

ER DET FORSKJELL I BLØDNINGSRISIKO VED BRUK AV NOAK SAMMENLIKNET MED WARFARIN HOS PASIENTER MED ATRIEFLIMMER I VANLIG KLINISK PRAKSIS?

Forkortet studentoppgave av Christian Iber Larsen,

Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

Veileder: Sigrun Halvorsen, Hjertemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål

Bakgrunn: Fire non-vitamin-K-antagonist orale antikoagulantia (NOAK) er i dag godkjent som slagforebyggende behandling til pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer. Risikoen for blødning ved bruk av disse medikamenter i randomiserte kontrollerte studier er kjent, men hvordan er blødningsrisiko i klinisk praksis? Der møter man en eldre pasientgruppe med mer komorbiditet enn i kliniske studier, og oppfølgingen er ikke like tett. Formålet med denne artikkelen er å oppsummere kunnskapen vi har i dag om risiko for blødninger ved bruk av NOAK sammenlignet med warfarin blant atrieflimmerpasienter i vanlig klinisk praksis.

Metode: Det er gjort et strukturert litteratursøk i PubMed av observasjonelle studier som rapporterte blødningsrisiko ved bruk av disse medikamenter.

Resultater: Bruk av dabigatran og apiksaban var assosiert med lavere risiko for alvorlig blødning sammenlignet med warfarin, mens risiko ved bruk av rivaroksaban var den samme. Bruk av dabigatran og rivaroksaban var assosiert med høyere risiko for gastrointestinal blødning sammenlignet med warfarin, mens risiko ved bruk av apiksaban var den samme eller lavere. Bruk av dabigatran, rivaroksaban og apiksaban var assosiert med lavere risiko for intrakraniell blødning sammenlignet med warfarin. Ovenfor nevnte resultater var konsistente på tvers av de fleste subgrupper. Observasjonelle studier på bruk av edoksaban sammenlignet med warfarin ble ikke funnet.

Fortolkning: Resultatene fra randomiserte kontrollerte studier med hensyn til blødningsrisiko gjenspeiles i klinisk praksis for dabigatran, rivaroksaban og apiksaban sammenliknet med warfarin. Mer forskning trengs for å se om det samme gjelder for edoksaban.

Høsten 2010 ble det første nye orale antikoagulasjonsmiddel (NOAK) godkjent i USA for behandling av pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (1). Dette var dabigatran (Pradaxa®). Siden den gang har ytterligere tre medikamenter føyet seg inn i rekken over «nye» antikoagulantia. Selv om NOAK ikke lenger er så «nye», har de beholdt forkortelsen NOAK som nå

står for «non-vitamin-K-antagonist orale antikoagulasjonsmiddel.» Før legemidlene ble godkjent til behandling av pasienter med atrieflimmer, hadde de vært utprøvd i store randomiserte kontrollerte kliniske studier (2-5). Resultatene fra disse studiene viste at risiko for *alvorlig blødning* var lik eller lavere ved bruk av NOAK sammenlignet med warfarin, mens risiko for *gastrointestinal (GI)*

Tabell 1. Antall bivirkningsmeldinger og antall pasienter som brukte orale antikoagulasjonsmidler i Norge fra 2013 til 2015.

LEGEMIDDEL	BIVIRKNINGER 2013 (6)		ANTALL BRUKERE 2013	BIVIRKNINGER 2014 (7)		ANTALL BRUKERE 2014	BIVIRKNINGER 2015 (8)		ANTALL BRUKERE 2015
	Totalt (per 1000)	Døde- lige (per 1000)		Totalt (per 1000)	Døde- lige (per 1000)		Totalt (per 1000)	Døde- lige (per 1000)	
Dabigatran	4,54	0,65	13878	3,19	0,59	15363	3,39	0,58	13846
Rivaroxaban	7,97	0,67	13424	4,95	0,67	20801	3,53	0,43	25490
Apixaban	1,77	0,44	2260	3,24	0,81	8647	2,74	3,25	21511
Edoxaban									
Warfarin	0,53	0,24	87979	0,73	0,42	77768	1,13	0,49	69305
Totalt	1,88	0,34	117541*	1,93	0,51	122579*	2,11	0,49	130152*

*Enkelte pasienter har byttet antikoagulasjonsbehandling i løpet av året. Dette tallet viser derfor ikke antall unike individer.

