

# Effekt og sikkerhet av orale anti-koagulantia ved nedsatt nyrefunksjon

Emma Dall Johansen\*, Jonny Hieu Tran\*, Mikal Solstad Øiaas\* og Hege Sletvold

Fakultet for sykepleie og helsevitenskap, Nord universitet

\* Likestilte førsteforfattere som har bidratt i like stor grad i oversiktsartikkelen

E-post: [hege.sletvold@nord.no](mailto:hege.sletvold@nord.no)

## SAMMENDRAG

### Hensikt

Hensikten med denne studien var å sammenfatte kunnskapen som foreligger om effekt og sikkerhet ved bruk av DOAK versus warfarin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

### Metode

En systematisk oversiktsartikkel ble laget i henhold til Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Det ble gjort søk i PubMed, Embase og Cochrane for perioden januar 2010 til september 2021.

### Resultater

Kunnskapsgrunnlaget var ni metaanalyser, hvorav to av disse var nettverksmetaanalyser. DOAK generelt forebygger tromboemboliske hendelser, og særlig apiksaban har en noe lavere risiko for store blødninger hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon sammenliknet med warfarin. Det er ikke vist signifikant forskjell i dødelighet mellom DOAK- og warfarin-brukere med nedsatt nyrefunksjon. Kvaliteten til studiene var lav.

### Diskusjon og konklusjon

Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon er DOAK mer effektive i forebygging av tromboemboliske hendelser og kan i større grad enn warfarin forhindre iskemisk hjerneslag og systemisk embolisme. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon er spesielt utsatte for alvorlige bivirkninger ved bruk av orale anti-koagulantia, og blant disse pasientene har DOAK-brukere lavere risiko for store blødninger sammenliknet med warfarin. Det er viktig at farmasøyter bidrar til riktig bruk av orale anti-koagulantia, eksempelvis ved å bidra til hensiktsmessig forskrivning, identifisering av interaksjoner og bivirkninger, samt å tilby Medisinstart.

## HOVEDBUDSKAP

Farmasøyter bør bidra til riktig bruk av orale anti-koagulantia hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og behøver kunnskap om legemidlenes effekt og sikkerhet.

Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon kan direktevirkende orale anti-koagulantia (DOAK) sammenliknet med warfarin:

- ha bedre effekt i forebygging av tromboemboliske hendelser, inkludert iskemisk hjerneslag, hjerteinfarkt og venøs tromboembolisme
- gi lavere risiko for mer alvorlige (store) blødninger, inkludert de intrakranielle.

## INNLEDNING

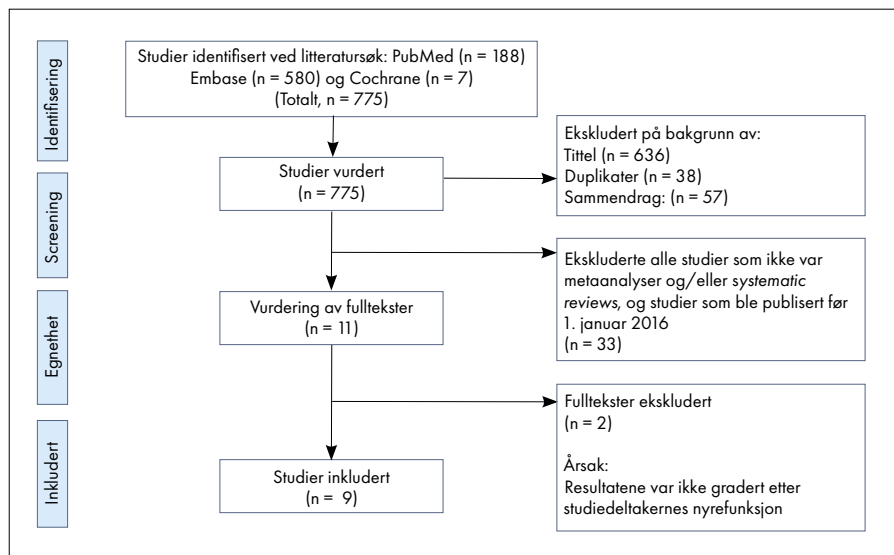
Direktevirkende orale anti-koagulasjonsmidler (DOAK) har i senere år i stor grad erstattet warfarin som peroral anti-koagulasjonsbehandling. I 2020 var det henholdsvis 144 396 og 30 050 personer som hentet ut minst én resept på DOAK og warfarin, tilsvarende 83 % DOAK-brukere versus 17 % warfarin-brukere (1). DOAK er indisert ved behandling eller forebygging av venøs tromboembolisme (VTE), eksempelvis ved hofte- og kneleddsproteser, og forebygging av hjerneslag hos pasienter med atrieflimmer (AF) (2). DOAK påvirker koagulasjonseffekten, der dabigatran hemmer koagulasjonsfaktor IIa, mens apiksaban, rivaroksaban og edoksaban hemmer koagulasjonsfaktor Xa (3). Warfarin er en vitamin-K-antagonist som hemmer koagulasjonskaskaden via blokkering av enzymet vitamin K-epoksidreduktase (VCOR), og derav hemmet syntese av koagulasjonsfaktorene II, VII, IX og X (4).

Helsedirektoratet foreslår bruk av DOAK fremfor warfarin ved hjerneslag og AF (5). Randomiserte kontrollerte studier (RCT) har vist at DOAK er likeverdige eller bedre enn warfarin når det gjelder effekt og sikkerhet (6–9). I tillegg har DOAK flere fordeler sammenliknet med warfarin, som at de ikke krever regelmessig

monitorering, har mer forutsigbar farmakokinetikk og har faste doseregimer (10). DOAK elimineres i stor grad uforandret via nyrene, mens eliminasjonsgraden av uforandret virkestoff er varierende: dabigatran (80 %), edoksaban (50 %), rivaroksaban (33 %) og apiksaban (27 %) (11). Dette øker risikoen for akkumulering ved nedsatt nyrefunksjon, en tilstand som også alene gir økt risiko for både tromboemboliske hendelser og blødning (12). I 2017 hadde 463 455 mennesker kronisk nyresykdom i Norge (13), og dermed er det potensielt også mange pasienter med nedsatt nyrefunksjon som bruker anti-koagulantia.

