



LUND UNIVERSITY

Förskrivning av warfarin efter strokevård visade på brister. Rutiner för dokumentation och indikationer bör skärpas, enligt Malmö-studie

Zia, Elisabet; Holmberg, Petter; Pessah-Rasmussen, Hélène

Published in:
Läkartidningen

2013

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Zia, E., Holmberg, P., & Pessah-Rasmussen, H. (2013). Förskrivning av warfarin efter strokevård visade på brister. Rutiner för dokumentation och indikationer bör skärpas, enligt Malmö-studie. *Läkartidningen*, 110(25-26), 1214-1217. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23865261?dopt=Abstract>

Total number of authors:
3

General rights

Unless other specific re-use rights are stated the following general rights apply:

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Read more about Creative commons licenses: <https://creativecommons.org/licenses/>

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

LUND UNIVERSITY

PO Box 117
221 00 Lund
+46 46-222 00 00

Förskrivning av warfarin efter strokevård visade på brister

Rutiner för dokumentation och indikationer bör skärpas, enligt Malmö-studie

ELISABET ZIA, med dr, specialläkare i neurologi, avdelningen för kardiovaskulär epidemiologi, institutionen för kliniska vetenskaper, Malmö, Lunds universitet
PETTER HOLMBERG, AT-läkare; vid tidpunkten för studien lä-

karstudent, T11, neurologiska kliniken
HÉLÈNE PESSAH-RASMUSSEN, docent, överläkare, neurologiska kliniken; samtliga Skånes universitetssjukhus
 helene.pessah-rasmussen@med.lu.se

Risk-nyttabalans på individnivå av peroral antikoagulationsbehandling (warfarin) hos patienter med förmaksflimmer och hjärninfarkt är svårvärderad på grund av brist på epidemiologiska kohortstudier. Resultat från randomiserade kontrollerade studier visar dock att warfarin minskar risken för ny hjärninfarkt med två tredjedelar jämfört med placebo [1]. Enligt data från det nationella kvalitetsregistret Riks-Stroke 2005–2007 förskrevs drygt 30 procent av patienterna med hjärninfarkt och förmaksflimmer warfarin vid utskrivning efter strokevård, med stor variation (10–81 procent) mellan sjukhusen [2]. Siffrorna har därefter varit väsentligen konstanta [3].

Varje år insjuknar ca 25 100 personer i Sverige i hjärninfarkt [3]; ca 25 procent har kardioembolisk genes sekundärt till förmaksflimmer [4]. Nyligen publicerade data från Sverige visade en sammantagen prevalens av förmaksflimmer på 2,5 procent, men så hög som 13,8 procent hos personer >80 år [5]. Prevalensen beräknas dubblas inom 50 år till följd av ökad andel äldre i befolkningen [6].

Förekomst av förmaksflimmer ökar risken för stroke ca 5 gånger [7], och risken för recidiv vid förmaksflimmer är 19 procent inom 1 år efter stroke, jämfört med 4,5 procent hos patienter utan förmaksflimmer [8].

Inom ramen för ett examensarbete på läkarprogrammet våren 2011 undersöktes vilka faktorer som bidrog till att behandlande läkare avstod ordination av warfarin vid utskrivning och vilken alternativ antitrombotisk behandling patienten erhöll som sekundärprofylax.

METOD

I studien inkluderades patienter som insjuknat med hjärninfarkt och där förmaksflimmer diagnostiserats före insjuknandet eller under vårdtiden och som vårdats på Skånes universitetssjukhus i Malmö januari–december 2008.

Patienterna identifierades via Riks-Stroke, varifrån uppgifter om riskfaktorer, medicinering och boendeform vid insjuknandet hämtades. Strokerisk fastställdes enligt CHADS₂ [9] och blödningsrisk enligt HAS-BLED [10] (Tabell I) via uppgifter ur patientjournal. Förekomst av de respektive variablerna i de båda skattningsskalorna kategoriserades som »ja» eller »nej»; avsaknad av uppgift klassificerades som »nej». Hög stokerisk definierades som CHADS₂-poäng >3 och hög blödningsrisk som HAS-BLED >3.

