
Oraalinen antikoagulaatiohoito eteisvärinäpotilailla: *tromboemboliset komplikaatiot, vuototapahtumat ja kuolleisuus*

Maarit J. Korhonen*

Dosentti, PhD, FaL

Turun yliopisto, biolääketieteen laitos

maarit.korhonen@utu.fi

Emma Aarnio

FaT, TtM, yliopistotutkija

Itä-Suomen yliopisto, farmasian laitos

Risto Huupponen

LKT, professori (emeritus)

Turun yliopisto, biolääketieteen laitos

***Kirjeenvaihto**

Korhonen M, Aarnio E, Huupponen R. Oraalinen antikoagulaatiohoito eteisvärinäpotilailla: tromboemboliset komplikaatiot, vuototapahtumat ja kuolleisuus. *Dosis* 2024;40(1): 28–45.

Tiivistelmä

Johdanto

Tämän rekisteripohjaisen kohorttitutkimuksen tavoitteena oli kuvata tromboembolisten komplikaatioiden, vuototapahtumien ja kuoleman riskiä eteisvärinäpotilailla, joille lääkäri aloitti oraalisen antikoagulaatiohoidon, sekä vertailla näiden tapahtumien ilmaantuvuutta suorille antikoagulanteille ja varfariinille lääkemääräyksen saaneiden potilasryhmien välillä.

Aineisto ja menetelmät

Kannan Reseptikeskuksen sähköisen reseptin tietojen avulla tunnistettiin henkilöt, joille määrättiin varfariinia tai suoria antikoagulantteja (dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani) vuonna 2016. Sähköisiin resepteihin, hoitoilmoitus- ja lääkekorvausoikeusrekistereihin kirjattujen tietojen avulla tunnistettiin eteisvärinää sairastava kohortti, jossa seurattiin iskeemisen aivohalvauksen/tromboembolian, vuototapahtumien ja kuoleman ilmaantumisesta ensimmäisen oraalisen antikoagulantin määräyspäivästä 31.12.2017 saakka. Suorien antikoagulanttien (vs. varfariini) määräämisen yhteyttä tapahtumien ilmaantuvuuteen estimoitiin Coxin mallilla. Sekoittavina tekijöinä malleihin sisällytettiin potilaan demografiaa, sairastavuutta ja lääkkeiden käyttöä kuvaavia muuttujia.

Tulokset

Tutkimusaineistoon kuului 22 129 eteisvärinäpotilasta, joille ei edeltävän vuoden aikana ollut määrätty eikä toimitettu oraalisia antikoagulantteja. Heistä 40,8 % sai reseptin varfariinille, 14,7 % dabigatraanille, 27,0 % rivaroksabaanille ja 17,5 % apiksabaanille. Seuranta-aikana potilaista 515 sai iskeemisen aivohalvauksen/tromboembolian, 239 kallonsisäisen vuodon ja 681 ylipäätään vakavan vuototapahtuman; 2044 potilasta menehtyi. Näiden tapahtumien ikä- ja sukupuolivakioituneet ilmaantuvuudet olivat pienempiä suorille antikoagulanteille reseptin saaneilla kuin varfariinireseptin saaneilla lukuun ottamatta kallonsisäistä vuotoa, jonka ilmaantuvuus oli pienentynyt vain rivaroksabaanireseptin saaneilla. Vakioitaessa kaikkien mitattujen sekoittavien tekijöiden suhteen rivaroksabaani- ja apiksabaanireseptin saaneilla potilailla havaittiin noin 25 % pienempi iskeemisen aivohalvauksen/tromboembolian vaara (vaarasuhteet 0,76 [95 %:n luottamusväli 0,61–0,96] ja 0,75 [0,58–0,97]) kuin varfariinireseptin saaneilla. Rivaroksabaanireseptin saaneilla havaittiin pienentynyt kallonsisäisen vuodon (0,61 [0,43–0,87]) ja minkä tahansa vakavan vuodon vaara (0,71 [0,58–0,86]). Lisäksi suorille antikoagulanteille lääkemääräyksen saaneilla oli pienempi kuolleisuus kuin varfariinireseptin saaneilla (dabigatraani: 0,50 [0,42–0,60], rivaroksabaani: 0,64 [0,56–0,72], apiksabaani: 0,80 [0,71–0,90]).

Johtopäätökset

Tämän tutkimuksen perusteella suorat antikoagulantit ryhmänä vaikuttavat keskimäärin tehokkaammilta ja turvallisemmilta kuin varfariini eteisvärinäpotilaan tromboembolisten tapahtumien estossa. Siten tutkimuksen tulokset vahvistavat satunnaistettujen vertailukokeiden tuloksia. Tulokset voivat osin heijastella suorien antikoagulanttien valikoitumista pienemmän riskin potilaille, minkä aiheuttamaa sekoittuneisuutta ei pystytty poistamaan analyysissä. Lisäksi potilaan todellista lääkkeen käyttöä ei kyetty selvittämään.

Avainsanat: varfariini, dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani, eteisvärinä, tromboembolia, verenvuoto, kuolleisuus

Johdanto

Eteisvärinä on aivoinfarktin ja tromboembolian itsenäinen riskitekijä, joka viisinkertaisesti näiden tapahtumien riskin (1). Riskiä voidaan kuitenkin vähentää huomattavasti oraalisella antikoagulaatiohoidolla (2). Viimeisen noin 10 vuoden aikana eteisvärinää sairastavien potilaiden oraalinen antikoagulaatiohoito on muuttunut suorien antikoagulanttien tultua markkinoille varfariinin rinnalle (3). Suoriin antikoagulantteihin kuuluvat suora trombiinestäjä dabigatraani ja faktori Xa:n estäjät rivaroksabaani, apiksabaani ja edoksabaani. Satunnaistettujen vertailukokeiden tuottaman näytön perusteella suorat antikoagulantit voidaan arvioida varfariinia tehokkaammiksi ja turvallisemmiksi eteisvärinään liittyvien iskeemisten aivohalvauksien estossa (4–8).

Satunnaistettujen vertailukokeiden tulokset eivät välttämättä kuvaa uusien lääkkeiden vaikutuksia tosielämässä (9), minkä vuoksi lukuisissa havaintotutkimuksissa on pyritty selvittämään suorien antikoagulanttien hyötyjä ja haittoja verrattuna varfariiniin eteisvärinäpotilailla (10–14). Tanskalaisessa kohorttitutkimuksessa, jossa ensi kertaa vertailtiin useaa suoraa antikoagulanttia varfariiniin, havaittiin rivaroksabaanin aloittajilla pienempi iskeemisten aivohalvausten ja systeemisten embolioiden riski, mutta samansuuruinen vuoto- tapahtumariski kuin varfariinin aloittajilla (10). Apiksabaani ja dabigatraani eivät eronneet varfariinista tukosriskin suhteen, mutta niihin liittyi pienempi vuotoriski. Apiksabaaniin ja dabigatraaniin liittyi myös pienempi kokonaiskuolleisuus, kun taas rivaroksabaani ei tässä suhteessa eronnut varfariinista. Bungen ja kumppaneiden katsaukseen (15) sisältyneistä 26:sta apiksabaania, rivaroksabaania ja dabigatraania vertailevista tutkimuksista puolessa havaittiin apiksabaanilla suotuisin hyöty-haittaprofiili. Myös tuoreessa monikan-sallisessa kohorttitutkimuksessa apiksabaanin käyttöön liittyi pienempi maha-suolikanavan verenvuodon riski kuin muiden suorien antikoagulanttien käyttöön, mutta iskeemisen aivohalvauksen, systeemisen embolian tai kallon-sisäisen vuodon riskissä ei eroja havaittu (16). Alaryhmäanalyyseissä havaittiin, että yhteydet olivat samanlaisia myös 80 vuotta täyttäneillä

ja tätä vanhemmilla sekä kroonista munuais-tautia sairastavilla.