Selv om DOAK foreslås fremfor warfarin i kliniske retningslinjer, foreligger det også en risiko ved bruk av disse legemidlene. En studie fra 2018 med hensikt å gi innsikt i DOAKs bivirkningsprofiler viste at det forekommer alvorlige bivirkninger ved bruk av både DOAK og warfarin, inkludert blødninger og dødsfall, og i tillegg kan nedsatt nyrefunksjon bidra ytterligere til økt risiko for bivirkninger (14). Farmasøyters rolle er å bidra til trygg og riktig legemiddelbruk, samt å sikre at pasienter mottar tilstrekkelig legemiddelinformasjon (15). Farmasøytene trenger oppdatert og produsentnøytral informasjon som kunnskapsgrunnlag. En informasjonskampanje vedrørende nye blodfortynnende i 2013 viste at farmasøyter i norske apotek kunne bidra til å avdekke misforståelser, bivirkninger og feil tilknyttet DOAK-bruk, de kunne også gi DOAK-brukere betydningsfull, klinisk helsehjelp (16). Dette bekreftes i internasjonal forskning (17–20). Capiou og medforfattere fant at farmasøytene kunnskap om DOAK utfyller legers kunnskap, og konkluderer med at det derfor er nødvendig med tverrfaglig samarbeid og oppfølging av DOAK-pasienter (21). Haque et al. foreslår å inkludere informasjon om DOAK-pasienters nyrefunksjon på reseptene, for å forebygge uønskede legemiddelrelaterte hendelser og for å bedre pasientsikkerheten (20).

Kunnskap om forskjellene i effekt og sikkerhet mellom ulike DOAK og warfarin hos sårbare pasientgrupper, eksempelvis pasienter med nedsatt nyrefunksjon, kan bidra til økt faglig trygghet ved oppfølging hos denne gruppen. ►



Figur 1. Flytskjema for studieseleksjon.

Systematiske litteraturstudier er nyttige for å finne, vurdere og oppsummere forskningen omkring en gitt problemstilling (22), og de vil være nyttige for å gi farmasøytter oversikt over effekt og sikkerhet ved bruk av henholdsvis DOAK og warfarin. Det er tidligere ikke publisert en systematisk oversiktsartikkel som inkluderer metaanalyser om effekt og sikkerhet av perorale antikoagulantia.

Hensikten med denne oversiktsartikkelen er å sammenfatte kunnskapsgrunnlaget som omhandler effekt og sikkerhet ved bruk av DOAK sammenliknet med warfarin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Målgruppen er hovedsakelig farmasøytter, med hensikt å øke faglig integritet via faglig oppdatering.

## METODE

Denne systematiske oversiktsartikkelen ble utført i henhold til PRISMA (23). En systematisk litteraturstudie oppsummerer kunnskapen om et gitt forskningsspørsmål og har høy grad av evidens (24). Utførelsen av studien skal være systematisk, og alle steg skal dokumenteres og være etterprøvbare (22).

Forskningsspørsmålet og seleksjonskriterier ble definert med bruk av PICO: *Population (P)*, *Intervention (I)*, *Comparison (C)* og *Outcome (O)* (25): pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (*P*), antikoagulasjonsbehandling med DOAK (*I*), antikoagulasjonsbehandling med warfarin (*C*), effekt og sikkerhet (*O*). Forskningsspørsmålet var: *Hvordan er effekt og sikkerhet ved bruk av DOAK sammenliknet med warfarin hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon?* Lett nedsatt nyrefunksjon ble definert som estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) 60–89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, mens moderat nedsatt nyrefunksjon ble definert som eGFR 30–59ml/min/1,73m<sup>2</sup> (26). Studier som fokuserte på pasienter med alvorlig

nedsatt nyrefunksjon og terminal nyresvikt, ble ekskludert fordi dabigatran er kontraindisert hos denne pasientgruppen (27). Effekt ble definert som forebygging av tromboemboliske hendelser, inkludert hjerneslag (iskemisk), hjerteinfarkt og VTE. Sikkerhet ble definert som fravær av stor blødning, intrakraniell blødning (ICB) og mortalitet. *The International Society On Thrombosis and Haemostasis* ble brukt til å definere stor blødning (28). Øvrige inklusjonskriterier var artikkeltypene systematisk litteraturstudie og/eller metaanalyse; engelsk eller skandinavisk språk.

Et systematisk søk ble gjort i databasene PubMed, Embase og Cochrane. Søket ble avgrenset til artikler publisert fra januar 2010 til september 2021. Følgende søkestrategi ble brukt: («*kidney failure*» OR «*renal failure*» OR «*reduced kidney function*» OR «*reduced renal function*» OR «*renal impairment*») AND («*doac*» OR «*direct-acting oral anticoagulants*» OR «*direct acting oral anticoagulants*» OR «*dabigatran*» OR «*rivaroxaban*» OR «*edoxaban*» OR «*apixaban*» OR «*factor Xa inhibitors*» OR «*non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*» OR «*noac*» OR «*non-VKA oral anticoagulants*»).

Identifiserte studier ble eksportert og videre behandlet i EndNote X9. Duplikater ble identifisert og ekskludert. Studieseleksjon ble gjort ved å vurdere henholdsvis titler og sammendrag opp mot relevans til PICO. Det ble identifisert mange systematiske litteraturstudier (*n* = 43), inkludert metaanalyser (*n* = 17). Det ble besluttet å kun lese fulltekst til studier publisert de siste fem år som inneholdt metaanalyser (*n* = 11), da det ble ansett at disse kunne besvare forskningsspørsmålet på en tilstrekkelig måte. Fulltekst til 11 artikler ble lest, hvorav to studier ble ekskludert på grunn av manglende gradering av nyrefunksjon.

Dataauthenting ble utført individuelt av to av førsteforfattere, som deretter sjekket hverandres resultater og fant konsensus. Ekstraherte data inkluderte studiekarakteristika (forfattere, år, populasjon og primærstudier), nyrefunksjon (lett og moderat nedsatt), intervensjon (DOAK versus warfarin), utfall (effekt og sikkerhet), og data om effektestimater og heterogenitet (*I*<sup>2</sup>). Metaanalysene oppga resultatene i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) og hazard ratio (HR). Nettverksmetaanalyser oppga resultatene i *surface under the cumulative ranking curve* (SUCRA), som er en rangering av ulike intervensjoner for et gitt utfall (28). Heterogenitet ble definert som ubetydelig (< 25 %), lav (25 % – 50 %), moderat (50 % – 75 %) og høy (> 75 %) (30).

AMSTAR 2 ble brukt for å vurdere metaanalysenes kvalitet. Studiene ble blant annet vurdert på søkestrategi, interessekonflikter og diskusjon om heterogenitet og bias (31). Hver studie ble evaluert av to forfattere individuelt, og deretter ble resultatene sammenliknet og diskutert. Ved uenighet ble en tredje forfatter konsultert, og konsensus ble oppnådd gjennom diskusjon.

