

# **Hur vanligt är demens hos patienter med förmaksflimmer och antikoagulantibehandling (NOAK/ Waran) och skiljer det sig för typ av antikoagulantia?**

Mohammed Qeshta, ST-läkare allmänmedicin, VC Sländan

[mohammed.qeshta@kronoberg.se](mailto:mohammed.qeshta@kronoberg.se)

Vetenskaplig handledare: Viveca Ritsinger,  
specialist internmedicin och kardiologi, med.dr

# Sammanfattning

**Bakgrund:** Förmaksflimmer är associerat med hjärt-kärlsjukdomar och dödlighet samt ökad risk för demens. Sambandet mellan förmaksflimmer och demens är väl dokumenterat men mekanismerna bakom är ofullständigt klarlagda. Både förmaksflimmer och demens har en rad gemensamma riskfaktorer.

**Syfte:** Huvudsyftet är att ur ett primärvårsperspektiv undersöka hur vanligt förekommande demens är hos patienter med förmaksflimmer, som behandlas med antikoagulantia, och om det skiljer sig åt för de som behandlas med NOAK jämfört med Waran.

**Metod:** Projektet genomfördes som en retrospektiv deskriptiv journalstudie på Vårdcentralen Sländan i Ljungby. Studiepopulationen bestod av 220 listade patienter med förmaksflimmer och antikoagulantia-behandling under tidsperioden 2019-11-04<sup>†</sup> till och med 2021-11-04. Uppgifterna togs fram från Cosmic och Medrave i vilka patienter identifierades med förmaksflimmer (ICD-10 kod I48.9) som behandlades med NOAK eller Waran (ICD-10 kod T45.5).

**Resultat:** Sammanlagt ingick 220 patienter (99 kvinnor och 121 män) med förmaksflimmer och antikoagulantia i studien. Av dessa hade 74 procent (n=163) behandling med NOAK och 26 procent (n=57) Waran. Demens noterades hos 12 procent (n=26; 13 män och 13 kvinnor, NOAK: n=17, Waran: n=9). En större andel av patienterna med Waran hade också demens (16 %, n=9) jämfört med de med NOAK (10 %, n=17) men skillnaden var inte statistiskt signifikant (p=0,340). Medianålder för dementa kvinnor var 86 år (IQR 7,5) medan medianålder för dementa män var 82 år (IQR 6,5). Medianålder för dementa patienter med NOAK och Waran var lika, 85 år (IQR 6,5 vs. IQR 10). Medianålder vid insjuknande i demens var 84 år (IQR 6,5) för NOAK-behandling och 82 år (IQR 2) för Waranbehandling.

**Slutsats:** I denna studie hade drygt en 1/10 av patienterna med förmaksflimmer och antikoagulantia-behandling också demens. Ingen signifikant skillnad sågs i incidens av demens mellan NOAK- och Warangruppen hos patienter med förmaksflimmer. Majoriteten av patienterna med förmaksflimmer behandlades med NOAK oavsett demensdiagnos.

# Innehåll

|                              |    |
|------------------------------|----|
| Introduktion .....           | 3  |
| Syfte .....                  | 5  |
| Material och metod .....     | 6  |
| Studiedesign .....           | 6  |
| Studiepopulation/urval ..... | 6  |
| Metoder .....                | 6  |
| Statistik .....              | 7  |
| Etik .....                   | 7  |
| Tidsplan .....               | 7  |
| Finansiering .....           | 7  |
| Resultat .....               | 8  |
| Diskussion .....             | 11 |
| Svagheter .....              | 11 |
| Slutsats .....               | 12 |
| Referenser .....             | 13 |

# Introduktion

Förmaksflimmer och demens är vanliga sjukdomar som båda ökar med stigande ålder och vid förekomst av kardiovaskulär sjukdom. Association mellan förmaksflimmer och demens är väl dokumenterad, men hur det kausala sambandet ser ut är mindre väl klarlagt, liksom följdfrågan om antikoagulantabehandling och/eller rytmreglerande terapi vid förmaksflimmer minskar risken för demens (1). Förmaksflimmer är associerat med ökad sjuklighet och dödlighet samt ökad risk för såväl stroke som hjärtsvikt men även för nedsatt kognitiv funktion (1).