Kahdessa aiemmassa tutkimuksessa on kuvailtu perusterveydenhuollon hoitoilmoitusrekisterin (AvoHilmo) avulla tunnistettujen varfariinia ja suoria antikoagulantteja käyttävien eteisvärinäpotilaiden ominaisuuksia ja resurssien käyttöä Suomessa (17,18). Tuoreessa, suureen suomalaiseen FinACAF-rekisteriaineistoon pohjautuvassa kohorttitutkimuksessaan Teppo ja kumppanit (19) tutkivat oraalisen antikoagulaatiohoidon yhteyttä laitoshoitoon joutumisen riskiin uusilla eteisvärinäpotilailla. Lääkkeiden käyttötieto perustui Kelan korvaamiin lääkeostoihin. Oraaliseen antikoagulaatiohoitoon havaittiin liittyvän noin 20 %:n alenema laitoshoitoon joutumisen riskissä. Riski oli noin 30 % pienempi suorien antikoagulanttien kuin varfariinin aloittajilla. Suorien antikoagulanttien ja varfariinin kliinistä vaikuttavuutta tai turvallisuutta ei kuitenkaan edellä mainituissa suomalaisissa tutkimuksissa analysoitu. Tässä tutkimuksessa kuvataan sairaalahoitoon johtaneiden tromboembolisten ja vuototapahtumien ilmaantuvuutta sekä kokonaiskuolleisuutta eteisvärinäpotilailla, joille määrättiin suoria antikoagulantteja tai varfariinia ensimmäistä kertaa vuonna 2016 sekä vertaillaan eri lääkeaineisiin liittyvää tapahtumariskiä.

Aineisto ja menetelmät

Tiedonlähteet

Tutkimuksen aineisto muodostettiin yhdistämällä Kannan Reseptikeskuksesta, Kelasta sekä Terveyden ja hyvinvoinnin laitokselta (THL) saatuja tietoja henkilötunnuksen avulla. Aineistoon kuuluvat kaikki henkilöt, joille oli määrätty sähköisesti varfariinia, dabigatraania, rivaroksabaania tai apiksabaania vuonna 2016 (20). Tiedot oraalisten antikoagulanttien sähköisistä resepteistä sekä niiden ja kaikkien muiden lääkkeiden sähköisistä toimituksista vuosilta 2014–2016 saatiin Reseptikeskuksesta. Suomalaisissa lääke-epidemiologisissa tutkimuksissa lääkealtistusta on perinteisesti mitattu Kelan korvattujen lääkeostojen rekisterin avulla. Sähköisen reseptin rekisterien avulla tässä tutkimuksessa kyettiin tunnistamaan myös ne henkilöt, jotka olivat saaneet

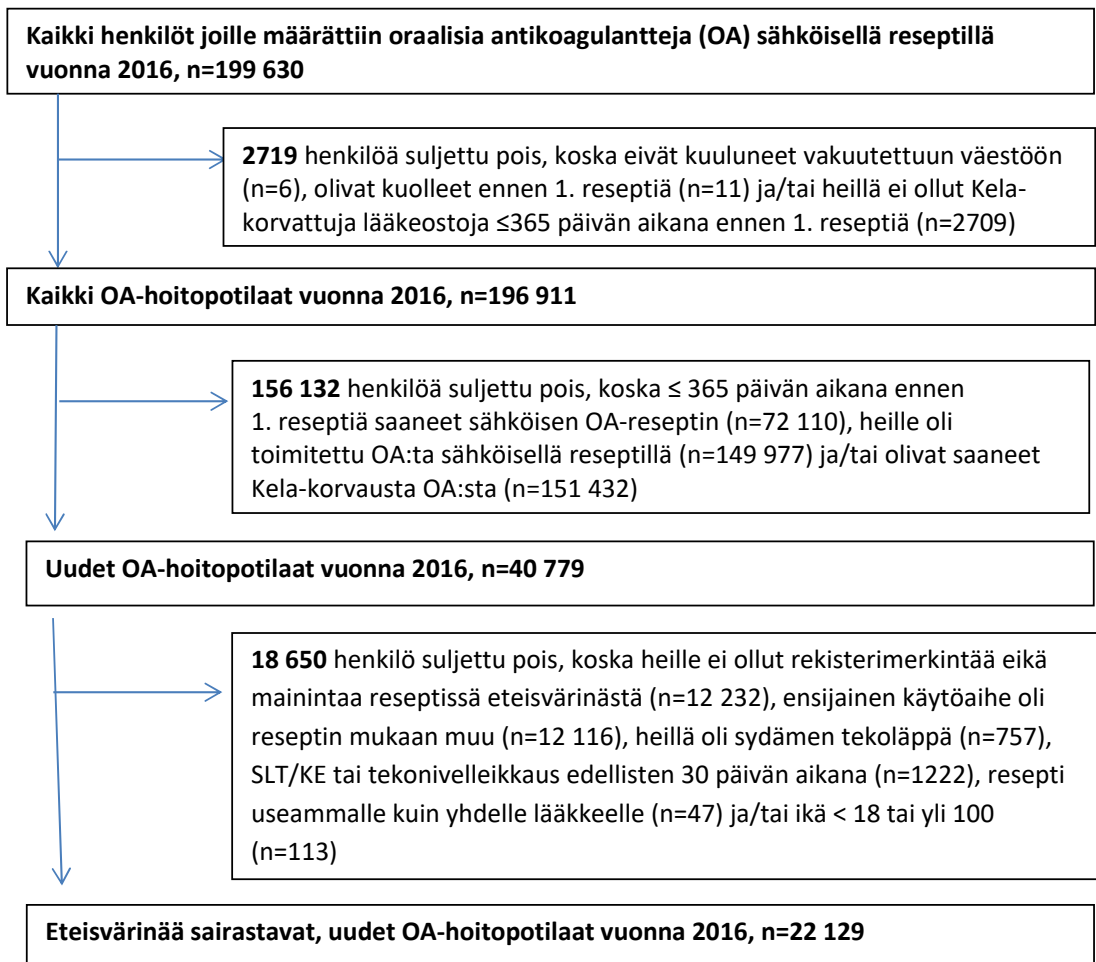
sähköisen reseptin suorille antikoagulanteille mutta eivät saaneet niistä lääkekorvausta.

Kelan rekistereistä saatiin tiedot yleisen sairausvakuutuksen piiriin kuuluvan (vakuutetun) väestön syntymäajasta, kuolinpäivästä, sukupuolesta, korvatuista lääkeostoista ja voimassa olevista lääkekorvusoikeuksista vuodelta 2014–2017. Samoilta vuosilta saatiin tiedot sairaalahoitojaksoista sekä erikoissairaanhoidon vastaanottokäynneistä THL:n Terveystieteiden tutkimuskeskuksen rekisteristä (Hilmo). Lisäksi THL:n Perusterveydenhuollon hoitoilmoitusrekisteristä (AvoHilmo) tunnistettiin käynnit, jotka liittyivät eteisvärinän hoitoon.

Rekisterinpitäjiltä (Kela, THL) saatiin asianmukaiset luvat tutkimuksen suorittamiseen. Tutkijat saivat käyttöönsä vain pseudonymisoidun aineiston, joten tutkimuseettisen toimikunnan lupaa ei vaadittu.

Tutkimusasetelma ja potilaat

Tämän kohorttitutkimuksen kohdejoukkona olivat eteisvärinää sairastavat aikuiset avohuollon potilaat, joille lääkäri aloitti oraalisen antikoagulaatiohoidon vuonna 2016. Aiemmin tunnistetuista (20), oraalisille antikoagulanteille sähköisen reseptin kyseisenä vuonna saaneista henkilöistä suljettiin pois ne, (a) joiden



Kuva 1. Oraalinen antikoagulaatiohoito eteisvärinäpotilailla - tutkimuksen aineiston muodostuminen. SLT/KE = syvä laskimotukos / keuhkoembolia.

kuolinpäivä oli ennen vuoden 2016 ensimmäisen reseptin kirjoituspäivää (tästä eteenpäin indeksipäivä), (b) jotka eivät kuuluneet Kelan vakuutettuun väestöön, (c) joilla ei ollut lainkaan Kela-korvattuja lääkkeitä indeksipäivää edeltävien 365 päivän aikana, (d) joille oli määrätty tai toimitettu oraalisia antikoagulantteja 365 päivän aikana ennen indeksipäivää (puhdistumisjakso), (e) joille oraalinen antikoagulantti oli todennäköisesti määrätty ensisijaisesti muuhun käyttöaiheeseen kuin eteisvärinä, (f) joille oli määrätty edoksabaania (pienen potilasmäärän vuoksi) tai (g) useampaa kuin yhtä oraalista antikoagulanttia samanaikaisesti, ja/tai jotka olivat (h) alle 18- tai yli 100-vuotiaita (Kuva 1). Koska käyttöaihe kyettiin tunnistamaan vain osasta resepteistä (20), määrittelyssä hyödynnettiin lisäksi hoitoilmoitusrekistereiden hoitojakso- ja käyntitietoja indeksipäivältä ja sitä edeltävien 365 päivän ajalta sekä lääkekorvausoikeustietoja (Liite 1). Lopuksi aineistosta suljettiin pois henkilöt, joilla oli reseptin tietojen tai Hilmo-kirjausten perusteella sydämen tekoläppä sekä henkilöt, joilla oli keuhkoemboliaan, syvään laskimotukokseen tai polven tai lonkan tekonivelkirurgiaan liittyvä Hilmo-kirjaus indeksipäivänä tai sitä edeltävien 30 päivän aikana.