I denne oversiktsartikkelen ble generelle forskningsetiske retningslinjer fulgt (32). Det ble lagt spesiell vekt på sannhetsbestrebelse, redelighet og god henvisningskikk. Alle relevante metaanalyser ble inkludert, uavhengig av konklusjon. For å unngå feiltolkning av innsamlet data ble uklarheter alltid diskutert. Forfatterne oppgir ingen interessekonflikter som kan ha påvirket resultatet av denne oversiktsartikkelen.

## RESULTATER

Totalt ble 775 studier vurdert (figur 1), hvorav ni studier ble inkludert. Tabell 1 viser en oversikt over de inkluderte studiene, studiekarakteristika og AMSTAR 2-vurdering\*\*. Flere av de inkluderte litteraturstudiene har sammenfallende primærstudier som kunnskapsgrunnlag.

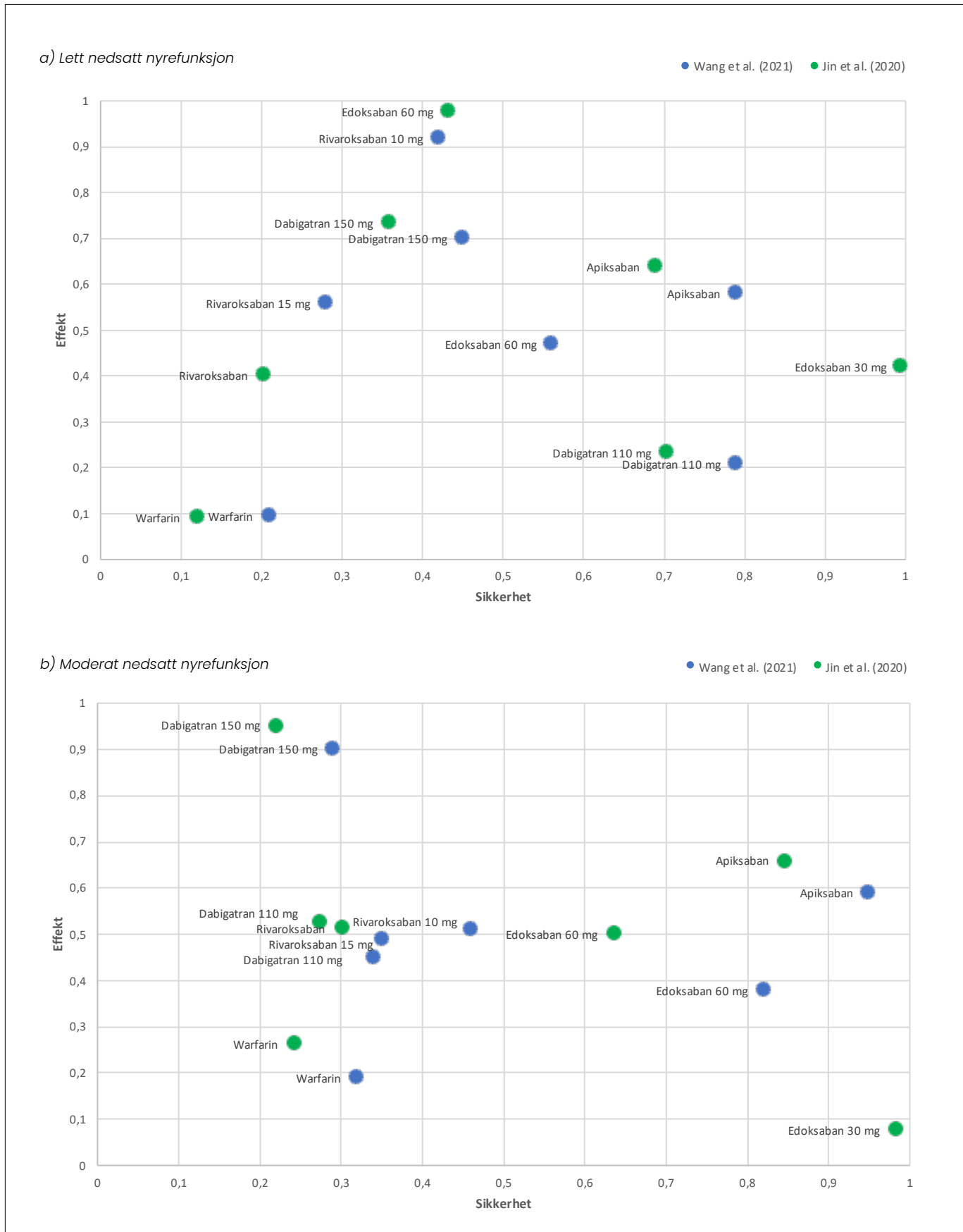
AMSTAR 2-vurderingen viste at alle unntatt én metaanalyse fikk vurderingen kritisk lav (33–40). Den siste studien fikk vurderingen lav (41).

### Effekt og sikkerhet ved bruk av DOAK sammenliknet med warfarin

Tabell 2 viser resultater fra metaanalysene, der effekt og sikkerhet av henholdsvis DOAK og warfarin er sammenliknet hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon.

Fire av seks metaanalyser fant en signifikant bedre effekt av DOAK i forebygging av hjerneslag og systemisk embolisme sammenliknet med warfarin hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (33–36), og fire av fem metaanalyser fant signifikant bedre effekt av DOAK hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (34–36, 41).

Fem av seks metaanalyser rapporterte signifikant redusert risiko for stor blødning ved behandling med DOAK versus warfarin



**Figur 2.** Effekt og sikkerhet av perorale antikoagulantia sammenliknet med hverandre, angitt i SUCRA, ved lett (a) og moderat (b) nedsatt nyrefunksjon. Datagrunnlaget er hentet fra Jin et al. (37) og Wang et al. (39). Doseringer er gitt dersom dette var angitt i nettverksanalyserne (37, 39).