Data er hentet fra bivirkningsrapportene fra 2013 til 2015 (6-8) på Statens legemiddelverks hjemmeside (www.slv.no).

blødning var noe høyere ved bruk av enkelte NOAK. Risiko for intrakraniell blødning var lavere ved bruk av alle fire NOAK sammenlignet med warfarin. Er situasjonen den samme i klinisk praksis?

Formålet med denne artikkelen er å oppsummere kunnskapen vi har i dag om risiko for blødninger ved bruk av NOAK sammenlignet med warfarin blant pasienter med atrieflimmer i vanlig klinisk praksis. Artikkelen vil fokusere på sikkerhetsendepunktet *blødning* og ikke på effektendepunktene *slag* og *systemisk emboli*.

Bivirkningsrapporter fra Statens legemiddelverk

Data fra Statens legemiddelverk (6-8) viser at antall warfarinbrukere har falt siden 2013, mens antall NOAK-brukere har økt (tabell 1). Unntaket er antall dabigatranbrukere som falt noe fra 2014 til 2015. I tillegg ser vi at både totalt antall meldte bivirkninger samt antall meldte bivirkninger med dødelig utgang per 1000 brukere i 2013 og 2014 var høyere for NOAK sammenlignet med warfarin. I 2015 var forskjellen mindre. Årsrapporten fra 2016 foreligger ikke per dags dato. Det høyere antall meldte bivirkninger på NOAK sammenliknet med warfarin betyr ikke nødvendigvis en reell forskjell i bivirkninger; det er vel kjent at man er flinkere til å melde bivirkninger for nye medikamenter som kommer på markedet, enn på gamle kjente medikamenter. I tillegg kan det være

forskjell i pasientgruppene som behandles med de ulike medikamenter.

Metode

Det ble gjort et litteratursøk i PubMed og benyttet følgende søkestreng: (dabigatran OR rivaroxaban OR apixaban OR edoxaban) AND warfarin AND atrial fibrillation AND (bleeding OR hemorrhage) AND (clinical practice OR routine practice OR general practice OR real life OR real world OR cohort). Søket ble begrenset til engelskspråklige artikler og avsluttet 31.1.2017. Søket gav 224 treff. Artiklenes relevans ble primært vurdert på bakgrunn av tittel og sammendrag. Kun originalartikler basert på observasjonelle studier ble inkludert. Vi ekskluderte artikler hvor tema var kardioversjon, kateterablasjon, hemolyse, kardiovaskulær sykdom, adherens, persistens, kost-nytte-analyser og netto klinisk nytte. I tillegg ekskluderte vi artikler basert på studier med mindre enn 5.000 deltagere. Etter eksklusjon satt vi igjen med 27 artikler som ble gjennomlest i fulltekst, hvorav 15 ble inkludert. Kriterier for eksklusjon i denne siste runden var artikler basert på studier som ikke oppgav justerte hasardratioer (HR) for endepunktene alvorlig blødning, GI-blødning eller intrakraniell blødning, studier der andelen som fikk warfarin var mye mindre enn andelen som fikk andre vitamin-K-antagonister (deriblant fluindione), studier der det ikke gikk klart fram om studiepopulasjonen besto av andre enn

Tabell 2. Risiko for ALVORLIG BLØDNING ved bruk av dabigatran, rivaroxaban og apixaban sammenlignet med warfarin blant pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer i vanlig klinisk praksis.