Pääaltiste

Pääaltiste oli määrätty lääkeaine eli dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani tai varfariini, joka toimi aktiivisena vertailulääkkeenä (21). Potilaan altistusryhmä säilyi samana indeksipäivästä seurannan loppuun samalla tavoin kuin satunnaistettujen vertailukokkeiden hoitoaikkeen mukaisessa analyysissä (22). Altistusryhmistä käytetään jatkossa nimityksiä dabigatraani-, rivaroksabaani-, apiksabaani- ja varfariinikohortti.

Päätetapahtumat ja seuranta

Päätetapahtumina huomioitiin iskeeminen aivohalvaus/tromboembolia, yhdistelmävuototapahtuma sisältäen kallonsisäiset vuodot, maha-suolikanavan vuodot ja muut sairaalahoitoon tai erikoissairaanhoidon päivystyskäyntiin johtaneet vuodot, kallonsisäinen vuoto erikseen, sekä kuolema. Päätetapahtumaan iskeeminen aivohalvaus/tromboembolia kuuluivat aivoinfarkti, tarkemmin määritte-

lemätön vaikea aivoverenkierron häiriö, valtimoiden veritulpat ja tukokset sekä ohimenevät aivoverenkierron häiriöt (TIA), jotka johtivat sairaalahoitoon. Vain hoitotaksot päädiagnoosinaan iskeeminen aivohalvaus/tromboembolia otettiin huomioon, jotta välttyttäisiin luokittelemasta potilaan aiempia aivoverenkierron häiriöitä uusiksi tapahtumiksi. Kallonsisäisiin vuotoihin kuuluivat lukinkalvon alainen verenvuoto, aivoverenvuoto, muu ei-traumaattinen aivoverenvuoto sekä traumaattiset epiduraali-, kovakalvon ja lukinkalvon alaiset vuodot. Vuototapahtumien määrittelyssä otettiin huomioon erikoissairaanhoidon päivystyskäynnit sairaalahoitotaksot lisäksi. Päätetapahtumien määrittelyssä käytetyt kansainvälisen tautiluokituksen (ICD-10) mukaiset koodit on kuvattu Liitteessä 1. Tukos- ja vuototapahtumien ilmaantuvuutta seurattiin indeksipäivästä ensimmäiseen seuraavista: tapahtuma, kuolema tai 31.12.2017.

Taustamuuttajat

Tutkimusaineiston kuvailussa ja mahdollisina sekoittavina tekijöinä analyseissä mukana olivat ikä (indeksipäivänä), sukupuoli, CHA₂DS₂VASc-pisteet, vuotoriskipisteet, Charlson-indeksi sekä yksittäisistä liittämissairauksista aiempi aivoinfarkti/TIA/tromboembolia, sydäninfarkti, krooninen sepelvaltimotauti, perifeerinen valtimotauti, sydämen vajaatoiminta, verenpainetauti, diabetes, krooninen munuaissairaus, maksasairaus, aiempi verenvuoto, alkoholin väärinkäyttö, syöpäsairaudet, dementia sekä verihituleiden aggregaation estäjien (anatomis-kemiallis-terapeuttinen eli ATC-ryhmä B01AC) käyttö ja monilääkitystä kuvaavana muuttujana käytössä olleiden eri ATC-koodien lukumäärä (0–5, 6–9, ≥ 10). Eteisvärinäpotilaan yksilöllistä aivohalvausriskiä kuvaavat CHA₂DS₂VASc-pisteet laskettiin seuraavasti: sydämen vajaatoiminta 1 piste, verenpainetauti 1 piste, ikä ≥ 75 vuotta 2 pistettä, diabetes 1 piste, aivoinfarkti/TIA/tromboembolia 2 pistettä, valtimosairaus (aiempi sydäninfarkti, sepelvaltimotauti, aortan kaaren plakki tai perifeerinen valtimotauti) 1 piste, ikä 65–74 vuotta 1 piste sekä naissukupuoli 1 piste (mikäli potilas sai ainakin yhden toisen riskipisteen) (23). Potilaan vuotoriskiä arvioitiin iän, sukupuolen ja syöpähistorian avulla laskettu-

jen pisteiden avulla (24), koska käytettävissä ei ollut laboratoriomittautustietoja (esim. munuais-funktio). Vuotoriskipisteiden arvo voi vaihdella 0:sta 5,1:een ja mitä suuremmat pisteet ovat, sitä suuremmaksi vuotoriski arvioidaan. Taus-tamuuttujien valinta perustui kliiniseen asian-tuntemukseen ja käytettävissä olevien rekiste-riaineistojen tietosisältöön. Mukaan pyrittiin saamaan kiinnostuksen kohteena olevien pää-tetapahtumien keskeiset, tunnetut riskitekijät (2), jotka voisivat toimia mahdollisina sekoit-tavina tekijöinä. Muuttujien määrittelyssä käy-tetyt ICD-10-koodit, lääkekorvausoikeudet ja ATC-koodit on esitetty Liitteessä 1. Kaikki sai-rastavuutta ja lääkkeiden käyttöä kuvaavat muuttujat mitattiin 365 päivän ajalta ennen indeksipäivää, kyseinen päivä mukaan lukien.

Analyysi

Luokittelumuuttujien jakaumia kuvailtiin frekvensseinä ja prosenttiosuuksina. Jatku-vien muuttujien jakaumia tarkasteltiin kes-kiarvon ja keskihajonnan (SD) tai mediaanin ja kvartiilivälin avulla. Varfariinikohortin ja suorien antikoagulanttien kohorttien välisiä eroja taustamuuttujien jakaumissa tarkastel-tiin absoluuttisen standardoidun eron (ASD) avulla (25). ASD:n arvo $> 0,20$ tulkittiin klii-nisesti merkitykselliseksi eroksi. Päätetapah-tumien ilmaantuvuus laskettiin tapahtumien lukumääränä 100 henkilövuotta kohti. Pääte-tapahtumien ilmaantuvuutta suorien antiko-agulanttien kohorteissa vertailtiin ilmaantu-vuuteen varfariinikohortissa Coxin regressio-analyysin avulla. Monimuuttujaisella Coxin mallilla tuotettiin sekä iän ja sukupuolen suh-teen että kaikkien mitattujen sekoittavien teki-jöiden suhteen vakioitunut vaarasuhteet ja nii-den 95 %:n luottamusvälit (LV). Analyysissä pitäydyttiin tavanomaisessa regressiomal-linnuksessa propensiteettipistemäärään (PS) perustuvien menetelmien sijasta. PS-menetel-mien ei odotettu parantavan sekoittuneisuu-den hallintaa mitattujen sekoittavien tekijöiden suhteen (26). Ensimmäisessä herkkyysanalyy-sissä tutkimusaineisto rajattiin potilaisiin, joi-den indeksipäivä oli aikavälillä 1.1. – 30.11.2016, joille ei ilmaantunut mitään päätetapahtumista 30 päivän aikana indeksipäivästä ja jotka noutuivat tuona aikana heille määrätyn lääkkeen. Täl-löin tapahtumaseuranta aloitettiin 30 päivän

kuluttua indeksipäivästä. Toisessa herkkyysa-nalyysissä seuranta-aika rajattiin 180 päivään indeksipäivästä. Tällöin tukos- ja vuototapah-tumien ilmaantuvuutta seurattiin indeksipäi-västä ensimmäiseen seuraavista: tapahtuma, kuolema tai 180. seurantapäivä. P-arvo $< 0,05$ tulkittiin tilastollisesti merkitseväksi. Analyysit tehtiin SAS-ohjelmalla (versio 9.4).