**Tabell 1.** Studiekarakteristika over de ni inkluderte studiene.

Studie	Primærstudier	Populasjon	Indikasjon	Intervensjon	Utfallsmål	AMSTAR-2
Del-Carpio et al. <sup>1</sup> (33)	4 RCT	N = 58 338 DOAK = 29 066 warfarin = 29 010	AF	DOAK vs. warfarin	S/E/SB/†	Kritisk lav
Zou et al. <sup>1</sup> (34)	5 RCT	N = 72 608 DOAK = 42 847 warfarin = 29 761	AF	DOAK vs. warfarin	S/E/SB	Kritisk lav
Gui et al. <sup>1</sup> (35)	5 RCT	N = 72 959 DOAK = 43 050 warfarin = 29 909	AF	DOAK vs. warfarin	S/E/SB	Kritisk lav
Malhotra et al. <sup>1</sup> (36)	5 RCT 10 OS	N = 78 053 DOAK = * Warfarin = *	Kronisk nyresykdom	DOAK vs. warfarin	S/E/SB/ICB	Kritisk lav
Jin et al. <sup>2</sup> (37)	4 RCT 1 Kommentar 4 Post-hoc	N = 71 681 DOAK = * Warfarin = *	AF	DOAK vs. warfarin	S/E/SB	Kritisk lav
Alhousani et al. <sup>1</sup> (38)	10 RCT	N = 6831 DOAK = * warfarin = *	VTE og kronisk nyresykdom	DOAK vs. VKA DOAK vs. placebo LMWH vs. VKA LMWH vs. OAK	RE-VTE/LB/SB/ICB	Kritisk lav
Wang et al. <sup>2</sup> (39)	10 RCT 5 OS	N = 82 931 DOAK = * warfarin = *	AF og VTE	DOAK vs. warfarin relatert død	S/E/SB/RE-VTE/VTE-	Kritisk lav
Xu et al. <sup>1</sup> (40)	15 OS	N = 181 478 DOAK = 74 434 warfarin = 107 044	Kronisk nyresykdom	DOAK vs. warfarin	S/E/SB/†	Kritisk lav
Chen et al. <sup>1</sup> (41)	1 RCT 5 Post-hoc 19 OS	N = * DOAK = * warfarin = *	Kronisk nyresykdom og dialysepasienter	DOAK vs. warfarin	S/DVT/VTE/SB	Lav

RCT, randomisert kontrollert studie; OS, observasjonsstudie; Post-hoc, statistisk reanalyse av primærstudier; N, totalt antall studiedeltakere; DOAK, direktevirkende perorale antikoagulantia; AF, atrieflimmer; VTE, venøs tromboembolisme; VKA, vitamin K-antagonist; LMWH, lavmolekylært heparin; OAK, orale antikoagulantia; S, hjerneslag (iskemisk); E, embolisme; SB, stor blødning; ICB, intrakraniell blødning; RE-VTE, tilbakefall VTE; LB, liten blødning; DVT, dyp venetrombe.

<sup>1</sup> Metaanalyse  
<sup>2</sup> Nettverksmetaanalyse  
\* Antall studiedeltakere var ikke oppgitt i studien  
† Mortalitet

hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (33–36, 38). Tre av fem metaanalyser viste at DOAK hadde bedre beskyttelse mot stor blødning sammenliknet med warfarin hos de med moderat nedsatt nyrefunksjon (34, 36, 40). Malhotra et al. viste en signifikant redusert risiko for intrakraniell blødning til fordel for DOAK versus warfarin ved både lett og moderat nedsatt nyrefunksjon (36).

Xu et al. er den eneste metaanalysen som sier noe om mortalitet ved nedsatt nyrefunksjon, og i denne ble det ikke vist signifikant forskjell i dødelighet mellom DOAK- og warfarin-brukere (40).

Resultater fra nettverksmetaanalysene er vist i figur 2, og de er basert på studiene av Jin et al. (37) og Wang et al. (39). Resultatene fra disse angir effekt og sikkerhet når ulike DOAK sammenliknes med hverandre og med warfarin.

Ved lett nedsatt nyrefunksjon var det rivaroksaban 10 mg og edoksaban 60 mg som hadde høyest sannsynlighet for å forebygge hjerneslag og embolisme, mens det ved moderat nedsatt nyrefunksjon var dabigatran 150 mg som mest sannsynlig kunne forebygge hjerneslag og embolisme. Det var minst sannsynlig at warfarin var den beste forebyggende behandlingen hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon, mens warfarin og edoksaban 30 mg hadde lavest sannsynlighet for å være den beste behandlingen ved moderat nedsatt nyrefunksjon.

Når det gjaldt sikkerhet, viste nettverksmetaanalysene at apiksaban, dabigatran 110 mg og edoksaban 30 mg hadde lavest sannsynlighet for å bidra til stor blødning ved lett nedsatt nyrefunksjon, mens warfarin hadde høyest sannsynlighet. Ved moderat nedsatt nyrefunksjon hadde apiksaban og edoksaban

30 mg lavest sannsynlighet for å kunne gi stor blødning, mens dabigatran 150 mg hadde høyest sannsynlighet for dette.

## DISKUSJON

De fleste metaanalysene inkludert i denne systematiske oversiktsartikkelen viser at DOAK i større grad enn warfarin forebygger tromboemboliske hendelser hos pasienter med AF og nedsatt nyrefunksjon, og at DOAK har lavere risiko for store blødninger. Resultatene er i tråd med oppsummeringen om DOAK i den europeiske kliniske retningslinjen for diagnose og behandling av AF (2). Resultatene i denne studien fokuserer på pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Den kan dermed komplementere informasjonen som finnes i Nasjonal faglig retningslinje for hjerneslag og AF (5), samt i Helsedirektoratets IS-2050 publikasjon om warfarin og DOAK

**Tabell 2.** Effekt og sikkerhet ved bruk av DOAK sammenliknet med warfarin hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon.