STUDIE	dabigatran vs. warfarin		rivaroxaban vs. warfarin	apixaban vs. warfarin
Halvorsen et al. 2016 (9) n= 32.675	↓	HR 0,67; 95 % KI 0,52-0,88	HR 0,86; 95 % KI 0,68-1,10	↓ HR 0,56; 95 % KI 0,40-0,76
Yao et al. 2016 (10) n= 76.354	↓	HR 0,79; 95 % KI 0,67-0,94	HR 1,04; 95 % KI 0,90-1,20	↓ HR 0,45; 95 % KI 0,34-0,59
Lip et al. 2016 (11) n= 45.361	↓	HR 0,69; 95 % KI 0,50-0,96	HR 0,98; 95 % KI 0,83-1,17	↓ HR 0,53; 95 % KI 0,39-0,71
	150 mg x 2		20 mg x 1	5 mg x 2
Larsen et al. 2016 (12) n= 61.678		HR 0,58; 95 % KI 0,47-0,71	HR 1,06; 95 % KI 0,91-1,23	↓ HR 0,61; 95 % KI 0,49-0,75
Chan et al. 2016 (13) n= 15.088	↓	HR 0,65; 95 % KI 0,48-0,88	HR 0,77; 95 % KI 0,53-1,13	
Laliberté et al. 2014 (22) n= 18.270			HR 1,08; 95 % KI 0,71-1,64	
Graham et al. 2014 (14) n= 134.414		HR 0,97; 95 % KI 0,88-1,07		
Hernandez et al. 2014 (16) n= 9.404	↑	HR 1,58; 95 % KI 1,36-1,83		
	150 mg x 2	110 mg x 2		
Larsen et al. 2013 (15) n= 13.914		HR 0,77; 95 % KI 0,51-1,13	HR 0,82; 95 % KI 0,59-1,12	

HR: hasardratio, KI: konfidensintervall. Data er hentet fra studiepublikasjonene (9-16, 22).

atrieflimmerpasienter og studier der bruk av NOAK og warfarin ikke var sammenlignet fra start, men at pasientene skiftet til NOAK underveis i studieforløpet.

Resultater

Dabigatran versus warfarin

Vi fant fem studier (9-13) som viste at bruk av dabigatran var assosiert med lavere risiko for alvorlig blødning sammenlignet med bruk av warfarin (tabell 2). Subgruppeanalyser viste at denne assosiasjonen var til stede også hos pasienter ≥ 75 år (9), uavhengig av HAS-BLED-skår, men begrenset til pasienter med $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -skår 2-3 (samme risiko som ved bruk av warfarin blant pasienter med $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -skår 0-1 og ≥ 4) og pasienter som ikke hadde brukt warfarin tidligere (samme risiko som ved bruk av warfarin blant pasienter som hadde brukt warfarin tidligere) i studien til Yao et al. (10), begrenset til pasienter på lavdose, altså dabigatran 75 mg x 2 (samme risiko som ved bruk av warfarin blant pasienter på standard dose) i studien

til Lip et al. (11), og til stede uavhengig av alder og også hos pasienter med tidligere slag, systemisk emboli eller transitorisk iskemisk attack (TIA) i studien til Larsen et al. fra 2016 (12). I sistnevnte studie var oppfølgingstiden ett år i hovedanalysen og tilsvarende assosiasjoner ble også vist etter 2,5 års oppfølgingstid.

To studier (14, 15) viste at bruk av dabigatran var assosiert med samme risiko for alvorlig blødning som ved bruk av warfarin. I studien til Larsen et al. fra 2013 (15) var denne assosiasjonen til stede uavhengig av dose. Én studie viste at bruk av dabigatran var assosiert med høyere risiko for alvorlig blødning sammenlignet med warfarin (16). Denne assosiasjonen var til stede også hos høyrisikogrupper som pasienter >75 år, pasienter med kronisk nyresykdom og pasienter med annen betydelig komorbiditet.

Fem studier viste at bruk av dabigatran var assosiert med samme risiko for GI-blødning som ved bruk av warfarin (10, 13, 17-19) (tabell 3). Subgruppeanalyser viste at denne assosiasjonen var til stede

Tabell 3. Risiko for GASTROINTESTINAL BLØDNING ved bruk av dabigatran, rivaroxaban og apixaban sammenlignet med warfarin blant pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer i vanlig klinisk praksis.