Man uppskattar att över 300 000 svenskar har förmaksflimmer och att antalet ökar i takt med den ökande livslängden (1).

År 2013 fanns i Sverige 258 636 personer i livet som någon gång fått förmaksflimmer diagnostiserat på sjukhuset, vilket motsvarar en prevalens på 2,7 procent. Därtill kommer patienter som bara vårdats inom primärvård eller kommunal äldreomsorg samt personer med tyst förmaksflimmer, som uppskattas utgöra omkring en tredjedel av alla som har förmaksflimmer. Prevalensen är högre för män än för kvinnor men kvinnor har en och en halv gång högre risk att utveckla Alzheimers sjukdom (1).

Riskfaktorer för förmaksflimmer och demens är i stor utsträckning gemensamma, såsom hög ålder, diabetes, sömnapné, högt blodtryck, hjärtsvikt, kronisk njursjukdom, kranskärlsjukdom och hög alkoholkonsumtion (1).

I en systematisk översikt av Santangeli och medarbetare 2012, som inkluderade 8 prospektiva studier med sammantaget 77 000 patienter, varav 11 700 hade förmaksflimmer, fann man en oberoende ökad risk för att utveckla demens hos individer med förmaksflimmer. Patienter med nedsatt kognitiv funktion initialt och de som insjuknat i stroke var exkluderade (2).

I en systematisk översikt av Kalantarian och medarbetare från 2013, omfattande såväl prospektiva som icke prospektiva studier, fann man en mer än fördubblad risk att utveckla nedsatt kognitiv funktion hos patienter med förmaksflimmer som också haft stroke. Även hos patienter med förmaksflimmer som inte haft stroke förelåg en ökad risk för nedsatt kognitiv funktion (3).

I en systematisk översikt av Chen och medarbetare fann man hos ca 6500 patienter med förmaksflimmer vid upprepade kognitiva test under loppet av 15 år en försämrad kognitiv funktion hos patienter där förmaksflimmer klassificerats som persisterande jämfört med som paroxysmalt. Denna studie är behäftad med stor osäkerhet, vilket gör att resultatet främst bör ses som hypotes-genererande (4).

I en studie av Graff-Radford och medarbetare som genomgick upprepade tester för bedömning av kognitiv funktion och med magnetresonanstomografi (MRT) eller positronemissionstomografi (PET) av hjärnan, inkluderades 1044 (varav 204 hade förmaksflimmer). Tysta hjärninfarkter av individer med förmaksflimmer påvisades hos 30 procent. Kombinationen av förmaksflimmer och cerebral ischemi var associerat med sämre kognitiv funktion jämfört med individer utan förmaksflimmer eller tyst cerebral ischemi (5).

När man använde transkraniell dopplerregistrering, fann man signifikant sämre cerebralt flöde (cerebral hypoperfusion) hos patienter med hjärtsvikt och förmaksflimmer, jämfört med patienter med endast hjärtsvikt. Invändningar har rests mot detta som förklaring, då man kan förvänta sig att den cerebrala autoregleringen kan vidmakthålla det cerebrala blodflödet trots stor variation i blodtryck och den cerebrala autoregleringen förefaller inte vara nedsatt hos patienter med demens (1).

Ökad nivå av inflammationsmarkörer har kopplats samman med kognitiv försämring hos patienter med förmaksflimmer. Hypotesen är att inflammation leder till en ökad koagulabilitet, endoteldysfunktion och cerebral vasokonstriktion, vilket resulterar i försämrad cerebral blod-cirkulation och tyst ischemi (1).