Referanse	eGFR (ml/min)	Studiedeltakere	Utfallsmål	Heterogenitet	Resultat (95 % KI)
<b>Effekt ved lett nedsatt nyrefunksjon</b>					
Del-Carpio et al. (33)	50–80	26 050	S/E	59 %	<b>RR 0,71 (0,62–0,81)</b>
Zou et al. (34)	50–80	23 828	S/E	33 %	<b>RR 0,79 (0,68–0,91)</b>
Malhotra et al. (36)	60–89	34 572	S/E	0 %	<b>RR 0,80 (0,70–0,91)</b>
Gui et al. (35)	50–79	53 028	S/E	50 %	<b>OR 0,78 (0,67–0,91)</b>
Xu et al. (40)	60–89	*	S/E	36 %	HR 0,99 (0,86–1,13)
Alhousani et al. (38)	50–80	*	RE-VTE	25 %	OR 0,861 (0,592–1,252)
<b>Effekt ved moderat nedsatt nyrefunksjon</b>					
Zou et al. (34)	30–50	13 760	S/E	0 %	<b>RR 0,80 (0,69–0,94)</b>
Malhotra et al. (36)	30–59	13 331	S/E	65 %	<b>RR 0,66 (0,48–0,91)</b>
Gui et al. (35)	30–49	12 544	S/E	0 %	<b>OR 0,80 (0,67–0,95)</b>
Xu et al. (40)	30–59	*	S/E	0 %	HR 0,90 (0,81–1,00)
Chen et al. (41)	30–59	*	S/E/VTE	22 %	<b>HR 0,81 (0,68–0,97)</b>
<b>Sikkerhet ved lett nedsatt nyrefunksjon</b>					
Del-Carpio et al. (33)	50–80	26 053	SB	0 %	<b>RR 0,88 (0,80–0,97)</b>
Zou et al. (34)	50–80	23 835	SB	0 %	<b>RR 0,86 (0,77–0,95)</b>
Malhotra et al. (36)	60–89	34 541	SB	0 %	<b>RR 0,84 (0,77–0,92)</b>
Alhousani et al. (38)	50–80	*	SB	0 %	<b>RR 0,465 (0,297–0,727)</b>
Gui et al. (35)	50–79	52 997	SB	60 %	<b>OR 0,85 (0,75–0,97)</b>
Xu et al. (40)	60–89	*	SB	6 %	HR 0,91 (0,81–1,03)
Alhousani et al. (38)	50–80	*	ICB	0 %	RR 0,623 (0,142–2,740)
Malhotra et al. (36)	60–89	16 872	ICB	0 %	<b>RR 0,39 (0,28–0,53)</b>
Xu et al. (40)	60–89	*	†	48 %	HR 0,83 (0,61–1,13)
<b>Sikkerhet ved moderat nedsatt nyrefunksjon</b>					
Zou et al. (34)	30–50	13 775	SB	87 %	<b>RR 0,73 (0,65–0,82)</b>
Malhotra et al. (36)	30–59	13 110	SB	84 %	<b>RR 0,71 (0,51–0,98)</b>
Gui et al. (35)	30–59	12 532	SB	74 %	OR 0,78 (0,59–1,03)
Chen et al. (41)	30–59	*	SB	67 %	HR 0,85 (0,69–1,05)
Xu et al. (40)	30–59	*	SB	34 %	<b>HR 0,81 (0,68–0,98)</b>
Malhotra et al. (36)	30–59	10 491	ICB	35 %	<b>RR 0,50 (0,30–0,82)</b>
Xu et al. (40)	30–59	*	†	82 %	HR 1,16 (0,40–3,35)

eGFR, estimert glomerulær filtrasjonsrate; RR, relativ risiko; OR, odds ratio; HR, hazard ratio; KI, konfidensintervall; S, hjerneslag (iskemisk); E, embolisme; VTE, venøs tromboembolisme; RE-VTE, tilbakefall VTE; SB, stor blødning; ICB, intrakraniell blødning.  
 \* Størrelsen på studiepopulasjonen var ikke oppgitt  
 † Mortalitet

(42), hvor informasjonen om effekt og sikkerhet hos denne pasientgruppen mangler.

I nettverkmetaanalysene fremsto apiksaban som et effektivt og sikkert valg ved nedsatt nyrefunksjon. Reseptregisteret viser at apiksaban er det mest brukte DOAK i Norge (1), og resultatene fra nettverkmetaanalysene støtter dette forskrivningsvalget. Det må understrekes at nettverkmetaanalysene gjorde en indirekte sammenlikning, og at pasientpopulasjonene var forskjellige og ikke nødvendigvis sammenliknbare (37, 39).

Kunnskapsgrunnlaget i metaanalysene inkluderte eksempelvis både RCT og *post-marketing* observasjonsstudier. Xu et al. inkluderte kun

*post-marketing* observasjonsstudier, og fant kun en statistisk signifikant forskjell i nedsatt risiko for stor blødning ved moderat nedsatt nyrefunksjon i favør DOAK versus warfarin (40). Forskjeller i statistisk styrke og inklusionskriterier kan forklare ulike resultater i metaanalysene. Til tross for manglende statistisk signifikans har observasjonsstudier sannsynligvis større generaliserbarhet (43).

DOAK er en legemiddelgruppe som brukes stadig mer enn warfarin (1). Selv om DOAK i denne studien viser lavere risiko for store blødninger sammenliknet med warfarin, er DOAK også forbundet med blødningsrisiko, som kan forklares ut fra DOAK sin virkemekanisme. En

norsk studie av Eek og medforfattere analyserte bivirkingsrapportering av DOAK og warfarin, og fant at antall dødsfall per 1000 brukere av antikoagulantia var høyest for rivaroksaban, etterfulgt av henholdsvis apiksaban, dabigatran og warfarin, der vanligste dødsårsak var hjerneblødning (14). Mens metaanalysen til Xu et al. som inkluderte 15 observasjonsstudier, ikke viste noen signifikant forskjell i mortalitet mellom brukere av DOAK og warfarin (40). Det må påpekes at resultatene ikke er direkte sammenliknbare siden Xu et al. selekterte for en pasientpopulasjon med kronisk nyresvikt, mens Eek et al. har basert analysene på bivirkingsmeldinger, der nyrefunksjonen ikke var tatt

hensyn til. Eek et al. finner videre at pasientene som døde hadde større grad av komorbiditet inkludert nyresvikt, enn de som overlevde (14).

Utskillelse av DOAK skjer delvis renalt (11), og pasienter med nedsatt nyrefunksjon er derfor en spesielt utsatt gruppe med hensyn til bivirkninger. Det er også vist at høy alder, komorbiditet og polyfarmasi kan være risikofaktorer for bivirkninger (14). Det er diskutert om det kan være nyttig å gjøre serumkonsentrasjonsmålinger hos DOAK-brukere, særlig ved nedsatt nyrefunksjon og/eller ved legemiddelinteraksjoner (44). Det er også foreslått at informasjon om nyrefunksjon på pasienters DOAK-resepter kan være et tiltak for økt pasientsikkerhet (20). Uansett valg av antikoagulasjonsbehandling, og uavhengig av pasientens nyrefunksjonsstatus, er det viktig med tett oppfølging av disse pasientene (2, 5, 14). Det kan være nyttig å gjøre oppfølgingen tverrfaglig, siden ulike helsepersonell har forskjellig kunnskap om DOAK (21). Farmasøyter kan bidra til hensiktsmessig forskrivning av DOAK ved å gi pasienter informasjon og veiledning om riktig bruk av DOAK og warfarin, identifisere interaksjoner og bivirkninger, bidra til etterlevelse av legemidlene, samt spørre om og lytte til hva pasientene opplever av utfordringer og bivirkninger etter oppstart av legemidlene (17–20). Det er vist at farmasøyter i norske apotek kan bidra til klinisk betydningsfull helsehjelp for pasienter som bruker DOAK (16). Farmasøyter bør alltid tilby Medisinstart til nye brukere av antikoagulantia (45). Imidlertid krever slik helsehjelp både tid og oppdatert kunnskap, og oversiktsartikler som denne kan bidra til økt kunnskap og fokus om riktig bruk av orale antikoagulantia. Det er også nødvendig med kontinuerlig rapportering av bivirkninger ved bruk av DOAK og analyser av disse. Dette for å gi økt kunnskap om DOAKs bivirkningsprofiler i ulike pasientpopulasjoner.

