

**TAPIO HELLMAN**  
sisätautien erikoislääkäri,  
lääketieteen tohtori  
TYKS munuaiskeskus

**HENRI SALO**  
tilastotieteilijä  
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

**SANGITA KULATHINAL**  
professori  
Helsingin yliopisto, matematiikan  
ja tilastotieteiden laitos

**PIA ELORANTA**  
tieteellinen asiantuntija  
Pfizer Oy

**JUHANI AIRAKSINEN**  
professori, yllääkäri  
TYKS sydänkeskus, Turun yliopisto

**JUHA LAINE**  
terveystalouspäälikkö  
Pfizer Oy

#### KIRJALLISUUTTA

- Zhu J, Alexander GC, Nazarian S, Segal JB, Wu AW. Trends and variation in oral anticoagulant choice in patients with atrial fibrillation, 2010–2017. *Pharmacotherapy* 2018;38:907–20.
- Wong SL, Marshall LZ, Lawson KA. Direct oral anticoagulant prescription trends, switching patterns, and adherence in Texas Medicaid. *Am J Manag Care* 2018;24:SP309–14.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ ym. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E ym. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–104.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S ym. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.

## Eteisvärinäpotilaat vaihtavat verenhennuslääkkeitä usein.

# Oraalisten antikoagulanttien käyttö eteisvärinäpotilailla vuosina 2015–2017 – rekisteritutkimus

**LÄHTÖKOHDAT** Suomalaisista antikoagulaatiohoidon käytännöistä eteisvärinäpotilaiden hoidossa tarvitaan lisää tietoa.

**MENETELMÄT** Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen hoitoilmoitusjärjestelmästä (Hilmo) tunnistettiin kaikki avo- ja sairaalahoitoon eteisvärinäpotilaat ja heidän taustasairautensa ICD-10-diagnosikoodien avulla vuosilta 2015–2017. Potilaiden antikoagulanttien käyttö kartoitettiin Avohilmosta tuotenumeroiden avulla.

**TULOKSET** Tutkimusajankautana yhteensä 100 209 eteisvärinäpotilaalla oli ensimmäisenä antikoagulanttina käytössä varfariini ja 30 832 potilaalla suora antikoagulantti: rivaroksabaani 12 433:lla, apiksabaani 10 229:lla, dabigatraani 7 827:lla ja edoksabaani 202:lla. Uusien varfariinihoitojen määrä väheni 35 % ja suorien antikoagulanttihoitojen määrä kasvoi 62 %. Suoria antikoagulantteja pienennetyllä annoksella käytti 24 % potilaista. Varfariinia käyttävät potilaat olivat vanhempia ja sairaampia kuin suoria antikoagulantteja käyttävät potilaat. Yhteensä 14 % potilaista käytti asetyylisalisyylihappoa (ASA) yhdessä antikoagulantin kanssa.

**PÄÄTELMÄT** Suorien antikoagulanttien käyttö yleistyy ja varfariinin käyttö on jäämässä vanhempien ja sairaampien eteisvärinäpotilaiden hoitoon. ASA:n yhteiskäyttö antikoagulantin kanssa oli yllättävän yleistä.

Suorien antikoagulanttien käyttö on lisääntynyt merkittävästi ja se on ohittanut varfariinin käytön eteisvärinän hoidossa (1,2). Satunnaistetuissa tutkimuksissa suorat antikoagulantit ovat ehkäisseet aivohalvauksia ja systeemisiä embolioita tehokkaammin tai yhtä tehokkaasti kuin varfariini. Vakavia verenvuotoja, erityisesti kallon-sisäisiä vuotoja, on puolestaan esiintynyt vähemmän suoria antikoagulantteja käyttävillä kuin varfariinia käyttävillä potilailla (3–6).

värinäpotilaat myös vaihtavat verenhennuslääkkeitä usein – peräti joka neljäs potilas vaihtaa antikoagulantista toiseen vuoden kuluessa lääkkeen aloituksesta ja useimmiten varfariinista suoriin antikoagulantteihin (2).

Suomalaisista hoitokäytännöistä suorilla antikoagulantteilla on vähän julkaistua tietoa. Kartoitimme eteisvärinäpotilaiden oraalisten antikoagulanttien käyttöä vuosina 2015–2017. Tavoitteena oli selvittää antikoagulanttien käytön muutokset ja tarkastella eri valmisteita käyttävien potilaiden ja lääkkeenvaihtajien erityispiirteitä.

#### Aineisto ja menetelmät

Eteisvärinäpotilaiden hoitokäynnit tunnistettiin sosiaali- ja terveydenhuollon hoitoilmoitusrekisteristä (Hilmo) ICD-10-koodin (I48) avulla sekä perusterveydenhuollon hoitoilmoitusrekisteristä (Avohilmo) ICD-10- tai ICPC2-koodin (International Classification of Primary Care, K78) avulla vuosilta 2015–2017 (kuvio 1A).