I en retrospektiv registerstudie i Sverige mellan 2006 och 2014, av Friberg och Rosenqvist, inkluderades alla patienter med sjukhusdiagnostiserat förmaksflimmer och ingen tidigare demensdiagnos. Studien omfattade 444 106 patienter. Vid baslinjen, var 241 160 patienter (54,3 %) utan oral antikoagulantibehandling. 190 570 patienter (42,9 %) hade Waran, 199 patienter (0,04 %) marcoumar och 12 916 patienter (2,9 %) NOAK. Antikoagulantibehandling vid baslinje var associerat med 29 procent lägre riskincidens av demens, jämfört med patienter utan antikoagulantibehandling [(HR) 0,71, 95% CI 0,68–0,74]. Det var 48 procent lägre risk (HR 0,52, 95 % CI 0,50–0,55) när analysen tog hänsyn till användningen av antikoagulantia under

uppföljningstiden. Direkt jämförelse mellan nya orala antikoagulantia och Waran visade ingen signifikant skillnad (HR 0,97, 95 % CI 0,67–1,40) (6).

I en publicerad metaanalys av Cheng och medarbetare inkluderades drygt 470 000 patienter med förmaksflimmer. Man fann att NOAK jämfört med Waran hade signifikant bättre skyddande effekt mot försämrad kognitiv funktion (7). Studier har varit motstridiga vad gäller antikoagulantias skyddande effekt mot demens. Målet med denna studie är att kartlägga hur samsjukligheten av förmaksflimmer och demens ser ut i ett primärvårdsperspektiv och om förekomst av demens skiljer sig åt mellan de som behandlas med NOAK respektive Waran.

## Syfte

Att undersöka hur vanligt förekommande demens är hos patienter med förmaksflimmer och anti-koagulantia ut ett primärvårdsperspektiv.

Delfrågeställningar är:

- Om förekomst av demens skiljer sig åt hos de med NOAK jämfört med Waranbehandlade patienter med förmaksflimmer.

# Material och metod

## Studiedesign

Retrospektiv deskriptiv studie.

## Studiepopulation/urval

Patienter med förmaksflimmer och antikoagulantibehandling listade på Vårdcentralen Sländan mellan 2019-11-04 och 2021-11-04.

## Metoder

Via Medrave och Cosmic identifieras patienter med förmaksflimmer (ICD-10 kod I48.9) behandlade med NOAK och Waran (ICD-10 kod T45.5) från 2019-11-04 till 2021-11-04.

Vidare samlas även utfallet demens in (ICD-10 kod F03.9, F01.9, F00.2, F00.9, F10.7A, F02.3) och andra diagnoser som kan ha betydelse för utveckling av demens (I50.9: Hjärtsvikt ospecificerad, I25.2: Gammal hjärtinfarkt, I25.9: Hjärtischemi ospecificerad, I73.9: Perifer vaskulär sjukdom ospecificerad, I63.9: Cerebral infarkt ospecificerad, I61.9: Hjärnblödning ospecificerad, I64.9: Transitorisk cerebral ischemisk attack ospecificerad, C71.9: Ospecificerat lokalisering av malign tumör i hjärnan, Extrakraniella cancer, C80.9, T51.9: Alkohol ospecificerad, N18.9: Kronisk njursvikt ospecificerad, I10.9: Hypertoni, E11.8: Diabetes mellitus typ2 med ospecificerat komplikationer, E10.7: Diabetes mellitus typ 1 med multipla komplikationer, G20.9: Parkinsons sjukdom, K72.9: Leversvikt ospecificerad, G47.3: Sömnapné syndrom, J44.9: Kroniskt obstruktiv lungsjukdom ospecificerad, E03.9: Hypotyreos ospecificerad, E05.9: Tyreotoxikos ospecificerad, G40.9: Epilepsi, ospecificerad, Z72.0: Tobaksbruk, E66.9: Fetma ospecificerad, M13.9: Artrit ospecificerad och D15.9: B12 bristnemi ospecificerad.