STUDIE	dabigatran vs. warfarin		rivaroxaban vs. warfarin	apixaban vs. warfarin
Halvorsen et al. 2016 (9) n= 32.675	↑	HR 1,26; 95 % KI 1,01-1,57	↑ HR 1,37; 95 % KI 1,12-1,69	HR 0,77; 95 % KI 0,59-1,02
Yao et al. 2016 (10) n= 76.354		HR 1,03; 95 % KI 0,84-1,26	↑ HR 1,21; 95 % KI 1,02-1,43	↓ HR 0,51; 95 % KI 0,37-0,70
Chan et al. 2016 (13) n= 15.088		HR 0,93; 95 % KI 0,61-1,42	HR 1,43; 95 % KI 0,88-2,33	
Bengtson et al. 2016 (17) n= 56.688		HR 1,04; 95 % KI 0,88-1,22		
Abraham et al. 2015 (19) n= 25.830		HR 0,79; 95 % KI 0,61-1,03	HR 0,93; 95 % KI 0,69-1,25	
Nishtala et al. 2015 (18) n= 8.770		HR 1,16; 95 % KI 0,87-1,56		
Lauffenburger et al. 2015 (20) n= 64.935	↑	HR 1,11; 95 % KI 1,02-1,22		
Graham et al. 2014 (14) n= 134.414	↑	HR 1,28; 95 % KI 1,14-1,44		
Hernandez et al. 2014 (16) n= 9.404	↑	HR 1,85; 95 % KI 1,64-2,07		
Laliberté et al. 2014 (22) n= 18.270			HR 1,27; 95 % KI 0,99-1,63	
		150 mg x 2	110 mg x 2	
Larsen et al. 2013 (15) n= 13.914		HR 1,12; 95 % KI 0,67-1,83	↓ HR 0,60; 95 % KI 0,37-0,93	

HR: Hasardratio, KI: Konfidensintervall.

Data er hentet fra studiepublikasjonene (9, 10, 13-20, 22).

uavhengig av dose, alder, tidligere bruk av oral antikoagulasjon, kronisk nyresykdom, CHA₂DS₂-VAsC- og HAS-BLED-skår i studien til Chan et al. (13), til stede uavhengig av kjønn, alder og CHADS₂-skår i studien til Bengtson et al. (17) og konsistent uavhengig av dose i studien til Nishtala et al. (18). Til sammen fire studier (9, 14, 16, 20) viste at bruk av dabigatran var assosiert med høyere risiko for GI-blødning sammenlignet med bruk av warfarin. Subgruppeanalyser viste at denne assosiasjonen var begrenset til pasienter på standard dose 150 mg x 2 samt kvinner ≥ 75 år (samme risiko som ved bruk av warfarin blant kvinner 65-74 år) og menn ≥ 85 år (samme risiko som ved bruk av warfarin blant menn 65-84 år) i studien til Graham et al. (14), og begrenset til pasienter ≥ 75 år (samme risiko som ved bruk av warfarin blant pasienter < 75 år) i studien til Hernandez et al. (16). Én studie viste at bruk av dabigatran var assosiert med lavere risiko for GI-blødning sammenlignet med warfarin (15). Denne assosiasjonen var begrenset til

pasienter på lavdose dabigatran (110 mg x 2).

Ti studier viste at bruk av dabigatran var assosiert med lavere risiko for intrakraniell blødning sammenlignet med bruk av warfarin (9, 10, 12- 18, 21) (tabell 4). Subgruppeanalyser viste at denne assosiasjonen også var til stede hos pasienter med kronisk nyresykdom, CHA₂DS₂-VAsC-skår ≥ 2 og HAS-BLED-skår > 3 i studien til Staerk et al. (21), konsistent på tvers av dose og for kvinner i alle aldre, men begrenset til menn < 85 år (samme risiko som ved bruk av warfarin blant menn ≥ 85 år) i studien til Graham et al. (14), og begrenset til pasienter ≥ 65 år (samme risiko som ved bruk av warfarin blant pasienter < 65 år) i studien til Larsen et al. fra 2016 (12). I sistnevnte studie var oppfølgningstiden ett år i hovedanalysen og tilsvarende assosiasjoner ble også vist etter 2,5 års oppfølgningstid.

Tabell 4. Risiko for INTRAKRANIELL BLØDNING ved bruk av dabigatran, rivaroxaban og apixaban sammenlignet med warfarin blant pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer i vanlig klinisk praksis.

