

VESTA projektarbete

# **Waran eller Nya orala anti-koagulantia (NOAK) vid icke-valvulärt förmaksflimmer?**

**En systematisk jämförande litteraturanalys av effekt och säkerhet**

**Sarah Bergman, ST-läkare, Östra vårdcentralen, April 2017**

[sarah.bergman@alumni.hhs.se](mailto:sarah.bergman@alumni.hhs.se)

Klinisk handledare: Johan Ekholm, Specialist i allmänmedicin, Östra vårdcentralen

Vetenskaplig handledare: Elisabeth Wolpert, Medicine doktor, Specialist i allmänmedicin,

Vårdcentralen Ekensberg

## Sammanfattning

**Bakgrund:** Förmaksflimmer (FF) är den kliniskt vanligaste hjärtrytmrubbningen. Idag förebyggs stroke vid icke-valvulärt FF genom behandling med Waran eller något av de fyra godkända NOAK: Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran och Edoxaban.

**Syfte:** Syftet var att göra en systematisk översikt av moderna studier över NOAK-läkemedlen och jämföra dem med Waran med avseende på farmakologiska egenskaper, skydd mot intrakraniell infarkt, risk för intrakraniell blödning, risk för andra stora blödningar, risk för gastrointestinala blödningar samt mortalitet i alla dödsorsaker.

**Metod:** Litteratursökning i PubMed efter RCT, som har tillkommit sedan Cochranes analyser på området, samt efter alla observationsstudier. Därefter relevansbedömning och kvalitetsgranskning enligt SBU:s mallar.

**Resultat:** Sex studier inkluderades. De två RCT som inkluderades var av hög kvalitet med vissa begränsningar. Den ena RCT:ns resultat var att Rivaroxaban hade bättre effekt men likvärdig säkerhet som Waran. Den andra RCT:n visade att Edoxaban har likvärdig effekt som Waran men bättre säkerhet. De observationsstudier som inkluderades visade att Apixaban, Rivaroxaban och Dabigatran hade lika bra effekt som Waran vad gäller att förebygga stroke. Säkerheten var bättre för Apixaban, Rivaroxaban och Dabigatran jämfört med Waran (lägre andel intrakraniella och större blödningar) i dessa observationsstudier.

**Slutsats:** Ingen av de inkluderade studierna hade tillräckligt god kvalitet för att man ska kunna dra säkra slutsatser för var och en av dem enskilt. Studierna bedömdes dock ha medelgod kvalitet och sammantaget verkar det föreligga en trend i studierna att NOAK är lika effektivt som Waran men har bättre säkerhetsprofil (Evidensgrad 2). Det är viktigt att det görs fler medelstora studier, på NOAK, som inte är finansierade av läkemedelsföretag.

**MeSH-termer:** Oral antikoagulantbehandling, NOAK, Waran, Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, icke-valvulärt förmaksflimmer, effekt, säkerhet

## Förkortningar

FF: Förmaksflimmer

GI: Gastrointestinal

HR: Hazard ratio

KI: Konfidensintervall

NOAK: Non-vitamin K Orala Antikoagulantia eller Nya orala anti-koagulantia

OR: Odds ratio

RCT: Randomiserad kontrollerad studie

## Innehåll

Sammanfattning .....	2
Förkortningar .....	3
Bakgrund .....	<a href="#">76</a>
Syfte .....	9
Frågeställning .....	9
Material och metod.....	9
Tabell 1: PICO-formulering .....	9
Inklusionskriterier .....	9
Exklusionskriterier .....	10
Sökstrategi .....	10
Tabell 2: Sökningsresultat för studien vid första sökningen .....	10
Tabell 3: Sökningsresultat för studien vid andra sökningen .....	11
Urvalsprocess av sökta artiklar.....	11
Figur 1: Flödesschema över urvalsprocessen för inkludering och exkludering av studier, baserad på första sökningsstrategin. Referenser till lästa artiklar som ej inkluderats i studien (16) och (17). .....	12
Figur 2: Flödesschema över urvalsprocessen för inkludering och exkludering av studier baserad på den andra sökningsstrategin. Referenser till artiklar som lästs men ej inkluderats i studien (18), (19), (20), (21) och (22). .....	13
Bedömning av studiernas relevans och kvalitetsgranskning .....	13
Etiska överväganden .....	14
Resultat.....	14
Studiekaraktäristika, bortfall och uppföljningstid .....	15
Skydd mot intrakraniell infarkt och systemisk emboli (effektmaßt) samt risk för intrakraniell blödning, risk för andra stora blödningar, risk för gastrointestinala blödningar och mortalitet (säkerhetsmaßt).....	15

Tabell 4: Granskningstabell av Randomiserade kontrollerade studier med hög studiekvalitet med viss begränsning enligt SBU:s granskningsmall för granskning av RCT .....	16
Tabell 5: Granskningstabell av Randomiserade kontrollerade studier med hög studiekvalitet med flera begränsningar, enligt SBU:s granskningsmall för granskning av RCT .....	17
Tabell 6: Granskningstabell av Observationsstudier med medelhög studiekvalitet enligt SBU:s granskningsmall för granskning av Observationsstudier .....	18
Tabell 7: Jämförelse av effekt och säkerhetsmått för de olika inkluderande studierna. ....	20
Farmakologiska skillnader mellan Waran och NOAK .....	21
Diskussion .....	21
Apixaban jämfört med Waran .....	21
Rivaroxaban jämfört med Waran .....	22
Dabigatran jämfört med Waran .....	23
Edoxaban jämfört med Waran .....	23
Styrkor och svagheter .....	24
Implikationer .....	25
Slutsats .....	25
Jäv .....	26
Referenslista .....	26
Bilaga 1 .....	29
Tabell 1: CHA2DS2VASC – skattar strokerisk och HAS-BLED skattar blödningsrisk .....	29
Tabell 2: Poängsystemet SAMeTT2R2 för val mellan NOAK och Waran. ....	29
Tabell 3: Sökningsresultat och sökord vid sökning i PubMed. Antal titlar, abstrakt och artiklar som har lästs. ....	30
Bilaga 2: Beskrivning av inkluderade studier .....	32
Randomiserade kontrollerade studier .....	32

Mao, Lizeng et al: Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in Chinese patients with atrial fibrillation (23): .....	32
Giugliano, Robert P. et al: Edoxaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation (24): .....	33
Observationsstudier .....	34
Staerk Laila 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 (25): .....	34
Coleman C. I. et al: Real-world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study (26): .....	35
Chan, Yi-Hsin et al: Cardiovascular, bleeding, and mortality risks of dabigatran in Asians with nonvalvular atrial fibrillation (27): .....	36
Avgil-Tsadok M. et al: Dabigatran use in elderly patients with atrial fibrillation (28): ..	36
Bilaga 3: Farmakologiska skillnader mellan NOAK och Waran .....	38
Tabell 1: Farmakologiska egenskaper för de 4 NOAK som är godkända i Sverige och Waran (31) .....	38
Tabell 2: Sammanvägning av risk för bias (per utfallsmått) enligt SBU:s kvalitetsgranskning för RCT .....	38
Bilaga 4: Mallar för relevans och kvalitetsgranskning - ur SBU:s Metodbok .....	39

## Bakgrund

Förmaksflimmer (FF) är den kliniskt vanligaste hjärtrytmrubbningen; prevalensen i världen är ca 33 miljoner människor (1). Prevalensen ökar med åldern och vid 80 års ålder har ca 15 % av individerna FF. Risken för stroke är fem gånger så stor för en person som har FF jämfört med en som inte har FF (2). Prevalensen för FF i Sverige är mer än 300 000 individer motsvarande en prevalens på 4 procent av den vuxna befolkningen enligt SBU:s beräkningar (3). Många patienter med FF under- eller felbehandlas avseende strokeprofylax (4). Antikoagulantia behandlingen har förbättrats i och med självtestningsutrustning såsom CoaguCheck och utvecklingen av Non-vitamin K Orala Antikoagulantia (NOAK) (5). Även ökad kunskap inom det farmakogenetiska området har lett till att man nu för en patientgrupp, med genetiska varianter av bland annat cytokrom P450 2C9, kan förutsäga att denna patientgrupp kommer att ha svårt att upprätthålla ett stabilt INR och därför kanske är mindre lämpliga för Waranbehandling (6).

Icke-valvulärt FF uppstår vid avsaknad av: reumatisk klaffsjukdom, mekanisk eller biologisk klaff eller mitralisklaffsavvikelse (7). Man skattar strokerisken med hjälp av CHA2DS2VASC och förkortningarna står för C: Congestive heart failure history, H: Hypertension history, A2: Age, D: Diabetes Mellitus, S2: Stroke/TIA/thromboembolism history, V: Vascular history, A: Age, Sc: Sex. (Se tabell 1 i bilaga 1.) Det har ingen betydelse för strokerisken om förmaksflimret är paroxysmalt eller kroniskt, eftersom man för att värdera strokerisken, ska ta CHA2DS2VASC-faktorerna i beaktande. Ju högre CHA2DS2VASC poäng, desto större risk för en tromboembolisk händelse. Vid CHA2DS2VASC 0 poäng är det 0,3 % risk för stroke/TIA/perifer emboli per patientår och därefter stiger strokerisken och vid 9 poäng på CHA2DS2VASC är det 17,4 % risk per patientår (8). HAS-BLED å andra sidan skattar blödningsrisken (9). HAS-BLED är en förkortning för: H: Hypertension history, A: Abnormal kidney and liver function, S: Stroke history, B: Bleeding, L: Labile INR value, E: Elderly person, D: Drug-usage predisposing to bleeding and alcohol usage history. (Se tabell 1, bilaga 1.) Njursvikt är någonting som också måste tas hänsyn till vid antikoagulantia-behandling eftersom det är en svår balansgång mellan risker för stroke och blödning hos FF-patienter. Njursviktpatienter har exkluderats från de kliniska prövningarna för NOAK. (5).

För att lättare veta hur man ska välja mellan Waran och NOAK kan man använda sig av poängsystemet SAMeTT2R2, se tabell 2 i bilaga 1. Poängsystemet SAMeTT2R2 ska hjälpa läkaren att identifiera de nydiagnostiserade FF-patienter som har sannolikhet att svara bra på

Waran behandling, vilket är när SAMeTT2R2 är mellan 0 och 2 poäng och när patienten har uppnått ett INR värde som ligger terapeutiskt under minst 65 % - 70 % av behandlingstiden. Om SAMeTT2R2 poängen för en patient är mer än 2 föreslås att man sätter in NOAK, eftersom dessa patienter troligtvis inte kommer att ligga terapeutiskt i INR i tillräcklig utsträckning om de skulle få Waran (10).

Orala antikoagulantia (Waran eller NOAK) rekommenderas starkt vid icke-valvulärt FF och CHA2DS2VASC  $\geq 2$  på grund av den förhöjda infarktisen. Socialstyrelsen rekommenderar, vid CHA2DS2VASC  $\geq 2$ , behandling med nya orala antikoagulantia (direkta trombinhämmare och faktor Xa-hämmare) eller vitamin K-antagonister (rekommendationsgrad 2) (12). Fram till år 2009 var Waran och andra vitamin K antagonister den enda tillgängliga klassen av orala antikoagulantia (13). I nuläget finns det fyra direktverkande NOAK- trombinhämmaren dabigatran (Pradaxa) samt faktor Xa-hämmarna: rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis) och edoxaban (Lixiana), som används som strokeprofylax vid icke valvulärt FF.

Två Cochrane översikter har skrivits år 2013 och 2014 om antikoagulantibehandling vid FF. I den ena översikten, där direkta trombinhämmare jämfördes med Waran (14), gjordes den sista sökningen i september 2013. I den andra översikten om Faktor Xa hämmare som jämförs med Waran, gjordes sista sökningen i april 2013 (15). Slutsatserna från den ena Cochrane översikten var att direkta trombinhämmare, såsom Dabigatran, var lika effektiva som Waran vad gäller att förhindra vaskulär död och ischemiska händelser vid icke-valvulärt FF. Dabigatran, i dosen 150 mg två gånger per dag, hade till och med bättre effekt än Waran. De direkta trombinhämmarna var också associerade med färre stora blödningar inklusive hemorragisk stroke än Waran (14). Slutsatsen från den andra Cochrane översikten var att faktor Xa hämmare signifikant reducerade antalet strokefall och systemiska emboliska händelser jämfört med Waran. Faktor Xa hämmarna verkade också minska antalet större blödningar och intrakraniella blödningar jämfört med Waran (15). Det har inte gjorts någon direkt jämförande randomiserad kontrollerad studie (RCT) mellan de olika NOAK preparaten. Det har dock publicerats en metaanalys över RCT som inkluderar NOAK i mars 2014; den hade som slutsats att NOAK signifikant reducerade antalet infarkter och tromboemboliska händelser (19 % reduktion) jämfört med Waran (15). NOAK reducerade också signifikant mortaliteten och intrakraniella blödningar men ökade antalet gastrointestinala blödningar.

