere studier som har vist at insidens av AF øker med alderen, og at menn har høyere insidens enn kvinner. Vi har vist at aldersjustert insidens økte fra perioden 1986-95 til perioden 1996-05 for begge kjønn. Deretter flatet insidensen ut mot perioden 2006-11 for begge kjønn. Man har tidligere antatt at AF har vært en sykdom i økning, og det har blitt kalt en epidemi. Med denne studien har vi vist at økningen i AF fant sted for mange år siden, men at det nå ikke er noen økning i

aldersjustert insidens av AF i Tromsøundersøkelsen. Derimot øker prevalensen, men det har vi ikke undersøkt i denne studien.

7. Referanser

1. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*. 2014 Apr;114(9):1453–68.
2. Santulli G, Iaccarino G. Adrenergic signaling in heart failure and cardiovascular aging. *Maturitas* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2016;Mar 26:1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.03.022>
3. Myers DDJ. Pathophysiology of venous thrombosis. *Phlebology*. 2015 Mar;30(1 Suppl):7–13.
4. Avari H, Savory E, Rogers KA. An In Vitro Hemodynamic Flow System to Study the Effects of Quantified Shear Stresses on Endothelial Cells. *Cardiovasc Eng Technol*. 2016 Mar;7(1):44–57.
5. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369–429.
6. Nyrnes A. Atrial fibrillation in The Tromsø Study 1994–2007. pHD avhandling. Tromsø: Institutt for samfunnsmedisin, UIT Norges arktiske universitet; 2016.
7. Nyrnes A, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Løchen M-L. Palpitations are predictive of future atrial fibrillation. An 11-year follow-up of 22,815 men and women: the Tromsø Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;15. mai:1–8.
8. Heeringa J, Van Der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, Van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: The Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27(8):949–53.
9. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114(2):119–25.
10. Stefansdottir H, Aspelund T, Gudnason V, Arnar DO. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *Europace*. 2011;13(8):1110–7.
11. 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* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;386(9989):154–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61774-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61774-8)
12. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ V, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*. 2013 Sep;167(5):1807–24.
13. Pinterest.com. Pinterest.com [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 16]. Available from: <https://www.pinterest.com/pin/491666484291908889/>
14. Healey JS, Connolly SJ. Atrial fibrillation: hypertension as a causative agent, risk factor for complications, and potential therapeutic target. *Am J Cardiol*. 2003 May;91(10A):9G – 14G.
15. Madu EC, Baugh DS, Gbadebo TD, Dhala A, Cardoso S. Effect of ethnicity and hypertension on atrial conduction: evaluation with high-resolution P-wave signal averaging. *Clin Cardiol*. 2001 Sep;24(9):597–602.
16. Goette A, Lendeckel U. Electrophysiological effects of angiotensin II. Part I: signal transduction and basic electrophysiological mechanisms. *Europace*. 2008 Feb;10(2):238–41.

17. Aljabri MB, Lund T, Hoper AC, Andreasen T V, Al-Saad S, Lindal S, et al. Gene expression, function and ischemia tolerance in male and female rat hearts after sub-toxic levels of angiotensin II. *Cardiovasc Toxicol*. 2011 Mar;11(1):38–47.
18. Loffredo FS, Nikolova a. P, Pancoast JR, Lee RT. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Molecular Pathways of the Aging Myocardium. *Circ Res* [Internet]. 2014 Jun 19 [cited 2014 Jun 20];115(1):97–107. Available from: <http://circres.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCRESAHA.115.302929>
19. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994 Mar;271(11):840–4.
20. Dickinson O, Chen LY, Francis GS. Atrial fibrillation and heart failure: intersecting populations, morbidities, and mortality. *Heart Fail Rev*. 2014 May;19(3):285–93.
21. Tiwari S, Schirmer H, Jacobsen BK, Hopstock LA, Nytnes A, Heggelund G, et al. Association between diastolic dysfunction and future atrial fibrillation in the Tromso Study from 1994 to 2010. *Heart* [Internet]. 2015;1–7. Available from: <http://heart.bmj.com/cgi/doi/10.1136/heartjnl-2015-307438>
22. Morseth B, Graff-Iversen S, Jacobsen BK, Jørgensen L, Nytnes A, Thelle DS, et al. Physical activity, resting heart rate, and atrial fibrillation: the Tromsø Study. *Eur Heart J* [Internet]. 2016;ehw059. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw059>
23. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2004 Aug;164(15):1675–8.
24. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011;123(14):1501–8.
25. Ford I, Robertson M, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Tavazzi L, et al. Top ten risk factors for morbidity and mortality in patients with chronic systolic heart failure and elevated heart rate: The SHIFT Risk Model. *Int J Cardiol*. 2015 Apr;184:163–9.
26. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasani RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: The Framingham heart study. *Circulation*. 2003;107(23):2920–5.
27. Savelieva I, Paquette M, Dorian P, Luderitz B, Camm AJ. Quality of life in patients with silent atrial fibrillation. *Heart (British Cardiac Society)*. 2001. p. 216–7.
28. McCabe PJ, Rhudy LM, Chamberlain AM, DeVon HA. Fatigue, dyspnea, and intermittent symptoms are associated with treatment-seeking delay for symptoms of atrial fibrillation before diagnosis. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2015 Aug;
29. Camm A, Lip G, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser S, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Hear J*. 2012;33:2719–47.
30. Legehåndbok NE. Norsk elektronisk legehåndbok [Internet]. 2015 [cited 2015 Aug 20]. Available from: <http://legehåndboka.no/hjerte-kar/tilstander-og-sykdommer/arytmier/atrieflimmer-og-flutter-1560.html>

31. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093–100.
32. Dzeshka MS, Lip GYH. Antithrombotic and Anticoagulant Therapy for Atrial Fibrillation. *Heart Fail Clin* [Internet]. 2016 Apr;12(2):257–71. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551713615000896>
33. www.healio.com. *Healio.com/cardiology* [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 16]. Available from: <http://www.healio.com/cardiology/arrhythmia-disorders/news/online/%7Be19c14d0-aba5-4098-9ed9-d91058aac6af%7D/managing-anticoagulant-complications-with-af>
34. Statistics IS. *SPSS Statistics* [Internet]. 2016 [cited 2015 Aug 20]. Available from: <http://www-01.ibm.com/software/analytics/spss/products/statistics/>
35. Jacobsen BK, Eggen AE, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Njølstad I. Cohort profile: The Tromsø study. *Int J Epidemiol*. 2012;41(March 2011):961–7.
36. Morseth B, Jørgensen L, Emaus N, Jacobsen BK, Wilsgaard T. Tracking of leisure time physical activity during 28 yr in adults: The Tromsø study. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(7):1229–34.
37. Jacobsen BK, Aars NA. Changes in body mass index and the prevalence of obesity during 1994–2008: repeated cross-sectional surveys and longitudinal analyses. *The Tromsø Study*. *BMJ Open* [Internet]. 2015;5(6):e007859. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26070799>