## Statistik

Patientkaraktäristika analyserades som antal och procentsatser för kategoriska variabler och median och interkvartilavstånd för kontinuerliga variabler. Jämförelser mellan grupper (demens vs. ej demens, NOAK vs. Waran) har beräknats med Chi2-test alternativt Fishers exakta test för kategoriska variabler och Mann-Whitneys test vid medianvärdet för ålder mellan grupperna. Kohorten har analyserats som grupper och inte genom parvis matchade jämförelser. Ett dubbelsidig p-värde  $<0,05$  accepterades som statistisk signifikant. Alla analyser har genomförts med hjälp av SPSS statistiska program.

## Etik

Skriftligt godkännande till projektarbetet och utlämnande av sekretessbelagd information kom att inhämtas från verksamhetschefen på VC sländan. Ett patientregister anmäldes i DRAFT-IT för godkännande enligt dataskyddsförordningen av Region Kronobergs dataskyddsombud. Inhämtade data avidentifierades. Vidare skickades en populärvetenskaplig sammanfattning av projektplanen till FoU Kronoberg. Diarienummer för studien erhöles 22RGK682 och angavs som ett avtryck i de journaler som granskades. Studien var ett studentarbete och innebär en uppföljning och kvalitetssäkring av verksamheten varför ansökan om etiktillstånd från etikprövningsmyndigheten inte bedömdes indicerad.

## Tidsplan

- Arbete med projektplan året 2022.
- Insamlande av data under våren/sommaren 2022
- Dataanalys och färdigskrivande av vetenskapligt arbete sommar/oktober 2022.

## Finansiering

Arbete med studien ingår i ST-tjänsten i allmänmedicin.

# Resultat

Under perioden 2019-11-04 till 2021-11-04 har det identifierats totalt 220 patienter med förmaksflimmer (99 kvinnor och 121 män) som stod på NOAK eller Waran. Av dessa behandlades 74 procent (n=163) med NOAK och 26 procent (n=57) med Waran. En större andel av patienterna med Waran hade också demens (16 %, n=9) jämfört med de med NOAK (10 %, n=17) men skillnaden var inte statistiskt signifikant (p=0,340). Dementa patienter var äldre (medianålder 85 år [IQR 7] än icke-dementa patienter (79 år [IQR 12], p-värde 0,001). Båda grupperna hade en rad gemensamma riskfaktorer t.ex. hypertoni, diabetes, dyslipidemi, ischemisk hjärtsjukdom, stroke (alla med p-värden>0.05). Perifer vaskulär sjukdom var vanligare hos dementa än hos de utan demens (p-värde 0,037).