Det finns viktiga farmakologiska skillnader mellan NOAK och Waran. Allmänläkarna sköter idag i ökande utsträckning val och livslång ordination av antikoagulantia; det är därför viktigt att fördjupa kunskaperna om effekt och säkerhet av dessa läkemedel.



## Syfte

Syftet är att göra en uppdaterad systematisk översikt av de, i Sverige, fyra godkända NOAK-läkemedlen och jämföra dem med Waran med avseende på farmakologiska egenskaper, skydd mot intrakraniell infarkt, risk för intrakraniell blödning, risk för andra stora blödningar, risk för gastrointestinala blödningar samt mortalitet i alla dödsorsaker. Syftet med denna litteraturstudie är dels att uppdatera kunskapen med avseende på de RCT som tillkommit sedan maj 2013, dels att komplettera kunskapen med resultat från samtliga observationsstudier.

## Frågeställning

Vilka är skillnaderna i effekt och säkerhet mellan olika NOAK och Waran?

## Material och metod

Projektet är en systematisk litteraturstudie, som inkluderar både RCT och observationsstudier. Sökningar har gjorts i PubMed från och med 1 maj 2013 och fram till den 6 februari 2017. Sökningen har utformats med hjälp av en bibliotekarie på Karolinska Universitetssjukhuset i Solna och med utgångspunkt av nedanstående PICO-formulering som återfinns i tabell 1.

Tabell 1: PICO-formulering.

Patientpopulation	Intervention	Jämförelseinterventi on/kontroll	Utfall/Effektmått
Icke valvulära förmaksflimmerpatienter	Antikoagulantibehandling med de fyra olika typerna av NOAK	Antikoagulantibehandling med Waran	Antal infarkter, antal intrakraniella blödning, stora blödningar, mortalitet, GI-blödningar.

## Inklusionskriterier

RCT eller observationsstudier/kohortstudier.

Artiklar som är skrivna på svenska och engelska.

Humanstudier på patienter med icke-valvulärt FF.

Studier publicerade i PubMed från och med 2013-05-01 till och med 2017-02-06.

#### Exklusionskriterier

Studier över antikoagulantia vid elkonvertering, venös tromboembolism eller ablation.

FF-patienter som har mitralisstenos och mekanisk hjärtklaff.

Översiktsartiklar, metaanalyser och prekliniska läkemedelsstudier.

Subgruppsanalyser av de 3 stora randomiserade läkemedelsstudierna på NOAK: ROCKET, ARISTOTELE och RE-LY, eftersom dessa studier finns beskrivna i Cochrane rapporterna från 2013 och 2014. Flera artiklar som baserar sig på resultat från de stora läkemedelsföretagens grundstudier på NOAK kommer upp i sökningen.

Studier med allvarliga brister i studiekvalitet.

#### Sökstrategi

Två olika sökningar gjordes i PubMed. Sökningarna liknade varandra förutom att vi vid den första sökningen använde CHA2DS2VASC som ett sökord för att erhålla studier där man har tagit hänsyn till riskfaktorerna för stroke. Se tabell 2 nedan för sökord och resultat från den första sökningen. (Detaljerat sökningsresultat och sökord återfinns i tabell 3, bilaga 1.)

Tabell 2: Sökningsresultat för studien vid första sökningen

Sökord och kombinationer	Antal träffar	Lästa titlar	Lästa abstrakt	Lästa artiklar	Inkluderade artiklar
((noac OR dabigatran OR pradaxa OR rivaroxaban OR xarelto OR apixaban OR eliquis OR edoxaban OR lixiana OR non-vitamin k antagonist OR anticoagulants)) AND cha2ds2-vasc atrial fibrillation warfarin <i>Filter: English and Swedish.</i> <i>Från och med 2013-05-01</i>	134	134	35	4	2

Det var dock många artiklar i denna sökning som uppfyllde något exklusionskriterium, så därför gjordes en sökning till där sökordet CHA2DS2VASC togs bort, för att få en bredare sökning.

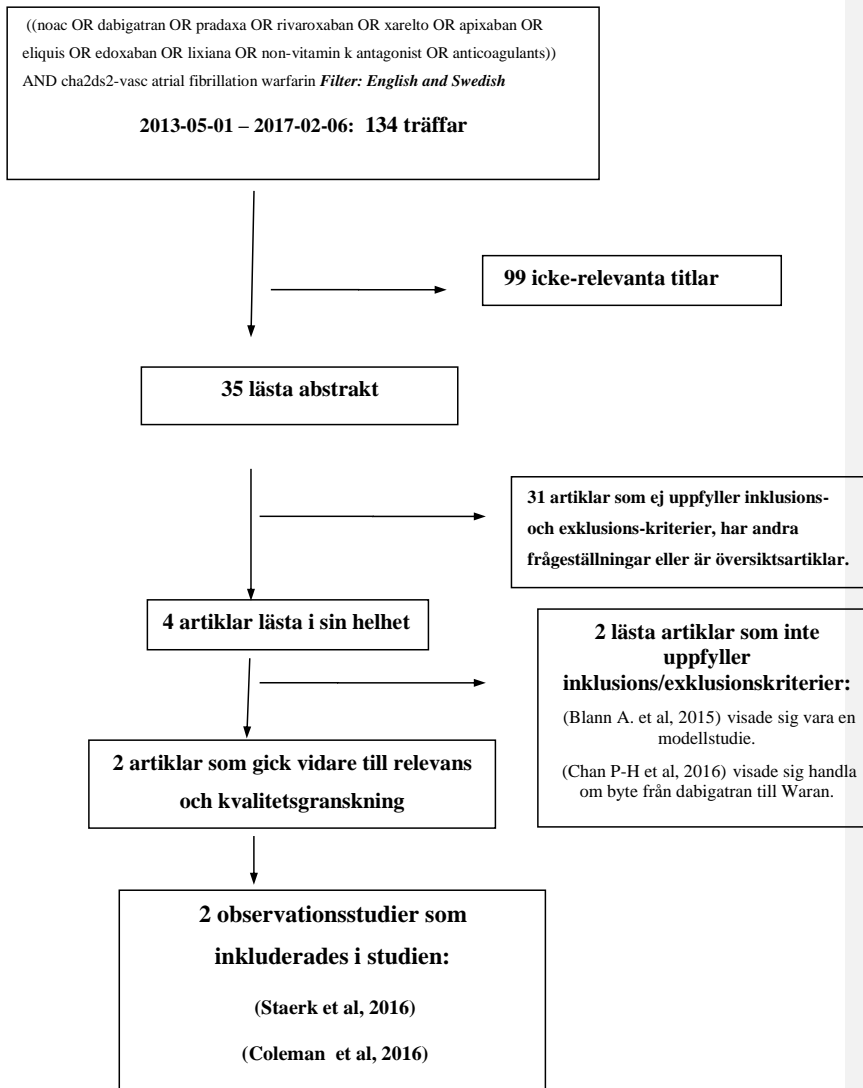
Vid andra sökningen erhöles över 4000 artiklar, så därför användes filterfunktionen i PubMed för att sortera ut RCT och Observationsstudier. Se tabell 3 nedan för sökord och sökningsresultat från den andra sökningen.

Tabell 3: Sökningsresultat för studien vid andra sökningen

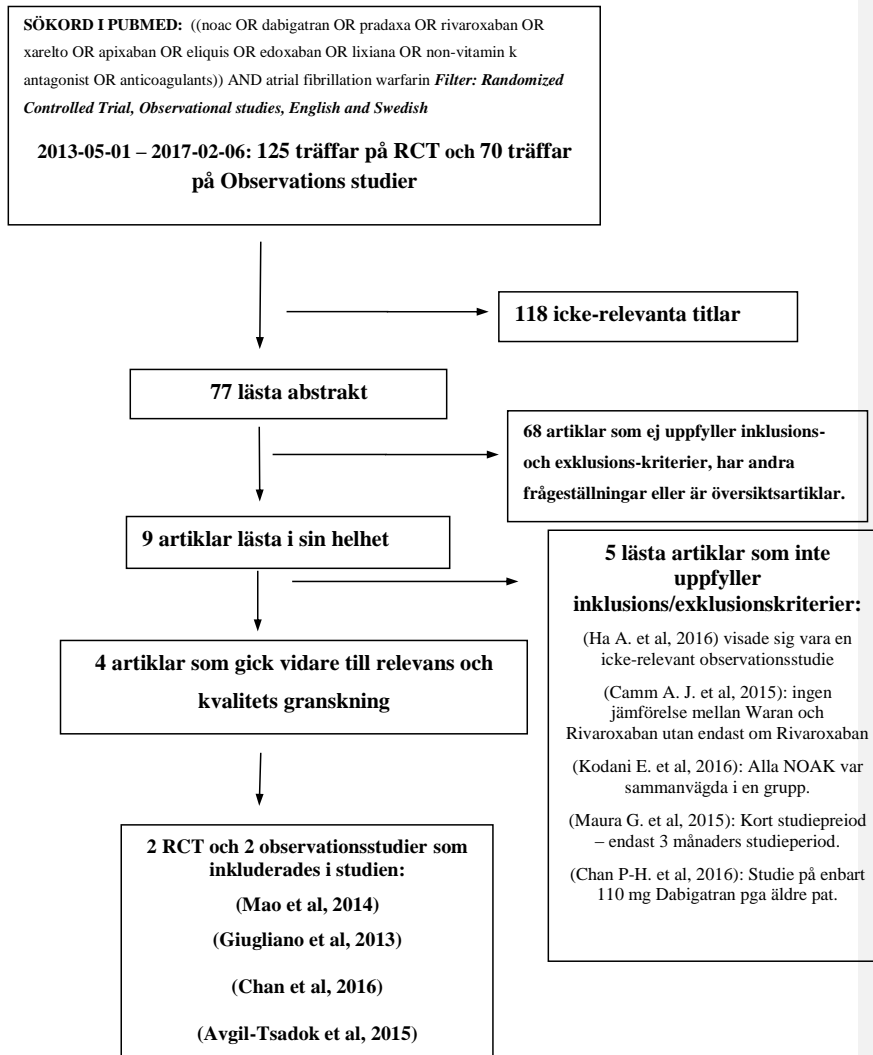
Sökord och kombinationer	Antal träffar	Lästa titlar	Lästa abstrakt	Lästa artiklar	Inkluderade artiklar
((noac OR dabigatran OR pradaxa OR rivaroxaban OR xarelto OR apixaban OR eliquis OR edoxaban OR lixiana OR non-vitamin k antagonist OR anticoagulants)) AND atrial fibrillation warfarin <i>Filter: Randomized Controlled Trial, Observational studies, English and Swedish, Från och med 2013-05-01</i>	195  (4608 artiklar utan filter för RCT, Observationssstudier och startdatum)	195  (125 RCT 70 Obs-studier)	77  (56 RCT och 21 Obs-studier)	9  (3 RCT och 6 Obs-studier)	4  (2 RCT och 2 Obs-studier)

#### Urvalsprocess av sökta artiklar

Det finns få nya RCT och observationsstudier, som är publicerade från och med maj 2013, som uppfyller studiens inklusions- och exklusionskriterier och som jämför NOAK och Waran med avseende på effekt och säkerhet. Huvudsökningarna gjordes i oktober 2016. Den första sökningen med sökordet CHA2DS2VASC – se figur 1 nedan. Därefter gjordes den andra sökningen (utan CHAD2DSVASC och istället med filter för RCT och Observationsstudier) – se figur 2 nedan. En uppdaterad sökning i PubMed har gjorts i februari 2017, då det hade tillkommit några artiklar som dock inte var relevanta.



Figur 1: Flödesschema över urvalsprocessen för inkludering och exkludering av studier, baserad på första sökningsstrategin. Referenser till lästa artiklar som ej inkluderats i studien (16) och (17).



Figur 2: Flödesschema över urvalsprocessen för inkludering och exkludering av studier baserad på den andra sökningsstrategin. Referenser till artiklar som lästs men ej inkluderats i studien (18), (19), (20), (21) och (22).

### Bedömning av studiernas relevans och kvalitetsgranskning

För att minska risken för systematiska fel i projektet, har inkluderade studier, granskats först enligt SBU:s mall för relevansbedömning och därefter värderats enligt SBU:s mall för

kvalitetsgranskning av randomiserade studier alternativt observationsstudier, se inskannade formulär från SBU:s metodbok i bilaga 4.

