



**FoUI-centrum
Fyrbodals**

Blödningsrisk vid behandling med NOAK eller Warfarin hos patienter med förmaksflimmer

Diana Zizanis, ST-läkare i
allmänmedicin
Primapraktiken, Trollhättan

Rapportnummer 2026-03

Rapport 2026:03

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/vgr/project/287320>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt
FoUII-centrum Fyrbodal

Handledare:

Anna Bergenheim, docent,
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Malin Östman, fil. dr.,
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Sofia Juhlin, med. dr,
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Sammanfattning

Syftet med litteraturstudien var att undersöka om risken för blödning skiljer sig hos patienter med förmaksflimmer som behandlas med nyare blodförtunnande läkemedel eller det äldre läkemedlet Warfarin.

Förmaksflimmer är en vanlig hjärtrytmrubbning som ökar med åldern och många behandlas med blodförtunnande läkemedel för att förebygga blodproppar, vilket samtidigt kan öka risken för blödning. Warfarin var länge det enda alternativet men har i stor utsträckning ersatts av nyare läkemedel, så kallade Non-vitamin K antikoagulantia. Det finns därför ett intresse att jämföra dessa nya blodförtunnande läkemedel mot det tidigare använda Warfarin avseende blödningsrisken.

Genom en litteratursökning i PubMed identifierades sex studier. Två av dessa visade en något högre risk för blödningar i mage och tarm med de nyare läkemedlen, samtidigt som risken för blödning i hjärnan var högre vid behandling med Warfarin. Resultaten tyder på att risken för allvarliga blödningar kan vara något lägre med de nyare läkemedlen men forskningen är inte entydig. Eftersom litteraturstudien inte är systematiskt genomförd bör resultaten tolkas med försiktighet.

Kort populärvetenskaplig beskrivning

En litteraturstudie som granskar frekvensen av blödning hos patienter med Non-vitamin K antikoagulantia jämfört med Warfarin hos patienter med förmaksflimmer. Resultatet visar på viss evidens för mindre frekvens av blödning hos patienter med Non-vitamin K antikoagulantia. Då studien är icke-systematisk bör resultatet tolkas med försiktighet.

Nyckelord

Förmaksflimmer, NOAK, Warfarin, blödning.

Innehållsförteckning

Introduktion.....	1
Syfte.....	1
Metod	2
Resultat	2
Diskussion.....	4
Konklusion/slutsats.....	6
Referenser	7

Introduktion

Förmaksflimmer är den vanligaste hjärtarytmin idag. I Sverige är prevalensen 3,9 % av befolkningen (1). Prevalensen ökar med stigande ålder och är ännu högre hos multisjuka äldre individer. Det får stor signifikans i och med att befolkningens ålder ökar och prevalensen förväntas öka under de kommande åren (1). Förmaksflimmer är förknippat med hjärklappning, nedsatt ork, dyspné och yrsel men många patienter är asymtomatiska. Det är också förknippat med ökad risk för stroke och andra systemiska emboliska händelser (1). Diagnos ställs genom EKG som visar saknad av P-vågor, oregelbundet RR-intervall och oregelbunden aktivitet i förmaken (2). Behandling av förmaksflimmer syftar dels på frekvensreglering och att återställa sinusrytm (2). Detta uppnås med hjälp av olika läkemedel men även icke-farmakologiska behandlingsmetoder som elkonvertering. Den andra delen av behandling vid förmaksflimmer är profylax mot tromboembolisk händelse. Risken för detta beräknas genom CHA₂DS₂VA-skattning (2). Antikoagulantia är inte en riskfri behandling. Behandlingen innebär en förhöjd blödningsrisk vilket kan leda till allvarliga konsekvenser för patienter (3). HAS-BLED är ett poängskattningssystem för att beräkna risken för allvarliga blödningar (3). Utifrån dessa båda skattningar kan behandlande läkare få en uppfattning av risken för systemisk embolisk händelse samt blödningsrisk och göra en bedömning avseende behandling.

De behandlingsalternativ som används för trombosprofylax i första hand är Non-vitamin K orala antikoagulantia (NOAK) och Warfarin (2). Warfarin var länge den enda perorala antikoagulantia-behandlingen på marknaden och har spelat en kritisk roll i att förhindra systemiska emboliska händelser (2). På grund av sina farmakokinetiska egenskaper har det föranlett regelbundna blodprov för att kontrollera nivåer och justera dosering därefter (2). Efter att NOAK introducerades under 2010 har ett gradvis skifte skett från Warfarin mot NOAK. Studier har visat effektivitet i paritet med Warfarin med likvärdig säkerhetsprofil (2). NOAK kräver inte regelbundna kontroller och dosjustering, vilket sparar resurser och tid både för patienter och vården.