Tulokset

Lopullinen tutkimuskohortti koostui 22 129 potilaasta, joista 41 % kuului varfariinikohort-tiin ja 59 % suorien antikoagulanttien kohort-teihin. Koko kohortin keski-ikä oli 73,5 (SD 11,8) vuotta, ja 49 % oli naisia. CHA2DS2VASc-pisteiden keskiarvo oli 3,4 (SD 1,8) ja mediaani 3 (kvartiiliväli 2–5). Varfariinikohortti oli kes-kimäärin selvästi vanhempi kuin dabigatraani- ja rivaroksabaanikohortit (ASD $\sim 0,40$). Varfa-riinikohortin CHA2DS2VASc-pisteet ja Charl-son-indeksin arvo olivat korkeammat kuin muissa kohorteissa (ASD:t $0,21-0,46$). Varfa-riinikohortissa näytti esiintyvän yleisemmin myös kaikkia mitattuja yksittäisiä liitännäis-sairauksia sekä monilääkitystä (**Taulukko 1**). Kliinisesti merkityksellisiksi tulkittavia eroja (ASD $> 0,20$) ei näiden muuttujien jakaumissa kuitenkaan havaittu varfariini- ja apiksabaa-nikohortin välillä. Dabigatraanikohortti erosi varfariinikohortista vuotoriskipisteiden jakau-man, kroonisen sepelvaltimotaudin ja demen-tian yleisyyden sekä edeltävän vuoden aikana käytössä olleiden lääkkeiden määrän suhteen. Rivaroksabaani- ja varfariinikohortin välillä eroja havaittiin sepelvaltimotaudin ja demen-tian yleisyydessä sekä lääkemäärässä.

Vuoden 2017 loppuun mennessä tutkimus-kohortille kertyi seuranta-aikaa yhteensä 31 385 henkilövuotta. Seuranta-ajan mediaani varfariinikohortissa oli 539 päivää (kvartiiliväli 434–637), dabigatraanikohortissa 544 päivää (445–636), rivaroksabaanikohortissa 521 päi-vää (434–619) ja apiksabaanikohortissa 494 päivää (417–607). Koko kohortista 515 joutui sairaalahoitoon iskeemisen aivohalvauksen/ tromboembolian vuoksi. Ainakin yhden vuo-totapahtuman koki 681 potilasta. Kallonsisäi-siä vuotoja ilmaantui yhteensä 249:lle ja maha-suolikanavan vuotoja 231:lle. Vuoden 2017 lop-

puun mennessä 2044 potilasta eli 9,2 % koko kohortista menehtyi. **Taulukossa 2** on esitetty kunkin päätetapahtuman vakioimaton ilmaantuvuus 100 henkilövuotta kohti lääkeaineittain.

Iskeemisen aivohalvauksen/tromboembolian ja yhdistelmävuototapahtuman ilmaantuvuudet sekä kokonaiskuolleisuus olivat pienempiä suorien antikoagulanttien kohorteissa kuin varfariinikohortissa, kun erot ikä- ja sukupuolijakaumissa otettiin huomioon (**Taulukko 2**). Rivaroksabaanikohortissa myös kallonsisäisten vuotojen ilmaantuvuus oli pienempi. Kun kaikki mitatut sekoittavat tekijät otettiin huomioon, rivaroksabaani- ja apiksabaanikohortissa havaittiin edelleen neljänneksen pienempi iskeemisen aivohalvauksen/tromboembolian suhteellinen vaara varfariinikohorttiin verrattuna. Rivaroksabaanikohortissa havaittiin neljänneksen pienempi yhdistelmävuototapahtuman ja lähes 40 % pienempi kallonsisäisen vuodon vaara kuin varfariinikohortissa. Dabigatraani- ja varfariinikohortin välillä ei enää havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja tukos- tai vuototapahtumien vaarassa. Sen sijaan kokonaiskuolleisuus oli selvästi pienempi kaikissa suorien antikoagulanttien kohorteissa varfariinikohorttiin verrattuna.

Ensimmäisessä herkkyysanalyysissä pyrittiin tarkentamaan altistumisen määritelmää rajaamalla aineisto henkilöihin, jotka hankivat heille määrätyn oraalisen antikoagulantin apteekista kuukauden (30 päivän) kuluessa indeksipäivästä ja jotka säilyivät hengissä tuon kuukauden ajan. Lääkkeensä kuukauden kuluessa noutaneiden osuudet olivat kutakuinkin yhtä suuret varfariinikohortissa (94,7 %) ja suorien antikoagulanttien kohorteissa (dabigatraani 93,0 %; rivaroksabaani 93,5 %; apiksabaani 94,3 %). Rajattu aineisto (n = 18 941) koostui 7882 varfariinikohortin, 2790 dabigatraanikohortin, 5020 rivaroksabaanikohortin ja 3249 apiksabaanikohortin potilaista. Rajatussa aineistossa yhteydet suorien antikoagulanttien ja iskeemisen aivohalvauksen/tromboembolian vaaran sekä kokonaiskuolleisuuden välillä säilyivät samanlaisina kuin pääanalyyseissä. Rivaroksabaanikohortissa havaittiin edelleen pienentynyt minkä tahansa vuodon vaaran (vaarasuhde 0,74 [95 %:n LV 0,59–0,94]). Yhteys kallonsisäisen verenvuodon vaaraan sen sijaan

heikkeni enemmän (20 %) eikä ollut enää tilastollisesti merkitsevä.

Myös toisen herkkyysanalyysin tavoitteena oli tarkentaa altistumisen ja tapahtuman välistä ajallista yhteyttä rajaamalla seuranta-aika ensimmäisiin 180 päivään indeksipäivästä. Kyseisellä ajanjaksolla kohortissa havaittiin yhteensä 236 iskeemistä aivohalvausta/tromboemboliaa, 119 kallonsisäistä verenvuotoa, 104 maha-suolikanavan verenvuotoa, 317 mitä tahansa vakavaa verenvuotoa ja 819 kuolemaa. Herkkyysanalyysin tulokset olivat samansuuntaiset kuin pääanalyyseissä (**Taulukko 2**).

Pohdinta

Tämä reilun 20 000 potilaan rekisterikohorttiin perustuva tutkimus Suomessa tukee käsitystä, että suorat antikoagulantit ryhmänä voivat olla keskimäärin tehokkaampia ja turvallisempia kuin varfariini eteisvärinään liittyvien aivohalvausten estossa. Rivaroksabaani- ja apiksabaanimääräyksen saaneilla potilailla havaittiin pienempi aivoinfarktin ja tromboembolian riski kuin varfariinimääräyksen saaneilla. Rivaroksabaanimääräyksen saaneilla oli myös alempi vuotoriski. Lisäksi potilailla, joille määrättiin mitä tahansa kolmesta suorasta antikoagulantista, oli alhaisempi kuolleisuus kuin varfariinimääräyksen saaneilla tutkimusperiodin aikana.

Tämän tutkimuksen tulokset tukevat aiempia AvoHilmo-aineistoon perustuvia suomalaishavaintoja siitä, että suoria antikoagulantteja määrätään keskimäärin nuoremmille ja terveemmille eteisvärinäpotilaille kuin varfariinia (17,18). Aiempien tutkimusten kanssa yhtenevä on myös havainto, että apiksabaanimääräyksen saaneet potilaat muistuttivat riskiprofiililtaan eniten varfariinimääräyksen saaneita. Aiemmissa tutkimuksissa kohdeyrymänä ovat tosin olleet oraalisten antikoagulanttien käyttäjät hoidon aloittajien sijasta (17,18). Tämän vuoksi varfariinin käyttäjien osuus oli esimerkiksi Hellmanin ym. (17) tutkimuksessa suurempi kuin tässä tutkimuksessa. Toisaalta Hellmanin ym. (17) ja Rissasen ym. (18) tutkimusten tarkastelujaksot ulottuivat tuoreemmille vuosille kuin tässä tutkimuksessa, ja siksi apiksabaanin käyttäjien osuudet olivat suurempia.

Taulukko 1. Oraalinen antikoagulaatiohoito eteisvärinäpotilailla –tutkimuskohorttien kuvailu.