Information avseende i journal dokumenterad kontraindikation för warfarin kategoriserades som fallrisk, misslyckad warfarinbehandling i anamnes, pågående blödning (intra- och/eller extrakraniell), att patienten motsatt sig behandling,

TABELL I. Strokerisk enligt CHADS₂ [9] och blödningsrisk enligt HAS-BLED [10].

Risk	Poäng
Stroke – CHADS₂	
Hjärtsvikt	1
Hypertoni	1
Ålder ≥75 år	1
Diabetes	1
Stroke/TIA	2
Blödning – HAS-BLED	
Hypertoni	1
Nedsatt lever-/njurfunktion	1 + 1
Tidigare stroke	1
Blödningsbenägenhet eller tidigare allvarlig blödning	1
Labilt INR	1
Ålder >65 år	1
Trombocytaktiva läkemedel, alkoholöverkonsumtion	1 + 1

hög ålder, kognitiv påverkan, förmodad bristande ordinationsföljksamhet samt övrigt.

Statistiska skillnader avseende karakteristika mellan patienter med respektive utan warfarinbehandling beräknades med χ^2 -test (kategoriska variabler) och variansanalys (Anova) (kontinuerliga variabler). Betydelsen av de studerade faktorerna avseende icke-förskrivning av warfarin fastställdes med binär logistisk regressionanalys med icke-förskrivning som beroende variabel. Faktorer med $P < 0,2$ i univariat analys inkluderades i multivariat analysmodell.

RESULTAT

Totalt 674 patienter vårdades för hjärninfarkt på Skånes universitetssjukhus, Malmö, under studieperioden. Av dessa hade 182 (27 procent) förmaksflimmer, varav 45 patienter (25 procent) avled under vårdtillfället. Av resterande 137 patienter behandlades 44 (32 procent) med warfarin vid utskrivning, medan 93 (68 procent) inte gjorde det. Medelvårdtiden var 12 ± 8 dagar.

Patienter utan warfarinbehandling var äldre (medel 83 vs

SAMMANFATTAT

Val av sekundärprofylax vid hjärninfarkt och förmaksflimmer kräver tydliga rutiner och riktlinjer på vårdavdelning, inte minst i ljuset av att nya perorala antikoagulantia introducerats. **I denna studie** saknades dokumentation avseende kontraindikation för warfarin vid utskrivning i en majoritet av fallen med förmaksflimmer och hjärninfarkt. **Warfarinbehandling** var minst utbredd hos personer >80 år, trots högst stokerisk i denna patientgrupp. **Den lokala strokeenhetens** för-

skrivningsfrekvens av perorala antikoagulantia kan öka genom dels tydliga checklistor vid in- och utskrivning, dels regelbunden utvärdering (tex komplettering av de variabler Riks-Stroke redan erbjuder med frågor relevanta för verksamheten), dels genom att regelbundet synliggöra Riks-Strokes resultat för medarbetarna. **Vid strokeenhet** är dokumenterad plan för insättning av perorala antikoagulantia troligen ett bra komplement till förskrivningsfrekvens som mått på följsamhet av riktlinjer.

TABELL II. Karakteristika för patienter med respektive utan warfarinbehandling vid utskrivning. Data presenterade som antal (procent) eller medelvärde $\pm$ SD.

	Warfarinbehandling	Ingen warfarinbehandling	P-värde
Antal	44 (32)	93 (68)	
Ålder, år	75 ± 10	83 ± 9	<0,001
Diabetes	9 (20)	11 (12)	0,2
Hypertoni	21 (48)	55 (59)	0,3
Kvinnor/män	19/25 (43/57)	55/38 (59/41)	0,099
Warfarinbehandling			
vid insjuknandet	19 (43)	4 (4)	<0,001
ADL-oberoende	37 (84)	47 (51)	<0,001
CHADS ₂ -poäng ≥ 3	36 (82)	90 (97)	0,005
HAS-BLED-poäng ≥ 3	22 (50)	66 (71)	0,022

TABELL III. Prediktorer för icke-förskrivning av warfarin hos 137 patienter med förmaksflimmer och genomgången hjärninfarkt (multivariatanalys) (KI=konfidensintervall).