STUDIE	dabigatran vs. warfarin	rivaroxaban vs. warfarin	apixaban vs. warfarin
Halvorsen et al. 2016 (9) n= 32.675	↓ HR 0,46; 95 % KI 0,30-0,70	HR 0,93; 95 % KI 0,67-1,29	↓ HR 0,56; 95 % KI 0,36-0,86
Yao et al. 2016 (10) n= 76.354	↓ HR 0,36; 95 % KI 0,23-0,56	↓ HR 0,51; 95 % KI 0,35-0,75	↓ HR 0,24; 95 % KI 0,12-0,50
	150 mg x 2	20 mg x 1	5 mg x 2
Larsen et al. 2016 (12) n= 61.678	↓ HR 0,40; 95 % KI 0,25-0,65	↓ HR 0,56; 95 % KI 0,34-0,90	HR 0,72; 95 % KI 0,42-1,24
Staerk et al. 2016 (21) n= 43.299	↓ HR 0,37; 95 % KI 0,27-0,52	↓ HR 0,66; 95 % KI 0,45-0,98	↓ HR 0,53; 95 % KI 0,34-0,83
Chan et al. 2016 (13) n= 15.088	↓ HR 0,44; 95 % KI 0,28-0,70	↓ HR 0,30; 95 % KI 0,15-0,60	
Coleman et al. 2016 (23) n= 30.988		↓ HR 0,53; 95 % KI 0,35-0,79	↓ HR 0,38; 95 % CI 0,17-0,88
Bengtson et al. 2016 (17) n= 56.688	↓ HR 0,37; 95 % KI 0,20-0,67		
Nishtala et al. 2015 (18) n= 8.770	↓ HR 0,21; 95 % KI 0,06-0,74		
Graham et al. 2014 (14) n= 134.414	↓ HR 0,34; 95 % CI 0,26-0,46		
Hernandez et al. 2014 (16) n= 9.404	↓ HR 0,32; 95 % KI 0,20-0,50		
Laliberté et al. 2014 (22) n= 18.270		HR 1,17; 95 % KI 0,66-2,05	
	150 mg x 2	110 mg x 2	
Larsen et al. 2013 (15) n= 13.914	↓ HR 0,08; 95 % KI 0,01-0,40	↓ HR 0,24; 95 % KI 0,08-0,56	

HR: hasardratio, KI: konfidensintervall.

Data er hentet fra studiepublikasjonene (9, 10, 12-18, 21-23).

Rivaroksaban versus warfarin

Seks av seks studier viste at bruk av rivaroksaban var assosiert med samme risiko for alvorlig blødning som ved bruk av warfarin (9-13, 22) (tabell 2). Subgruppeanalyser viste at denne assosiasjonen var til stede også hos pasienter ≥ 75 år i studien til Halvorsen et al. (9), konsistent uavhengig av dose, CHA₂DS₂-VASc- og HAS-BLED-skår, men begrenset til pasienter som ikke hadde brukt warfarin tidligere (økt risiko ved bruk av rivaroksaban sammenlignet med warfarin blant pasienter som hadde brukt warfarin tidligere) i studien til Yao et al. (10), konsistent uavhengig av dose i studien til Lip et al. (11) og til stede uavhengig av alder og også hos pasienter med tidligere slag, systemisk emboli eller TIA i studien til Larsen et al. fra 2016 (12). I sistnevnte studie var oppfølgingstiden ett år i hoved-

analysen og tilsvarende assosiasjoner ble også vist etter 2,5 års oppfølgingstid.

Tre studier viste at bruk av rivaroksaban var assosiert med samme risiko for GI-blødning som warfarin (13, 19, 22) (tabell 3). I studien til Chan et al. (13) var denne assosiasjonen til stede uavhengig av dose, alder, CHA₂DS₂-VASc- og HAS-BLED-skår, men begrenset til pasienter som ikke hadde brukt oral antikoagulasjon tidligere (økt risiko ved bruk av rivaroksaban sammenlignet med warfarin blant pasienter som hadde brukt oral antikoagulasjon tidligere) og pasienter uten kronisk nyresykdom (økt risiko ved bruk av rivaroksaban sammenlignet med warfarin blant pasienter med kronisk nyresykdom). To studier viste at bruk av rivaroksaban var assosiert med høyere risiko for GI-blødning sammenlignet med bruk av warfarin (9, 10).