Taustamuuttuja	Varfariini	Dabigatraani	Rivaroksabaani	Apiksabaani	ASD ^b	ASD ^c	ASD ^d
N (% ^a)	9024 (40,8)	3255 (14,7)	5970 (27,0)	3880 (17,5)			
Ikä, keskiarvo (SD), v	75,6 (11,6)	70,7 (11,9)	71,0 (11,7)	74,7 (11,0)	0,42	0,39	0,09
Naisia, n (%)	4561 (50,5)	1453 (44,6)	2824 (47,3)	1911 (49,3)	0,12	0,06	0,02
CHA2DS2VASC-pisteet, keskiarvo (SD)	3,75 (1,77)	2,93 (1,81)	2,98 (1,77)	3,38 (1,74)	0,46	0,44	0,21
Vuotoriskipisteet, n (%)							
0	439 (4,9)	365 (11,2)	592 (9,9)	244 (6,3)	0,23	0,19	0,06
1,3–1,6	3551 (39,4)	1412 (43,4)	2530 (42,4)	1613 (41,6)	0,08	0,06	0,04
2,2–2,9	3228 (42,2)	1223 (37,6)	2397 (40,2)	1697 (43,3)	0,09	0,04	0,02
≥ 3,5	1206 (13,4)	265 (7,8)	451 (7,6)	344 (8,9)	0,18	0,19	0,14
Liitännäissairaudet, n (%)							
Aiempi aivoinfarkti/TIA/ tromboembolia	1084 (12,0)	299 (9,2)	523 (8,8)	374 (9,6)	0,09	0,10	0,08
Sydäninfarkti	361 (4,0)	72 (2,2)	155 (2,6)	111 (2,9)	0,09	0,07	0,06
Krooninen sepevaltimotauti	3748 (41,5)	1002 (30,8)	1776 (29,8)	1370 (35,3)	0,22	0,25	0,13
Perifeerinen valtimotauti	736 (8,2)	157 (4,8)	301 (5,0)	199 (5,1)	0,14	0,13	0,12
Sydämen vajaatoiminta	2329 (25,8)	583 (17,9)	1140 (19,1)	791 (20,4)	0,19	0,16	0,13
Diabetes	3458 (38,2)	967 (29,7)	1769 (29,6)	1309 (33,7)	0,18	0,18	0,09
Verenpainetauti	4565 (50,6)	1346 (41,4)	2462 (41,2)	1711 (44,1)	0,19	0,19	0,13
Krooninen munuaissairaus	1021 (11,3)	202 (6,2)	415 (7,0)	295 (7,6)	0,18	0,15	0,13
Maksasairaus	172 (1,9)	31 (1,0)	66 (1,1)	58 (1,5)	0,08	0,07	0,03
Aiempi vuoto	907 (10,1)	194 (6,0)	384 (6,4)	276 (7,1)	0,15	0,13	0,11
Alkoholin väärinkäyttö	271 (3,0)	81 (2,5)	130 (2,2)	86 (2,2)	0,03	0,05	0,05
Syöpä	1264 (14,0)	274 (8,4)	487 (8,2)	351 (9,1)	0,18	0,19	0,15
Dementia	1332 (14,8)	230 (7,1)	477 (8,0)	343 (8,8)	0,25	0,22	0,19
Charlson-indeksi, keskiarvo (SD)	2,33 (2,61)	1,59 (2,12)	1,65 (2,15)	1,77 (2,21)	0,31	0,28	0,23
Muu lääkehoito, n (%)							
Verihiutaleiden aggregaation estäjät	1609 (17,8)	395 (12,1)	709 (11,9)	640 (16,5)	0,16	0,17	0,03
Lääkkeiden lukumäärä							
< 5	1280 (14,2)	752 (23,1)	1413 (23,7)	731 (18,8)	0,23	0,24	0,12
5–9	3350 (37,1)	1362 (41,8)	2431 (40,7)	1549 (39,9)	0,10	0,07	0,06
≥10	4394 (48,7)	1141 (36,1)	2126 (35,6)	1600 (41,2)	0,26	0,27	0,15

CHA2DS2VASC-pisteytys=sydämen vajaatoiminta 1 piste, verenpainetauti 1 piste, ikä 65–74 vuotta 1 piste, ikä ≥ 75 vuotta 2 pistettä, diabetes 1 piste, aivoinfarkti/ohimenevä aivojen verenkierronhäiriö (TIA)/tromboembolia 2 pistettä, sepevaltimotauti/perifeerinen valtimotauti 1 piste, naissukupuoli 1 piste jos vähintään 1 muu piste; ASD=absoluuttinen standardoitu ero; ASD > 0,20 tulkittiin kliinisesti merkitykselliseksi eroksi.

^aOsuus koko kohortista (n = 22 129); ^bdabigatraani vs. varfariini; ^crivaroksabaani vs. varfariini; ^dapiksabaani vs. varfariini.

Taulukko 2. Päätetapahtumien ilmaantuvuus ja suorien antikoagulanttien (vs. varfariinin) määräämisen yhteys päätetapahtumien ilmaantuvuuteen tutkimuksessa.

Ilmaantuvuus			Vaarasuhde (95 %:n luottamusväli)			
Päätetapahtuma/ lääkeaine	n	/100 hv	Ikä- ja suku- puolivakioitu	Täysin vakioitu ^a	Vain lääkkeen hankkineet ^a	Seuranta-aika 180 päivää ^a
Iskeeminen aivohal- vaus/tromboembolia						
Varfariini	264	2,09	1,0	1,0	1,0	1,0
Dabigatraani	67	1,42	0,75 (0,58–0,99)	0,86 (0,65–1,12)	0,86 (0,64–1,15)	0,79 (0,53–1,18)
Rivaroksabaani	108	1,28	0,67 (0,53–0,84)	0,76 (0,61–0,96)	0,76 (0,59–0,98)	0,70 (0,50–0,98)
Apiksabaani	76	1,44	0,69 (0,54–0,89)	0,75 (0,58–0,97)	0,75 (0,56–1,00)	0,67 (0,45–0,98)
Yhdistelmävuoto						
Varfariini	350	2,78	1,0	1,0	1,0	1,0
Dabigatraani	89	1,89	0,73 (0,58–0,92)	0,84 (0,66–1,06)	0,94 (0,77–1,22)	0,84 (0,60–1,20)
Rivaroksabaani	135	1,60	0,62 (0,50–0,75)	0,71 (0,58–0,86)	0,74 (0,59–0,94)	0,67 (0,49–0,90)
Apiksabaani	107	2,03	0,74 (0,60–0,92)	0,82 (0,66–1,02)	0,70 (0,62–1,03)	0,89 (0,66–1,21)
Kallonsisäinen vuoto						
Varfariini	127	1,00	1,0	1,0	1,0	1,0
Dabigatraani	38	0,80	0,86 (0,60–1,24)	0,99 (0,69–1,44)	1,06 (0,69–1,62)	1,12 (0,67–1,87)
Rivaroksabaani	42	0,49	0,53 (0,37–0,75)	0,61 (0,43–0,87)	0,73 (0,49–1,08)	0,60 (0,36–1,00)
Apiksabaani	42	0,79	0,81 (0,57–1,15)	0,90 (0,63–1,28)	0,99 (0,67–1,48)	0,84 (0,50–1,41)
Kuolema						
Varfariini	1236	9,67	1,0	1,0	1,0	1,0
Dabigatraani	144	3,03	0,43 (0,36–0,51)	0,50 (0,42–0,60)	0,52 (0,43–0,63)	0,55 (0,42–0,72)
Rivaroksabaani	322	3,78	0,55 (0,48–0,62)	0,64 (0,57–0,73)	0,64 (0,56–0,74)	0,66 (0,54–0,80)
Apiksabaani	342	6,43	0,71 (0,63–0,80)	0,80 (0,71–0,90)	0,79 (0,69–0,90)	0,79 (0,65–0,95)

hv = henkilövuosi

^aVaarasuhteet vakioitu seuraavien muuttujien suhteen: ikä (v), ikä*ikä, sukupuoli, CHA2DS2VASc-pisteet, vuotoriskipisteet, Charlson-indeksi, aiempi aivoinfarkti/ohimenevä aivoverenkierron häiriö/tromboembolia, sydäninfarkti, krooninen sepelvaltimotauti, perifeerinen valtimotauti, sydämen vajaatoiminta, diabetes, verenpainetauti, krooninen munuaissairaus, maksasairaus, aiempi vuoto, alkoholin väärinkäyttö, syöpä, dementia, verihutaleiden aggregaation estäjien käyttö ja lääkemäärä (0–4, 5–9, ≥ 10) viimeisen vuoden aikana.