Ved valg av antitrombotisk behandling er det ønskelig å velge det legemidlet med best dokumentert effekt og høyest sikkerhet. Det er imidlertid flere aspekter som må tas hensyn til når klinisk nytteverdi skal vurderes, slik som kostnader, monitorering, etterlevelse og risikoreduksjon. Prøfsforskjellen mellom warfarin og DOAK er betydelig, og i en finsk studie av ulike DOAK og warfarin fant man at apiksaban er mest kostnadseffektivt i behandling av atrieflimmer (46). Ved bruk av warfarin kommer blant annet en tilleggskostnad på grunn av INR-målinger som gjøres hos lege cirka hver fjerde uke (47). Det er blitt argumentert at INR-målinger kan føre til bedre etterlevelse hos pasienter (48), men tross dette er det vist at etterlevelsen ved bruk av DOAK er høyere enn ved bruk av vitamin K-antagonist (49). DOAK har kortere halveringstid enn warfarin, noe som kan gi behandlingssvikt hvis pasienten ikke tar legemidlet som forskrevet (16). Dette understreker viktigheten av god etterlevelse for denne pasientgruppen. Det

er kjent at grad av etterlevelse henger sammen med det kliniske utfallet for pasienter med AF (49). Det er også vist at farmasøyter kan bidra til økt etterlevelse ved bruk av DOAK (18), og at norske farmasøyter er i stand til å identifisere manglende etterlevelse av DOAK (16). Det er uvisst i hvilken grad farmasøyter gir råd og motiverer til etterlevelse i dagens praksis.

Klinisk nytteverdi kan uttrykkes gjennom *number needed to treat* (NNT), og med utgangspunkt i Malhotra et al. (36) ble NNT for effekt av DOAK versus warfarin beregnet. NNT ved lett nedsatt nyrefunksjon ble beregnet til 160, som vil si at 160 pasienter må behandles med DOAK i stedet for warfarin for å forhindre ett ekstra tilfelle av hjerneslag eller systemisk embolisme i denne studiepopulasjonen. For moderat nedsatt nyrefunksjon ble NNT beregnet til 64\*\*. Selv om NNT  $\geq 10$  regnes som liten effekt, vil det kunne ha stor klinisk betydning på populasjonsnivå om flere hadde gått på DOAK i stedet for warfarin (50). I 2020 hentet 30 050 personer minst én resept på warfarin i norske apotek (1). Selv om nyrefunksjonen for de som hentet ut warfarin ikke var kjent, kunne man hypotetisk ha forhindret inntil 469 tilfeller av hjerneslag eller systemisk embolisme ved bytte til DOAK, dersom man antar at personene hadde moderat nedsatt nyrefunksjon. Hjerneslag og systemisk embolisme er belastende for samfunnet, pasientene og pårørende, og medfører betydelig sykdomsbyrde. Eksempelvis medførte hjerneslag 30 372 tapte leveår i Norge i 2016 (51). Det er derfor viktig at forebygging av hjerneslag og embolisme optimaliseres.

### Styrker og svakheter

Studiens fremste styrke er den systematiske og etterprøvbare metoden. De inkluderte studiene hadde mange studiedeltakere, som ga høy statistisk styrke (52). Kunnskapsgrunnlaget inneholder metaanalyser basert på både RCT-er og kohortstudier som representerer henholdsvis gullstandarden innen effektstudier og *real-world data*, som er en styrke for validiteten og reliabiliteten av kunnskapsgrunnlaget.

Denne oversiktsartikkelen har flere svakheter. Studien inkluderte sekundærstudier med overlappende kunnskapsgrunnlag, og er tredje analyseledd av primærstudiene. Det kan gjøre at resultatenes statistiske styrke overvurderes og at primærstudiers resultater vektlegges ulikt. De separate analysene av det samme datamaterialet ga likevel samme svar, som gir tiltro til konklusjonen som ble trukket. Det er ikke tatt høyde for publikasjonsbias.

Metaanalysene viste store forskjeller i heterogenitet i analyse av effekt og sikkerhet, der høy grad av heterogenitet for eksempel kan skyldes inklusjon av ulike DOAK med varierende renal eliminering (11), og heterogenitet i studiepopulasjonene i primærstudiene (6–9). En lav

grad av heterogenitet i analysen kan antyde liten forskjell i effekt av ulike DOAK, men at forskjellen mellom DOAK primært manifesteres i blødningsrisiko. Det må presiseres at  $I^2 = 0\%$  ikke nødvendigvis bør tolkes som ubetydelig heterogenitet, da det har blitt vist at den øvre grensen av et 95% konfidensintervall til  $I^2$  kan være så høyt som  $> 50\%$  i majoriteten av metaanalyser (53).

Metaanalysene fikk kritisk lav eller lav AMSTAR 2-vurdering, som innebærer at resultatene bør tolkes med forsiktighet, da det er usikkert hvorvidt skjevheter har påvirket utfallet (31).

### KONKLUSJON

Farmasøyter bør bidra til riktig bruk av orale antikoagulasjonsmidler, og kunnskap om blant annet effekt og sikkerhet er av betydning for å kunne yte betydningsfull helsehjelp. Denne studien viser at DOAK sammenliknet med warfarin kan ha bedre effekt i forebygging av tromboemboliske tilstander og gi lavere risiko for alvorlige blødninger hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Det er viktig at farmasøyter deltar i oppfølgingen av denne pasientgruppen, uavhengig av type oral antikoagulasjonsbehandling og nyrefunksjonsstatus. Forskning av høy kvalitet omkring effekt og sikkerhet av DOAK er nødvendig, forslagsvis kohortstudier som inkluderer relevante helse-data som for eksempel Bivirkningsregisteret.