Eftersom NOAK är en förhållandevis ny behandling och allvarliga blödningar har stora konsekvenser för de patienter som drabbas är det av intresse att undersöka om blödningsrisken skiljer sig mellan NOAK och Warfarin.

Syfte

Syftet med denna litteraturstudie var att undersöka om det fanns en skillnad i blödningsrisk hos patienter med förmaksflimmer som behandlas med NOAK jämfört med Warfarin för trombosprofylax.

Metod

En litteratursökning gjordes i PubMed den 28e januari 2026. Sökorden (adverse effects OR bleeding) AND (DOAC OR "direct oral anticoagulant" OR "direct oral anticoagulants") AND Warfarin AND atrial fibrillation användes. Inklusionskriterier: Randomiserade kontrollerade studier (RCT) och kliniska studier (CT) med jämförelser av blödningsrisk mellan NOAK och Warfarin hos patienter med förmaksflimmer. Filter: Senaste 10 år, RCT och CT, språk engelska. Sökningen genererade 35 träffar. Efter granskning av titel och abstrakt lästes nio artiklar i fulltext, varav tre artiklar exkluderades då de inte uppfyllde inklusionskriterierna. Slutligen inkluderades sex artiklar.

Resultat

Nicolau et al. (4) publicerade 2025 en studie som jämförde Warfarin och NOAK hos sköra individer med förmaksflimmer och en kontrollgrupp som inte bedömdes som sköra. En åldersgräns på 75 år sattes för inklusion, 41,4 % var kvinnor. Mediantid för uppföljning var 27 månader. I icke-sköra gruppen inkluderades 52 721 patienter, 36,8 % var kvinnor. Mediantid för uppföljning var 26,7 månader. Patienter inkluderades från fyra kontinenter, där fördelningen mellan nationaliteter inte närmare specificerades. Dels utvärderades incidensen av stroke och andra emboliska händelser, dels komplikationer sekundärt till behandling som blödning. Skörhet definierades utifrån ett skörhetsindex. En population på 58 634 patienter randomiserades till NOAK eller Warfarin, varav 5 913 av dessa bedömdes som sköra. Totalt 3 005 patienter inkluderades i gruppen med NOAK, 2 908 inkluderades i gruppen med Warfarin i den sköra gruppen. Hos icke-sköra inkluderades 26 364 patienter i gruppen med Warfarin och 26 357 inkluderades i gruppen med NOAK. Det noterades ingen statistisk signifikant skillnad med allvarlig blödning den sköra gruppen mellan Warfarin och NOAK (HR: 1,06 [95 % konfidensintervall: 0,90–1,25]), $P = 0,007$. I icke-sköra gruppen reducerade NOAK incidensen av allvarlig blödning jämfört med Warfarin (HR: 0,82 [95 % KI: 0,75–0,89]; $P = 0,007$). Patienter i den sköra gruppen med NOAK hade lägre andel intrakraniella blödningar jämfört med Warfarin (HR: 0,29 [95 % KI: 0,48–0,83]) $P = 0,38$. Denna siffra var motsvarande för icke-sköra (HR: 0,48 [95 % KI: 0,40–0,58] $P = 0,06$). Patienter i den sköra gruppen med NOAK hade större andel gastrointestinala blödningar (HR: 1,83 [95 % KI, 1,42–2,36]) $P = 0,006$. Hos icke-sköra patienter sågs ökad incidens av gastrointestinala blödningar med NOAK (HR 1,23 [95 % KI: 1,09–1,39] $P = 0,006$).

År 2017 publicerade Yamashita et al. (5) en prospektiv kohortstudie där NOAK och Warfarin jämfördes hos patienter med förmaksflimmer. Målet var att mäta skillnader i incidensen av stroke eller annan embolisk händelse samt sekundära komplikationer i form av blödning. Totalt 3 731 deltagare med en genomsnittlig ålder på 73 år inkluderades från 80 hälsoinstitut i Kyoto i Japan, där 59 % av deltagarna var män. Mediantid för uppföljning var tre år. Alla patienter med förmaksflimmer och behandling med antikoagulantia inkluderades. De noterade att NOAK hade lägre incidens av blödning jämfört med Warfarin (HR: 0,82 [95 % KI, 0,50–1,36] $P=0,45$). Skillnaden bedömdes inte som statistiskt signifikant.