Tässä tutkimuksessa altistuminen eli oraalisten antikoagulanttien käyttö määriteltiin ensimmäisen reseptin perusteella. Potilaan altistumisryhmää ei analyyseissä vaihdettu, vaikka potilas olisi alkanut käyttää jotain toista oraalista antikoagulanttia eikä seurantaan lopetettu, vaikka potilas olisi lopettanut lääkkeensä käytön. Asetelma muistuttaa satunnaistettujen vertailukokeiden analyyseissä käytettyä hoitoaikeenmukaista lähestymistapaa. Saadut tulokset eivät siis kuvaa suorien antikoagulanttien hyötyjä ja haittoja verrattuna varfariiniin potilailla, jotka sitoutuvat lääkehoitoonsa täydellisesti vaan tosielämän potilailla, joiden

sitoutuminen lääkehoitoon voi olla puutteellista eikä varfariinihoito ole välttämättä tasapainossa. Tässä aineistossa suurin osa (94 %) potilaista nouti lääkkeensä apteekista kuu-kauden kuluessa ja voidaan siten olettaa altistuneen sille ainakin aluksi. Lisäksi tuoreessa suomalaistutkimuksessa, jossa oli mukana eteisvärinäpotilaita myös tämän tutkimuksen tarkastelujaksolta, suorien antikoagulanttien käytön aloittaneiden potilaiden arvioitiin sitoutuneen lääkehoitoonsa hyvin myös pitkäaikaisesti (27). Vuonna 2016 varfariinia saavien suomalaisten eteisvärinäpotilaiden keskimääräinen aika hoitoalueella oli 66 % (28).

Monimuuttuja-analyysien mukaan rivaroksabaani- ja apiksabaanikohorteissa suhteellinen iskeemisen aivohalvauksen/tromboemboolian riski oli noin 25 % pienempi kuin varfariinikohortissa. Satunnaistetuissa vertailukokeissa (ROCKET, ARISTOTLE) yhteydet olivat samansuuntaisia, joskin hieman heikompi (rivaroksabaanin vaarasuhde 0,85 [95 % LV 0,70–1,03] ja apiksabaanin vaarasuhde 0,79 [95 % LV 0,65–0,95]) (5,6). RE-LY-tutkimuksessa (4) dabigatraani pienensi aivohalvauksen/tromboemboolian riskiä standardiannoksella 2 x 150 mg (vaarasuhde 0,64 [95 % LV 0,51–0,81]) mutta ei pienemmällä (2 x 110 mg) annoksella (vaarasuhde 0,91 [95 % LV 0,74–1,11]); tässä tutkimuksessa havaittu vaarasuhde (0,86 [95 % LV 0,85–1,12]) oli edellisten väliltä. Aiemmassa suomalaistutkimuksessa raportoitiin, että vuosina 2015–2017 dabigatrania käyttävistä eteisvärinäpotilaista vain 62 % sai standardiannosta (17). Rivaroksabaania käyttävistä tämä osuus oli 87 % ja apiksabaania käyttävistä 73 %, mikä saattaa osin selittää vahvemmat yhteydet.

Aiemmissa havaintotutkimuksissa raportoidut suorien antikoagulanttien käytön yhteydet aivohalvauksen/tromboemboolian riskiin ovat vaihdelleet paljon (10,13,15). Tulosten vertailu on hankalaa, koska eroja on niin vertailuryhmän (suora antikoagulantti vs. varfariini vai suora antikoagulantti vs. toinen suora antikoagulantti), altistumisen kuin päätetapahtumienkin määritelmässä. Esimerkiksi joissain tutkimuksissa on vertailtu kaikkien aivohalvausten vaaraa (14), joissain iskeemisen aivohalvauksen vaaraa (11,12) tai kuten tässä tutkimuksessa iskeemisen aivohalvauksen ja tromboemboolian yhdistelmän vaaraa (10). Samat ongelmat hankaloittavat vuotopäätetapahtumia koskevien tulosten vertailua havaintotutkimusten välillä. Tässä tutkimuksessa havaittiin pienentynyt kallonsisäisen ja minkä tahansa vuodon vaara selvästi vain rivaroksabaanikohortissa. Havainto on samansuuntainen ROCKET-tutkimuksen (5) tulosten kanssa kallonsisäisen vuodon osalta (ROCKET: vaarasuhde 0,67 [95 % LV 0,43–0,97] vs. tämä tutkimus 0,61 [95 % LV 0,43–0,87]). RELY-tutkimuksessa dabigatraaniin todettiin liittyvän pienentynyt kallonsisäisen vuodon riski (vaarasuhde 0,31–0,40) (4), mutta ei tässä tutki-

muksessa (0,99 [95 % LV 0,69–1,44]). ARISTOTLE-tutkimuksessa (6) raportoitiin apiksabaaniryhmällä selvästi pienempi kallonsisäisen vuodon riski kuin varfariiniryhmässä (vaarasuhde 0,51 [95 % LV 0,35–0,75]). Monien havaintotutkimusten tulokset ovat tukeneet tätä havaintoa (11,12,15) mutta eivät tämän tutkimuksen tulokset (vaarasuhde 0,90 [95 % LV 0,63–1,28]).

Havainto suorien antikoagulanttien vasta käänteisestä yhteydestä kuolleisuuteen on huomionarvoinen. Kokonaiskuolleisuus on relevantti päätetapahtuma oraalisen antikoagulaatiohoidon hyötyjä tutkittaessa, koska eteisvärinäan liittyy myös kohonnut kuoleman riski. Satunnaistettujen vertailututkimusten meta-analyysissä raportoitiin suoria antikoagulantteja saaneilla eteisvärinäpotilailla noin 10 % pienempi kuolleisuus varfariinia saaneisiin verrattuna (8). Tässä tutkimuksessa havaittiin noin 35–50 %:n alenema kuolleisuudessa liittyen dabigatraanin ja rivaroksabaanin ja 20 %:n alenema liittyen apiksabaanin aloitukseen. Myös esimerkiksi Larsenin ym. (10) kohorttitutkimuksessa raportoitiin huomattava alenema kuolleisuudessa (35 %) dabigatraani- ja apiksabaaniryhmissä. Rivaroksabaaniryhmässä ei alenemaa havaittu verrattuna varfariiniryhmään. Tanskalais-tutkimuksen aineistonkeruu ajoittui vuosiin 2011–2015 eli suorien antikoagulanttien käytön yleistymisvaiheeseen Tanskassa, ja keskimääräinen seuranta-aika oli hieman alle kaksi vuotta (tässä tutkimuksessa 1,5 vuotta). Suomessa suorien antikoagulanttien käyttö eteisvärinäpotilailla yleistyi hitaammin kuin muissa Pohjoismaissa (3).

Tutkimuksen vahvuudet ja rajoitukset

Tämä on ensimmäinen suomalaiseen rekisteriaineistoon perustuva analyyttinen kohorttitutkimus, jossa vertaillaan suorien antikoagulanttien ja varfariinin vaikuttavuutta ja turvallisuutta. Kyseessä on myös ensimmäinen tutkimus, jossa oraalisten antikoagulanttien määräämistä ja käyttöä mitattiin sähköisen reseptin aineistojen avulla. Aiemmissa suomalaisissa tutkimuksissa tiedot on saatu joko AvoHilmasta (17,18), joka ennen vuotta 2020 sisälsi vain julkisen perusterveydenhuollon lääkemääräykset, tai Kelan reseptitiedostosta

(19), johon rekisteröityvät Kelan korvaamat lääketoimitukset. Tämän tutkimuksen pääanalyyssissä päätetapahtumien seuranta aloitettiin päivästä, jona potilas sai sähköisen lääkemääräyksen oraaliselle antikoagulantille. Herkkyyssanalyyssissä mukaan otettiin vain potilaat, joille rekisteristä tunnistettiin sähköinen toimitus 30 päivän kuluessa lääkemääräyksestä, ja tapahtumaseuranta aloitettiin tämän 30 päivän jälkeen. Näin välttyttiin eloonjäämisharhan tyypiseltä valintaharhalta (29). Myös raja-lääkemääräyksen saajiin tai hoidon aloittajiin lääkehoitoa jo saavien sijasta vähentää valintaharhan vaikutusta (9).

Tutkimuksella on myös rajoitteita. Tämä tutkimus kuvaa suorien antikoagulanttien vai-kuttavuutta verrattuna varfariiniin siinä vai-heessa, kun suorien antikoagulanttien käyttö eteisvärinäpotilailla alkoi vasta lisääntyä Suo-messa. Tutkimusajanjakson jälkeen suorien antikoagulanttien korvattavuus on laajentunut hoitosuosituksen muutosten myötä (3). Varfa-riinin käyttö onkin vähentynyt ja suorien anti-koagulanttien käyttö kasvanut huomattavasti: vuonna 2022 useampi henkilö sai lääkekorva-usta apiksabaanista tai rivaroksabaanista kuin varfariinista. Havaintomme voivat kuitenkin toimia vertailukohtana tuleville tutkimuksille ajalta, jolloin suorien antikoagulanttien käyttö eteisvärinäpotilailla on ollut yleisempää kuin varfariinin.