Käytetty lääkitys tunnistettiin käyttäen joko pohjoismaista tuotenumeroa (Vnr) tai anatomis-terapeuttis-kemiallista (Anatomical The-

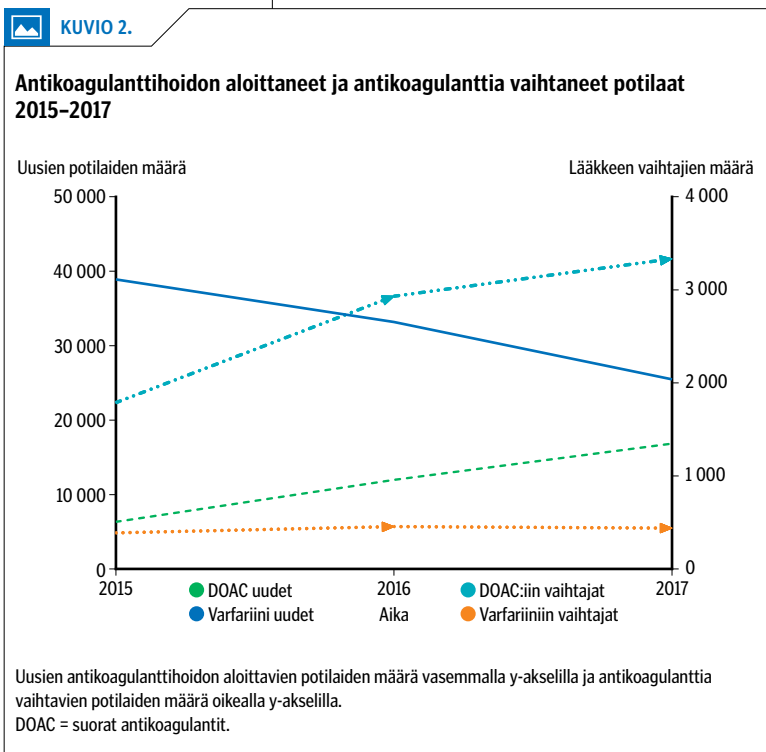
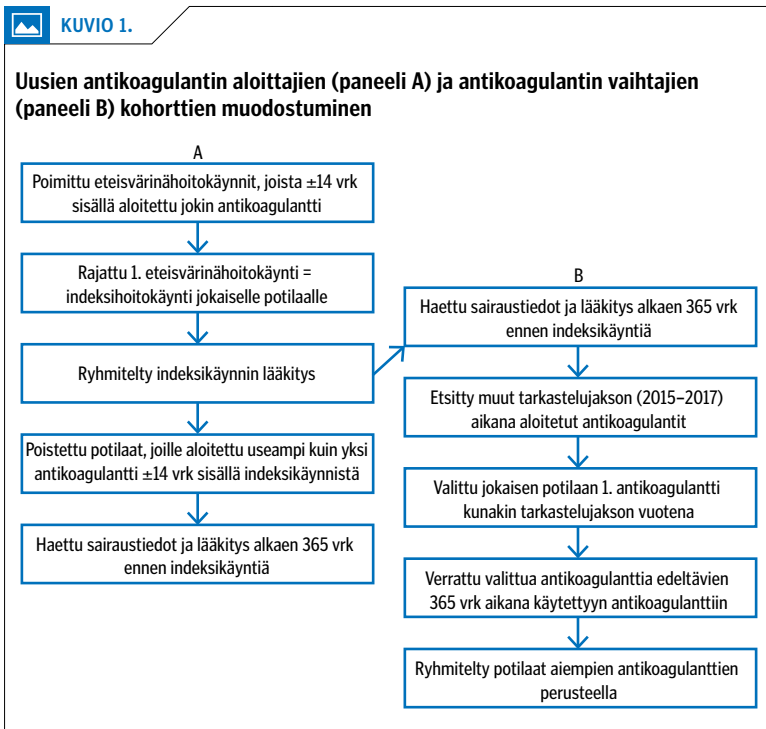
Laajoissa tosielämän rekisteritutkimuksissa sekä niistä tehdyissä meta-analyysseissä on saatu samansuuntaisia tuloksia (7–10). Ruoansulatuskanavan vuotojen riskeissä on ollut vaihtelua hieman enemmän, myös suorien antikoagulanttien välillä (9–12).

Suoria antikoagulantteja käyttävät eteisvärinäpotilaat ovat tutkimusten mukaan usein nuorempia kuin varfariinia käyttävät potilaat ja heillä on vähemmän liitännäissairauksia (1). Eteis-

LIITEAINEISTO  
pdf-versiossa  
[www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi)

Sisällysluettelot  
SLL 47/2020





reapeutic Chemical, ATC) luokitusta, jotka kerättiin Avohilmasta potilaan käyttämien lääkkeiden merkinnöistä. Hoitokäynneistä valittiin Vnr-koodin perusteella ainoastaan ne, joissa oli 14 vuorokauden sisällä ennen tai jälkeen aloitettu jokin vertailtavista antikoagulanteista. Potilaan indeksikäynniksi valittiin näistä ensimmäinen käynti.

Potilaiden ikä laskettiin indeksihoidokäynnin hetkellä, ja aiemmat taustasairaudet poimittiin Hilmosta vuoden ajalta ennen tarkastelujaksoa ICD-10-koodeja käyttäen (liitetaulukko 1). Aiempi lääkitys poimittiin Avohilmasta ATC-koodeja käyttäen. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-pisteytys määriteltiin seuraavasti: sydämen vajaatoiminta 1 piste, verenpainetauti 1 piste, ikä > 75 v 2 pistettä, diabetes 1 piste, aivoinfarkti tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA) 2 pistettä, valtimosairaus (aiempi sydäninfarkti, sepelvaltimotauti, aortankaaren plakki tai vaikea perifeerinen valtimosairaus) 1 piste, ikä > 65 v 1 piste, naisukupuoli 1 piste (jos potilas sai vähintään yhden toisen riskipisteen).