	Oddsquot	95 procents KI
Ålder >80 år	2,1	0,7–5,9
Kön (män som referens)	0,9	0,3–2,3
Tidigare stroke/TIA vid insjuknandet	5,0	0,96–26,1
Diabetes vid insjuknandet	2,5	0,7–9,0
Warfarinbehandling vid insjuknandet	0,03	0,005–0,1
ADL-oberoende vid insjuknandet	6,2	1,6–24,7
HAS-BLED ≥ 3	1,9	0,7–5,0
CHADS ₂ ≥ 3	2,1	0,4–11,5

73 år; $P=0,0001$), oftare primärt ADL-beroende före stroke (84 procent vs 51 procent, $P=0,0002$) och med högre stroke-risk (CHADS₂-poäng >3 [97 procent vs 82 procent; $P=0,005$]) liksom högre blödningsrisk (HAS-BLED-poäng >3 [71 procent vs 50 procent; $P=0,02$]) jämfört med warfarinbehandlade patienter (Tabell II). Totalt 66 procent av patienter utan warfarinbehandling hade mycket hög strokerisk, CHADS₂-poäng >4 .

Dokumenterade kontraindikationer hos icke-warfarinbehandlade patienter presenteras i Figur 1. Hos 56 patienter (60 procent av de icke-warfarinbehandlade) saknades dokumenterad information om kontraindikation för warfarin. Med stigande ålder minskade andelen patienter med warfarinbehandling till förmån för behandling med ASA (Figur 2). ADL-beroende före insjuknandet var (efter justering för övriga faktorer) oberoende prediktor för att inte ordinera warfarin (Tabell III).

DISKUSSION

Mer än två tredjedelar av patienterna med hjärninfarkt och förmaksflimmer fick inte warfarinbehandling vid utskrivning i Malmö under 2008. Endast 6 patienter (6,5 procent) av dem som inte fick warfarin hade en dokumenterad plan för insättning efter utskrivning. Enligt data från antikoagulationsmottagningen vid Koagulationscentrum, Skånes universitetssjukhus i Malmö, fick 2 respektive 4 av 93 patienter warfarin inom 3 månader respektive 1 år efter utskrivning. Kort vårdtid skulle annars ha varit en tänkbar bidragande orsak till låg förskrivningsfrekvens i vår studie.

I akutskedet efter hjärninfarkt, i synnerhet vid stor infarktutbredning, finns risk för blödning i infarktområdet, och kli-

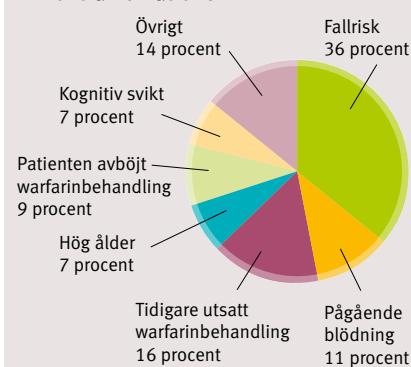
nisk praxis har varit att vänta ca 2 veckor med insättning av antikoagulantia, i enlighet med Europeiska kardiologiföreningens (ESC) riktlinjer från 2010 [11]. Risken för stroke рецидив vid förmaksflimmer är dock hög (5–7 procent) under de 2 första veckorna efter insjuknandet [12, 13]. Vid bla Heart and Brain Conference i Paris i mars 2012 framkom warfarinbehandling färdigt och TIA.