Koska tämä tutkimus oli satunnaistamatto-maan rekisteritietoon perustuva havaintotutki-mus, nähdyt yhteydet lääkkeiden ja päätetapah-tumien välillä eivät välttämättä ole todellisia. Ensinnäkin altistumistieto perustui lääkemää-räykseen eikä mahdollisia muutoksia lääke-hoidossa, kuten antikoagulantin vaihtamista toiseen tai oraalisen antikoagulaatiohoidon lopettamista, otettu huomioon. Altistumisen määritelmää tarkentavien herkkyyssanalyyssien tulokset olivat kuitenkin pitkälle samansuun-taiset pääanalyyssien kanssa eikä altistumisen väärinluokittelu näin ollen selittäne esimerkiksi rivaroksabaaniin liittyvää vuotoriskin alenemaa. Toisaalta päätetapahtumienkin mittaamiseen liittyy epävarmuutta ja mikä tärkeintä, niitä koskevan tiedon laatu voi olla erilaista eri altis-tumisryhmissä. Varfariinikohortin potilaat ovat esimerkiksi voineet joutua herkemmin päivys-tysvastaanotolle ja osastohoitoon TIA-kohta-

uksen tai epäillyn verenvuodon takia kuin mui-den kohorttien potilaat, koska varfariinihoitoa seurataan tarkemmin. Suoriin antikoagulanttei-hin liittyvät tukos- ja vuototapahtumilta suo-jaavat vaikutukset voivat siksi olla näennäisen suuria. Kolmanneksi suorat antikoagulantit ovat varfariinia suositeltavampia sydämen rytmin-siirtoa eli kardioversiota edeltävässä hoidossa (2). Suorien antikoagulanttien kohorteissa kar-dioversio ja sen myötä sinusrytmin palautumi-nen on siis voinut olla yleisempää kuin varfa-riinikohortissa, ja tämä valikoituminen on voi-nut lisätä havaittuja eroja tromboembolioiden ilmaantuvuudessa. Lääkkeen valinta on voinut perustua paitsi potilaan yleiseen terveydenti-laan, myös elämäntilanteeseen tai muihin sel-laisiin tekijöihin, jotka ovat mahdollisesti vain lääkärin ja potilaan tai hänen omaisensa tie-dossa tai eivät muutoin ole rekisteritutkimuk-sessa mitattavissa (30). Tällainen valikoitumi-nen voi heijastua erityisesti kuolleisuutta kos-keviin tuloksiin, koska kuolema oli tukoksia ja vuotoja yleisempi päätetapahtuma eikä kuo-linsyy välttämättä liity eteisvärinään tai anti-koagulaatiohoitoon (11). Tulehduskipulääk-keiden ja muiden oraalisten antikoagulanttien kanssa interaktiivien lääkkeiden käyttöä ei ana-lyyseissä otettu huomioon muutoin kuin välilli-sesti monilääkitysmuuttujan avulla. Esimerkiksi ARISTOTLE-tutkimuksessa havaittiin, että eri-tyisesti antikoagulaatiohoidon jälkeen aloitettu tulehduskipulääkkeiden käyttö lisäsi vuotoriskiä (31). Interaktiivien lääkkeiden käytön epätasai-nen jakautuminen vertailtavissa ryhmissä voi siis vääristää havaittuja yhteyksiä. Kaiken kaik-kiaan havaitut yhteydet heikkenivät otettaessa huomioon mitatut taustatekijät, mikä yleensä viittaa siihen, että todelliset yhteydet ovat vielä heikompia.

Johtopäätökset

Samoin kuin satunnaistetuissa vertailuko-keissa tässä tutkimuksessa havaittiin, että suorat antikoagulantit ovat tehokas ja turval-linen vaihtoehto varfariinille eteisvärinäpo-tilaan aivohalvauksen estossa. Tutkimuksen tuloksia tulkittaessa on syytä ottaa huomioon, että ne voivat osin heijastella suorien antiko-agulanttien valikoitumista pienemmän riskin potilaille.

Summary

Oral anticoagulation therapy in atrial fibrillation: thromboembolic complications, bleeding events, and mortality

Maarit J. Korhonen*

Adjunct Professor, PhD, LicSci (Pharm)
University of Turku, Institute of Biomedicine
Turku, Finland

Emma Aarnio

PhD, MSc (Health Econ), senior researcher
University of Eastern Finland, Faculty of Pharmacy
Kuopio, Finland

Risto Huupponen

Professor (Emeritus)(deceased)
University of Turku, Institute of Biomedicine
Turku, Finland

**Correspondence*

Introduction

The aim of this register-based cohort study was to assess the risk of thromboembolic complications, bleeding, and death among patients with atrial fibrillation who were initiated on oral anticoagulation therapy and to compare the incidence of these events between patients prescribed various direct oral anticoagulants and warfarin.

Material and methods

Individuals prescribed direct oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) or warfarin in 2016 were identified using data from the Prescription Centre of the Kanta services. Among these individuals, a cohort of patients with atrial fibrillation was identified based on information written on electronic prescriptions as well as diagnoses associated with health care visits, hospital stays and reimbursement codes. This cohort was followed up

for incidence of ischemic stroke/thromboembolism, bleeding events and death from their first oral anticoagulant prescription until the end of 2017. Associations between prescribing of direct oral anticoagulants versus warfarin and outcome events were estimated with Cox regression models. Patients' demographics, comorbidities and medication use were included in the models as confounders.

Results

The study population consisted of 22 129 patients with atrial fibrillation who had not been prescribed or dispensed oral anticoagulants within one year prior to their first prescription in 2016. Of them, 40.8% were prescribed warfarin, 14.7% dabigatran, 27.0% rivaroxaban, and 17.5% apixaban. During the follow-up, 515 patients experienced ischemic stroke/thromboembolism, 239 intracranial bleeding and 681 any serious bleeding event; 2044 patients died. When adjusting for age and gender, the incidence of these events was lower among patients prescribed direct oral anticoagulants than among those prescribed warfarin except for intracranial bleeding the incidence of which was decreased only for patients prescribed rivaroxaban. When adjusting for all measured confounders, the patients prescribed rivaroxaban or apixaban were observed to have about 25% lower risk of ischemic stroke/thromboembolism (hazard ratio 0.76 [95% confidence interval 0.61–0.96] and 0.75 [0.58–0.97]) than patients prescribed warfarin. Patients prescribed rivaroxaban were found to have decreased risk of intracranial bleeding (0.61 [0.43–0.87]) and that of any serious bleeding (0.71 [0.58–0.86]). In addition, mortality among patients prescribed direct oral anticoagulants was lower than among those prescribed warfarin (hazard ratios [95% confidence intervals], dabigatran: 0.50 [0.42–0.60], rivaroxaban: 0.64 [0.56–0.72], apixaban: 0.80 [0.71–0.90]).

Conclusions

The results of this real-world study support the notion that, in prevention of thromboembolic complications among patients with atrial fibrillation, direct oral anticoagulants as a group on average seem more effective

and safer compared to warfarin. However, the results should be interpreted with caution as, compared to warfarin, direct oral anticoagulants seemed to have been channelled to lower-risk patients. In addition, patients' actual medication use could not be assessed.

Key words: warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, atrial fibrillation, thromboembolism, bleeding, mortality

Sidonnaisuudet

Maarit J Korhonen on toiminut konsulttina Oriola Oy:n hankkeissa, jotka eivät liity artikkelin aiheeseen.

Kiitokset

Tutkimusta on rahoittanut Kansaneläkelaitos (24/26/2015). Maarit J Korhonen on saanut rahoitusta myös Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiriltä ja Emma Aarnio Suomen Kulttuurirahastolta.

Esitämme syvän osanottomme Risto Huupposen omaisille.
Lämmin kiitos julkaisuluvasta.

Viitteet

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983–88.
2. Eteisvärinä. Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim [Internet] 2021 (viitattu 15.8.2023). Saatavissa: www.kaypahoito.fi
3. Aarnio E, Huupponen R, Martikainen J, Korhonen MJ. Reimbursement and use of oral anticoagulants during 2014–2022 – A register-based study. *Explor Res Clin Soc Pharm*. 2020;11:100284.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, ym. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, ym. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–92.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, ym. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91.
7. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, ym. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–04.
8. Kiviniemi T. Suorat antikoagulantit verrattuna varfariiniin eteisvärinään liittyvän aivoinfarktin ehkäisyssä. Julkaisussa: Eteisvärinä. Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim [Internet] 2021 (viitattu 15.2.2022). Saatavissa: www.kaypahoito.fi
9. Korhonen MJ. Lääkkeiden vaikutusten tutkiminen. Kirjassa: Hämeen-Anttila K ja Katajavuori N, toim. Yhteiskunnallinen lääketutkimus – ideasta näyttöön. Helsingin yliopisto; 2021, s. 72–79.
10. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, ym. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016;353:i3189.
11. Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, Hippisley-Cox J. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. *BMJ*. 2018;362:k2505.