Taulukoita varten potilaat ryhmiteltiin käytetyn antikoagulantin mukaan. Kustakin taulukosta on poistettu ne potilaat (antikoagulantin vaihtajat), jotka olisivat tulleet yhtäaikaaisesti useampaan ryhmään (kuvio 1A).

Antikoagulanttia vaihtaneiden potilaiden määrä laskettiin seuraavasti: Ensin kullekin potilaalle poimittiin myös ne antikoagulantit, jotka oli aloitettu yli 14 vuorokautta ennen indeksihoidokäyntiä tai sen jälkeen. Seuraavaksi selvitetiin vuosittain jokaisen potilaan jokaisen antikoagulantin aloituspäivämäärä. Antikoagulantin vaihtajiksi luokiteltiin ne, joille aloitettiin uusi antikoagulantti, mutta lääkityshistoriasta löytyi 365 edeltävän vuorokauden ajalta muita antikoagulantteja (kuvio 1B).

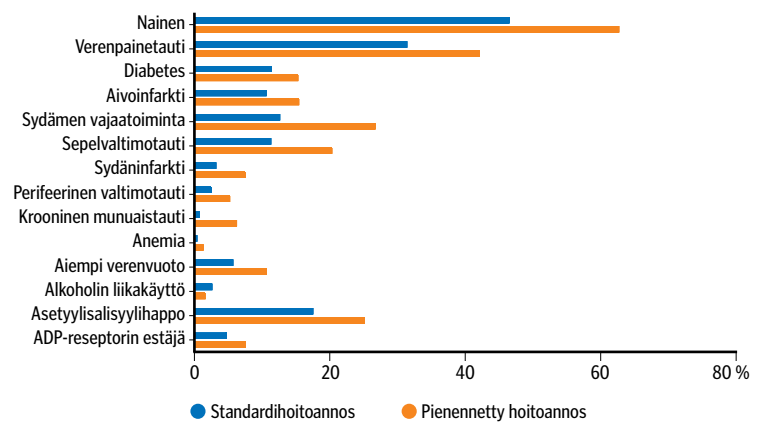
Aiempien taustasairauksien esiintyvyyden ja muiden lääkitysten käytön osuuksia verrattiin ryhmien välillä käyttäen  $\chi^2$ -testiä. Iän ja CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-pistemäärän keskiarvoja verrattiin ryhmien välillä käyttäen kahden otoksen t-testiä erisuurille variansseille.

### Tulokset

Vuosina 2015–2017 yhteensä 100 209 eteisvärinäpotilaalla oli tarkastelujakson ensimmäisenä antikoagulanttina käytössä varfariini. 30 832 potilaalla oli käytössä suora antikoagulantti, joka oli rivaroksabaani 12 433:lla, apiksabaani

KUVIO 3.

**Suorien antikoagulanttien pienennettyä ja standardiannostelua käyttävien eteisvärinäpotilaiden vertailu (osuus kaikista potilaista, %)  
Kaikkien muuttujien verrannoissa p < 0,01.**



- 6 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J ym. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91.
- 7 Coleman CI, Briere JB, Fauchier L ym. Meta-analysis of real-world evidence comparing non-vitamin K antagonist oral anticoagulants with vitamin K antagonists for the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Mark Access Health Policy* 2019;7:1574541.
- 8 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 doi: 10.1136/bmj.k2505.
- 9 Graham DJ, Baro E, Zhang R 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.

10 229:llä, dabigatraani 7 827:llä ja edoksabaani 202 potilaalla. Uusien varfariinihoitojen aloitukset vähenivät tasaisesti tutkimusjakson aikana, kun taas uusien suoria antikoagulantteja käyttävien potilaiden määrä kasvoi (kuvio 2).

Antikoagulanttia vaihtavien potilaiden kokonaismäärä kasvoi seuranta-aikana 73 %. Muutos selittyi varfariinin vaihdoilla suoriin antikoagulantteihin. Suorista antikoagulantteista varfariiniin vaihtavien potilaiden vuotuinen määrä pysyi vakaana (kuvio 2).

Suoria antikoagulantteja käyttävät eteisvärinäpotilaat olivat hieman nuorempia ja heillä oli jonkin verran vähemmän taustasairauksia kuin varfariinin käyttäjillä (taulukko 1). Suoria antikoagulantteja käyttävillä potilailla oli keskimäärin hieman vähemmän CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-riskipisteitä ja heillä esiintyi sairaushistoriassa useammin aivoinfarkteja kuin varfariinia käyttävillä potilailla.

**Suorien antikoagulanttien annostelua pienennetään vastoin hoitosuosituksia.**

Dabigatraanin ja rivaroksabaanin käyttäjät olivat useammin miehiä ja heillä oli sairaushistoriassa vähemmän sydäninfarkteja ja kroonista munuaisten vajaatoimintaa kuin varfariini-

nia käyttävillä potilailla. Apiksabaanin käyttäjät olivat taas useammin naisia ja heillä esiintyi sairaushistoriassa enemmän sydäninfarkteja ja yhtä paljon kroonista munuaisten vajaatoimintaa kuin varfariinia käyttävillä potilailla. Apiksabaania ja varfariinia käyttävien riskipisteet olivat korkeammat kuin rivaroksabaania ja dabigatraania käyttävien potilaiden (liitetaulukko 2).