Det åligger ansvarig läkare på strokeenhet att utvärdera om indikation för antikoagulantia föreligger och att, om så är fallet, tillgodose att behandling påbörjas utan dröjsmål, antingen under vårdtiden eller i öppenvården. Planerad insättning är tyvärr ingen garanti för att insättning verkligen sker, vilket den låga insättningsfrekvensen efter utskrivning i denna studie talar för.

I nuläget kräver kontroll av planerad warfarininsättning manuell uppföljning, vilket är tidskrävande; 3 månaders uppföljning i Riks-Stroke innehåller inga uppgifter om medicinering. I Skåne har vi gjort ett regionalt försök att följa upp warfarininsättning genom den sk Skänemodulen. Inga resultat föreligger än.

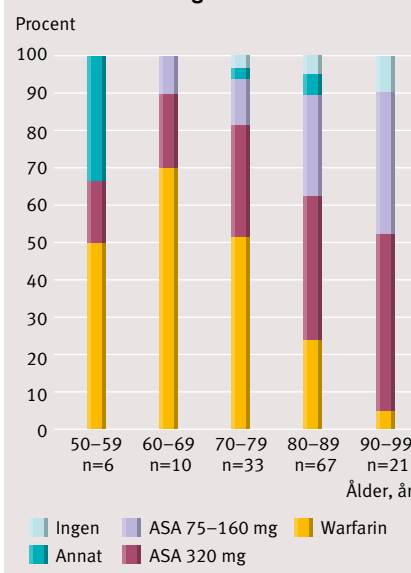
Vid val av preparat för strokeprevention bör flera faktorer beaktas, däribland strokerisk, blödningsrisk och samsjuklighet. Av patienter ≥ 80 år erhöll 81 procent inte warfarin vid utskrivning i vår studie. I samma patientgrupp fick 73 procent

■ Kontraindikationen



Figur 1. Dokumenterade kontraindikationer för warfarin hos patienter med för-maksflimmer och genomgången hjärninfarkt. n=56.

■ Åldersfördelning



Figur 2. Antitromboembolisk medicinerings vid utskrivning i relation till ålder för patienter med förmaksflimmer och genomgången hjärninfarkt, n = 137.

»Med stigande ålder minskade andelen patienter med warfarin-behandling till förmån för behandling med ASA...«

»I vår studie var fallrisk den vanligaste angivna orsaken till icke-förskrivning av warfarin.«

ASA. I en studie inkluderande alla patienter registrerade i Riks-Stroke under 2005 erhöll 31,5 procent av alla patienter med hjärninfarkt och förmaksflimmer warfarin vid utskrivning; 63 procent av dem i åldrarna 18–64 år och 9,1 procent av patienterna >85 år [2].

De äldre har mest nytta av tromboemboliprofylax

På grund av ökad risk för stroke med stigande ålder är det de äldre som har störst nytta av tromboemboliprofylax [14]. Även om ASA ger något bättre skydd mot strokeinsjuknande vid förmaksflimmer än placebo (relativ risk 22 procent; 95 procents konfidensintervall [KI] 6–35 procent) [15], har warfarin betydligt bättre strokepreventiv effekt än ASA (relativ risk 39 procent; KI 22–52 procent) [16].

I en randomiserad kontrollerad studie av patienter ≥ 75 år med förmaksflimmer och ingen tidigare stroke och där primärvårdsläkaren var osäker på om warfarin eller ASA skulle väljas ökade behandling med warfarin den protektiva effekten mot stroke med 50 procent jämfört med behandling med ASA (strokerisk med ASA 3,6 procent/år och med warfarin 1,6 procent/år). Man fann ingen skillnad mellan preparaten avseende risk för allvarliga blödningar, inklusive intrakraniella [17]. Enligt ESC bör blödningsrisken, främst hos äldre, betraktas som lika stor vid ASA- som vid warfarinbehandling [11].