## Etiska överväganden

Urvalsprocessen av artiklar har betydelse för resultatet och slutsatserna. För att undvika selektionsbias har sökningar i PubMed gjorts på ett systematiskt och strukturerat sätt. De randomiserade studierna som har gjorts på NOAK är ofta inte oberoende utan har varit sponsrade av läkemedelsföretagen som har utvecklat de olika NOAK-läkemedlen. Det finns alltid en risk att vissa intressanta data inte har publicerats – så kallad publiceringsbias. Läkemedelsverket har dock en rigorös process, i samarbete med European Medical Agency, då de granskar läkemedelsföretagens kliniska prövningar och resultat, innan de godkänner ett läkemedel på den europeiska marknaden. Oavsett vad studierna, som används i detta projekt, hade för resultat togs de med i analysen. Kommersiella intressen bakom artiklarna är något som har beaktats i kvalitetsbedömningen av studierna.

## Resultat

Vi sökte med två olika sökstrategier i PubMed. Den första sökningen gav två relevanta observationsstudier (Staerk *et al* och Coleman *et al*). Den andra sökningen gav två relevanta RCT (Mao *et al* och Giugliano *et al*) och två relevanta observationsstudier (Chan *et al* och Avgil-Tsadok *et al*). Litteratursökningen i PubMed gav således totalt 6 relevanta studier, som inkluderades för analys. Resultatet från de inkluderade studierna visas i granskningstabell 4, 5 och 6. En närmare beskrivning av de inkluderade artiklarna återfinns i bilaga 2.

Studien av Mao *et al* uppvisar hög studiekvalitet med vissa begränsningar, främst i form av liten studie med få patienter - se tabell 2 i bilaga 3 för kvalitetsgranskning. Den andra RCT:n av Giugliano *et al* klassificerades också som hög studiekvalitet med flera begränsningar, dels pga det stora bortfallet och dels pga risken för intressekonfliktsbias. De fyra observationsstudierna uppvisade medelhög studiekvalitet, framför allt pga medelhög risk för selektionsbias, bedömningsbias och bortfallsbias. I två av observationsstudierna – Coleman *et al* och Staerk *et al* – förelåg även risk för intressekonfliktsbias.

### Studiekaraktäristika, bortfall och uppföljningstid

Etniciteten var heterogen i studierna, eftersom de studerade patienterna var från Asien, Europa och Nordamerika. Varje studie hade sina specifika inklusions- och exklusionskriterier och gemensamt var att främsta målgruppen i studierna var icke-valvulära FF patienter. Bortfallet i Giugliano *et als* RCT var ca 40 %, vilket är mycket stort. I Maos *et als* RCT studie fanns inget bortfall enligt artikeln. I observationsstudierna fanns ingen specifikt angiven bortfallsuppgift, så bortfallet kan således inte bedömas. Uppföljningstiden varierade från ca 0.6 år till 2.8 år.

### Skydd mot intrakraniell infarkt och systemisk emboli (effektått) samt risk för intrakraniell blödning, risk för andra stora blödningar, risk för gastrointestinala blödningar och mortalitet (säkerhetsått)

I den studie som vi bedömer hade högst kvalitet, en RCT av Mao *et al* (23), på kinesiska patienter, minskade incidensen av stroke, systemisk embolism och vaskulär död till 70 % i gruppen behandlad med Rivaroxaban jämfört med Waran. Blödningarna minskade inte signifikant jämfört med Waran och antalet GI-blödningar ökade med Rivaroxabanbehandling. Studien var inte finansierad av ett läkemedelsbolag. Tyvärr var den inte stor (n=353) och då utfallet (antal stroke) är sällsynt blev det inte så många händelser i varje grupp, vilket får påverkan på den statistiska signifikansen och därigenom en risk för slumpmässiga fel. (Se bilaga 3, tabell 2 för sammanfattning av kvalitetsgranskning enligt SBU och tabell 4 för resultat.)

RCT studien av Giugliano *et al* (24) bedömdes också ha hög kvalitet men med främsta begränsningen i form av ett mycket stort bortfall (40%) samt finansiering av läkemedelsföretag. Incidensen av stroke och systemisk embolism skilde sig inte signifikant mellan Edoxabangrupperna och Waran. Kardiovaskulära orsaker till död var signifikant lägre för Edoxaban behandlade patienter jämfört med Waran. Risken för större blödningar var signifikant minskad för Edoxaban jämfört med Waran. Risken för gastrointestinal blödning (GI-blödning) var signifikant högre i gruppen som behandlades med hög dos Edoxaban jämfört med Waran. För låg dos Edoxaban gruppen var risken för GI-blödning signifikant lägre jämfört med Warangruppen. (Se bilaga 3, tabell 2 för sammanfattning av kvalitetsgranskning enligt SBU och se granskningstabell 5 för resultat.)

I Staerk *et als* (25) prospektiva observationsstudie visades ingen signifikant skillnad i effekt på förekomsten av stroke/tromboembolism och ischemisk stroke mellan Dabigatran, Rivaroxaban,

Apixaban och Waran. De intrakraniella blödningarna var signifikant lägre för NOAK-läkemedlen jämfört med Waran. (Se granskningstabell 6 för resultat.)

Coleman *et al* (26) noterade i sin retrospektiva observationsstudie att incidensen av ischemisk stroke inte skilde sig signifikant mellan Rivaroxaban, Apixaban och Waran. De intrakraniella blödningarna var signifikant lägre i Rivaroxaban och Apixaban grupperna jämfört med Waran. (Se granskningstabell 6 för resultat.)

I Chan *et als* (27) prospektiva observationsstudie var incidensen ischemisk stroke signifikant lägre i Dabigatrangruppen jämfört med Waran. De intrakraniella blödningarna, sjukhusinläggningar pga större blödning och mortalitet i alla orsaker, var också signifikant lägre i Dabigatran gruppen. Vad gäller förekomsten av GI-blödningar fanns det ingen signifikant skillnad mellan Dabigatran och Waran. Chan *et als* studie var inte läkemedelsföretagsfinansierad. (Se granskningstabell 6 för resultat.)

Avgil-Tsadok *et als* (28) prospektiva observationsstudie visade att Dabigatran och Waran var jämförbara i effekt (incidens av stroke/TIA). Intrakraniella blödningarna var signifikant lägre i Dabigatran jämfört med Warangruppen. Dabigatran hade dock högre säkerhetsmått för patienter som var yngre än 75 år. Patienter  $\geq 75$  år som fick Dabigatran hade ökad incidens av GI-blödningar jämfört med Waran. Avgil-Tsadok *et als* studie var inte läkemedelsföretagsfinansierad. (Se granskningstabell 6 för resultat.)

Tabell 4: Granskningstabell av Randomiserade kontrollerade studier med hög studiekvalitet med viss begränsning enligt SBU:s granskningsmall för granskning av RCT

(Förkortningarna i tabellen står för: RCT: Randomiserad kontrollerad Studie, HR: hazard ratio, (dvs risk uttryckt som händelser per persontid), KI konfidensintervall, p-värde (dvs graden av statistisk signifikans), vs: versus/jämfört med

Författare, År, Referens land	Population. Antal patienter (N) vid studiestart. Bortfall?	Typ av intervention. Uppföljningstid Exp grupp Kontroll grupp	Resultat: Effektmått	Resultat: Säkerhetsmått
Mao et al, 2014, Kina (23)	Kinesiska individer med förmaksflimmer, 353 patienter. Interventionsgrupp	RCT mellan juli 2009 och december 2010 Exponerad grupp: Rivaroxaban.	Stroke, systemisk embolism, vaskulär död: Rivaroxaban vs Waran: HR (95% KI): 0.68 (0.59-0.87) p-värde = 0.03	Större och kliniskt relevanta icke-större blödningar: Rivaroxaban vs Waran:



	(Rivaroxaban): 177 st Kontrollgrupp (Waran): 176 st Inget bortfall angivet.	Kontroll grupp: Waranbehandlin g		HR (95% KI): 1.07 (0.93-1.14) p-värde = 0.39 <b>Gastrointestinala blödningar:</b> Incidens i Warangruppen: 0.6 %, Incidens i Rivaroxabangrup pen: 4.5 % p-värde = 0.04
--	--	--	--	---

Tabell 5: Granskningstabell av Randomiserade kontrollerade studier med hög studiekvalitet med flera begränsningar, enligt SBU:s granskningsmall för granskning av RCT

(Förkortningarna i tabellen står för: RCT: Randomiserad kontrollerad Studie, HR: hazard ratio, (dvs risk uttryckt som händelser per persontid), KI konfidensintervall, p-värde (dvs graden av statistisk signifikans), ITT: intention to treat, vs: versus/jämfört med, GI-blödning: gastrointestinal blödning

Författare, År, Referensland	Population. Antal patienter (N) vid studiestart. Bortfall?	Typ av intervention. Uppföljningstid Exp grupp Kontroll grupp	Resultat: Effektmått	Resultat: Säkerhetsmått
Giugliano, R. P. et al, 2013, USA (24)	21.105 patienter från 46 länder med FF och måttlig till hög risk. Tre grupper som var lika stora (5330 individer): Bortfallet var 2421 i Warangruppen, 2621 i högdos edoxabangruppen och 2673 i lågdos	RCT. Median uppföljningstiden var 2.8 år. Exp grupp: Låg dos Edoxaban och Hög dos Edoxaban. Kontroll grupp: Waranbehandling	ITT-analys: <b>Stroke och systemisk embolism:</b> Hög dos Edoxaban vs Waran: HR (95% KI): 0.87 (0.73-1.04) p-värde = 0.08 Låg dos Edoxaban vs Waran: HR (95% KI): 1.13 (0.96-1.34) p-värde = 0.10 <b>Kardiovaskulär orsak till död:</b> Hög dos Edoxaban vs Waran: HR (95% KI): 0.86 (0.77-0.97) p-värde = 0.013 Låg dos Edoxaban vs Waran: HR (95% KI): 0.85 (0.76-0.96)	<b>Större blödningar:</b> Hög dos Edoxaban vs Waran: HR (95% KI): 0.80 (0.71-0.91) p-värde <0.001 Låg dos Edoxaban vs Waran: HR (95% KI): 0.47 (0.41-0.55) p-värde <0.001 <b>GI-blödning:</b> Hög dos Edoxaban vs Waran: HR (95% KI): 1.23 (1.02-1.50) p-värde = 0.03 Låg dos Edoxaban vs Waran:

	edoxabangruppen.		p-värde = 0.008	HR (95% KI): 0.67 (0.53-0.83) p-värde <0.001
--	------------------	--	-----------------	--

Tabell 6: Granskningstabell av Observationsstudier med medelhög studiekvalitet enligt SBU:s granskningsmall för granskning av Observationsstudier

(Förkortningarna i tabellen står för: HR: hazard ratio, (dvs risk uttryckt som händelser per persontid), KI konfidensintervall, p-värde (dvs graden av statistisk signifikans), vs: versus/jämfört med