En prospektiv multicenterstudie gjordes av Murata et al. 2020 (6). Risken för gastrointestinal blödning jämfördes mellan Warfarin och NOAK hos patienter med förmaksflimmer. Totalt 3 237 patienter valdes ut från 63 olika hälsoinstitut i Tokyo-regionen i Japan, 1 561 stod på behandling med Warfarin och 1 676 behandlades med NOAK där 23,5 % av patienterna med Warfarin var kvinnor och 28,6 % av patienterna med NOAK var kvinnor. Enbart patienter som behandlades på grund av förmaksflimmer inkluderades. Snittid för uppföljning var 39,3 månader. Sammantaget hade 68 patienter (2,1 %) råkat ut för gastrointestinal blödning. Av dessa 68 patienter hade 32 patienter med NOAK drabbats av gastrointestinal blödning och 36 patienter med Warfarin hade drabbats av gastrointestinal blödning. Det var ingen statistisk signifikant skillnad i incidens för gastrointestinal blödning mellan NOAK och Warfarin (HR: 0,91 [95 % KI, 0,565–1,467] $P=0,70$).

Wilkinson et al. publicerade 2020 (7) en randomiserad kontrollerad studie där Warfarin och Edoxaban i två olika doser jämfördes hos sköra patienter med förmaksflimmer som uppfyllde kriterierna för antikoagulantia-behandling. Ett skörhetsindex konstruerades utifrån kumulativa nedsättningar i en patients hälsa för att kvantifiera skörhet objektivt. Totalt 1 393 kliniker i 46 länder deltog i studien och 20 867 patienter uppfyllde kriterierna för inklusion. Av dessa var 38,1 % kvinnor och 86,8 % av alla patienter var 60 år eller äldre. Mediantid för uppföljning var 2,8 år. Patienter randomiserades till en av tre grupper; Warfarin, halverad dos Edoxaban eller ordinarie dos. Det var 1 185 patienter som drabbades av allvarlig blödning. Det noterades att icke-sköra patienter med normaldos Edoxaban och Warfarin hade ingen statistisk signifikant skillnad i allvarlig blödning, incidens per 100 person-år för NOAK 1,94 (95 % KI, 1,52–2,36) och Warfarin 2,01 (95 % KI, 1,58–2,44). Reducerad dos av Edoxaban hade lägre incidens: 0,83 (95 % KI, 0,56–1,11). Patienter med mild-måttlig skörhet hade lägre incidens av blödning både med reducerad dos och normaldos av Edoxaban jämfört med Warfarin: 1,80 (95 % KI, 1,34–2,25), 2,86 (95 % KI, 2,28–3,44) respektive 3,85 (95 % KI, 3,17–4,53). Allvarligt sköra patienter hade ingen statistisk signifikant skillnad i blödningsincidens mellan NOAK och Warfarin: 3,80 (95 % KI, 1,65–5,95)

och 6,39 (95 % KI, 3,44–9,35). Skillnad i risk för blödning minskade ju mer skör patienten var.

En prospektiv kohortstudie publicerades 2019 av Poli et al. (8) där behandling med Warfarin och NOAK jämfördes hos patienter 85 år eller äldre med förmaksflimmer. Totalt 1124 selekterades i Italien utifrån inklusions-kriterier. Dödlighet, blödning och risk för trombotisk händelse utvärderades. Totalt 660 patienter stod på behandling med Warfarin, 464 patienter stod på behandling med NOAK. Andelen kvinnor var 56,7 % i Warfarin-gruppen och 57,5 % i NOAK-gruppen. Mediantiden för uppföljning var något längre för gruppen med Warfarin (1,74 år) jämfört med gruppen med NOAK (1,15 år). Av dessa drabbades 31 patienter med Warfarin av allvarlig blödning (antal per 100 patient-år: 2,24) och 16 patienter med NOAK drabbades av allvarlig blödning (antal per 100 patient-år: 2,46). Det bedömdes att ingen signifikant skillnad kunde noteras mellan NOAK och Warfarin i incidens av allvarlig blödning (HR 0,99 [95 % KI, 0,50–1,97]). Ingen statistisk skillnad noterades i incidens av cerebrala blödningar (0,64 per 100 patientår för Warfarin [95 % KI, 0,34–1,23] och 0,77 per 100 patientår för NOAK [95 % KI, 0,33–1,79]). Warfarin noterades för lägre incidens av gastrointestinala blödningar 0,86 per 100 patientår (95 % KI, 0,50–1,51) jämfört med NOAK 2 per 100 patientår (95 % KI, 1,17–3,40).