Dokumenterad kontraindikation saknades hos de flesta

I en majoritet av fallen i vår studie saknades dokumentation avseende eventuell kontraindikation för warfarin. Avsaknad av dokumentation av kontraindikationer betyder inte att läkaren nödvändigtvis försummat att överväga warfarinindikation. Andelen med warfarinbehandling på kliniken under 2009, 2010 och 2011 var 30 procent, 34 procent respektive 39 procent.

Kliniken har sedan studieperioden ändrat rutiner kring de-tektering av förmaksflimmer med bl a förbättrade checklistor men i övrigt arbetat konsekvent med att förbättra ordinationsföljksamhet till befintliga utskrivningsrutiner. Exempelvis har Riks-Stroke data använts för att visualisera problemet. Detta har dock varit otillräckligt för att uppnå förståelse för mekanismerna bakom låg förskrivningsfrekvens och för att påverka den i någon större utsträckning.

Sedan 2011 har Riks-Stroke infört en ny variabel (orsak till att warfarin och/eller andra antikoagulantia än warfarin inte satts in vid utskrivning vid förmaksflimmer och hjärninfarkt). Under 2011 var andelen patienter utan dokumenterad kontraindikation 6 procent, och i 26 procent av fallen utan warfarinbehandling fanns en plan för insättning av warfarin efter utskrivning.

Fallrisk och kognitiv dysfunktion som kontraindikation

Den stora spridningen mellan sjukhusen avseende warfarinförskrivning vid utskrivning i Riks-Stroke kan delvis bero på skillnader i lokala förutsättningar och rutiner kring registrering i det nationella registret. I Malmö har vi sedan 2005 strikt registrering utförd av forskningssköterska med

stöd av neurolog vid behov och med löpande validering av data.

I vår studie var fallrisk den vanligaste angivna orsaken till icke-förskrivning av warfarin. I tidigare studie har dock uppskattats att en patient med förmaksflimmer och årlig stroke-risk på 6 procent, utan andra kontraindikationer för warfarin än fallrisk, ska falla nästan 300 gånger per år för att den skyddande effekten av warfarin ska uppvägas av ökad risk för fallrelaterat subduralhematom [18].

Vid vår journalgenomgång saknades oftast närmare specifikation av fallrisk, och 50 procent av patienterna med dokumenterad fallrisk saknade andra dokumenterade kontraindikationer. Vi vill lyfta fram att fallrisk är en relativ kontraindikation och att det är väsentligt med noggrann anamnes och multiprofessionell undersökning för selektion av patienter med verklig fallrisk.

Utöver fallrisk kan en anledning till mindre förskrivning av warfarin hos äldre vara kognitiv dysfunktion. Personer i denna patientgrupp har emellertid oftast hjälp med medicindelning, och det är viktigt att framhålla risken för strokerekidiv och den ytterligare försämring i kognition som påspädning av hjärnskada medför.

Majoriteten har nytta av antikoagulans

Tidigare misslyckad warfarinbehandling samt bristande ordinationsföljksamhet utgjorde en betydande andel av orsakerna till icke-förskrivning av warfarin. Av patienter med tidigare misslyckad warfarinbehandling i anamnesen hade dock endast drygt hälften haft blödning under tidigare warfarinbehandling. I vår studie hade 11 procent av dem med dokumenterad kontraindikation pågående blödning av något slag. Information om alkoholmissbruk, lever- respektive njurdysfunktion (dvs de faktorer i HAS-BLED-skalan som har direkt påverkan på koagulationsförmågan) är osäker utifrån begränsningar i studieupplägg och journaldokumentation, och andelen med hög blödningsrisk (71 procent i gruppen utan warfarin) kan vara underskattad.

Andelen med hög strokerisk i samma grupp var 97 procent, vilket belyser dilemmat i klinisk vardag där en enskild patient med hög strokerisk även har hög blödningsrisk, i enlighet med överlappande variabler i HAS-BLED- respektive CHADS₂-skalorna. De flesta patienter med förmaksflimmer har 5–8 gånger högre risk för tromboembolisk händelse utan behandling med antikoagulantia än blödningsrisken vid antikoagulantibehandling; en majoritet av patienterna (även de med hög blödningsrisk) har nytta av antikoagulantibehandling [17].