Författare, År, Referens land	Population. Antal patienter (N) vid studiestart. Bortfall?	Typ av intervention. Uppföljningstid Exp grupp Kontroll grupp	Resultat: Effektmått	Resultat: Säkerhetsmått
Staerk, L. et al, 2016, Danmark (25)	Populationen: 43.299 danska FF-patienter som var naiva för oral antikoagulantia behandling. Patienterna var mellan 30 och 100 år. Inget bortfall angivet.	Prospektiv observationsstudie. Studietid: 2011-08-22 – 2015-12-31. Median uppföljningstid : Waran 252 dagar, Dabigatran 386 dagar, Rivaroxaban 208 dagar och Apixaban 204 dagar. Exponerade grupper: behandling med Dabigatran, Rivaroxaban och Apixaban. Kontroll grupp: Waranbehandling	<b>Stroke/tromboembolism:</b> Adjusted HR Dabigatran vs Waran (95% KI): 0.97 (0.84-1.13) Adjusted HR Rivaroxaban vs Waran (95% KI): 0.91 (0.74-1.12) Adjusted HR Apixaban vs Waran (95% KI): 1.07 (0.87-1.31) <b>Ischemisk stroke:</b> Adjusted HR Dabigatran vs Waran (95% KI): 0.89 (0.72-1.09) Adjusted HR Rivaroxaban vs Waran (95% KI): 0.89 (0.67-1.19) Adjusted HR Apixaban vs Waran (95% KI): 0.98 (0.74-1.30) Således fanns ingen signifikant skillnad mellan de olika behandlingsgrupperna och Waran, för	<b>Intrakraniella blödningar:</b> Adjusted HR Dabigatran vs Waran (95% KI): 0.37 (0.27-0.52) Adjusted HR Rivaroxaban vs Waran (95% KI): 0.66 (0.45-0.98) Adjusted HR Apixaban vs Waran (95% KI): 0.53 (0.34-0.83)

			effektmåtten Stroke/tromboembolism och ischemisk stroke.	
Coleman, C. et al, 2016, USA (26)	Population: 38.831 icke-valvulära amerikanska FF patienter, som var naiva för oral antikoagulantia behandling. Ingen uppgift om bortfall.	Retrospektiv registerstudie. Studieperiod: Januari 2012 till oktober 2014. Exp grupp: Rivaroxaban (n=11.411) som matchades med kontroll grupp: Waran (n=11.411), och Exp grupp: Apixaban (n=4083) som matchades med en kontroll Warangrupp (n=4083)	<b>Ischemisk stroke:</b> Rivaroxaban vs Waran: HR (95% KI): 0.71 (0.47–1.07) Apixaban vs Waran: HR (95 % KI) 1.13 (0.49-2.63). Således ingen signifikant skillnad.	<b>Intrakraniell blödning:</b> Rivaroxaban vs Waran: HR (95% KI): 0.53 (0.35-0.79) Apixaban vs Waran: HR (95 % KI) 0.38 (0.17–0.88) Således signifikant minskning av intrakraniella blödningar i rivaroxaban och apixabangruppen jämfört med Waran.
Chan, Y. et al, 2016, Taiwan (27)	Population: Kinesiska, icke-valvulära FF patienter. Ingen uppgift om bortfall.	Prospektiv observationsstudie. Studieperiod: 1:a juni 2012 till 31 december 2013. Exp grupp: Dabigatran behandling (n=4402) och en grupp där Waran hade bytts till Dabigatran (n=5538). Kontroll grupp: Waran (n=9913)	<b>Ischemisk stroke:</b> Dabigatran vs Waran: HR (95% KI): 0.62 (0.52–0.73) p<0.0001 <b>Akut hjärtinfarkt:</b> Dabigatran vs Waran: HR (95 % KI) 0.67 (0.43-1.05) p=0.0803	<b>Intrakraniell blödning:</b> Dabigatran vs Waran: HR (95% KI): 0.44 (0.32–0.60) p<0.0001 <b>Större gastrointestinal blödning:</b> Dabigatran vs Waran: HR (95 % KI) 0.99 (0.66-1.49) p=0.9658 <b>Alla sjukhusinläggningar pga större blödning:</b> Dabigatran vs Waran: HR (95 % KI) 0.58 (0.46-0.74) p<0.0001 <b>Mortalitet -alla orsaker:</b> Dabigatran vs Waran: HR (95 % KI) 0.45 (0.38-0.53) p<0.0001
Avgil-Tsadok M. et al, 2016, Kanada	Populationen bestod av 63.110 kanadensiska, icke-valvulära FF patienter.	Prospektiv populationsbaserad observationsstudie. Medianuppfölj	<b>Stroke/TIA:</b> Dabigatran vs Waran: <75 år: Justerad HR (95 % KI) 0.89 (0.72-1.10)	<b>Blödningsutfall:</b> Dabigatran vs Waran: <75 år: Justerad HR (95 % KI) 0.68 (0.60-0.78) ≥ 75 år: Justerad HR (95 % KI) 0.94 (0.86-1.01)

(28)	32,7 % var yngre än 75 år och 67,3 % var äldre än 75 år. Medel populationsåldern var 78,3 år och standardavvikelsen var 9,3 år. Ingen uppgift om bortfall.	ningstid: 1,3 år. Exp grupp: 15.918 patienter behandlades med Dabigatran Kontroll grupp: 47.192 patienter med Waran.	≥ 75 år: Justerad HR (95 % KI) 1.05 (0.93-1.19)	<b>Intrakraniell blödning:</b> Dabigatran vs Waran: <75 år: Justerad HR (95 % KI) 0.53 (0.34-0.81) ≥ 75 år: Justerad HR (95 % KI) 0.60 (0.47-0.76) <b>Gastrointestinal blödning:</b> Dabigatran vs Waran: <75 år: Justerad HR (95 % KI) 0.92 (0.73-1.17) ≥ 75 år: Justerad HR (95 % KI) 1.30 (1.14-1.50)
------	--	--	---	---

I tabell 7 nedan redovisas en sammanställning över de inkluderade studiernas effekt och säkerhet för olika NOAK jämfört med Waran.

[Tabell 7: Jämförelse av effekt och säkerhetsmåten för de olika inkluderande studierna.](#)

Förklaring till symbolerna: + innebär bättre än Waran, +/- innebär ingen signifikant skillnad/jämförbar med Waran, - innebär sämre än Waran. SE: Systemisk embolism, RCT: Randomiserad kontrollerad studie, Obs: Observationsstudie

Studie och läkemedel	Effekt	Säkerhet
Mao <i>et al</i> , RCT <b>Rivaroxaban</b>	+	+/- - Ökad risk för GI-blödningar
Giugliano <i>et al</i> , RCT <b>Edoxaban</b>	+/- Stroke och SE + Kardiovask död	+ - Ökad risk för GI-blödningar vid hög dos Edoxaban + Minskad risk för GI-blödningar vid låg dos Edoxaban
Staerk <i>et al</i> , Obs <b>Dabigatran</b> <b>Rivaroxaban</b> <b>Apixaban</b>	+/- +/- +/-	+ + +
Coleman <i>et al</i> , Obs <b>Rivaroxaban</b> <b>Apixaban</b>	+/- +/-	+ +

Chan <i>et al</i> , Obs <b>Dabigatran</b>	+	+
Avgil-Tsadok <i>et al</i> , Obs <b>Dabigatran</b>	+/-	+ - Ökad risk för GI-blödningar för ≥ 75 år

#### Farmakologiska skillnader mellan Waran och NOAK

Det finns flera farmakologiska skillnader mellan de olika NOAK läkemedlen och Waran. I bilaga 4, tabell 1 återfinns de olika farmakologiska egenskaperna för NOAK och Waran.

#### Diskussion

Syftet med denna litteraturstudie var dels att uppdatera kunskapen med avseende på de RCT som tillkommit sedan maj 2013, dels att komplettera kunskapen med resultat från observationsstudier. Det har tillkommit två relevanta RCT, båda med hög kvalitet med vissa begränsningar, fram till 2017-02-06. I litteraturstudien inkluderades också fyra observationsstudier från olika delar av världen för att belysa ett kliniskt perspektiv på effekt och säkerhet av NOAK jämfört med Waran. Två av observationsstudierna erhöles genom en smalare sökning, där sökordet CHA2DS2VASc inkluderades i sökningen och två av observationsstudierna erhöles vid en bredare sökning och användning av filterfunktionen för observationsstudier. En förklaring till att sökningarna gav olika artiklar kan vara att de två inkluderade studierna från den smalare sökningen är från augusti och september 2016 och således inte har hunnit bli klassificerade som observationsstudier och därför inte syns när man filtrerar för observationsstudie vid den bredare sökningen. En annan förklaring är att de har hamnat under en annan filterkategori i PubMed. Det finns fler observationsstudier men i dessa har man buntat ihop alla NOAK till en grupp eller inte gjort någon jämförelse med Waran.

#### Apixaban jämfört med Waran

I vår sökning fann vi ingen ny RCT på Apixaban men två observationsstudier. I den prospektiva studien (Staerk *et al*) noterades ingen signifikant skillnad i förekomsten av stroke/tromboembolism och ischemisk stroke mellan Apixaban och Waran. Inte heller Coleman *et al* kunde observera någon skillnad i ischemisk stroke i sin retrospektiva studie. I Cochrane

analysen (15) inkluderades två RCT studier med Apixaban: ARISTOTELE 2011 (18 201 patienter med dokumenterat FF och minst en extra riskfaktor för stroke) och ARISTOTELE-J 2011 (222 japanska patienter med dokumenterat icke-valvulärt FF och en eller flera riskfaktorer för stroke). I Cochrane analysen rapporterades att risken för stroke och systemisk embolism var signifikant lägre för Apixaban jämfört med Waran (Odds ratio: 0.78 (95 % KI: 0.65-0.93). Vad gäller effektmåttet ischemisk stroke noterade Cochrane ingen skillnad mellan Apixaban och Waran (Odds ratio: 0.90 (95 % KI: 0.73-1.12).

Vad gäller intrakraniella blödningar var risken, enligt Cochrane signifikant lägre med Apixaban behandling jämfört med Waran (Odds ratio: 0.42 (95 % KI: 0.30-0.58). De två observationsstudierna som ingår i denna litteraturstudie kom till samma slutsats: Staerk *et al* Hazard ratio (95% KI) 0.63 (0.42-0.93) och Coleman *et al* Hazard ratio (95% KI) 0.38(0.17-0.88).

#### Rivaroxaban jämfört med Waran

I vår studie framkommer det av Mao *et als* RCT-studie att risken för stroke och systemisk embolism var signifikant lägre med Rivaroxaban (HR 0.76 (95 % KI (0.64-0.91). I de två observationsstudierna Staerk *et al* och Coleman *et al* noterades i likhet med Cochrane inte någon signifikant skillnad i stroke effekt mellan Rivaroxaban och Waran.

I Cochrane analysen (15) inkluderades två RCT studier med Rivaroxaban: ROCKET AF 2011 (14 264 patienter med dokumenterat FF och CHADS2 poäng  $\geq 2$ ) och J-ROCKET AF 2012 (1280 japanska patienter,  $\geq 20$  år, med dokumenterat FF och en eller flera riskfaktorer för stroke). Enligt Cochrane var Rivaroxaban och Waran jämförbara när det gäller skydd mot ischemisk stroke och systemisk embolism (Odds ratio: 0.85 (95 % KI: 0.72-1.00).

Risken för större blödningar var enligt Cochrane och Mao *et al* jämförbar mellan Rivaroxaban och Waran. I Cochrane rapporten fann man att Rivaroxaban behandling medförde en signifikant lägre risk för intrakraniella blödningar jämfört med Waran (Odds ratio: 0.64 (95 % KI: 0.46-0.88) och denna slutsats kom också Coleman *et al* och Staerk *et al* till. I Mao *et als* studie var intrakraniella blödningar lika vanliga för Rivaroxaban som för Waran. Värt att notera är en signifikant ökad förekomst av GI-blödning vid Rivaroxaban behandling i Mao *et als* studie.

### Dabigatran jämfört med Waran

I denna litteraturstudie, visade endast Chan *et als* observationsstudie (27) på minskad incidens av ischemisk stroke jämfört med Waran. De övriga observationsstudierna (Staerk *et al* och Avgil Tsadok *et al*) visade på jämförbar effekt mellan Dabigatran och Waran.

I Cochrane analysen (14) inkluderades tre RCT studier med Dabigatran: NCT01136408 (174 japanska patienter med icke-valvulärt FF och minst en riskfaktor för stroke), PETRO 2007 (502 patienter från Danmark, Nederländerna, Sverige och USA  $\geq 18$  år, med FF, kranskärlssjukdom och en extra risk faktor för stroke. Dabigatran i doseringen 50, 150 och 300 mg två gånger dagligen kombinerades med inget aspirin, 81 mg aspirin och 325 mg aspirin varje dag) och RELY 2009 (18 113 patienter från 44 olika länder och ålder  $\geq 18$  år, med FF och en eller flera riskfaktorer för stroke). Cochrane rapporterade i sin analys om Dabigatran att dosen 150 mg två gånger per dag var något bättre än Waran vad gäller effekt (Odds ratio 0.86 (95 % KI: 0.75-0.99)). Mortaliteten var i Cochrane analysen jämförbar mellan Dabigatran och Waran medan den i Chan *et als* studie var lägre i Dabigatrangruppen

I våra observationsstudier var incidensen för intrakraniell blödning lägre för Dabigatran jämfört med Waran. Cochrane analysen skiljer mellan Dabigatran 110 mg som gav signifikant lägre risk för fatala och icke-fatala blödningar (Odds ratio 0.82 (95 % KI: 0.71-0.94)), medan Dabigatran i dosen 150 mg inte visade på någon signifikant skillnad jämfört med Waran vad gäller fatala och icke-fatala blödningar. I Cochrane analysen rapporterades att Dabigatran behandlingar hade avbrutits i förtid pga GI-blödningar, men Cochrane hade inte GI-blödningar som säkerhetsmått i sin analys utan ”negativa händelser, som ledde till avbrytande av behandling” vilka var signifikant förhöjda med Dabigatran behandling jämfört med Waran (Odds ratio: 2.12 (95 % KI: 1.77-2.56)). I Avgil-Tsadok *et als* studie (28) noterades en signifikant högre risk för GI-blödningar med Dabigatran behandling i gruppen äldre eller lika med 75 år.