*Oppgitte interessekonflikter: Ingen*

### REFERANSER

1. Folkehelseinstituttet. Reseptregisteret. 2021. [www.reseptregisteret.no/](http://www.reseptregisteret.no/) (Hentet 10. oktober 2021).
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Euro Heart J* 2021; 42: 373–498.
3. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R et al. Direct-acting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management, and future perspectives. *Eur J Haematol* 2015; 95: 389–404.
4. Heestermaans M, Poenou G, Hamzeh-Cognasse H et al. Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. *Cells* 2022; 11: 3214.
5. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for hjerneslag. [www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/hjerneslag/sekundaerforebygging-undersokelse-og-behandling-ved-hjerneslag/antitrombotisk-behandling/antikoagulasjon-hos-pasienter-med-hjerneinfarkt-tia-og-atrieflimmer](http://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/hjerneslag/sekundaerforebygging-undersokelse-og-behandling-ved-hjerneslag/antitrombotisk-behandling/antikoagulasjon-hos-pasienter-med-hjerneinfarkt-tia-og-atrieflimmer) (Oppdatert 21. desember 2017; hentet 10. oktober 2021).
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
8. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban



- versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
  10. Vinogradova Y, Coupland C, Hill T et al. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. *BMJ* 2018; 362: k2505.
  11. Padriani R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Renal Failure. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2019; 44: 1–12.
  12. Bonde AN, Lip GYH, Kamper AL et al. Renal Function and the Risk of Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation: An Observational Cohort Study. *Stroke* 2016; 47: 2707–13.
  13. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; 395: 709–33.
  14. Eek AK, Strøm BO, Bakkehøi G et al. Bivirkninger ved bruk av antikoagulasjonsmidler i 2013–15. *Tidsskr Nor Legeforen* 2018; 138.
  15. LOV-2000-06-02-39. Lov om apotek (apotekloven). <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2000-06-02-39> (Hentet 1. november 2021).
  16. Torheim EA, Faksvåg PK. Informasjon i apotek for trygg bruk av nye antikoagulantia. *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift* 2014; 9: 19–23.
  17. Bakey KH, Nguyen CN. Impact of a Pharmacist Intervention in the Emergency Department on the Appropriateness of Direct Oral Anticoagulants Prescribed in Venous Thromboembolism Patients. *J Pharm Pract* 2021; 8971900211000704.
  18. Ashjian E, Kurtz B, Renner E et al. Evaluation of a pharmacist-led outpatient direct oral anticoagulant service. *Am J Health Syst Pharm* 2017; 74: 483–9.
  19. Darnell T, Hughes J, Turner B et al. Effect of a novel pharmacist-led reporting system on appropriate use of direct-acting oral anticoagulants (DOACs) in a patient-centered medical home. *J Thromb Thrombolysis* 2021; 51: 413–8.
  20. Haque H, Alrowily A, Jalal Z et al. Direct oral anticoagulant-related medication incidents and pharmacists' interventions in hospital in-patients: evaluation using reason's accident causation theory. *Int J Clin Pharm* 2021; 43: 1693–704.
  21. Capiou A, Mehuys E, Dhondt E et al. Physicians' and pharmacists' views and experiences regarding use of direct oral anticoagulants in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol* 2022; 88: 1856–65.
  22. White A, Schmidt K. Systematic literature reviews. *Complement Ther Med* 2005; 13: 54–60.
  23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339: b2535.
  24. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128: 305–10.
  25. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J et al. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club* 1995; 123: A12–3.
  26. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013; 3. [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf) (Hentet 31. mars 2022).
  27. Norsk legemiddelhåndbok. Dabigatran. 24. mai 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L4.5.2.1/Dabigatran> (https://legemiddelverket.no/Documents/Bivirkninger%20og%20sikkerhet/R%C3%A5d%20til%20helsepersonell/Antikoagulasjonsmidler/Veilder%20for%20bruk%20av%20de%20nye%20antikoagulasjonsmidlene%20-%20kortversjon.pdf (Hentet 6. mars 2022)).
  28. Schulman S, Kearon C, the SOCOAOTS, Standardization Committee Of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 692–4.
  29. Mbuagbaw I, Rochweg B, Jaeschke R et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Syst Rev* 2017; 6: 79.
  30. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557–60.
  31. Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358: j4008.
  32. De nasjonale forskningsetiske komiteene. Generelle forskningsetiske retningslinjer. 10. februar 2019. [www.forskningsetikk.no/retningslinjer/generelle/](http://www.forskningsetikk.no/retningslinjer/generelle/) (Hentet 1. november 2021).
  33. Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM, Munger TM et al. Meta-Analysis of Renal Function on the Safety and Efficacy of Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2016; 117: 69–75.
  34. Zou R, Tao J, Shi W et al. Meta-analysis of safety and efficacy for direct oral anticoagulation treatment of non-valvular atrial fibrillation in relation to renal function. *Thromb Res* 2017; 160: 41–50.
  35. Gui YY, Zou S, Yang WL et al. The impact of renal function on efficacy and safety of new oral anticoagulant in atrial fibrillation patients: A systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e18205.
  36. Malhotra K, Ishfaq MF, Goyal N et al. Oral anticoagulation in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2019; 92: e2421–e31.
  37. Jin H, Zhu K, Wang L et al. Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Anticoagulants for Atrial Fibrillation in Relation to Different Renal Function Levels: A Network Meta-Analysis. *Cardiovasc Ther* 2020; 2020: 2683740.
  38. Alhousani M, Malik SU, Abu-Hashyeh A et al. Using oral anticoagulants among chronic kidney disease patients to prevent recurrent venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2021; 198: 103–14.
  39. Wang Z, Xiang Q, Hu K et al. Comparison of the Safety and Efficacy of Direct Oral Anticoagulants and Warfarin in Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism in Patients with Renal Impairment: Systematic Review, Meta-Analysis and Network Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2021; 21: 643–57.
  40. Xu R, Wu F, Lan J et al. Real-world comparison of direct-acting oral anticoagulants and vitamin K antagonists in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol* 2021; 14: 493–502.
  41. Chen HY, Ou SH, Huang CW et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Patients with Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Drug Investig* 2021; 41: 341–51.
  42. Helsedirektoratet. Informasjon om warfarin og de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroxaban og apiksaban. April 2015. <https://legemiddelverket.no/Documents/Bivirkninger%20og%20sikkerhet/R%C3%A5d%20til%20helsepersonell/Antikoagulasjonsmidler/Veilder%20for%20bruk%20av%20de%20nye%20antikoagulasjonsmidlene%20-%20kortversjon.pdf> (Hentet 6. mars 2022).
  43. Ross JS. Randomized clinical trials and observational studies are more often alike than unlike. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1557.
  44. Dyrkorn R, Lundgaard H, Stokes CL et al. Serumkonsentrasjonsmålinger av DOAK-legemidler. *Tidsskr Nor Legeforen* 2018; 138.
  45. Apotekforeningen. Bransjestandard for apotek, Medisinstart. 20. april 2018. [www.apotek.no/Files/Filer\\_2014/Apotekbransjen/bransjestandard%20Medisinstart.pdf](http://www.apotek.no/Files/Filer_2014/Apotekbransjen/bransjestandard%20Medisinstart.pdf) (Hentet 6. mars 2022).
  46. Hallinen T, Soini E, Asseburg C et al. Cost-Effectiveness of Apixaban versus Other Direct Oral Anticoagulants and Warfarin in the Prevention of Thromboembolic Complications Among Finnish Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Clinicoecon Outcomes Res* 2021; 13: 745–55.
  47. Den norske legeforening. Warfarinbehandling i praksis, tryggere antikoagulasjon. Oslo: Den norske legeforening; 2010. [www.legeforeningen.no/contentassets/71f55f84ff5047f686e4cf25794176e1/warfarinbehandling-i-praksis.pdf](http://www.legeforeningen.no/contentassets/71f55f84ff5047f686e4cf25794176e1/warfarinbehandling-i-praksis.pdf) (Hentet 15. oktober 2021).
  48. RELIS. Antikoagulasjonsmiddel til levertransplantert pasient med dårlig compliance. 22. desember 2017. [https://relis.no/Aktuelt/Arkiv/2009/Legemiddelinformasjon\\_uklike\\_sprak/](https://relis.no/Aktuelt/Arkiv/2009/Legemiddelinformasjon_uklike_sprak/) (Hentet 20. oktober 2021).
  49. Ozaki AF, Choi AS, Le QT et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020; 13: e005969.
  50. Citrome L. Quantifying clinical relevance. *Innov Clin Neurosci* 2014; 11: 26–30.
  51. Wang H, Abajobir AA, Abate KH et al. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390: 1084–1150.
  52. Case LD, Ambrosius WT. Power and sample size. *Methods Mol Biol* 2007; 404: 377–408.
  53. Ioannidis JPA. Interpretation of tests of heterogeneity and bias in meta-analysis. *J Eval Clin Pract* 2008; 14: 951–7.