Allvarlig blödningskomplikation sekundär till warfarinbehandling är ovanlig i Sverige (2,6 procent/behandlingsår) [19], troligen till följd av välfungerande koagulationsmottagningar. De nya perorala antikoagulantipreparaten är tyvärr inget självklart alternativ för alla patienter med ökad blödningsrisk. I tex en subgruppsanalys från RELY-studien (dabigatran versus warfarin vid förmaksflimmer) fanns det vid behandling med dabigatran hos patienter >75 år en tendens till högre risk för allvarliga extrakraniella blödningar än vid behandling med warfarin [20].

Utän att i detta sammanhang gå in på andra aspekter av val av antikoagulanspreparat kan nämnas att Socialstyrelsen i nuläget ger behandling med dabigatran genomgående lägre prioritering än warfarinbehandling och bedömer att rekommendationerna kommer att leda till fortsatt användning av warfarin för en majoritet av patienterna.

Studien gav uppstramade rutiner

Sammanfattningsvis uppmärksamade vår studie begränsad dokumentation av warfarinbehandling, vilket bidrog till aktiva diskussioner på kliniken och en uppstramning av ruti-

»Sammanfattningsvis uppmärksamade vår studie begränsad dokumentation av warfarinbehandling...«

KLINIK & VETENSKAP ORIGINALSTUDIE

ner. Inte minst med tanke på nya perorala antikoagulantias intåg på marknaden är tydliga rutiner och riktlinjer avseende sekundärprofylax viktiga.

Vi ser en tendens till ökad förskrivning av warfarin sedan studieperioden, men det är svårt att ange rimlig förskrivningsfrekvens i akutskedet då blä vårdtid och hjärninfarktens allvarlighetsgrad bör beaktas. Dokumenterad plan för insättning av peroral antikoagulantia är troligen ett bättre mått på följsamhet av riktlinjer vid strokeenhet.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

KOMMENTERA DENNA artikel på [Läkartidningen.se](http://Lakartidningen.se)

REFERENSER

1. Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(2):CD000185.
2. Asberg S, Henriksson KM, Farahmand B, et al. Ischemic stroke and secondary prevention in clinical practice: a cohort study of 14,529 patients in the Swedish Stroke Register. *Stroke*. 2010;41(7):1338-42.
3. Riks-Stroke. Årsrapporter. www.riks-stroke.org
4. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005;36(6):1115-9.
5. Andersson P, Londahl M, Abdon NJ, et al. The prevalence of atrial fibrillation in a geographically well-defined population in northern Sweden: implications for anticoagulation prophylaxis. *J Intern Med*. 2012;272(2):170-6.
6. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5.
7. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
8. Kamel H, Johnson DR, Hegde M, et al. Detection of atrial fibrillation after stroke and the risk of recurrent stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21(8):726-31.
9. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285(22):2864-70.
10. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. 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;138(5):1093-100.
11. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429.
12. Hart RG, Palacio S, Pearce LA. Atrial fibrillation, stroke, and acute antithrombotic therapy: analysis of randomized clinical trials. *Stroke*. 2002;33(11):2722-7.
13. Arboix A, Garcia-Eroles L, Oliveres M, et al. Clinical predictors of early embolic recurrence in presumed cardioembolic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1998;8(6):345-53.
14. Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2009;151(5):297-305.
15. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67.
16. Saxena R, Koudstaal P. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(4):CD000187.
17. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace*. 2011;13(5):723-46.
18. Man-Son-Hing M, Nichol G, et al. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med*. 1999;159(7):677-85.
19. Wieloch M, Själander A, Frykman V, et al. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry Auricula. *Eur Heart J*. 2011;32(18):2282-9.
20. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anti-coagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363-72.