Til sammen fem studier viste at bruk av rivaroksaban var assosiert med lavere risiko for intrakraniell blødning sammenlignet med bruk av warfarin (10, 12, 13, 21, 23) (tabell 4). Subgruppeanalyser viste at denne assosiasjonen var til stede også hos pasienter med kronisk nyresykdom og kreft i studien til Staerk et al. (21), til stede uavhengig av dose og HAS-BLED-skår, men begrenset til pasienter ≥ 75 år (samme risiko som ved bruk av warfarin blant pasienter < 75 år), pasienter som hadde brukt oral antikoagulasjon tidligere (samme risiko som ved bruk av warfarin blant pasienter som ikke hadde brukt oral antikoagulasjon tidligere) og pasienter med CHA_2DS_2-VASc -skår ≥ 4 (samme risiko som ved bruk av warfarin blant pasienter med CHA_2DS_2-VASc -skår < 4) i studien til Chan et al. (13), og begrenset til pasienter ≥ 65 år (samme risiko som ved bruk av warfarin blant pasienter < 65 år) i studien til Larsen et al. fra 2016 (12). I sistnevnte studie var oppfølgingstiden ett år i hovedanalysen. Etter 2,5 års oppfølgingstid var risikoen den samme som ved bruk av warfarin. To studier viste at bruk av rivaroksaban var assosiert med samme risiko for intrakraniell blødning som bruk av warfarin (9, 22).

Apiksaban versus warfarin

Fire studier viste at bruk av apiksaban var assosiert med lavere risiko for alvorlig blødning sammenlignet med bruk av warfarin (9-12) (tabell 2). Subgruppeanalyser viste at denne assosiasjonen var til stede også hos pasienter ≥ 75 år i studien til Halvorsen et al. (9), konsistent på tvers av CHA_2DS_2-VASc og HAS-BLED-skår, men begrenset til pasienter på standard dose (5 mg x 2) i studien til Yao et al. (10), konsistent uavhengig av dose i studien til Lip et al. (11) og til stede uavhengig av alder i studien til Larsen et al. fra 2016 (12). I sistnevnte studie var oppfølgingstiden ett år i hovedanalysen og tilsvarende assosiasjoner ble også vist etter 2,5 års oppfølgingstid.

En studie viste at bruk av apiksaban var assosiert med lavere risiko for GI-blødning sammenlignet med bruk av warfarin (10), mens en annen studie viste at risikoen var den samme som ved bruk av warfarin (9) (tabell 3).

Fire studier viste at bruk av apiksaban var assosiert med lavere risiko for intrakraniell blødning sammenlignet med bruk av warfarin (9, 10, 21, 23) (tabell 4). I studien til Staerk et al. (21) var denne assosiasjonen til stede også hos pasienter med kronisk nyresykdom og kreft. En studie (12) viste at bruk av apiksaban var assosiert med samme risiko for intrakraniell blødning som ved bruk av warfarin. Denne assosiasjonen var konsistent uavhengig av alder og til stede også hos pasienter med tidligere slag, systemisk emboli eller TIA. I sistnevnte studie var oppfølgingstiden ett år i hovedanalysen og tilsvarende assosiasjoner ble også vist etter 2,5 års oppfølgingstid.

Edoksaban versus warfarin

Vi fant ingen observasjonelle studier som undersøkte risiko for blødninger ved bruk av edoksaban sammenlignet med warfarin.

Diskusjon

Kort oppsummering av resultatene – fra randomiserte kontrollerte studier til klinisk praksis

Den randomiserte studien RE-LY (2) viste at risiko for alvorlig blødning var signifikant lavere ved bruk av lavdose dabigatran (110 mg x 2) sammenlignet med warfarin, mens risiko ved bruk av standard dose (150 mg x 2) var den samme. Risiko for GI-blødning var signifikant høyere ved bruk av standard dose, mens risiko for intrakraniell blødning var signifikant lavere ved bruk av begge doser. Liknende resultater ser vi i klinisk praksis. Økt risiko for GI-blødning ble særlig funnet hos eldre pasienter og pasienter på standarddose.

ROCKET-AF studien (3) viste at risiko for alvorlig blødning var den samme ved bruk av rivaroksaban sammenlignet med warfarin, mens risiko for GI-blødning var signifikant høyere og risiko for intrakraniell blødning signifikant lavere. Liknende resultater ble funnet i klinisk praksis.

ARISTOTLE studien (4) viste at risiko for alvorlig blødning og intrakraniell blødning var signifikant lavere ved bruk av apiksaban sammenlignet med warfarin, mens risiko for GI-blødning var den samme. Klinisk praksis synes å vise det samme.