### Edoxaban jämfört med Waran

I vår studie, som inkluderar en RCT, Giugliano *et al*, fanns det ingen signifikant skillnad mellan Edoxaban och Waran vad gäller incidensen för stroke och systemisk embolism.

I Cochrane analysen (15) inkluderades två RCT studier med Edoxaban: Edoxaban Asia 2010 (253 asiatiska patienter med icke-valvulärt FF) och Edoxaban US/Europe 2010 (1146 patienter mellan 18 och 65 år med dokumenterat icke-valvulärt FF och ett CHADS2 poäng på minst två).

Enligt Cochrane fanns det ingen signifikant skillnad mellan Edoxaban och Waran vad gäller risken för stroke och systemisk embolism. Kardiovaskulär död fanns inte med som effektmått i Cochrane rapporten.

Cochrane rapporterade ökad risk, dock inte signifikant, för större blödningar med Edoxaban (Odds ratio: 1.13 (95 % KI: 0.33-3.86), medan risken för större blödningar i Giugliano *et als* artikel var signifikant lägre för Edoxaban jämfört med Waran. Cochrane har inte tagit med GI-blödningar som säkerhetsmått. Enligt Giugliano *et al* var risken för GI-blödning signifikant högre i hög dos Edoxaban behandlade gruppen, medan låg dos Edoxaban patienter hade en signifikant lägre risk för GI-blödning jämfört med Waran.

#### Styrkor och svagheter

I denna litteraturstudie, som är en uppdatering sedan Cochranes analyser år 2013 och 2014, inkluderades sex studier som handlade om NOAKs effekt och säkerhet jämfört med Waran: En liten RCT av hög kvalitet med viss begränsning, en stor RCT av hög kvalitet med flera begränsningar och fyra observationsstudier av medelhög kvalitet. Styrkan med att inkludera observationsstudier i litteraturstudien är att där ingår patienter från verkliga förhållanden vilket innebär att patienterna i dessa studier kan ha ökad risk för blödning, leversjukdom, njursvikt och annan komorbiditet. I observationsstudierna ingår även patienter som har högre ålder än patienterna som ligger till grund för läkemedelsföretagens randomiserade kontrollerade studier. Svagheten är att slutsatserna i observationsstudierna kan vara mindre säkra än i en välgjord RCT eftersom det är svårare att få jämförbara patientgrupper.

Eftersom denna litteraturstudie är baserad på artiklar som har sökts fram i PubMed finns det risk för publikationsbias och selektionsbias. Det finns således en risk att relevanta studier inte har kommit med vid sökningen. Sökningen har dock utformats med hjälp av en bibliotekarie för att minimera risken för fel i databassökningsprocessen.

Vi bestämde initialt att exkludera subgruppsanalyser från de stora läkemedelsstudierna för att inte ge de äldre studierna (ROCKET, ARISTOTELE och RE-LY) för mycket vikt, eftersom de patienterna redan är analyserade i de stora metaanalyserna som Cochrane har gjort.

Endast två RCT studier har tillkommit på området sedan Cochreanalyserna gjordes, studien av Mao *et al* var av hög kvalitet med vissa begränsningar främst i form av att antalet patienter som ingick i studien var relativt få (n=353). Den andra RCT:n av Giugliano *et al*, som ingår i



vår studie, var stor med många patienter men den hade ett stort bortfall och var läkemedelsföretagsfinansierad.

I de observationsstudier som tagits med i denna litteraturstudie finns risk för ”confounding factors” därför att grupperna inte är lika. Man har försökt kontrollera för confounding genom statistisk bearbetning av data.

### Implikationer

Det finns få företagsoberoende RCT:er på NOAK:s effekt och säkerhet och NOAK är kontraindicerade vid allvarlig njursvikt (eGFR < 25-30 ml/min) (29) eftersom njursviktpatienter inte ingick i de stora läkemedelsstudierna (30).

Flera registerbaserade observationsstudier har börjat komma efter NOAK:s godkännande från olika länders läkemedelsverk, och dessa studier återspeglar läkemedelsanvändningen i verkligheten. I vår studie ingick tre prospektiva och en retrospektiv observationsstudie.

Med tanke på att olika typer av NOAK och Waran har olika farmakologiska egenskaper samt att patienterna är heterogena med olika genetik och komorbiditet, behövs det göras fler medelstora studier, helst RCT:er, som jämför olika NOAK. Det är viktigt med flera medelstora studier som är obundna till läkemedelsföretag eftersom intressekonfliktsproblemet då minimeras. Genom mer forskning och jämförande studier – både RCT och observationsstudier av god kvalitet – kan man förhoppningsvis i framtiden skraddarsy den orala antikoagulantia behandlingen för FF patienter utifrån patientens karaktäristika, komorbiditet och genetik. Detta för att uppnå så hög effekt och säkerhet som möjligt utifrån ett individpatientperspektiv.

### Slutsats

Denna litteraturstudie, över profylax för tromboembolisk sjukdom vid icke-valvulärt FF, där det ingår både RCT och Observationsstudier har visat att NOAK har effekt jämförbar med Waran samt en något bättre säkerhetsprofil än Waran (Evidensgrad 2). Det finns dock en påvisad nackdel med NOAK, vilket är en ökad risk för gastrointestinala blödningar.

Sammanfattningsvis visar denna studie att NOAK i kliniska situationer är att föredra framför Waran och framför allt i de fall då Warandoseringen är svårinställd och då INR ofta ligger utanför det terapeutiska intervallet. Waran är dock fortfarande det enda alternativet vid allvarlig

njursvikt. I och med den ökade användningen av NOAK och fler rapporter om att NOAK har bra effekt och säkerhet har även Läkemedelskommittéerna, i sina rekommendationer, lyft fram NOAK som första hands val vid nyinsättning av per oral antikoagulantia vid icke-valvulärt förmaksflimmer.

Eftersom NOAK är relativt nya läkemedel är det dock viktigt att det görs fler medelstora studier, på NOAK, som inte är finansierade av läkemedelsföretag. Även långsiktiga studier som sträcker sig över flera år är viktiga.

## Jäv

Sarah Bergman och Elisabeth Wolpert har ingen kommersiell eller annan bindning till företag som tillverkar och marknadsför Edoxaban, Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran och Waran, som är de läkemedel som ligger till grund för denna litteraturstudie.

## Referenslista

1. Vallakati A, Lewis WR. Underuse of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Postgrad Med.* 2016;128(2):191–200.
2. da Silva RMFL. Novel oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2014;12(1):3–8.
3. Services S beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); SA for HTA and A of S. Förmaksflimmer – förekomst och risk för stroke [Internet]. 2013 [citerad 24 oktober 2016]. Tillgänglig vid: <http://www.sbu.se/sv/publikationer/vit-rapport/formaksflimmer---forekomst-och-risk-for-stroke/>
4. Friberg L, docent, professor, Hjärtkliniken ÖB, D, Sjukhus E, m.fl. <http://www.lakartidningen.se/Klinik-och-vetenskap/Rapport/2015/09/Antikoagulantia-till-fler-kan-forebygga-manga-strokefall/> [Internet]. [citerad 05 november 2016]. Tillgänglig vid: <http://www.lakartidningen.se/Klinik-och-vetenskap/Rapport/2015/09/Antikoagulantia-till-fler-kan-forebygga-manga-strokefall/>

5. Lip GYH. Stroke and bleeding risk assessment in atrial fibrillation: when, how, and why? *Eur Heart J.* april 2013;34(14):1041–9.
6. Wadelius M, Chen LY, Lindh JD, Eriksson N, Ghori MJR, Bumpstead S, m.fl. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting. *Blood.* 22 januari 2009;113(4):784–92.
7. Gutierrez C, Blanchard DG. Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation. *Am Fam Physician.* 15 september 2016;94(6):442–52.
8. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J.* 01 juni 2012;33(12):1500–10.
9. Leo M, Betts T. Have a high index of suspicion for atrial fibrillation. *The Practitioner.* oktober 2014;258(1775):15–20, 2.
10. Lip GYH, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA.* 19 maj 2015;313(19):1950–62.
11. Saliba W. Incidental atrial fibrillation and its management. *Postgrad Med.* mars 2011;123(2):27–35.
12. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård [Internet]. [citerad 21 oktober 2016]. Tillgänglig vid: <http://www.socialstyrelsen.se/nationellariklinjerhartsjukvard>
13. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, m.fl. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 15 mars 2014;383(9921):955–62.
14. Salazar CA, del Aguila D, Cordova EG. Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. I: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [citerad 12 november 2016]. Tillgänglig vid: <http://onlinelibrary.wiley.com.sll.idm.oclc.org/doi/10.1002/14651858.CD009893.pub2/abstract>
15. Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. I: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [citerad 12 november 2016]. Tillgänglig vid: <http://onlinelibrary.wiley.com.sll.idm.oclc.org/doi/10.1002/14651858.CD008980.pub2/abstract>
16. Blann AD, Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GYH. Net clinical benefit of edoxaban versus no treatment in a "real world" atrial fibrillation population: A modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Int J Cardiol.* 15 december 2015;201:693–8.
17. Chan P-H, Huang D, Lau C-P, Chan EW, Wong ICK, Lip GYH, m.fl. Net Clinical Benefit of Dabigatran Over Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation Stratified by

CHA2DS2-VASc and Time in Therapeutic Range. *Can J Cardiol.* oktober 2016;32(10):1247.e15-1247.e21.

18. Ha ACT, Singh N, Cox JL, Mancini GBJ, Dorian P, Fournier C, m.fl. Oral Anticoagulation for Stroke Prevention in Canadian Practice: Stroke Prevention and Rhythm Interventions in Atrial Fibrillation (SPRINT-AF) Registry(.). *Can J Cardiol.* februari 2016;32(2):204–10.
19. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, m.fl. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 07 april 2016;37(14):1145–53.
20. Kodani E, Atarashi H, Inoue H, Okumura K, Yamashita T, Origasa H, m.fl. Beneficial Effect of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation - Results of the J-RHYTHM Registry 2. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2016;80(4):843–51.
21. Maura G, Blotière P-O, Bouillon K, Billionnet C, Ricordeau P, Alla F, m.fl. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation.* 29 september 2015;132(13):1252–60.
22. Chan P-H, Huang D, Hai JJ, Li W-H, Yin L-X, Chan EW, m.fl. Stroke prevention using dabigatran in elderly Chinese patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc.* februari 2016;13(2):366–73.
23. Mao L, Li C, Li T, Yuan K. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in Chinese patients with atrial fibrillation. *Vascular.* augusti 2014;22(4):252–8.
24. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, m.fl. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 28 november 2013;369(22):2093–104.
25. Staerk L, Fosbøl EL, Lip GYH, Lamberts M, Bonde AN, Torp-Pedersen C, m.fl. 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.* 14 oktober 2016;
26. Coleman CI, Antz M, Bowrin K, Evers T, Simard EP, Bonnemeier H, m.fl. Real-world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. *Curr Med Res Opin.* 20 september 2016;1–7.
27. Chan Y-H, Yen K-C, See L-C, Chang S-H, Wu L-S, Lee H-F, m.fl. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks of Dabigatran in Asians With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke.* februari 2016;47(2):441–9.
28. Avgil-Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Behloul H, m.fl. Dabigatran use in elderly patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* januari 2016;115(1):152–60.

29. NOAK in på Kloka Listan - Janusinfo [Internet]. [citerad 18 mars 2017]. Tillgänglig vid: <http://www.janusinfo.se/Nyheter/Nyhetslista/2015/NOAK-in-pa-Kloka-Listan/>
30. Information från Läkemedelsverket nr 1 2017 - Information\_fran\_Lakemedelsverket\_nr\_1\_2017.pdf [Internet]. [citerad 18 mars 2017]. Tillgänglig vid: [https://lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/publikationer/information-fran-lakemedelsverket/2017/Information\\_fran\\_Lakemedelsverket\\_nr\\_1\\_2017.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/publikationer/information-fran-lakemedelsverket/2017/Information_fran_Lakemedelsverket_nr_1_2017.pdf)
31. Hijazi Z, Dr M, docent, överläkare, verksamhetschef, kardiologkliniken U båda, m.fl. <http://lakartidningen.se/Klinik-och-vetenskap/Klinik-oversikt/2015/09/Stora-studier-av-NOAK-visar-pa-gott-och-sakert-strokeskydd/> [Internet]. [citerad 17 februari 2017]. Tillgänglig vid: <http://lakartidningen.se/Klinik-och-vetenskap/Klinik-oversikt/2015/09/Stora-studier-av-NOAK-visar-pa-gott-och-sakert-strokeskydd/>

## Bilaga 1

Tabell 1: CHA2DS2VASC – skattar strokerisk och HAS-BLED skattar blödningsrisk

<b>C</b>	Hjärtsvikt/dysfunktion i vänster kammare	1		<b>H</b>	Okontrollerad hypertoni	1
<b>H</b>	Hypertoni	1		<b>A</b>	Njur- eller leversvikt	1 eller 2
<b>A2</b>	Ålder $\geq$ 75 år	2		<b>S</b>	Stroke	1
<b>D</b>	Diabetes mellitus	1		<b>B</b>	Blödningstendens eller predisposition	1
<b>S2</b>	Stroke/TIA	2		<b>L</b>	Labilt INR	1
<b>V</b>	Kärlsjukdom ( tex tidigare hjärtinfarkt, aorta plack)	1		<b>E</b>	Äldre än 65 år	1
<b>A</b>	Ålder 65 – 74 år	1		<b>D</b>	Läkemedel (aspirin eller NSAID) och/eller alkohol	1 eller 2
<b>Sc</b>	Kön (kvinnligt)	1	<b>MAX 9 poäng</b>			<b>MAX 9 poäng</b>

Tabell 2: Poängsystemet SAMeTT2R2 för val mellan NOAK och Waran.