Green et al. (9) publicerade 2018 en prospektiv kohortstudie där de granskade sjukhuskrävande större blödningar hos patienter med antikoagulantia. Data samlades från 32 olika center i Storbritannien där majoriteten av patienterna hade förmaksflimmer som indikation för behandlingen. Totalt 2 192 patienter inkluderades, 1 771 stod på Warfarin (genomsnittlig ålder 80 år) och 418 på NOAK (genomsnittlig ålder 82 år). Andelen kvinnor i Warfarin-gruppen var 46 % och i NOAK-gruppen 50,7 %. Undersökningen pågick i två år och elva månader. Subduralblödningar förekommer mer frekvent hos patienter med Warfarinbehandling (20 % av alla patienter med Warfarin) jämfört med NOAK (10 % av alla patienter med NOAK), $P < 0,001$. Gastrointestinala blödningar var mer förekommande hos patienter med NOAK (25 % övre, 19 % nedre gastrointestinala blödningar) jämfört med Warfarin (19 % övre, 11 % nedre gastrointestinala blödningar), $P < 0,001$.

Diskussion

De sex inkluderade studierna visade olika resultat avseende blödningsrisk mellan NOAK och Warfarin. Nicolau et al. (4) och Wilkinson et al. (7) visade att NOAK hade lägre risk för allvarlig blödning jämfört med Warfarin. Två studier av Yamashita et al. (5) och Poli et al. (8), visade ingen skillnad i incidensen i allvarlig blödning. Således finns det viss

evidens som stödjer att behandling med NOAK har en säkrare profil utifrån ett perspektiv om blödningsrisk men studierna här är inte entydiga. En metaanalys av Ruff et al. (10) som publicerades i The Lancet visade en icke-signifikant minskning på 14 % för allvarlig blödning med NOAK jämfört med Warfarin. Det går i linje med den heterogeneitet som ses i litteraturgenomgången.

Både Nicolau et al. (4) och Wilkinson et al. (7) hittade ingen statistisk signifikant skillnad i incidens av allvarlig blödning hos svårt sköra patienter mellan NOAK och Warfarin. Wilkinson et al. (7) visade att det förekom lägre blödningsfrekvens hos patienter med mild-måttlig skörhet för NOAK än för Warfarin. Således kan skörhet ses som en faktor i valet av läkemedelsbehandling. Definitionen på skörhet baserades i båda studierna på egen-konstruerade index för att avgöra vilka patienter som bedömdes som sköra. Det bör noteras att det inte finns en gemensam grund i avgörandet om en patient är skör.

Nicolau et al. (4) visade att intrakraniella blödningar var i högre utsträckning förekommande hos patienter med Warfarin, både bland sköra och icke-sköra patienter. Green et al. (9) visade att subduralblödningar hade högre incidens hos patienter som behandlades med Warfarin jämfört med NOAK. Däremot noterades ingen skillnad i incidens för andra intrakraniella blödningar. Hos patienter med riskfaktorer för intrakraniella blödningar kan det finnas skäl att överväga den ökade risken av Warfarin. Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att stödja behandling med NOAK i första hand hos dessa patienter (11).

Nicolau et al. (4), Poli et al. (8) och Green et al. (9) visade på högre incidens av gastrointestinala blödningar hos patienter med NOAK jämfört med Warfarin. En annan studie av Murata et al. (6) kunde inte påvisa någon skillnad i incidens av gastrointestinal blödning. Även om litteraturen inte är entydig finns det viss vetenskaplig grund för att NOAK kan ha högre risk än Warfarin för gastrointestinala blödningar. Hos patienter med historik av gastrointestinala blödningar skulle detta kunna vara något att överväga i valet av antikoagulantibehandling.

En styrka för samtliga inkluderade studier är stora studiepopulationer. Två studier, av Nicolau et al. (4) och Wilkinson et al. (7), har populationer på över 50 000 respektive 20 000 vilket ger en hög statistisk styrka. Studierna är utförda över ett flertal kontinenter, Europa, Asien, Nordamerika och Sydamerika, och resultatet bör kunna appliceras utifrån ett globalt perspektiv. Studierna är inte entydiga och de når inte alla fram till samma resultat. Stor försiktighet är lämpligt om slutsatser dras från materialet.

Studierna av Nicolau et al. (4), Yamashita et al. (5), Murata et al. (6) och Wilkinson et al. (7) hade alla tydlig överrepresentation av män. Poli et al.

(8) hade överrepresentation av kvinnor och i Green et al. (9) var ca 50 % kvinnor. Det bör övervägas om slutsatserna som dras av dessa resultat är applicerbara i samma utsträckning på kvinnor som män.

Samtliga studier har liknande snittid för uppföljning som ligger mellan två och tre år. Undantaget är Poli et al. (8) som hade mindre än två års uppföljning. När det gäller läkemedelsbehandling som tenderar att pågå långsiktigt finns det fog för att önska fler studier som begrundar ämnet ur ett mer långsiktigt perspektiv för att kunna dra slutsatser om resultaten kan appliceras även ur ett längre perspektiv.

En svaghet är att man inte granskar olika preparat inom gruppen NOAK. NOAK är en heterogen grupp och de olika preparaten specificeras inte för att kunna dra specifika slutsatser om olika preparat har olika påverkan på blödningsrisken.

En svaghet i litteraturstudien är att de inkluderade studierna inte haft likvärdigt syfte. Yamashita et al. (5) och Wilkinson et al. (7) har bedömt incidensen för allvarlig blödning utan att gå in i närmare detalj på olika typer. Det går således utifrån dessa studier inte att dra några slutsatser om typ av blödningar. Nicolau et al. (4), Poli et al. (8) och Green et al. (9) har granskat subtyper av blödning men då enbart tre studier granskar detta bör resultatet bedömas med försiktighet. Murata et al. (6) har enbart fokuserat på gastrointestinala blödningar. Green et al. (9) har inte enbart fokuserat på patienter med förmaksflimmer, även patienter som behandlas med antikoagulantia på grund av venös tromboembolism har inkluderats.

En svaghet i metoden är upplägget av söksträngen. Hade den breddats för specifika preparat i stället för NOAK som grupp hade potentiellt fler studier framkommit. Enbart Pubmed användes som databas.

Konklusion/slutsats

Sammantaget är resultaten från studierna inte enhetliga och några tydliga slutsatser kan inte dras. Några studier visar på en säkrare profil för NOAK jämfört med Warfarin men det framkommer ingen klar evidens som skulle förespråka NOAK eller Warfarin som blödningsrisk. Då denna litteraturstudie inte är systematiskt genomförd ska resultaten tolkas med försiktighet.

Referenser

1. Höiby P, Zarrouk M, Lind L, Sundström J, Elmståhl S. Prevalence of atrial fibrillation among Swedish adults participating in the general population study EpiHealth. *Scand Cardiovasc J*. 2025 Dec;59(1):2526044.
2. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3314-3414.
3. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093-100.
4. Nicolau AM, Giugliano RP, Zimmerman A, Afilalo J, Gencer B, et al. Outcomes in Older Patients After Switching to a Newer Anticoagulant or Remaining on Warfarin: The COMBINE-AF Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2025 Aug 12;86(6):426-439.
5. Yamashita Y, Uozumi R, Hamatani Y, Esato M, Chun YH, et al. Current Status and Outcomes of Direct Oral Anticoagulant Use in Real-World Atrial Fibrillation Patients - Fushimi AF Registry. *Circ J*. 2017 Aug 25;81(9):1278-1285.
6. Murata N, Okumura Y, Nagashima K, Fukamachi D, Yokoyama K, et al. SAKURA AF Registry Investigators. Gastrointestinal Bleeding From Oral Anticoagulant Therapy Among Japanese Patients With Atrial Fibrillation Identified From the SAKURA Atrial Fibrillation Registry. *Circ J*. 2020 Aug 25;84(9):1475-1482.
7. Wilkinson C, Wu J, Searle SD, Todd O, Hall M, et al. Clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and frailty: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *BMC Med*. 2020 Dec 24;18(1):401.
8. Poli D, Antonucci E, Ageno W, Bertù L, Migliaccio L, et al. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: Results from the prospective multicenter START2-REGISTER study. *PLoS One*. 2019 May 23;14(5):e0216831.
9. Green L, Tan J, Morris JK, Alikhan R, Curry N, et al. A three-year prospective study of the presentation and clinical outcomes of major bleeding episodes associated with oral anticoagulant use in the UK (ORANGE study). *Haematologica*. 2018 Apr;103(4):738-745.
10. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayulu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, 2013; 383, 955-962.
- 11.

12. Wu JY, Lai CC, Lin HJ, Lu KH, Hsu WH, Chu TY. Comparing the effectiveness and safety of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cerebral venous thrombosis: A real-world study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2025 Jun;34(6):108290.

FoUII-centrum Fyrbodal
Vänerparken 15
462 35 Vänersborg

Hemsida: www.vgregion.se/fou-fyrbodal