ENGAGE AF-TIMI 48 studien (5) viste at risiko for alvorlig blødning og intrakraniell blødning var signifikant lavere ved bruk av edoksaban sammenlignet med warfarin, mens risiko for GI-blødning var avhengig av dosen. Risiko ved bruk av standard dose var signifikant høyere sammenlignet med warfarin, mens risiko ved bruk av lavdose var signifikant lavere. Foreløpig finnes det ingen observasjonelle studier som har sammenlignet risiko for blødning ved bruk av edoksaban og warfarin.

Randomiserte kontrollerte studier versus observasjonelle studier

Randomiserte kontrollerte studier kjenntegnes av strenge studieprotokoller med veldefinerte inklusjons- og eksklusjonskriterier, og resultatene fra slike studier kan ikke uten videre overføres til vanlig klinisk praksis (24). Observasjonelle studier har oftest mer liberale inklusjonskriterier og gjenspeiler forholdene i klinisk praksis på en bedre måte. Utfordringen med de observasjonelle studiene er systematiske skjevheter (bias) og bakenforliggende variabler (konfunderende faktorer). For å redusere effekten av disse konfunderende faktorene finnes det flere statistiske metoder, deriblant propensity score matching, som brukes for å justere for disse konfunderende faktorene. Til tross for dette vil man ofte sitte igjen med noe residualkonfundering som gjør at resultatene må tolkes med forsiktighet.

Forskjeller mellom de observasjonelle studiene

Det er flere forhold som må tas med i betraktning når man skal vurdere resultatene fra de 15 observasjonsstudiene opp mot hverandre. Selv om alle var observasjonelle av natur, var det forskjeller mellom dem som kan ha påvirket resultatet. Det som varierte, var blant annet andel pasienter på lavdose, hva som var definert som lavdose, antall studiedeltagere, hvilke nasjonaliteter og etniske grupper som var undersøkt.

Mens andelen på lavdose dabigatran var 0 % i studien til Larsen et al. fra 2016 (12), var den ca. 35 % i studien til Halvorsen et al. (9) og nær 90 % i studien til Chan et al. (13). For rivaroksaban var andelen 0 % i

studien til Larsen et al. fra 2016 (12), ca. 17 % i studien til Coleman et al. (23), ca. 30 % i studien til Staerk et al. (21) og opp til nesten 90 % i studien til Chan et al. (13). For apiksaban var andelen 0 %, 13,5 %, 29 % og 37 % i studiene til henholdsvis Larsen et al. fra 2016 (12), Lip et al. (11), Halvorsen et al. (9) og Staerk et al. (21). Dette kan ha påvirket resultatet.

En annen ting er hva som var definert som lavdose. Hovedtyngden av studiene var utført på amerikanske pasienter, men studier fra Norge (9), Danmark (12, 15, 21), Taiwan (13) og New Zealand (18) også var inkludert. Hvis vi tar dabigatran som eksempel, er 110 mg x 2 definert som lavdose i Europa, Taiwan og New Zealand, mens USA opererer med 75 mg x 2. Dette er viktig å merke seg ved tolkning av subgruppeanalyser.

To amerikanske studier (14, 16) undersøkte risiko for alvorlig blødning blant Medicare-pasienter, men kom fram til forskjellig resultat. I studien til Graham et al. (14) var over 100.000 pasienter undersøkt, i motsetning til < 10.000 i studien til Hernandez et al. (16). Flere forhold kan ha medvirket til de ulike resultatene. Oppfølgingsstiden var kortere i studien til Hernandez, og et lavt antall deltagere kan gjøre resultatene mer usikre.

Pasienter av asiatisk opprinnelse har høyere risiko for intrakraniell blødning sammenlignet med pasienter av ikke-asiatisk opprinnelse når de bruker vitamin-K-antagonist (13), og mens andelen av asiatisk opprinnelse var svært liten i de fleste studier som oppga dette, var den svært stor i studien til Chan et al. (13) som undersøkte forholdene blant atrieflimmerpasienter i Taiwan.

Andre begrensninger

En viktig begrensning ved denne oversiktsartikkelen er at vi ikke har vurdert effektendepunktene *slag* og *systemisk emboli*. Behandling med NOAK gis for å forhindre slag og systemisk emboli. Det hjelper ikke så mye om behandlingen gir redusert risiko for blødning sammenlignet med warfarin, dersom den ikke er like effektiv som warfarin til å hindre hjerneslag. Særlig hos pasienter som behandles med redusert dose NOAK, er det svært viktig å frem-

skaffe informasjon om denne behandlingen er like effektiv til å hindre hjerneslag som warfarin. Før man vet noe om hvor effektive medikamentene er til å hindre hjerneslag i klinisk praksis sammenliknet med warfarin, kan man ikke konkludere noe om hvilke(t) medikament(er) som har den beste balanse mellom gevinst og risiko sammenliknet med warfarin.

Retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling ved atrieflimmer

Både norske og europeiske retningslinjer anbefaler nå NOAK fremfor warfarin til pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (25, 26), mens amerikanske anbefaler enten warfarin eller NOAK (27).

Konklusjon

Resultater fra observasjonelle studier har bidratt til ytterligere kunnskap om blødningsrisiko ved bruk av de «nye» antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apiksaban sammenliknet med warfarin. Resultatene fra randomiserte kliniske studier gjenspeiles i stor grad i klinisk praksis. Det gjenstår å se om det samme gjelder for edoxaban.

Referanser

1. U. S. Food and Drug Administration. Approval Letter for Pradaxa® (dabigatran etexilate mesylate) capsules. [cited 2017 31.01]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022512Orig1s000TOC.cfm.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
5. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
6. Statens legemiddelverk. Bivirkningsrapport for 2013. [cited 2017 31.01]. Available from: <https://legemiddelverket.no/nyheter/bivirkningsrapport-for-2013>.

7. Statens legemiddelverk. Bivirkningsrapport for 2014. [cited 2017 31.01]. Available from: <https://legemiddelverket.no/nyheter/bivirkningsrapport-2014-hva-kan-vi-lere>.
8. Statens legemiddelverk. Bivirkningsrapport for 2015. [cited 2017 31.01]. Available from: <https://legemiddelverket.no/nyheter/bivirkningsrapport-for-2015-hva-kan-vi-lere>.
9. Halvorsen S, Ghanima W, Frøde Tvete I, Hoxmark C, Falck P, Solli O, et al. A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3:28-36.
10. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND, et al. Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5.
11. Lip GY, Keshishian A, Kamble S, Pan X, Mardekian J, Horblyuk R, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost*. 2016;116:975-86.
12. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016;353:i3189.
13. Chan YH, Kuo CT, Yeh YH, Chang SH, Wu LS, Lee HF, et al. Thromboembolic, bleeding, and mortality risks of rivaroxaban and dabigatran in Asians with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1389-401.
14. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131:157-64.
15. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callreus T, Rosenzweig M, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in «real-world» patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2264-73.
16. Hernandez I, Baik SH, Piner A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2015;175:18-24.
17. Bengtson LG, Lutsey PL, Chen LY, MacLehose RF, Alonso A. Comparative effectiveness of dabigatran and rivaroxaban versus warfarin for the treatment of non-valvular atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2016 Nov 23. [Epub ahead of print]
18. Nishtala PS, Gnjjidic D, Jamieson HA, Hanger HC, Kaluarachchi C, Hilmer SN. 'Real-world' haemorrhagic rates for warfarin and dabi-

- gatraan using population-level data in New Zealand. *Int J Cardiol.* 2016;203:746-52.
19. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, Heien H, Haas LR, Crown W, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ.* 2015;350:h1857.
 20. Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, Rhoney DH, Brookhart MA, Fang G. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(4).
 21. Staerk L, Fosbol EL, Lip GY, Lamberts M, Bonde AN, Torp-Pedersen C, et al. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J.* 2016 Oct 14. [Epub ahead of print]
 22. Laliberte F, Cloutier M, Nelson WW, Coleman CI, Pilon D, Olson WH, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin.* 2014;30:1317-25.
 23. Coleman CI, Antz M, Bowrin K, Evers T, Simard EP, Bonnemeier H, et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. *Curr Med Res Opin.* 2016;32:2047-53.
 24. Freedman B, Lip GY. «Unreal world» or «real world» data in oral anticoagulant treatment of atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2016;116:587-9.
 25. Tveit A, Halvorsen S, Ulmoen S, Loennechen JP, Smith J, Kristiansen A. Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse [cited 2017 20.01]. Available from: <https://www.magicapp.org/public/guideline/WEgaLO>.
 26. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37:2893-962.
 27. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:e1-76.