**Tabell 1. Patientkaraktistika för gruppen med förmaksflimmer och demens respektive utan demens**

|                              | <b>Demens (n=26)</b> | <b>Ej demens (n=194)</b> | <b>p-värde</b> |
|------------------------------|----------------------|--------------------------|----------------|
| Ålder, median (IQR)          | 85 (IQR 7)           | 79 (IQR 12)              | 0,001          |
| Kön (kvinna); (n [%])        | 13 (13 %)            | 86 (87 %)                | 0,585          |
| Kön (män); (n [%])           | 13 (11 %)            | 108 (89 %)               | 0,585          |
| NOAK (n [%])                 | 17 (65 %)            | 146 (75 %)               | 0,309          |
| Waran (n [%])                | 9 (35 %)             | 48 (25 %)                | 0,281          |
| Njursvikt                    | 4 (15 %)             | 23 (12 %)                | 0,522          |
| Hypertoni                    | 24 (92 %)            | 169 (87 %)               | 0,749          |
| Dyslipidemi                  | 12 (46 %)            | 72 (37 %)                | 0,396          |
| Diabetes                     | 11 (42 %)            | 73 (38 %)                | 0,668          |
| Stroke                       | 4 (15%)              | 23 (12 %)                | 0,354          |
| Ischemisk hjärtsjukdom       | 10 (38 %)            | 54 (28 %)                | 0,260          |
| Hjärtsvikt                   | 10 (38 %)            | 62 (32 %)                | 0,511          |
| Gammal hjärtinfarkt          | 6 (23 %)             | 33 (17 %)                | 0,421          |
| Perifer vaskulär sjukdom     | 7 (27%)              | 16 (8 %)                 | 0,037          |
| TIA                          | 4 (15 %)             | 13 (7 %)                 | 0,414          |
| KOL                          | 6 (23 %)             | 33 (17 %)                | 0,421          |
| Fetma                        | 4 (15 %)             | 38 (20 %)                | 0,792          |
| Sömnapné syndrom             | 2 (8 %)              | 10 (5 %)                 | 0,638          |
| Extrakraniell cancer         | 5 (19 %)             | 26 (13 %)                | 0,551          |
| Hypotyreoos ospecificerad    | 3 (12 %)             | 25 (13 %)                | 1,00           |
| Inflammatoriska sjukdomar    | 2 (8 %)              | 14 (7 %)                 | 1,00           |
| B12- bristanemi              | 1 (4 %)              | 7 (4 %)                  | 0,591          |
| Alkohol ospecificerad        | 1 (4 %)              | 5 (3 %)                  | 0,534          |
| Tobaksbruk                   | 0 (0 %)              | 12 (6 %)                 | 0,368          |
| Hjärnblödning, ospecificerat | 2 (8 %)              | 5 (3 %)                  | 0,150          |
| Epilepsi, ospecificerad      | 0 (0 %)              | 1 (1 %)                  | 1,00           |
| Tyreotoxikos ospecificerad   | 0 (0 %)              | 3 (2 %)                  | 1,00           |
| Leversvikt ospecificerad     | 0 (0 %)              | 1 (1 %)                  | 1,00           |

Av de patienter med förmaksflimmer som också hade en demensdiagnos behandlades 65 procent (n=17) med NOAK och 35 procent med Waran (n=9; p-värde 1,0213). Patienter med demens och NOAK var äldre än patienter med demens och Waran vid förmaksflimmerdiagnos (78 respektive 75 år, p= 0,018), men ingen skillnad sågs i ålder vid demensdiagnos för NOAK-gruppen respektive Waran-gruppen (82 respektive 84 år, p=0,634 (Tabell 2). I denna studie hittades 2 patienter, som fick demensdiagnos kort tid före förmaksflimmerdiagnos.

Av de kvinnor med förmaksflimmer och NOAK- eller Waranbehandling, som också hade demensdiagnos (n=13) var medianålder 85 år (IQR 9,5) där 69 procent (n=9) behandlades med NOAK och 31 procent (n=4) behandlades med Waran. Mediantid till demensdiagnos var 6 år (IQR 11) för NOAK-behandlade och 11,5 år (IQR 8) för Waran-behandlade kvinnor. Av de män med förmaksflimmer och NOAK- och Waranbehandling, som också hade en demens-diagnos (n=13) var medianålder 82 år (IQR 8) där 62 procent (n=8) behandlades med NOAK och 38 procent (n=5) behandlades med Waran. Mediantid till demensdiagnos var 2 år (IQR 8) för NOAK-behandlade och 11år (IQR 8,5) för Waran-behandlade män.