Definition	Poäng
Kön (kvinna)	1

Ålder (> 60 år)	1
Medicinsk historia (två av följande: hypertension, diabetes, koronarkärlssjukdom eller hjärtinfarkt, perifer arteriell sjukdom, hjärtsvikt, tidigare stroke, lungsjukdom, hepatisk eller renal sjukdom)	1
Behandling (läkemedelsinteraktioner, tex amiodarone för rytmkontroll)	1
Tobaksbruk (inom 2 år)	2
Etnicitet (ej vit)	2
<b>Maximal poäng</b>	<b>8</b>

Tabell 3: Sökningsresultat och sökord vid sökning i PubMed. Antal titlar, abstrakt och artiklar som har lästs.

Sökord	Antal träffar	Lästa titlar	Lästa abstrakt	Lästa artiklar	Artiklar för relevansbedömning
(("N(4)-oleylcytosine arabinoside"[Supplementary Concept] OR "N(4)-oleylcytosine arabinoside"[All Fields] OR "noac"[All Fields]) OR ("dabigatran"[MeSH Terms] OR "dabigatran"[All Fields]) OR ("dabigatran"[MeSH Terms] OR "dabigatran"[All Fields] OR "pradaxa"[All Fields]) OR ("rivaroxaban"[MeSH Terms] OR "rivaroxaban"[All Fields]) OR ("rivaroxaban"[MeSH Terms] OR "rivaroxaban"[All Fields] OR "xarelto"[All Fields]) OR ("apixaban"[Supplementary Concept] OR "apixaban"[All Fields]) OR eliquis[All Fields] OR ("edoxaban"[Supplementary Concept] OR "edoxaban"[All Fields]) OR lixiana[All Fields] OR (non-vitamin[All Fields] AND k[All Fields] AND antagonist[All Fields]) OR ("anticoagulants"[Pharmacological Action] OR "anticoagulants"[MeSH Terms] OR "anticoagulants"[All Fields])) AND ("atrial fibrillation"[MeSH Terms] OR "atrial"[All Fields])	125	125	56	3	2

AND "fibrillation"[All Fields]) OR "atrial fibrillation"[All Fields]) AND ("warfarin"[MeSH Terms] OR "warfarin"[All Fields])) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND (English[lang] OR Swedish[lang])) <b>Startdatum 2013-05-01</b>					
((("N(4)-oleylcytosine arabinoside"[Supplementary Concept] OR "N(4)-oleylcytosine arabinoside"[All Fields] OR "noac"[All Fields]) OR ("dabigatran"[MeSH Terms] OR "dabigatran"[All Fields]) OR ("dabigatran"[MeSH Terms] OR "dabigatran"[All Fields] OR "pradaxa"[All Fields]) OR ("rivaroxaban"[MeSH Terms] OR "rivaroxaban"[All Fields]) OR ("rivaroxaban"[MeSH Terms] OR "rivaroxaban"[All Fields] OR "xarelto"[All Fields]) OR ("apixaban"[Supplementary Concept] OR "apixaban"[All Fields]) OR eliquis[All Fields] OR ("edoxaban"[Supplementary Concept] OR "edoxaban"[All Fields]) OR lixiana[All Fields] OR (non-vitamin[All Fields] AND k[All Fields] AND antagonist[All Fields]) OR ("anticoagulants"[Pharmacological Action] OR "anticoagulants"[MeSH Terms] OR "anticoagulants"[All Fields])) AND (("atrial fibrillation"[MeSH Terms] OR "atrial fibrillation"[All Fields]) OR "atrial fibrillation"[All Fields]) AND ("warfarin"[MeSH Terms] OR "warfarin"[All Fields])) AND (Observational Study[ptyp] AND (English[lang] OR Swedish[lang]))  <b>Den tidigaste observationsstudien som finns i PubMed är från December 2013</b>	70	70	21	6	2
((("N(4)-oleylcytosine arabinoside"[Supplementary Concept] OR "N(4)-oleylcytosine arabinoside"[All Fields] OR "noac"[All Fields]) OR ("dabigatran"[MeSH Terms] OR "dabigatran"[All Fields]) OR ("dabigatran"[MeSH Terms] OR "dabigatran"[All Fields] OR "pradaxa"[All Fields]) OR ("rivaroxaban"[MeSH Terms] OR "rivaroxaban"[All Fields]) OR ("rivaroxaban"[MeSH Terms] OR "rivaroxaban"[All Fields] OR "xarelto"[All Fields]) OR ("apixaban"[Supplementary Concept] OR "apixaban"[All Fields]) OR eliquis[All Fields] OR ("edoxaban"[Supplementary Concept] OR "edoxaban"[All Fields]) OR lixiana[All Fields] OR (non-vitamin[All Fields] AND k[All Fields] AND antagonist[All Fields]) OR	134	134	35	4	2

("anticoagulants"[Pharmacological Action] OR "anticoagulants"[MeSH Terms] OR "anticoagulants"[All Fields]) AND (cha2ds2- vasc[All Fields] AND ("atrial fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "atrial fibrillation"[All Fields]) AND ("warfarin"[MeSH Terms] OR "warfarin"[All Fields])) AND (English[lang] OR Swedish[lang]) <i>Startdatum 2013-05-01</i>					
--	--	--	--	--	--

## Bilaga 2: Beskrivning av inkluderade studier

### Randomiserade kontrollerade studier

Mao, Lizeng et al: Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in Chinese patients with atrial fibrillation (23):

Hög kvalitet på studien, men med vissa begränsningar, bland annat liten studie. Risken för systematiska fel bedömdes som låg – se tabell 2 i bilaga 3.

**Deltagare:** Kinesiska män (61,8 %) och kvinnor med FF och medelålder på 75 år, som hade minst en riskfaktor för stroke.

**Metod och utfallsmått:** 353 patienter randomiserades till två grupper: Rivaroxaban gruppen (177 individer) och Waran gruppen (176 individer). Inga signifikanta skillnader fanns avseende kliniska patientkaraktäristika mellan grupperna. Studietiden var juli 2009 till december 2010. Effektmått: Stroke, systemisk embolism, vaskulär död, icke-CNS embolism, hjärtinfarkt, ischemisk och hemorragisk stroke. Säkerhetsmått var: större eller kliniskt relevanta icke-större blödningar.

**Resultat:** Studien visade att oral administration av rivaroxaban var mer effektiv än Waran vad gäller att förebygga stroke och systemisk embolism. Ingen signifikant skillnad observerades mellan större och kliniskt relevanta mindre blödningar mellan de två studiegrupperna, dock var incidensen av GI-blödningar signifikant högre i Rivaroxaban gruppen.

**Styrkor:** Ingen intressekonflikts bias, eftersom studien inte var finansierad av privata intressen. Ingen tidigare RCT fanns på kinesiska pat som fått rivaroxaban. Väl genomförd randomisering.

**Svagheter:** 353 patienter som ingick i studien gör studien till ganska liten och utfallet stroke är sällsynt så det blir få händelser i de respektive grupperna som man beräknar statistiken på. Detta



ökar risken för slumpmässiga fel. Det finns vissa tveksamheter över bortfallet eftersom bortfallet som redovisas i studien är noll.

Giugliano, Robert P. et al: Edoxaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation (24):

En RCT av hög kvalitet med flera begränsningar, bla var bortfallet stort och den statistiska analysen inte lika väl redovisad.

**Deltagare:** 21.105 patienter från 46 länder med FF och måttlig till hög risk. Median uppföljningstiden var 2.8 år.

**Metod och utfallsmått:** 21.105 patienter randomiserades till tre grupper: En grupp som fick reducerad dos av Edoxaban (5330 individer), en grupp med hög dos av Edoxaban och en grupp som fick Waranbehandling. Bortfallet var 2421 i Warangruppen, 2621 i högdos edoxabangruppen och 2673 i lågdos edoxabangruppen. Inga signifikanta skillnader fanns avseende kliniska patientkaraktäristika mellan grupperna. Behandlingsexponeringstiden var 907 dagar och median uppföljningstiden var 1022 dagar. Primära effektmått: Stroke och systemisk embolism. Sekundära effektmått: Stroke, systemiska embolihändelser eller död pga kardiovaskulära orsaker; hjärtinfarkt samt mortalitet. Andra effektmått: hemorragisk stroke död eller stroke med svår sequele, hjärtinfarkt. Säkerhetsmått var: större blödningar (fatala, blödning i ett kritiskt organ, overt blödning med stor blodförlust, intrakraniell blödning, gastrointestinal blödning, blödning på andra lokalisationer), livshotande blödningar, kliniskt relevanta icke-större blödningar, mindre blödningar.

**Resultat:** Studien visade att stroke och systemisk embolism inträffade till största delen i låg dos edoxaban gruppen (1.61 % per patientår), därefter i Warangruppen (1.5 % per patientår) och endast 1.18 % per patientår i högdos edoxabangruppen. Större blödningar inträffade som mest i Warangruppen, därefter i högdos edoxabangruppen och lägst antal större blödningar i lågdosedoxabangruppen. Sammanfattningsvis var båda doserna av edoxaban jämförbara med Waranbehandling avseende effekt. Antalet blödningar liksom död i kardiovaskulära orsaker var signifikant lägre i edoxabanbehandlade grupper jämfört med Warangruppen. Risken för GI-blödning var signifikant högre vid högdos Edoxaban jämfört med Waran. Låg dos Edoxaban hade signifikant lägre frekvens GI-blödning jämfört med Waran.

**Styrkor:** Stort antal patienter i studien. Lång uppföljningstid. Waranbehandlade patienter låg till stor del inom det terapeutiska interвалlet.

**Svagheter:** Stort bortfall av patienter under studietiden och framför allt i de två edoxabangrupperna. Intressekonflikt i form av finansiering av studien från läkemedelsföretag som författarna samarbetade med.

### Observationsstudier

Staerk Laila 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 (25):

En prospektiv observationsstudie där grupperna inte var lika och inte randomiserade.

**Deltagare:** Den studerade populationen bestod av 43.299 danska patienter som var naiva för oral antikoagulantia behandling. Patienterna var mellan 30 och 100 år.

**Metod och utfallsmått:** Studiedesignen var en observationsstudie som baserades på danska nationella patientregister. Studieperioden var från den 22 augusti 2011 till den 31 december 2015. Patienterna kategoriserades i 4 grupper: Waran (n=18.094, 41.8 %), Dabigatran (n=12,613, 29.1 %), Rivaroxaban (n=5693, 13.2 %) och Apixaban (n=6899, 15.9 %) Median uppföljningstiden var för: Waran 252 dagar, Dabigatran 386 dagar, Rivaroxaban 208 dagar och Apixaban 204 dagar. De fyra behandlingsgrupperna skilde sig med avseende på ålder, CHA2DS2VASc och HAS-BLED poäng. Primära effektmått: Stroke och systemisk embolism och ischemisk stroke. Säkerhetsmått: intrakraniell blödning. Antalet händelser och justerade hazard ratios räknades ut med hjälp av Coxregression, så att risken för confounding faktorer skulle minska.

**Resultat:** Studien visade att stroke/tromboembolism och ischemisk stroke förekom i ungefär lika stor utsträckning för de olika behandlingsgrupperna. Förekomsten av intrakraniella blödningar var dock signifikant mindre för dabigatran, rivaroxaban och apixaban jämfört med Waran.

**Styrkor:** Stort antal patienter i studien. Litet etiskt intrång med registerbaserade studier och viktiga fynd i studien.