12. Graham DJ, Baro E, Zhang R, Liao J, Wernecke M, Reichman ME, ym. Comparative stroke, bleeding, and mortality risks in older Medicare patients treated with oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med.* 2019;132:596–604.
13. Van Ganse E, Danchin N, Mahé I, Hanon O, Jacoud F, ym. Comparative safety and effectiveness of oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation. The NAXOS Study. *Stroke.* 2020;51:2066–75.
14. Souverein PC, van den Ham HA, Huerta C, Merino EM, Montero D, León-Muñoz LM, ym. Comparing risk of major bleeding between users of different oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87:988–1000.
15. Bunge EM, van Hout B, Haas S, Spentzouris G, Cohen A. Critical appraisal and issues regarding generalisability of comparative effectiveness studies of NOACs in atrial fibrillation and their relation to clinical trial data: a systematic review. *BMJ Open.* 2021;11:e042024.
16. Lau WCY, Torre CO, Man KKC, Stewart HM, Seager S, Van Zandt M, ym. Comparative effectiveness and safety between apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban among patients with atrial fibrillation. A multinational population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2022;175:1515–24.
17. Hellman T, Salo H, Kulathinal S, Eloranta P, Airaksinen J, Laine J. Oraalisten antikoagulanttien käyttö eteisvärinäpotilailla vuosina 2015–2017. *Suom Lääkäril.* 2020; 76:2531–37.
18. Rissanen A, Herse F, Rossi J, Säävuori N, Roine RO, Pakarinen S. Eteisvärinää sairastavien potilaiden antikoagulaatiohoito ja palveluiden käyttö Suomessa. *Suom Lääkäril.* 2021;76:1324–8.
19. Teppo K, Airaksinen KEJ, Halminen O, Linna M, Jaakkola J, Haukka J, ym. Oral anticoagulant therapy and risk of admission to long-term care in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Am Med Dir Assoc.* 2023;24:1484–9.
20. Aarnio E, Huupponen R, Martikainen JE, Korhonen MJ. First insight to the Finnish nationwide electronic prescription database as a data source for pharmacoepidemiology research. *Res Social Adm Pharm.* 2020;16:553–9.
21. Lund JL, Richardson DB, Stürmer T. The active comparator, new user study design in pharmacoepidemiology: historical foundations and contemporary application. *Curr Epidemiol Rep.* 2015; 2:221–8.

22. Korhonen MJ, Jyrkkä J. Lääkealtistuksen ja lääkkeiden käytön esiintyvyyden mittaaminen. Kirjassa: Hämeen-Anttila K ja Katajavuori N, toim. Yhteiskunnallinen lääketutkimus – ideasta näyttöön. Helsingin yliopisto; 2021, s. 66–71.
23. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, ym. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18:1609–78.
24. Kuijper PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 1999;159:457–60.
25. Yang D, Dalton J. A unified approach to measuring the effect size between two groups using SAS. SAS Global Forum [Internet] 2012 (viitattu 15.2.2022). Saatavissa: <https://support.sas.com/resources/papers/proceedings12/335-2012.pdf>
26. ENCePP. Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology. 6.2.3.2. Propensity scores [Internet] (viitattu 15.1.2024). Saatavissa: www.encepp.eu
27. Teppo K, Jaakkola J, Airaksinen KEJ, Biancari F, Halminen O, Putaala J, ym. Mental health conditions and adherence to direct oral anticoagulants in patients with incident atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Gen Hosp Psychiatr*. 2022;74: 88–93.
28. Kiviniemi T. Varfariinihoidon hyvä taso on oleellinen aivoinfarktien ehkäisemiseksi. Julkaisussa: Eteisvärinä. Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim [Internet] 2021 (viitattu 15.2.2022). Saatavissa: www.kaypahoito.fi
29. Zhou Z, Rahme E, Abrahamowicz M, Pilote L. Survival bias associated with time-to-treatment initiation in drug effectiveness evaluation: a comparison of methods. *Am J Epidemiol*. 2005;162:1016–23.
30. Aarnio E, Huupponen R, Korhonen MJ. Important factors affecting the choice of an oral anticoagulant may be missed in database studies. *J Intern Med*. 2018;283:214–5.
31. Dalgaard F, Mulder H, Wojdyla DM, Lopes RD, Held C, Alexander JH, ym. Patients with atrial fibrillation taking nonsteroidal anti-Inflammatory drugs and oral anticoagulants in the ARISTOTLE trial. *Circulation*. 2020;141:10–20.

Liite 1. Käyttöaiheiden ja liitännäissairauksien tunnistamisessa käytetyt tietolähteet ja koodit.

Muuttuja	Tietolähteet/rekisteri	ICD-10-/ICPC-2/ toimenpide-/lääke- korvausoikeus-/ATC-koodit
<i>Mahdollinen käyttöaihe</i>		
Eteisvärinä	AvoHilmo Hilmo Lääkekorvausoikeus	I48, K78, TFP20, SPAT1073, SPAT1082 I48, FPD, TFP46, TFP20 207, 351 (diagnoosilla I48)
Syvä laskimotukos Kehukoembolia	Hilmo Hilmo Lääkekorvausoikeus	I80–I82, pois lukien I801 I26 329
Tekonivelleikkaus Sydämen tekoläppä	Hilmo Hilmo	Z966 Z952
<i>Päätetapahtumat</i>		
Iskeeminen aivohalvaus/ tromboembolia/ohimenevä aivoverenkierronhäiriö	Hilmo	G45, I63, I64, I74
Kallonsisäinen vuoto Muu vuoto	Hilmo Hilmo	I60–I62, S64–S66 D683, H356, H431, H450, I850, K221, K250, K252, K254, K256, K260, K262, K264, K266, K270, K274, K276, K280, K282, K284, K286, K290, K291, K292, K661, M250, N021–N029, N938, N939, N950, R041, R042 R048, R049, R31, R58
<i>Taustamuuttujat</i>		
Sydäninfarkti Krooninen sepelvaltimotauti	Hilmo Hilmo Lääkekorvausoikeus Lääkeosto	I21, I22 I250, I251, I256, I258, I259 206 C01D
Perifeerinen valtimotauti Sydämen vajaatoiminta	Hilmo Hilmo Lääkekorvausoikeus	I70 I420, I421, I429, I50 201
Krooninen munuaistauti	Hilmo Lääkekorvausoikeus	I120, N18, N19 I23, I37, I38, I90, 320
Aiempi verenvuoto	Hilmo	D62, D683, H313, H356, H431, H450, I312, I60, I61, I62, I850, J942, K221, K250, K252, K254, K256, K260, K262, K264, K266, K270, K272, K274, K276, K280, K282, K284, K286, K290, K291, K292, K625, K661, K920, K921, K922, M250, N02, R04, R31, R58, S064, S065, S066
Alkoholin väärinkäyttö	Hilmo Lääkeosto	E244, E52, F10, G312, G621, G721, I426, K292, K70, K860, O354, T51, Z714, Z721 N07BB
Verenpainetauti	Hilmo Lääkekorvausoikeus	I10–I15 205
Diabetes	Hilmo Lääkekorvausoikeus Lääkeosto	E10–E13 I03, 215 A10

Dementia	Hilmo Lääkekorvausoikeus Lääkeosto	F00, F01, F03, G30 307 N06D
Maksasairaus	Hilmo	B18, I850, I859, I864, I982, K704, K700, K701, K702, K703, K709, K711, K713, K714, K715, K717, K721, K729, K73, K74, K760, K762, K763, K764, K765, K766, K767, K768, K769, Z944
Anemia	Hilmo	D500
Syöpä	Hilmo Lääkekorvausoikeus Lääkeosto	C00–C99 (vähintään 3 merkintää) 115–117, 128, 130, 150, 152, 153, 155, 156, 158, 163, 166–170, 173–176, 180, 189, 191, 192, 197, 198, 316, 321–325, 328, 329, 335, 337, 340, 341, 343, 352, 360–363, 363, 369, 370, 372, 373, 378 L01, L02B (pois lukien L01BA01)

ATC = *anatomis-terapeuttis-kemiallinen*; ICD-10 = *kansainvälisen tautiluokituksen 10. versio*;
ICPC-2 = *perusterveydenhuollon kansainvälinen luokitus*