**Tabell 2. Patientkaraktistika för patienter med förmaksflimmer och demens med behandling med NOAK respektive Waran**

|                                         | <b>NOAK<br/>(n=17)</b> | <b>Waran (n=9)</b> | <b>p-värde</b> |
|-----------------------------------------|------------------------|--------------------|----------------|
| Ålder, median (IQR)                     | 85 (IQR 6,5)           | 85 (IQR 10)        | 0,672          |
| Ålder, median vid förmaksflimmerdiagnos | 78 (IQR 8)             | 75 (IQR 8.5)       | 0,018          |
| Ålder, median vid demensdiagnos         | 82 (IQR 2)             | 84 (IQR 6.5)       | 0,634          |
| Kön (män); (n [%])                      | 8 (62 %)               | 5 (38 %)           | 1,00           |
| Kön (kvinnor); (n [%])                  | 9 (69 %)               | 4 (31 %)           | 1,00           |
| Njursvikt                               | 2 (18 %)               | 2 (11 %)           | 0,625          |
| Hypertoni                               | 16 (94 %)              | 8 (89 %)           | 1,00           |
| Dyslipidemi                             | 8 (47 %)               | 4 (44 %)           | 1,00           |
| Diabetes                                | 8 (47 %)               | 3 (33 %)           | 0,428          |
| Alkohol                                 | 0 (0 %)                | 1 (11 %)           | 0,385          |
| Stroke                                  | 3 (18 %)               | 1 (11 %)           | 0,625          |
| Ischemisk hjärtsjukdom                  | 5 (29 %)               | 5 (31 %)           | 1,00           |
| Hjärtsvikt                              | 7 (41 %)               | 3 (33 %)           | 1,00           |
| Perifer vaskulär sjukdom                | 4 (24 %)               | 3 (33 %)           | 1,00           |
| Gammal hjärtinfarkt                     | 3 (18 %)               | 3 (33 %)           | 0,644          |
| TIA                                     | 3 (18 %)               | 1 (11 %)           | 1,00           |
| Fetma                                   | 3 (18 %)               | 1 (11 %)           | 1,00           |
| Sömnapné syndrom                        | 1 (6 %)                | 1 (11 %)           | 1,00           |
| KOL, ospecificerad                      | 6 (35 %)               | 0 (0 %)            | 0,352          |
| Hypotyreos, ospecificerad               | 2 (12 %)               | 1 (11 %)           | 1,00           |
| Maligna extrakraniella tumörer          | 2 (12 %)               | 3 (33 %)           | 0,340          |
| Artrit ospecificerad                    | 0 (0 %)                | 2 (22 %)           | 0,138          |
| B12- bristanemi                         | 1 (6 %)                | 0 (0 %)            | 1,00           |
| Hjärnblödning                           | 2 (12%)                | 0 (0 %)            | 0,508          |

Hos patienter med förmaksflimmer förekom demens som ospecificerad demens (som var vanligast, 65 %), vaskulär demens, blandad demens och alzheimerdemens (Tabell 3).

**Tabell 3. Subtyper av demens**

| <b>Typ av demens</b>                  | <b>Antal patienter<br/>n (%)</b> |
|---------------------------------------|----------------------------------|
| Ospecificerad demens                  | 17 (65 %)                        |
| Vaskulär demens                       | 2 (8 %)                          |
| Blandad demens                        | 2 (8 %)                          |
| Alzheimer demens                      | 1 (4 %)                          |
| Ospecificerad demens+vaskulär demens  | 1 (4 %)                          |
| Ospecificerad demens+Alzheimer demens | 2 (8 %)                          |
| Vaskulär demens++Alzheimer demens     | 1 (4 %)                          |

# Diskussion

I denna studie fanns demens hos 12 procent av patienterna med förmaksflimmer. Enligt SoS (8) har 8 procent av alla som är 65 år eller äldre och nästan hälften av alla som är 90 år eller äldre en demenssjukdom i Sverige. Demens förekom hos fler Waranbehandlade patienter än NOAK-behandlade. Studien har också visat att de patienter som utvecklat demens gör det efter i genomsnitt 4 år vid NOAK-behandling och 9 år vid Waran-behandling.

Det har också påvisats att patienterna som har insjuknat i både förmaksflimmer och demens har en rad varierande gemensamma riskfaktorer som de utan demens, undantaget perifer vaskulär sjukdom liksom högre ålder som var vanligare vid demens. Det är i denna studie svårt att klarlägga mekanismerna bakom att demens utvecklas hos patienter med förmaksflimmer. Dock är det viktigt att behandla riskfaktorer med potential att minska insjuknandet i bägge tillstånden eftersom det inte finns någon botande behandling för demens i dagsläget. Incidens av demens mellan Waran-gruppen och NOAK-gruppen hos patienter med förmaksflimmer visade ingen signifikant skillnad i denna studie och det motsvarar resultaten i Friberg och Rosenqvists retrospektiva studie i Sverige (6). NOAK behandling jämfört med Waran hade signifikant bättre skyddande effekt mot försämrad kognitiv funktion hos patienter med förmaksflimmer i studien av Cheng (7).

Denna studie kan däremot inte dra några slutsatser om skyddande effekt men värt att notera kan vara att färre i NOAK gruppen hade demens även om det inte nådde statistisk signifikans. Å andra sidan visar denna studie att patienterna med Waran hade en längre tid innan demensdebut än patienterna med NOAK, när de hade insjuknat i förmaksflimmer. Patienter med NOAK var äldre vid förmaksflimmerdiagnos men inte vid demensdiagnos.

## Svagheter

Studien är liten med ett begränsat antal patienter vilket kan ge ofullständigt klarlagda resultat. Svårigheter finns att kartlägga eventuella andra underliggande orsaker till demens som kan påverka denna studies resultat.

## Slutsats

I denna studie hade drygt en 1/10 av patienterna med förmaksflimmer och antikoagulantia-behandling också demens. Hos gruppen med demens sågs högre ålder och ökad förekomst av perifer vaskulär sjukdom, annars var riskfaktorerna lika som hos de utan demens. Ingen signifikant skillnad sågs i incidens av demens mellan NOAK- och Warangruppen hos patienter med förmaksflimmer. Majoriteten av patienterna med förmaksflimmer behandlades med NOAK oavsett demensdiagnos. NOAK-behandlade patienter var äldre vid förmaksflimmerdiagnos, men inte vid demensdiagnos, jämfört med de patienter som behandlades med Waran.

# Referenser

1. Insulander P, Jensen-Urstad M, redaktörer. *Arymtier bokmekanismer, utredning och behandling*. Andra upplagan 2019. Studentlitteratur AB, Lund. Printed by dimograf, Poland.
2. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, Mohanty S, Pump A, Cereceda Brantes M, Horton R, Burkhardt JD, Lakkireddy D, Reddy YM, Casella M, Dello Russo A, Tondo C, Natale A. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2012 Nov;9(11):1761-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.07.026. Epub 2012 Aug 2. PMID: 22863685.
3. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013 Mar 5;158(5 Pt 1):338-46. doi: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007. PMID: 23460057; PMCID: PMC4465526.
4. Chen LY, Agarwal SK, Norby FL m.fl. Persistent but not paroxysmal AF is independently associated with lower cognitive function. *J Am Coll Cardiol*. 2016 :1379-80.
5. Graff-Radford J, Madhavan M, Vemuri P m.fl. Atrial fibrillation, cognitive impairment, and neuroimaging. *Alzheimers Dement*. 2016; 12:391-8.
6. Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Feb 7;39(6):453-460. doi: 10.1093/eurheartj/ehx579. PMID: 29077849.
7. Cheng W, Liu W, Li B, Li D. Relationship of Anticoagulant Therapy With Cognitive Impairment Among Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018 Jun;71(6):380-387. doi: 10.1097/FJC.0000000000000575. PMID: 29528873.
8. Socialstyrelsen, nationella riktlinjer-utvärdering 2018. *Vård och omsorg vid demenssjukdom. Sammanfattning med förbättringsområden* [internet]. Stockholm: Socialstyrelsen (artikelnr 2018-3-1). [www.socialstyrelsen.se/publikationer](http://www.socialstyrelsen.se/publikationer).
9. Svensson P. NOAK står säkra i klinisk praxis. Lunds universitet, Koagulationscentrum, Skånes universitetssjukhus, Malmö. *Läkartidningen* 2018;115: FAS9. *Läkartidningen* 49–50/2018. [Lakartidningen.se](http://Lakartidningen.se) 2018-12-04.