**Svagheter:** Observationsstudie designen. Ej blindad studie. Ej lika studiegrupper. Ingen uppgift om bortfall. Risk för residual confounding faktorer, tex INR, njurfunktion, hemoglobinnivåer och kroppsvikt. Olika uppföljningstider för olika behandlingsgrupper. Risk för att

rapporteringen av blödningar var ojämlig mellan behandlingsgrupperna. Intressekonflikt i form av finansiering av studien från läkemedelsföretag. Rapportkvaliteten på studien var inte så bra.

Coleman C. I. et al: Real-world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study (26):

En retrospektiv observationsstudie av medelhög kvalitet där grupperna inte var lika och inte randomiserade.

**Deltagare:** Den studerade populationen bestod av 38.831 icke-valvulära FF patienter, som var naiva för oral antikoagulantia behandling.

**Metod och utfallsmått:** Studiedesignen var en retrospektiv registerstudie, som baserades på amerikanska patienter. Studieperioden var från januari 2012 till oktober 2014. Patienterna kategoriserades i 4 grupper: Rivaroxaban (n=11.411) som matchades med Waran (n=11.411), och Apixaban (n=4083) som matchades med en Warangrupp (n=4083) Varje Rivaroxaban patient var egenskapsmatchad till en Waranpatient och på samma sätt var apixaban behandlade patienter egenskapsmatchade 1:1 till liknande Waranpatienter. Därefter räknades standardavvikelser ut och när det var < 10 % skillnad mellan kohorterna ansågs de balanserade. Det finns ingen uppgift om bortfall. Effektmått: Ischemisk stroke. Säkerhetsmått: Intrakraniell blödning. Dessutom kombinerades effekt och säkerhets måtten i ett sammanvägt mått.

**Resultat:** Studien visade att incidensen av ischemisk stroke var lägre för Rivaroxaban jämfört med Waran, men det var ingen signifikant skillnad. Incidensen för apixaban var mycket lite större jämfört med Waran, men skillnaden var inte signifikant (HR apixaban vs Waran (95 % KI) 1.13 (0.49-2.63). Förekomsten av intrakraniella blödningar var signifikant mindre för rivaroxaban och apixaban jämfört med Waran.

**Styrkor:** Stort antal patienter i studien. Lång uppföljningstid. Litet etiskt intrång med registerbaserade studier och viktiga fynd i studien.

**Svagheter:** Ej blindad studie. Ingen uppgift om bortfall. Möjlighet att det kvarstod residuala confounding faktorer trots matchningen av patienterna. Apixaban gruppen var mycket mindre än Rivaroxaban gruppen vilket kan ha medfört underskattad statistisk styrka i utfallsanalyserna. Intressekonflikt i form av finansiering av studien från läkemedelsföretag.

Chan, Yi-Hsin et al: Cardiovascular, bleeding, and mortality risks of dabigatran in Asians with nonvalvular atrial fibrillation (27):

En prospektiv observationsstudie av medelhög kvalitet där grupperna inte var lika och inte randomiserade.

**Deltagare:** Den studerade populationen bestod av kinesiska, icke-valvulära FF patienter, där 9940 individer var behandlade med Dabigatran och 9913 individer med Waran.

**Metod och utfallsmått:** Studiedesignen var en registerstudie. Studieperioden var från 1:a juni 2012 till 31 december 2013. Patienterna kategoriserades i tre grupper: Waran (n=9913), enbart Dabigatran behandling (n=4402) och en grupp där Waran hade bytts till Dabigatran (n=5538) Dabigatran patienterna var egenskapsmatchade till Waranpatienterna så att det inte fanns någon skillnad mellan grupperna. Det finns ingen uppgift om bortfall. Effektmått: Ischemisk stroke och akut hjärtinfarkt. Säkerhetsmått: Intrakraniell blödning, större gastrointestinal blödning, alla sjukhusinläggningar pga större blödning och mortalitet -alla orsaker.

**Resultat:** Dabigatran var associerad med en minskad risk för ischemisk stroke, intrakraniell blödning, alla sjukhusinläggningar pga större blödning och mortalitet i alla dödsorsaker jämfört med Waran.

**Styrkor:** Stort antal patienter i studien. Litet etiskt intrång med registerbaserade studier och viktiga fynd i studien. Studien finansierades av staten och ett lokalt sjukhus i Taiwan, så det fanns ingen intressekonflikt i form av läkemedelsföretagsfinansiering.

**Svagheter:** Ej blindad studie. Ingen uppgift om bortfall. Författarna hade ingen tillgång till INR-värden så man kunde inte beräkna "Time-in Therapeutic range" (TTR) för Waran. Möjlighet att det kvarstod residuala confounding faktorer trots matchningen av patienterna.

Avgil-Tsadok M. et al: Dabigatran use in elderly patients with atrial fibrillation (28):

En prospektiv observationsstudie av medelhög kvalitet där grupperna inte var lika och inte randomiserade.

**Deltagare:** Den studerade populationen bestod av kanadensiska, icke-valvulära FF patienter. Kohorten bestod av 63.110 individer där 15.918 patienter behandlades med Dabigatran och 47192 individer med Waran. 32,7 % var yngre än 75 år och 67,3 % var äldre än 75 år. Medel populationsåldern var 78,3 år och standardavvikelsen var 9,3 år.

**Metod och utfallsmått:** Studiedesignen var en registerstudie. Studieperioden var från 1 januari 1999 till 31 mars 2013. Medianuppföljningstiden var 1,3 år. Patienterna kategoriserades i sex grupper, som bestod av dels en kohort på patienter som var yngre än 75 år och dels en kohort som var äldre eller lika med 75 år. De yngre än 75 år (n= 20.632) delades in i tre grupper: Waran (n=14.262), Dabigatran låg dos, dvs 110 mg (n=1.277) och Dabigatran hög dos, dvs 150 mg (n=5093). De äldre än 75 år (n= 42.478) delades in i tre grupper: Waran (n=32.930), Dabigatran låg dos, dvs 110 mg (n=7.649) och Dabigatran hög dos, dvs 150 mg (n=1.899). Dabigatran patienterna var egenskapsmatchade med ”propensity score” till Waranpatienterna så att det inte fanns någon skillnad mellan grupperna och detta användes sedan i den statistiska Cox analysen. Det finns ingen uppgift om bortfall. Effektmått: Stroke/TIA. Säkerhetsmått: Blödning, intrakraniell blödning och gastrointestinal blödning.

**Resultat:** Studien visade att risken för stroke/TIA inte skilde sig signifikant mellan Dabigatran behandlade jämfört med Waranbehandlade för samtliga grupper. Patienter som behandlades med Dabigatran drabbades av färre intrakraniella blödningar, framför allt de yngre patienterna som hade en högre dos och de äldre patienterna som hade en lägre dos Dabigatran, jämfört med Waran. Äldre patienter som behandlades med Dabigatran fick i större utsträckning gastrointestinal blödning jämfört med Waran. Yngre patienter än 75 år hade signifikant lägre sammanlagt blödning jämfört med Waran.

**Styrkor:** Stort antal patienter i studien. Litet etiskt intrång med registerbaserade studier och viktiga fynd i studien. Studien finansierades av Kanadensiska staten och det fanns ingen intressekonflikt hos författarna.

**Svagheter:** Ej blindad studie. Författarna hade ingen tillgång till INR-värden så man kunde inte beräkna ”Time-in Therapeutic range” (TTR) för Waran. Vilken typ av FF patienterna hade togs heller ej hänsyn till. BMI uppgifter, kreatinin nivåer och allvarlighetsgrad av blödningarna fanns det ingen information om. Möjlighet finns att det kvarstod residuala confounding faktorer trots matchningen av patienterna.

### Bilaga 3: Farmakologiska skillnader mellan NOAK och Waran

Tabell 1: Farmakologiska egenskaper för de 4 NOAK som är godkända i Sverige och Waran (31)

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Waran
Mekanism	Direkt trombinhämmare	Direkt faktor-Xa hämmare	Direkt faktor-Xa hämmare	Direkt faktor-Xa hämmare	Hämmar syntes av faktor 2, 7, 9 och 10
Dosering	Tvådos	Endos	Tvådos	Endos	Doseras baserat på INR
Maxkoncentration i plasma	2 timmar efter intag	2-4 timmar efter intag	1-4 timmar efter intag	1-2 timmar efter intag	Effekt 36-72 timmar. Maxeffekt 5-7 dagar
Biotillgänglighet i procent	3-7 %	66- 80 %	50 %	62 %	Mer än 95 %
Halveringstid i timmar (förlängs vid nedsatt njurfunktion)	12-17	5-13	12	9-11	20-60
Njurclearance (%)	80	35	27	50	0-1
Interaktioner	P-glykoprotein	CYP3A4, P-glykoprotein	P-glykoprotein, CYP3A4	P-glykoprotein, CYP3A4	Flera kost och läkemedelsinteraktioner, framför allt via CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4 eller K-vitaminrik föda

Tabell 2: Sammanvägning av risk för bias (per utfallsmått) enligt SBU:s kvalitetsgranskning för RCT

Studie	Mao <i>et al</i> (2014)	Giugliano <i>et al</i> (2013)
Selektionsbias	Låg	Låg
Behandlingsbias	Låg	Medelhög
Bedömningsbias	Låg	Låg
Bortfallsbias	Låg	Medelhög
Rapporteringsbias	Låg	Låg
Intressekonfliktsbias	Låg	Medelhög
<b>Sammanfattande bedömning av systematiska fel (bias)</b>	<b>Låg</b>	<b>Låg - Medelhög</b>

Bilaga 4: Mallar för relevans och kvalitetsgranskning - ur SBU:s  
Metodbok

Bilaga 1. Mall för bedömning av relevans

REVIDERAD 2014

Författare: \_\_\_\_\_ År: \_\_\_\_\_ Artikelnummer: \_\_\_\_\_

	Ja	Nej	Okänt	Ej tillämpligt
<b>1. Studiepopulation</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a) Är den population som deltagarna lags från tydligt beskriven och relevant?				
b) Är sättet att rekrytera deltagare acceptabelt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Är studiens inklusionskriterier adekvata?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Är studiens exklusionskriterier adekvata? 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>2. Undersökt intervention</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a) Är den undersökta interventionen relevant? 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Är den undersökta interventionen administrerad/utförd på ett korrekt sätt? 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Är den undersökta interventionen administrerad/utförd på ett reproducerbart sätt? 4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>3. Jämförelseintervention</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a) Är jämförelseinterventionen relevant? 5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Kan man utvärdera att val av jämförelseintervention, där eller administrerats/utförande medfört ett systematiskt fel till förmån för endera interventionen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>4. Effektmått</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a) Har undersökta effektmått klinisk relevans? 6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>5. Studielängd*</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a) Är studiens längd adekvat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Är uppföljningstiden adekvat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Total bedömning av studieresultat</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Relevant <input type="checkbox"/>	Inre relevant <input type="checkbox"/>			

MALL FÖR BEDÖMNING AV RELEVANS

11

Kommentarer till mallen för bedömning av relevans

**Studiepopulation**

1. Väder av exklusionskriterier påverkar ofta studiens generaliserbarhet och kan påverka utfallet. Ofta exkluderas patienter felaktigt på grund av bland annat samtycklighet, ålder, samtidig inlag av vanliga mediciner eller kvinnligt kön. Många andra skal till varför patienter utesluts har rapporterats. Kompjuter hållaren av de exklusionskriterier som anges i randomiserade studier som publicerats i välrenommerade tidskrifter har rapporterats vara välgrundade.

**Undersökt intervention**

2. Exempel på interventioner med bristande relevans kan vara till exempel här beredningssätten inne är godkänd i Sverige.

3. För läkemedelsstudier finns risker för felaktig dos, administrationsstätt, beredningsform, administrationspunkt. För metoder som kirurgi och psykoterapi kan liknande resonemang användas (val av teknik, tidpunkt etc).

4. Uppmärksamma behandlare samma resultat, eller heter resultat på behandlarnas skicklighet (snarare än själva behandlingen)? Detta kan vara speciellt relevant för psykoterapi, kirurgi och andra manuella tekniker.

**Jämförelseintervention**

5. Läkemedelsstudier: Har man använt placebo även om det finns aktiva kontroller att tillgå vid studiens utförande? Är jämförelseinterventionen representativ? Det är till exempel vanligt med studier där man använder kontrollläkemedel som visat sig vara sämre än genomsnittet eller inne ens är tillgängliga i Sverige. Se även punkt 2 ovan.

**Studielängd**

6. Har studien avbrutits i förtid? Varför?

12

UTVÄRDERING AV METODER I HÄLSO- OCH SJUKVÅRDEN – EN HANDBOK

## Bilaga 2. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier

REVIDERAD 2014

Granskningen av en studie gäller i första hand studiekvalitet, det vill säga risk för systematiska fel och risk för intressekonflikter (A). I den sammanvägda bedömningen av alla inkluderade studier enligt GRADE inkluderar man också studiernas överensstämmelse (B), övertvåhet (C), precision (D), publikationsbias (E), efterkontroll (F), dos-responssamband (G) och sannolikhet att effekten är underskattad (H).