Pienennetyllä annoksella suoria antikoagulantteja käytti 24 % potilaista. Pienennettyä annostelua käyttävät potilaat olivat vanhempia kuin perusannosta käyttävät potilaat (82,4 vs. 71,4 vuotta) ja myös sairaampia, ja niinpä CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-riskipisteetkin olivat selvästi korkeammat (keskiarvo 3,9 vs. 2,6) kuin standardihoitoannosta käyttävillä potilailla (kuvio 3). Kahdesti päivässä otettavien suorien antikoagulanttien annosta pienennettiin useammin kuin kerran päivässä annosteltavien (liitokuva 1).

Asetyyylisalisyylihappoa (ASA) käytti antikoagulantin kanssa yhtä aikaa kaikkiaan 13,6 % tutkimuspotilaista. Yhteiskäyttö oli yleisempää (20,9 % vs. 11,4 %) suoria antikoagulantteja käyttävien kuin varfariinia käyttävien potilaiden keskuudessa.

**Pohdinta**

Suorien antikoagulanttien käyttö eteisvärinäpotilaiden hoidossa lisääntyi tasaisesti ja vastavasti varfariinin käyttö väheni koko tutkimusjakson ajan (kuvio 2). Samanlainen kehitys on tapahtunut muuallakin maailmalla (1,2). Suuntausta on ollut edistämässä lisääntyvä näyttö suorien antikoagulanttien hyödyistä eteisvärinäpotilaiden hoidossa varfariiniin verrattuna ja toisaalta kansainvälisten lääkärijärjestöjen suositukset (7,10,13).

Käypä hoito -työryhmän tuoreimmat suositukset ja Kansaneläkelaitoksen suorille antikoagulantteille vuonna 2018 myöntämä erityiskorvausoikeus ovat lisäämässä suorien antikoagulanttien käyttöä entisestään (14). Varfariini on edelleen ainoa suositeltu antikoagulantti sellaisille eteisvärinäpotilaille, joilla on lisäksi mekaaninen tekoläppä tai merkittävä hiippäläpän ahtauma (mitraalistennoosi).

Antikoagulanttien vaihtaminen yleistyi tutkimusjakson aikana koostuen pääosin varfariiniin vaihdoista suoriin antikoagulantteihin (kuvio 2). Aiemmissä tutkimuksissa syitä antikoagulantin vaihtoon ovat olleet epävakaut INR-arvot varfariinia käytävillä potilailla, lääkeaineinterak-



TAULUKKO 1.

### Suoria antikoagulantteja (DOAC) ja varfariinia ensimmäisenä aloitettuna lääkkeenä käyttävien eteisvärinäpotilaiden vertailu

	Kaikki (n = 131 041)	DOAC (n = 30 832)	Varfariini (n = 100 209)	p
Ikä, keskiarvo (SD)	76,3 (9,9)	73,9 (10,3)	77,0 (9,7)	< 0,01
Nainen, n (%)	64763 (49,4)	15 127 (49,1)	49 636 (49,5)	0,15
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-pisteet, keskiarvo (SD)	2,9 (1,6)	2,8 (1,7)	3,0 (1,6)	< 0,01
Verenpainetauti, n (%)	39 992 (30,5)	9 899 (32,1)	30 093 (30,0)	< 0,01
Diabetes, n (%)	16 506 (12,6)	3 528 (11,4)	12 978 (13,0)	< 0,01
Aivoinfarkti, n (%)	11 692 (8,9)	3 488 (11,3)	8 204 (8,2)	< 0,01
Sydämen vajaatoiminta, n (%)	23 575 (18,0)	4 464 (14,5)	19 111 (19,1)	< 0,01
Sepelvaltimotauti, n (%)	18 850 (14,4)	3 789 (12,3)	15 061 (15,0)	< 0,01
Sydäninfarkti, n (%)	5 268 (4,0)	1 250 (4,1)	4 018 (4,0)	0,74
Perifeerinen valtimotauti, n (%)	4 498 (3,4)	865 (2,8)	3 633 (3,6)	< 0,01
Krooninen munuaistauti, n (%)	3 677 (2,8)	573 (1,9)	3 104 (3,1)	< 0,01
Anemia, n (%)	719 (0,5)	146 (0,5)	573 (0,6)	0,05
Aiempi verenvuoto, n (%)	7 992 (6,1)	1 733 (5,6)	6 259 (6,2)	< 0,01
Alkoholin liikakäyttö, n (%)	1 994 (1,5)	708 (2,3)	1 286 (1,3)	< 0,01
Asetyyliisialisylihiappo, n (%)	17 870 (13,6)	6 449 (20,9)	11 421 (11,4)	< 0,01
ADP-reseptorin estäjä, n (%)	4 815 (3,7)	1 698 (5,5)	3 117 (3,1)	< 0,01

SD = keskihajonta.

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-pisteet: sydämen vajaatoiminta 1 piste, verenpainetauti 1 piste, ikä > 75 v 2 pistettä, diabetes 1 piste, aivoinfarkti tai TIA-kohtaus 2 pistettä, valtimosairaus (aiempi sydäninfarkti, sepelvaltimotauti, aortankaaren plakkii tai vaikea perifeerinen valtimosairaus) 1 piste, ikä > 65 v 1 piste, naissukupuoli 1 piste (jos potilas sai vähintään yhden toisen riskipisteen).

- 10 Ntaios G, Papavasileiou V, Makritsis K ym. Real-world setting comparison of nonvitamin-K antagonist oral anticoagulants versus vitamin-K antagonists for stroke prevention in atrial fibrillation – a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2017;48:2494–503.
- 11 Lobraico-Fernandez J, Baksh S, Nemeč E. Elderly bleeding risk of direct oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Drugs R D* 2019;19:235–45.
- 12 Lip GYH, Keshishian A, Li X ym. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Stroke* 2018;49:2933–44.
- 13 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D ym. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–962.

tiot ja vuotokomplikaatiot (15). Nuoret potilaat ovat vaihtaneet varfariinin suoraan antikoagulanttiin useammin kuin vanhemmat potilaat, jotka puolestaan ovat olleet taipuvaisempia vaihtamaan suorasta antikoagulantista toiseen (2).

Tutkimusten mukaan suorien antikoagulanttien käyttöön sitoudutaan paremmin kuin varfariinihoitoon, mutta vain kaksi kolmesta suoraa antikoagulanttia käyttävästä käyttää lääkettä määräyksen mukaan (16).

Tutkimuksessamme joka neljäs suora antikoagulanttia käyttävä potilas käytti pienennettyä annosta. Luku vastaa aiempia tutkimuksia, joissa vastaava osuus on ollut 16–36 % (17–19). Aivoinfarktin vaaraa ja vuotoriskiä lisäävien taustasairauksien esiintyminen oli yleisempää pienennettyä annostelua käyttävillä potilailla kuin perusannosta käyttävillä potilailla.

Aiemmissä tutkimuksissa on saatu viitteitä siitä, että suorien antikoagulanttien annostelua pienennetään vastoin hoitosuosituksia, ja näillä potilailla saattaa olla suurempi aivotapahtumien ja ennenaikaisen kuoleman riski (19). Toisaalta tuoreiden tutkimusten mukaan hoitosuosituksen mukaisesti pienennetty suorien antikoagulanttien annostelu vaikuttaa ainakin yhtä tehokkaalta ja turvallisemmalla kuin varfariini eteisvärinäpotilaiden hoidossa (20).

Tärkeä havainto tutkimuksessamme oli se, että joka seitsemäs potilas käytti ASA:aa samanaikaisesti antikoagulantin kanssa. Yhteiskäyttö oli yleisempää suorien antikoagulanttien kanssa kuin varfariinia käyttävillä potilailla. Kirjallisuudessa jopa 35–38 % antikoaguloituista eteisvärinäpotilaista on käyttänyt antikoagulantin ohella ASA:aa (17,21,22). Yhteiskäyttöön liittyy pelkkää antikoagulaatiohoitoa selvästi suurempi vuotoriski ja jopa suurentunut kuoleman riski, eikä teho aivoinfarktien estossa ole parempi (21–23).

Yhteiskäyttö on väliaikaisesti tarpeen akuutin sepelvaltimotautikohtauksen tai sepelvaltimoiden pallolaajennushoidon jälkeen, mutta kroonisessa sepelvaltimotaudissa pelkkä antikoagulaatio riittää (13,14). Tyypillisimmin ASA:n ja antikoagulantin yhteiskäyttöä on esiintynyt valtimonkovettumistautia tai diabetesta sairastavilla eteisvärinäpotilailla, mutta tutkimuksien mukaan peräti kolmanneksella ASA:aa antikoagulantin ohella käyttävistä eteisvärinäpotilaista ei ole valtimonkovettumistautia ollenkaan (22,24).

ASA:n reseptivapaa asema vaikeuttaa asian selvittelyä, sillä yhteiskäyttö ei paljastu reseptikeskuksen tietokannasta. ASA:n käytön tiedustelemisen eteisvärinäpotilailta on ensiarvoisen tärkeää vuotokomplikaatioiden välttämiseksi.

Elävässä elämässä eteisvärinäpopulaatiot (liitetaulukko 1) eroavat satunnaistettujen tutkimuksien potilasjoukoista (3–6). Varfariini näyttää vähitellen jäävän pääosin sairaampien ja vanhempien potilaiden ei-läppäperäisen eteisvärinän hoitoon. Vastaava ilmiö on havaittu myös muualla maailmalla (1,17). Osittain tämä saattaa selittyä varfariinin pienemmällä hinnalla, mutta ilmiö on silti hieman paradoksaalinen, koska juuri kaikkein sairaimmat ja vanhimmat potilaat ovat korkean aivoinfarktiriskin lisäksi alttiita myös vuodoille ja voisivat hyötyä suorien antikoagulanttien paremmasta turvallisuusprofiilista (25).

- 14 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus. (viitattu 23.09.2019). [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
- 15 Piran S, Robinson M, Kruja E, Schulman S. Reasons for switching from warfarin to a direct oral anticoagulant: a retrospective study. *Blood* 2018;132:5060.
- 16 Ozaki AF, Choi AS, Le QT ym. Real-world adherence and persistence to direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13:e005969. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969.
- 17 Gundlund A, Staerk L, Fosbøl EL ym. Initiation of anticoagulation in atrial fibrillation: which factors are associated with choice of anticoagulant? *J Intern Med* 2017;282:164–74.
- 18 Kjerpeseth LJ, Selmer R, Ariansen I ym. Comparative effectiveness of warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban in non-valvular atrial fibrillation: A nationwide pharmacoepidemiological study. *PLoS One* 2019;14:e0221500. doi: 10.1371/journal.pone.0221500.
- 19 Steinberg BA, Shrader P, Pieper K ym. Frequency and outcomes of reduced dose non-vitamin K antagonist anticoagulants: results from ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007633. doi: 10.1161/JAHA.117.007633.
- 20 Wang KL, Lopes DR, Patel MR ym. Efficacy and safety of reduced-dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019;40:1492–1500.
- 21 Schaefer JK, Li Y, Gu X ym. Association of adding aspirin to warfarin therapy without an apparent indication with bleeding and other adverse events. *JAMA Intern Med* 2019;179:533–41.

Aiemmin verenvuodon sairastaneet potilaat käyttivät tutkimuksessa hieman useammin varfariinia kuin suoraa antikoagulanttia. Syynä lienee suoriin antikoagulantteihin (paitsi apiksabaaniin) liitetty hieman kasvanut ruoansulatuskanavavuodon riski (10,26). Suoriin antikoagulantteihin liittyvä pienempi vakavien vuotojen riski kuin varfariiniin, minkä vuoksi niitä on suositeltu suuremman vuotoriskin eteisvärinäpotilaille varfariinin sijaan (3–7,9–11,19).

Terveydenhuollon arjessa eteisvärinäpotilaat todennäköisesti valikoituvat eri antikoagulanttien käyttäjiksi eri tavalla kuin satunnaistetuissa tutkimuksissa, vaikka erot eri lääkkeiden käyttäjien välillä ovat silmämääräisesti arvioituna kohtuullisen pieniä (liitetaulukko 2). Tätä arviotaessa on tarpeen hyödyntää vastaavuuspistemääriin perustuvaa kaltaistamista (propensity score matching).

Tutkimuksen tärkeimmät rajoitukset liittyivät tutkimuskohortin muodostukseen ja taustatietojen keräämiseen, sillä Hilmo- ja Avohilmo-rekisterien tietohakuihin voi liittyä epätarkkuuksia. Taustatiedot kerättiin 365 vuorokauden ajalta ennen tutkimuksen alkua, ja tämä saattaa aliarvioida joidenkin taustasairauksien esiintyvyyttä. Tutkimuksessa ei kerätty tietoa muista antikoagulaation käyttöaiheista (esimerkiksi keuhkoveritulppa tai syvälaskimotukos), joten pienellä osalla potilaista saattaa olla eteisvärinän lisäksi päällekkäinen aihe antikoagulaatiolle. Lisäksi antikoagulantin annostelun pienentämisen syyt eivät ole tässä tutkimuksessa tiedossa. Tutkimuksen vahvuutena on erittäin suuri otoskoko, joka kuvastaa uskottavasti suomalaista eteisvärinäpopulaatiota ja sen antikoagulaatiohoidon muutoksia tutkimusajalta.

- 22 Steinberg BA, Kim S, Piccini JP ym. Use and associated risks of concomitant aspirin therapy with oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation* 2013;128:721–8.
- 23 Yasuda S, Kaikita K, Ako J ym. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2019;381:1103–13.

- 24 Turan B, Demir H, Mutlu A ym. Inappropriate combination of warfarin and aspirin. *Anatol J Cardiol* 2016;16:189–96.
- 25 Marcucci M, Lip GY, Nieuwlaat R ym. Stroke and bleeding risk co-distribution in real-world patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Am J Med* 2014;127:979–86.
- 26 Loffredo L, Perri L, Violi F. Impact of new oral anticoagulants on gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation: a meta-analysis of interventional trials. *Dig Liver Dis* 2015;47:429–31.

#### TÄMÄ TIEDETTIIN

- Suorien antikoagulanttien käyttö on lisääntymässä eteisvärinäpotilaiden aivoinfarktien estossa, kun taas varfariinin käyttö on vähenemässä.
- Suoria antikoagulantteja käyttävät eteisvärinäpotilaat ovat usein nuorempia ja terveempiä kuin varfariinia käyttävät potilaat.
- Asetyylisalisyylihapon ja antikoagulanttien yhteiskäyttöön liittyy suurentunut verenvuodon riski.

#### TUTKIMUS OPETTI

- Uusien suorien antikoagulanttihoitojen määrä kasvoi yli 60 % ja uusien varfariinihoitojen määrä väheni kolmanneksella Suomessa vuosina 2015–2017. Neljännes suoria antikoagulantteja käyttävistä potilaista aloitti hoidon pienennetyllä annoksella.
- Varfariinia käyttävät potilaat olivat keskimäärin vanhempia ja sairaampia kuin suoria antikoagulantteja käyttävät potilaat. Asetyylisalisyylihapon ja antikoagulanttien yhteiskäyttö oli yleistä.

#### Yhteenveto

Suorat antikoagulantit ovat syrjäyttämässä varfariinin eteisvärinäpotilaiden aivohalvauksen estossa. Hieman paradoksaalisesti varfariini on säilyttänyt asemaansa iäkkäimpien ja sairaimpien potilaiden hoidossa. Asetyylisalisyylihapon käyttö antikoagulantin ohessa on myös varsin yleistä. ●

#### SIDONNAISUUDET

Tutkimuksen rahoitti Bristol-Myers, Squibb & Pfizer -allianssi. Tapio Hellman: Konsultointipalkkio (Pfizer). Pia Eloranta: Työsuhde (Pfizer). Juhani Airaksinen: Apuraha (Sydäntutkimussäätiö), luontopalkkiot (Bayer, Boston Scientific ja Pfizer). Juha Laine: Työsuhde (Pfizer). Henri Salo ja Sangita Kulathinal: Ei sidonnaisuuksia.

#### ENGLISH SUMMARY

[www.laakarilehti.fi/english](http://www.laakarilehti.fi/english)  
Use of oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation in 2015–2017 – a register study

**TAPIO HELLMAN**  
Internist, D.Med.Sc.  
Turku University Hospital, Kidney  
Center

**HENRI SALO, SANGITA  
KULATHINAL, PIA ELORANTA,  
JUHANI AIRAKSINEN, JUHA LAINE**

# Use of oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation in 2015–2017 – a register study

**BACKGROUND** Anticoagulation therapy for atrial fibrillation has changed in recent years, and there is only limited data on new anticoagulation practices in the treatment of patients with atrial fibrillation in Finland.

**METHODS** All patients with AF who were in outpatient or hospital care between 2015 and 2017, and their comorbidities by ICD-10 diagnostic codes, were identified from the Care Register for Health Care (Hilmo) of the National Institute for Health and Welfare. The patients' use of anticoagulants was mapped based on the Register of Primary Health Care Visits (Avohilmo) using Nordic Article Numbers (Vnr).

**RESULTS** During the study period, a total of 100,209 AF patients were using warfarin during the review period as their initial anticoagulant and 30,832 patients were using a direct oral anticoagulant (DOAC). Of the AF patients on DOACs 12,433 were on rivaroxaban, 10,229 on apixaban, 7,827 on dabigatran, and 202 on edoxaban. The number of initiated warfarin treatments decreased by 35%, while the number of DOAC treatments increased by 62%. Altogether, 24% of the patients were using reduced-dose DOACs. The patients who were using warfarin were older and more ill than the patients on DOACs. In total, 14% of the patients were using aspirin concomitantly with an anticoagulant.

**CONCLUSIONS** The use of DOACs is becoming more common, while warfarin appears to remain in the treatment of more elderly and comorbid AF patients. Concomitant use of aspirin and an anticoagulant was surprisingly common.

## LIITETAULUKKO 1.

### Taustasairauksien tunnistamiseen käytetyt ICD-10-koodit

Verenpainetauti: I10, I11, I12, I13, I14, I15

Diabetes: E10, E11, E12, E13, E14

Aivoinfarkti: G45, I63, I64, I74

Sydämen vajaatoiminta: I42.0, I42.1, I42.9, I50

Sepelvaltimotauti: I25.0, I25.1, I25.6, I25.8, I25.9

Sydäninfarkti: I21, I22

Perifeerinen valtimotauti: I70

Krooninen munuaistauti: I12.0, N18, N19

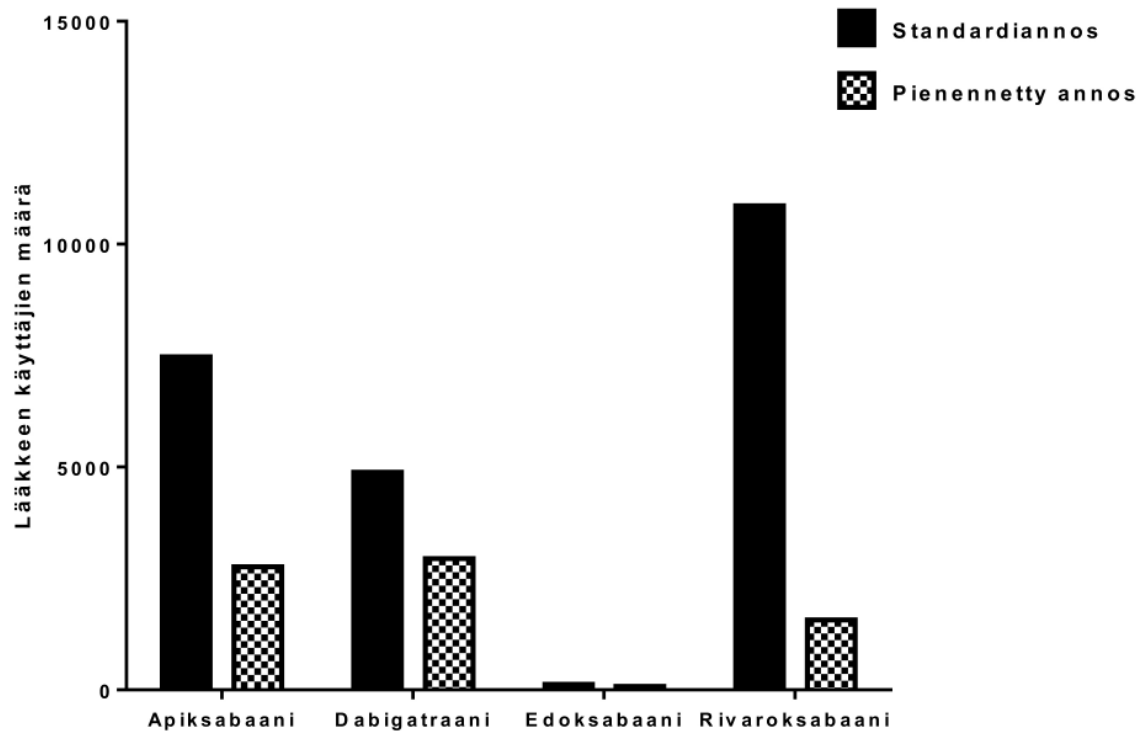
Anemia: D500

Aiempi verenvuoto: D62, H313, H356, H431, H450, I312, I60, I61, I62, I850, J942, K250, K252, K254, K256, K260, K262, K264, K266, K270, K272, K274, K276, K280, K282, K284, K286, K625, K661, K920, K921, K922, N02, R04, R31, S064, S065, S066

Alkoholin väärinkäyttö: E244, E52, F10, G312, G621, G721, I426, K292, K70, K860, O354, T51, Z714, Z721

## LIITEKUVIO 1.

### Antikoagulanttia standardiannoksella ja pienennetyllä annoksella käyttävien potilaiden kokonaismäärä vuosina 2015–2017





## LIITETAULUKKO 2.

### Varfariinia ja eri suoria antikoagulantteja käyttävien eteiväriinäpotilaiden taustatietoja

	Kaikki (n = 130900)	Varfariini (n = 100209)	Apiksabaani (n = 10229)	Dabigatraani (n = 7827)	Edoksabaani (n = 202)	Rivaroksabaani (n = 12433)
Täysi hoitoannos, n (%)	-	100209 (100.0)	7469 (73.0)	4881 (62.4)	122 (60.4)	10864 (87.4)
Pienennetty hoitoannos, n (%)	-	-	2760 (27.0)	2946 (37.6)	80 (39.6)	1569 (12.6)
Ikä, keskiarvo (SD)	76.3 (9.9)	77.0 (9.7)	75.7 (10.3)	72.8 (10.3)	75.7 (10.3)	73.1 (10.2)
Nainen, n (%)	64683 (49.4)	49636 (49.5)	5371 (52.5)	3645 (46.6)	106 (52.5)	5925 (47.7)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC-pisteet, keskiarvo (SD)	2.9 (1.6)	3.0 (1.6)	3.0 (1.7)	2.6 (1.7)	3.0 (1.7)	2.6 (1.6)
Verenpainetauti, n (%)	39953 (30.5)	30093 (30.0)	3603 (35.2)	2463 (31.5)	64 (31.7)	3730 (30.0)
Diabetes, n (%)	16493 (12.6)	12978 (13.0)	1330 (13.0)	829 (10.6)	22 (10.9)	1334 (10.7)
Aivoinfarkti, n (%)	11675 (8.9)	8204 (8.2)	1285 (12.6)	1036 (13.2)	28 (13.9)	1122 (9.0)
Sydämen vajaatoiminta, n (%)	23550 (18.0)	19111 (19.1)	1851 (18.1)	931 (11.9)	30 (14.9)	1627 (13.1)
Sepelvaltimotauti, n (%)	18837 (14.4)	15061 (15.0)	1460 (14.3)	902 (11.5)	33 (16.3)	1381 (11.1)
Sydäninfarkti, n (%)	5262 (4.0)	4018 (4.0)	555 (5.4)	250 (3.2)	8 (4.0)	431 (3.5)
Perifeerinen valtimotauti, n (%)	4493 (3.4)	3633 (3.6)	357 (3.5)	198 (2.5)	7 (3.5)	298 (2.4)
Krooninen munuaistauti, n (%)	3671 (2.8)	3104 (3.1)	344 (3.4)	61 (0.8)	6 (3.0)	156 (1.3)
Anemia, n (%)	719 (0.5)	573 (0.6)	44 (0.4)	36 (0.5)	1 (0.5)	65 (0.5)
Aiempi verenvuoto, n (%)	7983 (6.1)	6259 (6.2)	628 (6.1)	417 (5.3)	18 (8.9)	661 (5.3)
Alkoholin liikakäyttö, n (%)	1991 (1.5)	1286 (1.3)	240 (2.3)	182 (2.3)	3 (1.5)	280 (2.3)
Asetyyylisalisyylihappo, n (%)	17842 (13.6)	11421 (11.4)	2551 (24.9)	1361 (17.4)	55 (27.2)	2454 (19.7)
ADP-reseptorin estäjä, n (%)	4806 (3.7)	3117 (3.1)	680 (6.6)	355 (4.5)	15 (7.4)	639 (5.1)

SD = keskihajonta; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-pisteet = sydämen vajaatoiminta 1 pt, verenpainetauti 1 pt, ikä > 75v 2 pt, diabetes 1 pt, aivoinfarkti tai TIA-kohtaus 2 pt, valtimosairaus (aiempi sydäninfarkti, sepelvaltimotauti, aortankaaren plakki tai vaikea perifeerinen valtimosairaus) 1 pt, ikä > 65v 1 pt, naissukupuoli 1 pt (jos potilas sai vähintään yhden toisen riskipisteen). Suoria antikoagulantteja käyttävien potilaiden määrissä esiintyvät pienet erot johtuvat siitä, että kussakin vertailussa on mukana pelkästään tarkasteltavaa antikoagulanttia käyttäneet potilaat ja useampaan ryhmään kuuluvat potilaat (antikoagulantin vaihtajat) on poistettu vertailuista.