Manuskriptet ble mottatt 1. april 2022 og godkjent 24. april 2023.

Artikkelen er fagfellevurdert. ■

\*\* I artikkelen refereres det til AMSTAR 2-vurderingen og beregning av *number needed to treat* (NNT). Tilhørende vedlegg (rammer) kan ses i den publiserte versjonen på [farmatid.no](http://farmatid.no).

**Ramme 1.** Sammenfallende kunnskapsgrunnlag hos de inkluderte metaanalysene og nettverksmetaanalysene som var relevante for utfallsmålene inkludert i denne studien. Grønn er RCT, blå er kommentar, gul er post-hoc-analyser, mens oransje er observasjonsstudier.

Primærstudie	Del-Carpio et al.	Zou et al.	Gui et al.	Malhotra et al.	Jin et al.	Alhousani et al.	Chen et al.	Wang et al.	Xu et al.
RE-LY (2009)	X	X	X	X	X			X	
ROCKET-AF (2011)	X	X	X	X	X			X	
ARISTOTLE (2011)	X	X	X	X	X			X	
J ROCKET-AF (2012)		X	X	X				X	
ENGAGE AF-TIMI 48 (2013)	X	X	X	X	X			X	
RE-MEDY (2013)						X			
AMPLIFY (2013)						X		X	
Hokusai-VTE (2013)						X		X	
EINSTEIN (DVT/PE) (2013)						X		X	
RECOVER (I+II) (2013)						X	X		
RECOVER II (2011)								X	
A. J. Camm (RE-LY) (2009)					X				
M.D. Ezekowitz et al. (RE-LY) (2016)					X				
B. J. Geller et al. (ENGAG AF-TIMI 48) (2015)					X				
R. De Caterina et al. (ENGAGE AF-TIMI 48) (2017)					X				
J. H. Alexander et al. (ARISTOTLE) (2016)					X				
E. A. Bohula et al. (ENGAGE AF-TIMI 48) (2016)							X		
K. A. Fox et al. (ROCKET-AF) (2011)							X		
Z. Hijazi et al. (ARISTOTLE) (2016)							X		
Z. Hijazi et al. (RE-LY) (2014)							X		
C. I. Coleman et al. (2017)							X		
K. H. Lee et al. (2015)							X		
J. I. Shin et al. (2018)							X		X
M.R. Weir et al. (2017)									X
J. Ashley et al. (2020)									X
Z. Heleniak et al. (2020)									X
A. Makani et al. (2020)									X
Y. Yuzawa et al. (2020)									X

**Ramme 2.** AMSTAR 2-vurdering av inkluderte studier (30). De kritiske punktene er markert med rød under «sjekkpunkt».

Sjekkpunkt	Del-Carpio	Zou	Gui	Malhotra	Jin	Alhousani	Chen	Wang	Xu
1	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
2	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Delvis ja	Delvis ja	Nei
3	Nei	Nei	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja	Nei	Ja
4	Nei	Delvis ja	Nei	Nei	Delvis ja	Nei	Delvis ja	Nei	Nei
5	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
6	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Nei	Nei
7	Ja	Delvis ja	Nei	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja	Nei
8	Nei	Ja	Delvis ja	Nei	Delvis ja	Delvis ja	Delvis ja	Ja	Delvis ja
9	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei
10	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei
11	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Ja
12	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei
13	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei
14	Ja	Nei	Nei	Nei	Nei	Ja	Nei	Ja	Ja
15	Nei	Nei	Nei	Ja	Nei	Nei	Ja	Ja	Nei
16	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja
Resultat:	Kritisk lav	Kritisk lav	Kritisk lav	Kritisk lav	Kritisk lav	Kritisk lav	Lav	Kritisk lav	Kritisk lav



**Ramme 3.** Beregning av number needed to treat (NNT).

**Effekt**

Mildt nedsatt nyrefunksjon:

$$\text{NNT} = 1 / \text{Rate in warfarin} - \text{Rate in DOAK} = 1 / \left( \frac{515}{17307} - \frac{406}{17265} \right) = 160$$

Moderat nedsatt nyrefunksjon:

$$\text{NNT} = 1 / \text{Rate in warfarin} - \text{Rate in DOAK} = 1 / \left( \frac{295}{6614} - \frac{194}{6717} \right) = 64$$

**Sikkerhet**

Mildt nedsatt nyrefunksjon:

$$\text{NNT} = 1 / \text{Rate in warfarin} - \text{Rate in DOAK} = 1 / \left( \frac{903}{17289} - \frac{749}{17252} \right) = 114$$

Moderat nedsatt nyrefunksjon:

$$\text{NNT} = 1 / \text{Rate in warfarin} - \text{Rate in DOAK} = 1 / \left( \frac{587}{6487} - \frac{451}{6683} \right) = 45$$