Författare: \_\_\_\_\_ År: \_\_\_\_\_ Artikelnummer: \_\_\_\_\_

Alternativt "oklart" används när uppgiften inte går att få fram från texten. Alternativt "ej tillämpligt" väljs när frågan inte är relevant. Specificera i kommentarsfältet.

A. Granskning av studiens begränsningar – eventuella systematiska fel (bias)		Ja	Nej	Oklart	Ej tillämpligt
<b>A1. Selektionsbias</b>					
a)	Användes en lämplig randomiseringsmetod?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)	Om studien har använt någon form av begränsning i randomiseringsprocessen (t ex block, strata, minimering), är skälen till detta adekvata?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)	Var grupperna sammansträ på ett tillräckligt likartat sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)	Om man har korrigerat för oönsket i baslinjevariabler, har det skett på ett adekvat sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer: _____					
Bedömning av risk för selektionsbias:		Låg	<input type="checkbox"/>	Medelhög	<input type="checkbox"/>
<b>A2. Behandlingsbias</b>					
a)	Var studiebegreppet blindat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)	Var behandlare/provare blindade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)	Var följsamhet i grupperna acceptabel enligt tillförlig dokumentation?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)	Har deltagarna i övrigt behandlats/öppnats på samma sätt bortsett från interventionen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer: _____					
Bedömning av risk för behandlingsbias:		Låg	<input type="checkbox"/>	Medelhög	<input type="checkbox"/>
Bedömning av risk för utfallsbias:		Låg	<input type="checkbox"/>	Medelhög	<input type="checkbox"/>

A. fortsättning		Ja	Nej	Oklart	Ej tillämpligt
<b>A3. Bedömningssbias (per utfallsmått)</b>					
a)	Var utfallsmåttet okänsligt för bedömningssbias?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)	Var de personer som utvärderade resultaten blinda för vilken intervention som gavs?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)	Var personerna som utvärderade utfallet opartiska?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)	Var utfallet definierat på ett lämpligt sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e)	Var utfallet identifierat/diagnostiserat med validerade mätmetoder?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f)	Har utfallet mätts vid optimala tidpunkter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g)	Var valet av statistiskt mått för rapporterat utfall lämpligt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h)	Var den analyserade populationen (ITT eller PP) lämplig för den fråga som är föremål för studien?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer: _____					
Bedömning av risk för bedömningssbias:		Låg	<input type="checkbox"/>	Medelhög	<input type="checkbox"/>
<b>A4. bortfallsbias (per utfallsmått)</b>					
a)	Var bortfaller tillfredsställande lägt i förhållande till populationens storlek?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)	Var bortfaller tillfredsställande lägt i förhållande till smekens på utfallet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)	Var bortfallers storlek balanserad mellan grupperna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)	Var relevanta baslinjevariabler balanserade mellan de som avbryter sitt deltagande och de som fall följer studien?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e)	Var den statistiska hanteringen av bortfaller adekvat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f)	Var orsakerna till bortfaller analyserade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer: _____					
Bedömning av risk för bortfallsbias:		Låg	<input type="checkbox"/>	Medelhög	<input type="checkbox"/>



A. Forståelse	Ja	Nej	Okart	Ej till- lämpligt
<b>A5. Rapporteringsbias</b>				
a) Har studien följt ett i förväg publicerat studieprotokoll?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Angavs vilken/vilka utfallsmått som var primära respektive sekundära?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Redovisades alla i studieprotokollet angivna utfallsmått på ett fullständig sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Mättes biverkningar/komplikationer på ett systematiskt sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Redovisades enbart utfallsmått som angivits i förväg i studieprotokollet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Var uträkningen för analys angivna i förväg?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:				
Bedömning av risk för rapporteringsbias: Låg <input type="checkbox"/> Medelhög <input type="checkbox"/> Hög <input type="checkbox"/>				
<b>A6. Intressekonfliktsbias</b>				
a) Förreliggen, baserat på författarnas angivna bindningar och jäv, lag eller obefintlig risk att resultat har påverkats av intressekonflikter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Förreliggen, baserat på uppgifter om studiens finansiering, lag eller obefintlig risk att studien har påverkats av en finansär med ekonomiskt intresse i resultatet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Förreliggen lag eller obefintlig risk för annan form av intressekonflikt (t ex att författarna har utvecklat interventionen)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:				
Bedömning av risk för intressekonfliktsbias: Låg <input type="checkbox"/> Medelhög <input type="checkbox"/> Hög <input type="checkbox"/>				

Sammanvägning av risk för bias (per utfallsmått)	Låg	Medelhög	Hög
A1. Selektionsbias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A2. Behandlingsbias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A3. Bedömningbias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A4. Bortfallsbias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A5. Rapporteringsbias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A6. Intressekonfliktsbias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:			
Sammanfattande bedömning av risk för systematisk fel (bias): Låg <input type="checkbox"/> Medelhög <input type="checkbox"/> Hög <input type="checkbox"/>			

### Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE

<b>B. Bristande överensstämmelse mellan studierna</b> Härnäst endast på systemnivå				
<b>C. Granskning av studiens överförbarhet</b>	Ja	Nej	Delvis lämpligt	Ej till- lämpligt
a) Överensstämmer sammanhanget och kontrollgruppens villkor med den situation som SBU-/HTA-rapportens slutsatser avser?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Är den inkluderade studiepopulationen tillräckligt lik den population som SBU-/HTA-rapportens slutsatser avser?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Är interventionen relevant för de förhållanden som SBU-/HTA-rapportens slutsatser avser?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:				
Bedömning av buster i överförbarhet: Inga <input type="checkbox"/> Vissa <input type="checkbox"/> Stora <input type="checkbox"/>				
<b>D. Granskning av precision</b>	Ja	Nej	Delvis lämpligt	Ej till- lämpligt
a) Är precisionen accepterad med hänsyn till anal inkluderade individer och anal handlingar (utfall)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer:				

<b>E. Granskning av publikationsbias</b> Härnäst endast på systemnivå				
--	--	--	--	--

### Bilaga 3. Mall för kvalitetsgranskning av observationsstudier

REVIDERAD 2014

Granskningen av en studie gäller i första hand studiekvalitet, det vill säga risk för systematiska fel och risk för intressekonflikter (A). I den sammantagna bedömningen av alla inkluderade studier enligt GRADE inkluderar man också studiernas överensstämmelse (B), övertjänlighet (C), precision (D), publikationsbias (E), effektkonk (F), dos-responssamband (G) och sannolikhet att effekten är underskattad (H).

Författare: \_\_\_\_\_ År: \_\_\_\_\_ Artikelnummer: \_\_\_\_\_

Alternativt "oklart" används när uppgiften inte går att få fram från texten. Alternativt "ej tillämpligt" väljs när frågan inte är relevant.

A. Granskning av studiens begränsningar – eventuela systematiska fel (bias)	Ja	Nej	Oklart	Ej tillämpligt
<b>A1. Selektionsbias</b>				
a) Var de observerade grupperna rekryterade på ett tillräckligt likartat sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var de jämförda gruppernas sammansättning tillräckligt lika vid studiestart?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Har korrigering av obalanser i baslinjevariabler mellan grupper med olika exponering/behandling gjorts på ett adekvat sätt i den statistiska analysen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer: _____				
Bedömning av risk för selektionsbias:	Låg <input type="checkbox"/>	Medelhög <input type="checkbox"/>	Hög <input type="checkbox"/>	
<b>A2. Behandlingsbias</b>				
a) Var villkoren (utöver den behandling eller exponering som studerades) för grupperna under behandlings-/exponeringsstiden tillräckligt likartade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var följsamhet genomtät behandling/exponering acceptabel i grupperna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer: _____				
Bedömning av risk för behandlingsbias:	Låg <input type="checkbox"/>	Medelhög <input type="checkbox"/>	Hög <input type="checkbox"/>	

A. fortsättning	Ja	Nej	Oklart	Ej tillämpligt
<b>A3. Bedömningbias (per utfallsmått)</b>				
a) Var utfallsmåttet okänsligt för bedömningbias?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var personerna som utvärderade utfället <i>blinda</i> för studiedeltagarnas exponeringsstatus?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Var personerna som utvärderade utfället <i>opartiska</i> ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Var utfället definierat på ett tillämpligt sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Mättes utfället på ett adekvat sätt med standardiserade/definierade mätmetoder?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Mättes utfället på ett adekvat sätt med validerade mätmetoder?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Har variationer i exponering över tid egna med i analysen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Har utfället mätts vid optimal(a) tidpunkt(er)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) Var observerade överensstämmelsen acceptabel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) Har studien tillämpat ett tillämpligt statistiskt mått för rapporterad effektsamband?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer: _____				
Bedömning av risk för bedömningbias:	Låg <input type="checkbox"/>	Medelhög <input type="checkbox"/>	Hög <input type="checkbox"/>	
<b>A4. Bortfallsbias (per utfallsmått)</b>				
a) Var bortfallers tillfredsställande läge i förhållande till populationens storlek?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Var bortfallet lika stort inom grupperna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Var relevanta baslinjevariabler lika fördelade mellan bortfallen i interventions- och kontrollgruppen alternativt mellan olika exponeringsgrupper?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Var relevanta baslinjevariabler lika fördelade mellan analys- och bortfallsgruppen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Var den statistiska hanteringen av bortfaller adekvat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommentarer: _____				
Bedömning av risk för bortfallsbias:	Låg <input type="checkbox"/>	Medelhög <input type="checkbox"/>	Hög <input type="checkbox"/>	

**A. föreläsning**      **Ja**   **Nej**   **Delvis**   **Ej till-**  
**A5. Rapporteringbias**      **lämpligt**

a) Följde studien ett i förväg fastlagt studieprotokoll?            

b) Var utfallsmåten relevanta?            

c) Mättes biverkningar/komplikationer på ett systematiskt sätt?            

d) Var tidpunkterna för rapporterad analys relevanta?            

Kommentarer:

Bedömning av risk för rapporteringsbias:      Låg    Medelhög    Hög

**A6. Intressekonfliktsbias**

a) Föreligger, baserat på författarnas angivna bindningar och jäv, lag eller obefintlig risk att studiens resultat har påverkats av intressekonflikter?            

b) Föreligger, baserat på uppgifter om studiens finansiering, lag eller obefintlig risk att studien har påverkats av en finansär med ekonomisk intresse i resultatet?            

c) Föreligger lag eller obefintlig risk för annan form av intressekonflikter (t ex att författarna har utvecklat interventionen)?            

Kommentarer:

Bedömning av risk för intressekonfliktsbias:      Låg    Medelhög    Hög

**Sammanvägning av risk för bias (per utfallsmått)**      Låg   **Medelhög**   **Hög**

A1. Selektionsbias            

A2. Behandlingsbias            

A3. Bedömningsbias            

A4. Bortfallsbias            

A5. Rapporteringsbias            

A6. Intressekonfliktsbias            

Kommentarer:

Sammanvägande bedömning av risk för systematisk fel (bias):      Låg    Medelhög    Hög

**Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE**

**B. Bristande överensstämmelse mellan studierna**  
 Hanteras endast på systemnivå

**C. Granskning av studiens överförbarhet**      **Ja**   **Nej**   **Delvis**   **Ej till-**  
**lämpligt**

a) Överensstämmer sammanhanget och kontrollgruppens villkor med den situation som SBC-/HTA-rapportens slutsatser avser?            

b) Är den inkluderade studiepopulationen tillräckligt lik den population som SBC-/HTA-rapportens slutsatser avser?            

c) Är interventionen relevant för de förhållanden som SBC-/HTA-rapportens slutsatser avser?            

Kommentarer:

Bedömning av biverk/överförbarhet:      Inga    Vissa    Stora

**D. Granskning av precision**      **Ja**   **Nej**   **Delvis**   **Ej till-**  
**lämpligt**

a) Är precisionen accepterad med hänsyn till antal inkluderade individer och antal handböcker (utfall)?            

Kommentarer:

**E. Granskning av publikationsbias**  
 Hanteras endast på systemnivå

**F. Granskning av effektkonflikter**      **Ja**   **Nej**   **Delvis**   **Ej till-**  
**lämpligt**

a) Var effekten stor (t ex RR >0,5 eller <-2,0)?            

b) Var effekten mycket stor (t ex RR <0,2 eller >5,0)?            

Kommentarer:

**G. Granskning av dos-responssamband**      **Ja**   **Nej**   **Delvis**   **Ej till-**  
**lämpligt**

a) Finns stöd för ett dos-responssamband mellan exponering och utfall?            

Kommentarer: