

Lien Nguyen
Henna Jurvanen
Unto Häkkinen
Reijo Sund
Mikko Syväne
Ilkka Tierala

Lääkkeet sydäninfarktin hoidossa

Statiinihoidon hyödyt ja haitat

RAPORTTI



Raportti 6/2016

Lääkkeet sydäninfarktin hoidossa

Statiinihoidon hyödyt ja haitat

Lien Nguyen, Henna Jurvanen, Unto Häkkinen,
Reijo Sund, Mikko Syväne, Ilkka Tierala



TERVEYDEN JA
HYVINVOINNIN LAITOS

Kirjoittajat

Lien Nguyen, VTT, erikoistutkija
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

Henna Jurvanen, FT, tutkija
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

Unto Häkkinen, tutkimusprofessori
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

Reijo Sund, VTT, dosentti, yliopistotutkija
Helsingin yliopisto

Mikko Syväne, professori, ylilääkäri,
kardiologian erikoislääkäri
Suomen Sydänliitto ry

Ilkka Tierala, LL, osastonlääkäri, CCU:n vastuulääkäri,
kardiologian ja sisätautien erikoislääkäri
HYKS Sydän- ja keuhkokeskus

© Kirjoittajat ja Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

Kannen kuva: Lien Nguyen

Taitto: Seija Puro

ISBN 978-952-302-663-6 (painettu)

ISSN 1798-0070 (painettu)

ISBN 978-952-302-664-3 (verkko)

ISSN 1798-0089 (verkko)

<http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-664-3>

Raportti 6/2016

Juvenes Print – Suomen yliopistopaino Oy
Tampere 2016

TIIVISTELMÄ

Lien Nguyen, Henna Jurvanen, Unto Häkkinen, Reijo Sund, Mikko Syväne, Ilkka Tierala. Lääkkeet sydäninfarktin hoidossa. Statiinihoidon hyödyt ja haitat. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL). Raportti 6/2016, 62 sivua. Helsinki 2016.

ISBN 978-952-302-663-6 (painettu); ISBN 978-952-302-664-3 (verkkojulkaisu)

Tässä Kelan (KKRL) rahoituksen turvin tehdyssä tutkimuksessa tarkasteltiin sydäninfarktipotilaiden lääkkeiden käyttöä vuosina 1998–2013 sekä arvioitiin statiinien käytön hyötyjä, haittoja ja kustannusvaikuttavuutta sydäninfarktipotilailla vuosina 1998–2011. Tutkimuksessa käytettiin PERFECT-hankkeen sydäninfarktipotilaita koskevaa aineistoa. Mukaan otettiin potilaat, jotka olivat kotiutuneet 90 päivän sisällä ensimmäisen sydäninfarktihoitajakson alkamisesta ja olleet kotona vähintään seitsemän ensimmäistä päivää kotiutumisen jälkeen. Statiinien käytön hyötyjen ja haittojen tarkasteluun otettiin mukaan vain ensimmäisen sydäninfarktin potilaat, jotka eivät olleet käyttäneet statiineja ennen sydäninfarktia. Lisäksi käytettiin kaltaistettua tutkimusaineistoa, joka muodostettiin hakemalla statiinia käyttäneille verrokkit niiden potilaiden joukosta, jotka eivät käyttäneet statiinia.

Sydäninfarktipotilaiden lääkkeiden käyttöä tarkasteltiin kuvailevasti. Statiinin käyttö määriteltiin sen perusteella, oliko potilas ostanut statiinia ensimmäisen viikon aikana kotiutumisesta vai ei. Vastaavasti statiinin käyttäjä (ei-käyttäjä) oli potilas, joka oli ostanut (ei ollut ostanut) statiinia ensimmäisen viikon aikana kotiutumisesta. Hoitokustannukset sisälsivät sairaala- ja avohoidon kustannusten lisäksi avohoidossa käytettyjen Kelan korvaamien lääkkeiden kustannukset. Statiinien käytön hyötyjen ja haittojen arviointi perustui tarkoitukseen soveltuviin monimuuttuja-analyysieihin (Coxin regressio, logit- ja multinomiaalinen logit, kilpailevien riskien malli ja yleistetty lineaarinen malli). Kustannusvaikuttavuusanalyysissä statiinihoidon vaikutuksia mitattiin lisäelinvuosilla. Seuranta-aika oli vuosi. Analyysit tehtiin sekä koko tutkimusajanjaksolle että erikseen ajanjaksoina 1998–2001, 2002–2007 ja 2008–2011. Herkkyysanalyysissä käytettiin aikariippuvaa statiininkäyttömuuttujaa ja seuranta-aika pidennettiin viiteen vuoteen.

Statiinien käyttö sydäninfarktipotilailla lisääntyi vuosina 1998–2013. Kun 1990-luvun loppupuolella noin puolet sydäninfarktipotilaista käytti statiineja sydäninfarktin jälkeen, oli 2010-luvulla vastaava osuus yli 90 %. Avohoidossa käytettyjen statiinien kustannukset laskivat vuonna 2003 voimaan tulleen lääkevaihdon, tukkuhintojen alentamisen sekä viitehintajärjestelmän käyttöönoton myötä. Vuonna 2006 voimaan tulleen kalliiden statiinien (atorvastatiinin ja rosuvastatiinin) korvattavuuden rajoituksen jälkeen atorvastatiinia ja rosuvastatiinia ostaneiden määrät vähenivät ja samalla simvastatiinia ostaneiden määrä lisääntyi. Atorvastatiinin korvausrajoitus poistui vuonna 2009. Tämän jälkeen atorvastatiinin käyttäjien osuus uusien käyttäjien keskuudessa on nopeasti kasvanut, ja simvastatiinin käyttäjien osuus laskenut. Rosuvastatiinin korvausrajoitus poistui vuoden 2012 lopussa.

Yhden vuoden seurannassa statiinin käyttäjillä havaittiin pienempi kuolemanriski ja myös pienempi riski joutua pitkäaikaishoitoon verrattuna ei-käyttäjiin. Statiinin käyttäjillä havaittiin myös vähemmän aivoverenkiertohäiriöitä kuin statiineja käyttämättömillä. Sen sijaan tilastollisesti merkitsevää yhteyttä riskiin saada uusintasydäninfarkti ei havaittu. Statiinin käytöllä havaittiin myös olevan yhteys pienempään munuaisten vajaatoiminnan riskiin, kuitenkin vain ensimmäisellä tutkimusajanjaksolla vuosina 1998–2001, mutta sillä ei näyttänyt olevan johdonmukaista yhteyttä diabetesriskiin.

Koko tutkimusajanjaksoon perustuvassa tarkastelussa statiinin käyttäjien hoitokustannukset olivat statiinin ei-käyttäjiä suuremmat. Käyttäjryhmien hoitokustannusten ero pienentyi ensimmäisen tutkimusajanjakson jälkeen. Viimeisellä ajanjaksolla vuosina 2008–2011 statiinin käyttäjien keskimääräiset hoitokustannukset olivat statiinia käyttä-mättömiä pienemmät.

Tutkimuksen perusteella näyttäisi siltä, että statiinihoito on erittäin kustannusvai-kuttavaa. Hoidon hyötyvaikutukset olivat parhaimmillaan viimeisellä tutkimusajanjak-solla vuosina 2008–2011.

Avainsanat: statiinin käyttö, sydäninfarkti, kuolleisuus, uusintasydäninfarkti, diabetes, munuaisten vajaatoiminta, aivoverenkiertohäiriöt, pitkäaikaishoito, hoitokustannukset, kustannusvaikuttavuus, Coxin regressio, logit, multinomiaalinen logit, kilpailevien ris-kien malli, yleistetty lineaarinen malli, PERFECT.

SAMMANDRAG

Lien Nguyen, Henna Jurvanen, Unto Häkkinen, Reijo Sund, Mikko Syväne, Ilkka Tierala. Lääkkeet sydäninfarktin hoidossa. Statiinihoidon hyödyt ja haitat [Läkemedel i behandlingen av hjärtinfarkt. Fördelar och nackdelar med statinbehandling]. Institutet för hälsa och välfärd (THL). Rapport 6/2016, 62 sidor. Helsingfors 2016. ISBN 978-952-302-663-6 (tryckt); ISBN 978-952-302-664-3 (nätpublikation)

I undersökningen granskades användningen av läkemedel bland hjärtinfarktpatienter 1998–2013, och en bedömning gjordes av fördelarna och nackdelarna med användningen av statin samt dess kostnadseffektivitet bland hjärtinfarktpatienter 1998–2011. I undersökningen användes materialet om hjärtinfarktpatienter från PERFECT-projektet. Man inkluderade patienter som skrivits ut inom 90 dagar efter datum då den första vårdperioden för hjärtinfarkt inleddes och som varit hemma de sju första dagarna efter utskrivningen. I granskningen av fördelarna och nackdelarna av statinanvändningen inkluderades endast patienter som drabbats av sin första hjärtinfarkt och som inte hade använt statiner före hjärtinfarkten. Dessutom användes matchat undersökningsmaterial som bildades genom att för dem som använt statin finna liknande patienter som inte använde statin.

Användningen av läkemedel för hjärtinfarktpatienter granskades deskriptivt. Statinanvändningen definierades utifrån huruvida patienten hade köpt statin under den första veckan efter utskrivningen. En statinanvändare (icke-användare) var en patient som hade köpt (inte hade köpt) statin under den första veckan efter utskrivningen. Vårdkostnaderna omfattade utöver kostnaderna för sjukhus- och öppenvården även kostnaderna för läkemedel som ersätts av FPA och som användes i öppenvården. Bedömningen av fördelarna och nackdelarna av statinanvändningen baserade sig på analyser med tillämpliga multivariata metoder (Cox regression, logit och multinomial logit, modell för konkurrerande risker och generaliserad linjär modell). I analysen av kostnadseffektiviteten mättes effekten av statinbehandlingen med extra levnadsår. Uppföljningstiden var ett år. Analyserna gjordes för både hela undersökningsperioden och separat för perioderna 1998–2001, 2002–2007 och 2008–2011. Känslighetsanalys utfördes med användning av tidsberoende variabler för statinanvändningen, och uppföljningstiden förlängdes till fem år.

Användningen av statin bland hjärtinfarktpatienter ökade 1998–2013. I slutet av 1990-talet använde cirka hälften av hjärtinfarktpatienterna statiner efter en hjärtinfarkt, medan motsvarande siffra var mer än 90 procent på 2010-talet. Kostnaderna för statinerna som användes i öppenvården sjönk till följd av medicinbytet som trädde i kraft 2003, samt till följd av lägre partipriser samt införandet av systemet med referenspriser. Efter begränsningen av ersättningsbarheten för dyra statiner (atorvastatin och rosuvastatin) som trädde i kraft 2006 minskade antalet personer som köpte atorvastatin och rosuvastatin, och samtidigt ökade antalet som köpte simvastatin. Ersättningsbegränsningen för atorvastatin upphörde 2009. Därefter har andelen användare av atorvastatin bland nya användare ökat snabbt, och andelen användare av simvastatin har minskat. Ersättningsbegränsningen för rosuvastatin upphörde i slutet av 2012.

I den ettåriga uppföljningen observerade man en lägre dödsfallsrisk bland statin-användarna och också en mindre risk för att hamna i långvård än bland dem som inte använde statin. Bland statin-användarna konstaterades också färre störningar i hjärnans blodcirkulation än bland dem som inte använde statin. Däremot observerades ingen statistiskt signifikant koppling till risken att drabbas av en ny hjärtinfarkt. Det observerades också att användningen av statin hade en koppling till en mindre risk för njurinsufficiens, dock endast under den första undersökningsperioden, men någon konsekvent koppling till diabetesrisken föreföll inte att finnas.

I granskningen som grundade sig på hela undersökningsperioden var vårdkostnaderna för dem som använde statin högre än för dem som inte använde statin. Med tiden minskade skillnaden i vårdkostnaderna mellan användargrupperna. Åren 2008–2011 var de genomsnittliga vårdkostnaderna för dem som använde statin lägre än för dem som inte använde statin.

Enligt undersökningen verkar det som om statinbehandlingen är mycket kostnadseffektiv. Behandlingen gav de största nyttoeffekterna under den sista undersökningsperioden 2008–2011.

Nyckelord: användning av statin, hjärtinfarkt, dödlighet, upprepad hjärtinfarkt, diabetes, njurinsufficiens, störningar i hjärnans blodcirkulation, långvård, vårdkostnader, kostnadseffekt, Cox regression, logit, multinomial logit, modell för konkurrerande risker, generaliserad linjär modell, PERFECT.

ABSTRACT

Lien Nguyen, Henna Jurvanen, Unto Häkkinen, Reijo Sund, Mikko Syväne, Ilkka Tierala. Lääkkeet sydäninfarktin hoidossa. Statiinihoidon hyödyt ja haitat [Medication for treating myocardial infarction. The benefits and disadvantages of statin use]. National Institute for Health and Welfare (THL). Report 6/2016, 62 pages. Helsinki, Finland 2016. ISBN 978-952-302-663-6 (printed); ISBN 978-952-302-664-3 (online publication)

In this study, we investigated the use of medicines by patients with acute myocardial infarction (AMI) during the period 1998–2013 and also assessed the benefits and disadvantages associated with statin use by AMI patients in the period 1998–2011.

Data were derived from the PERFECT database of patients hospitalised for AMI in Finland and discharged within 90 days of the beginning of the first AMI care episode. The patients included in the study were alive for at least the first seven days after discharge. To assess the benefits and disadvantages of statin use, only data on patients with AMI for the first time who did not use statins previously were used. In addition, data that were generated by matching statin non-users for statin users from those who were statin non-users by the propensity score method were used.

The use of medicines was studied descriptively. Statin use was defined as statins purchased within seven days after discharge. Similarly, a statin user (a statin non-user) was the patient who purchased (did not purchase) statins within seven days after discharge. Healthcare costs (2011 = 100) included costs of hospital stays for inpatients and costs of outpatient care, as well as costs of drugs used by outpatients and partly reimbursed by the Finnish Social Insurance Institution. The association between statin use and benefits or disadvantages was analysed with Cox regression, logit, multinomial logit and competing risks models, while healthcare costs were estimated with generalised linear models. In the cost-effectiveness analysis, the effects of statin use were measured as life-years saved. The follow-up time was one year. Analyses were conducted for the whole period and three sub-periods: 1998–2001, 2002–2007 and 2008–2011. In the sensitivity analyses, statin use was defined as a time-dependent explanatory variable and the follow-up time expanded over five years.

The number of AMI patients who used statins increased in the period 1998–2013. While in the late 1990s, approximately half of AMI patients used statins after myocardial infarction, in the 2010s this proportion was over 90%. After 2003, the costs of statins used in outpatient care decreased due to generic substitution, the reduction of wholesale prices, and the implementation of reference pricing. After the restricted reimbursement policy on expensive statins (atorvastatin and rosuvastatin) was introduced in 2006, the number of users of atorvastatin and rosuvastatin dropped, while the number of users of simvastatin increased. When the reimbursement restriction for atorvastatin was removed in 2009, the use of atorvastatin among new statin users grew rapidly, while the use of simvastatin decreased. The reimbursement restriction for rosuvastatin was removed at the end of 2012.

In the one-year follow-up, statin use was associated with reduced all-cause mortality, with a reduced risk of long-term care and a lower risk of cerebrovascular disorders. Statin use was also found to be related to a lower risk of suffering kidney deficiency, though, only in the first period 1998–2001. No statistically significant association between statin use and myocardial reinfarction was found and the estimated association between statin use and risk of diabetes was inconsistent.

Based on the analysis of the whole period, statin users had on average higher healthcare costs compared to statin non-users in the one-year follow-up. However, the difference in healthcare costs among these two groups reduced after the first period. In the last period 2008–2011, healthcare costs of statin users were lower than the costs for non-users. The results suggest that statin use in treating AMI is very cost-effective.

Key words: statin use, acute myocardial infarction, mortality, myocardial reinfarction, diabetes, kidney deficiency, cerebrovascular disorders, long-term care, healthcare costs, cost-effectiveness, Cox regression, logit, multinomial logit, competing risks model, generalised linear model, PERFECT.

SISÄLLYS

Tiivistelmä
Sammandrag
Abstract

1	Yhteenveto ja johtopäätökset	11
2	Tutkimuksen tausta ja tarve	14
3	Aiempiä tutkimuksia	16
3.1	Statiinien käyttö	16
3.2	Statiinin vaikuttavuus.	16
3.3	Statiinin kustannusvaikuttavuus.	18
4	Tavoite ja tutkimuskysymykset.	20
5	Tutkimusaineistot.	21
5.1	PERFECT-aineisto.	21
5.2	Aineistojen muodostaminen	21
5.3	Kaltaistettu tutkimusaineisto.	24
6	Sydäninfarktipotilaiden lääkkeiden käyttö vuosina 1998–2013	27
7	Statiinin käytön hyötyjen ja haittojen arviointi	32
7.1	Menetelmät ja muuttujat	32
	Perusanalyysit	32
	Herkkyysanalyysit	34
7.2	Tulokset	37
	Kuolleisuus	37
	Uusintasydäninfarkti	38
	Diabetes	40
	Munuaisten vajaatoiminta.	40
	Aivoverenkiertohäiriöt	43
	Pitkäaikaishoitoon joutuminen.	43
	Hoitokustannukset	45
	Kustannusvaikututtavuus	46
	Lähteet	47
	Liitetaulukot.	49

1 Yhteenveto ja johtopäätökset

Tavoite

Tutkimuksessa tarkasteltiin sydäninfarktipotilaiden lääkkeiden käyttöä vuosina 1998–2013 sekä arvioitiin statiinien käytön hyötyjä, haittoja ja kustannusvaikuttavuutta vuosina 1998–2011 sydäninfarktin saaneilla potilailla.

Aineistot ja menetelmät

Tutkimuksessa käytettiin PERFECT-hankkeen sydäninfarktipotilaita koskevaa aineistoa. Mukaan otettiin potilaat, jotka olivat kotiutuneet 90 päivän sisällä ensimmäisen sydäninfarktihoitajakson alkamisesta ja olleet kotona seitsemän ensimmäistä päivää. Statiinien käytön hyötyjen ja haittojen tarkasteluun otettiin mukaan vain ensimmäisen sydäninfarktin potilaat, jotka eivät olleet käyttäneet statiineja ennen sydäninfarktia. Lisäksi käytettiin kaltaistettua tutkimusaineistoa, joka muodostettiin hakemalla statiinia käyttäneille verrokkit niiden potilaiden joukosta, jotka eivät käyttäneet statiinia.

Sydäninfarktipotilaiden lääkkeiden käyttöä tarkasteltiin kuvailevasti. Statiinin käyttö määriteltiin sen perusteella, oliko potilas ostanut statiinia ensimmäisen viikon aikana kotiutumisesta vai ei. Vastaavasti statiinin käyttäjä (ei-käyttäjä) oli potilas, joka oli ostanut (ei ollut ostanut) statiinia ensimmäisen viikon aikana kotiutumisesta. Hoitokustannukset sisälsivät sairaalahoidon lisäksi avohoidossa käytetyt Kelan korvaamat lääkkeet. Statiinin käytön hyötyjen ja haittojen arviointi perustui tarkoitukseen soveltuviin monimuuttuja-analyysihin (Coxin regressio, logit- ja multinomiaalinen logit, kilpailevat riskit ja yleistetty lineaarinen malli). Kustannusvaikuttavuusanalyysissä statiinihoidon vaikutuksia mitattiin lisäelinvuosilla. Seuranta-aika oli vuosi. Analyysit tehtiin sekä koko tutkimusajanjaksolle että erikseen ajanjaksoina 1998–2001, 2002–2007 ja 2008–2011. Herkkyyksanalyysissä käytettiin aikariippuvaa käyttömuuttujaa, ja seuranta-aikaa pidennettiin viiteen vuoteen.

Sydäninfarktipotilaiden lääkkeiden käyttö

Sydäninfarktipotilaiden käypähintaiset lääkekustannukset potilasta kohti kasvoivat vuosina 1998–2004 940 eurosta 1 650 euroon vuodessa, minkä jälkeen ne pysyivät noin 1 500 eurossa vuoteen 2008 asti. Vuonna 2011 ne olivat enää hieman yli 1 000 euroa, jonka jälkeen ne lähtivät taas nousuun.

Statiinien käyttö sydäninfarktipotilailla lisääntyi vuosina 1998–2013. Kun 1990-luvun loppupuolella noin puolet sydäninfarktipotilaista käytti statiineja sydäninfarktin jälkeen, 2010-luvulla vastaava osuus on yli 90 %. Avohoidossa käytettyjen statiinien kustannukset ovat laskeneet vuonna 2003 voimaan tulleen lääkevaihdon, tukkuhintojen alentamisen sekä viitehintajärjestelmän käyttöönoton myötä. Vuosina 2002–2009 statiinien käypähintaiset vuotuiset kustannukset käyttäjää kohti laskivat 470 eurosta 100 euroon. Tämän jälkeen vastaavat kustannukset ovat hieman kasvaneet (155 euroa vuonna 2013).

Vuonna 2006 voimaan tulleen korvattavuuden rajoituksen jälkeen atorvastatiinia ja rosuvastatiinia ostaneiden määrät vähenivät ja samalla simvastatiinia ostaneiden määrä lisääntyi. Rajoituksen jälkeen simvastatiinia on käytetty ensisijaisena statiinihoitona ja osa kalliimpien statiinien käyttäjistä on siirtynyt simvastatiiniin. Vuoden 2008 jälkeen on simvastatiinin osuus uusien käyttäjien keskuudessa laskenut, samalla kun atorvastatiinin osuus on nopeasti kasvanut atorvastatiinin korvausrajoituksen poistuttua vuonna 2009. Tämä ei kuitenkaan ole heijastunut samassa suhteessa kustannuksiin, koska myös atorvastatiinin hinnat ovat laskeneet. Vuonna 2013 atorvastatiinin käyttäjien vuotuiset kustannukset olivat yli kaksinkertaiset vastaaviin simvastatiinin kustannuksiin nähden.

Statiinin käytön hyödyt ja haitat

Tulokset statiinien käytön vaikutuksia koskevasta tarkastelusta osoittivat, että statiineja ensimmäisen viikon aikana kotiutumisen jälkeen ostaneilla potilailla oli pienempi kuolemanriski yhden ja viiden vuoden aikana verrattuna niihin, jotka eivät olleet ostaneet statiineja heti ensimmäisen viikon sisällä kotiutumisesta. Statiineja käyttäneillä havaittiin myös pienempi pitkäaikaishoitoon joutumisen riski kuin statiineja käyttämättömillä potilailla. Tilastollisesti merkitsevää yhteyttä statiinin käytön ja uusintainfarktin välillä ei havaittu.

Arvioidut statiinien käytön vaikutukset diabetesriskiin eivät olleet johdonmukaisia. Yhden vuoden tarkastelun tilastollisesti merkitsevät tulokset viittaavat pienempään diabetesriskiin statiinin käyttäjien keskuudessa (käyttömuuttujan ollessa malleissa aikariippuva). Sen sijaan viiden vuoden tarkastelussa statiinien käytöllä havaittiin yhteys kohonneeseen diabetesriskiin koko tutkimusajanjaksolla sekä tutkimusaineistosta arvioituna ensimmäisellä ajanjaksolla. Statiininkäytön vaikutuksen suuruus diabetesriskiin vastaa satunnaistetuissa tutkimuksissa saatuja tuloksia (Sattar ym. 2010).

Statiinin käyttöön liittyvä pienempi aivoverenkiertohäiriöiden riski havaittiin ainoastaan yhden vuoden seurannassa. Tällainen vaikutus tuli esiin ajanjaksolla 2002–2007 sekä tutkimus- että kaltaistetussa aineistossa ja koko tutkimusajanjaksolla tarkasteltaessa pelkkää tutkimusaineistoa. Sen sijaan statiinin käyttäjien pienempi riski sairastua munaisten vajaatoimintaan havaittiin vain vuoden seurannassa ensimmäisellä ajanjaksolla (käyttömuuttujan ollessa malleissa aikariippuva).

Statiinin käyttäjillä oli ajanjaksolla 1998–2011 keskimäärin korkeammat hoitokustannukset verrattuna ei-käyttäjiin. Hoitokustannusten ero koko tutkimusajanjaksolla oli malleista riippuen keskimäärin 900–1 100 euroa statiinin käyttäjää kohti yhden vuoden seurannassa. Eri ajanjaksojen tarkastelu osoittaa, että statiinien käyttäjäryhmien hoitokustannusten ero on laskenut ensimmäisen ajanjakson jälkeen. Viimeisenä ajanjaksona 2008–2011 statiinia käyttäneiden hoitokustannukset olivat statiineja käyttämättömiä potilaita pienemmät.

Tulosten mukaan statiinin käyttö näyttäisi olevan erittäin kustannusvaikuttavaa, sillä lisäelinvuosien kustannusarviot olivat pääsääntöisesti huomattavasti pienemmät kuin mitä taloudellisissa arviointitutkimuksissa on käytetty lisäelinvuoden yhteiskunnallisena maksuhalukkuutena. Esimerkiksi Ruotsissa terveystieteiden tutkimuskeskus ehdottaa 500 000 kruunun maksuhalukkuuskynnystä yhdestä saavutetusta laatu-painotetusta lisäelinvuodesta (Socialstyrelsen 2007). Sekundaarisessa ehkäisyssä 45–85-vuotiaiden statiinihoidosta saadun yhden laatu-painotetun lisäelinvuoden (QALY) kustannukset vaihtelivat 10 000 ja 17 000 punnan välillä (Ward ym. 2007). Ainoastaan kaltaistetusta aineistosta lasketut ensimmäistä ajanjaksoa 1998–2001 koskevat kustannusarviot lisäelinvuotta kohti (12 000–15 000 euroa vuoden 2011 rahassa) olivat lähellä Wardin ym. (2007) metatutkimuksessa saatuja raja-arvoja. Myöhempiä ajanjaksoja koskevissa arvoissa statiinin käytön lisähyödyt on saavutettu tätä pienemmillä kustannuksilla.

Yhteenvetona voidaan todeta, että statiinien käyttäjillä näytti olevan pienempi kuolemanriski kuin verrokkiryhmäläisillä, eikä statiinien käyttö ole kasvattanut nykyhintojen mukaisia hoitokustannuksia. Hiukan kohonnut riski sairastua diabetekseen viiden vuoden aikana jää painoarvoltaan pieneksi suhteessa statiinin käytön hyötyihin. Tutkimustulosten perusteella statiinihoito on erittäin kustannusvaikuttavaa, ja hoidon hyötyvaikutukset olivat parhaat viimeisellä tutkimusajanjaksolla.

Tällä tutkimuksella on omat rajoituksensa. Ensinnäkin rekisteripohjainen tutkimus ei ole satunnaistettu kontrolloitu tutkimus. Vaikka tilastollisissa analyysissä on käytetty eri ajanjaksojen tutkimus- ja kaltaistettua aineistoa, erilaisia malleja ja lukuisia kovariaatteja, ei kaikkia tuloksiin mahdollisesti vaikuttavia tekijöitä ole pystytty huomioimaan malleissa. Esimerkiksi potilaiden sosioekonominen asema ja elintavat saattavat vaikuttaa merkittävästi potilaiden sairaalahoitoon ja/tai pitkäaikaishoitoon hakeutumiseen sekä statiinien ostamispäätöksiin. Näiden tietojen puuttuessa ei näiden vaikutusta ole pystytty poistamaan esimerkiksi kuolleisuuden ja hoitoon joutumiseen malleista.

2 Tutkimuksen tausta ja tarve

Sepelvaltimotauti on merkittävin terveysongelma kaikissa kehittyneissä maissa. Koko maailman tasolla kardiovaskulaarisairaudet ovat yleisin kuolinsyy. Suomessa sepelvaltimotaudin hoitoon kohdentuu noin 10 % terveydenhuollon voimavaroista, ja sairaaloissa hoidetaan vuosittain noin 10 000 sydäninfarktipotilasta. Sydäninfarktipotilaiden lääkehoito on muuttunut viime vuosikymmenen aikana. Uusia lääkkeitä on otettu käyttöön ja akuuttihoitona tehtävä pallolaajennus on paljolti syrjäyttänyt lääkkeellisen liuotushoidon. Pallolaajennusten moninkertaistuminen on myös vähentänyt ohitusleikkausten tarvetta sydäninfarktipotilaiden jatkohoidossa. Nämä muutokset ovat vaikuttaneet myös sairausvakuutuksen lääkekorvauksiin.

Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) Performance, Effectiveness and Costs of Treatment Episodes (PERFECT) -hankkeessa seurataan erikoissairaanhoidon hoitoketjuihin sisältyviä palveluja sekä niiden vaikuttavuutta ja kustannusvaikuttavuutta sairaanhoitopiireissä ja sairaaloissa. Hankkeessa tutkitaan erityisesti sellaisia tekijöitä, joihin terveyspolitiikalla voidaan vaikuttaa, kuten uusien hoitomenetelmien ja lääkkeiden käyttöönotto, jonotusajat ja terveydenhuoltojärjestelmän rakenne sekä siihen liittyvät taloudelliset kannusteet. PERFECT-hankkeessa tarkastellaan, millä edellytyksillä kustannusvaikuttavuutta voidaan parantaa sekä pyritään uusimpien tutkimusmenetelmien avulla etsimään parhaita mahdollisia hoidon järjestämis- ja rahoittamistapoja. Tarkastelua on laajennettu kansainväliseen vertailuun THL:n terveys- ja sosiaalitalouden yksikön (CHESS) koordinoimassa EuroHOPE-hankkeessa.

PERFECT-hanke on alkanut suurista tai kustannuksiltaan merkittävistä sairausryhmistä, joiden hoitamisessa erikoissairaanhoidolla on keskeinen merkitys. Näitä sairausryhmiä ovat sydäninfarkti, lonkkamurtumat, pienipainosten keskosten hoito, aivohalvaus, rintasyöpä, tekonivelkirurgia ja skitsofrenia.

PERFECT-hankkeeseen on kerätty lääkkeitä ja niiden korvattavuutta koskevia tietoja, joita on käytetty riskivakioinnissa lähinnä liitännäissairauksien mittaamisessa. Lääkkeitä ja lääkekustannuksia koskevia tutkimuksia on tehty vähän. Aivoinfarktipotilailla on arvioitu varfariinihoidon vaikuttavuutta (Meretoja ym. 2012) ja lonkkamurtumapotilailla on tarkasteltu D-vitamiinin tai D-vitamiinilisäravinteen saannin vaikutuksia (Nurmi-Lüthje ym. 2011). PERFECT-hankkeessa tutkittavista sairauksista lääkehoidolla on keskeinen merkitys erityisesti sydäninfarktin hoidossa.

Käypä hoito -suositusten mukaisesti statiineja tulee määrätä sydäninfarktiin ja epästabiliin angina pectorikseen sairastuneille (Tierala ym. 2011; Niemelä ym. 2014). Vaikka yleisessä sosioekonomisessa asemassa olevat potilaat ottivat statiinin käyttöön muita nopeammin, sosioekonomiset erot ovat ajan myötä kaventuneet (Häkkinen 2013).

Vuosia 1998–2002 koskevan julkaisemattoman tutkimuksen mukaan sydäninfarktipotilaiden kuolleisuus oli pienempi alueilla, joilla beetasalpaajien käyttö oli suurempaa (Häkkinen ym. 2006). Vuosia 1998–2007 koskevan tarkastelun perusteella vuoden 1998 jälkeen statiineja ostaneiden osuus uusista sydäninfarktipotilaista on lisääntynyt 30 %:sta yli 70 %:iin ja statiinia käyttäneiden suurempi osuus oli yhteydessä alueen pienempään kuolleisuuteen (Häkkinen ym. 2011).

Tämän tutkimuksen tarkasteluaikana Suomessa on tapahtunut muutoksia lääkkeiden korvausjärjestelmässä. Vuonna 2003 tuli voimaan lääkevaihto, jonka myötä lääkemääräyksen mukainen lääkevalmiste tulee useimmiten vaihtaa apteekissa halvimpaan vaihtokelpoiseen lääkevalmisteeseen. Samalla lääkkeiden ostokertakohtaista omavastuuta nostettiin.

Vuonna 2006 alennettiin lääkkeiden tukkuhintoja 5 %. Lääkevaihtoa täydennettiin lääkkeiden viitehintajärjestelmällä 1.4.2009. Viitehintajärjestelmässä Kela maksaa järjestelmään kuuluvista lääkkeistä korvauksen enintään viitehinnan mukaan ja lääkkeen vaihdon kieltävä asiakas joutuu maksamaan viitehinnan ylittävän osuuden lääkkeen hinnasta kokonaan itse.

Atorvastatiinin ja rosuvastatiinin korvausrajoituksella vuonna 2006 haluttiin ohjata edullisempien statiinien (simvastatiinin) käyttöön. Atorvastatiinia ja rosuvastatiinia voitiin kuitenkin edelleen määrätä tietyin rajoituksin – käytännössä potilaan oli ensin täytynyt kokeilla halvempaa statiinia (Martikainen 2012). Atorvastatiinin korvausrajoitus poistui vuonna 2009 ja rosuvastatiinin korvausrajoitus vuonna 2012.¹

Vuonna 2006 lääkkeiden korvaustasot muuttuivat. Keskimääräinen korvaustaso säilyi ennallaan, mutta omavastuut ja prosenttiset korvausosuudet muuttuivat. Prosenttiosuutena määritellyt lääkkeiden korvausosuudet laskivat peruskorvausluokassa 50 %:sta 42 %:iin ja alemmassa erityiskorvausluokassa 75 %:sta 72 %:iin. Samalla näistä korvausluokista poistui omavastuu. Ylemmässä erityiskorvausluokassa säilyi edelleen 100 % korvausosuus, mutta 5 euron ostokertakohtainen omavastuu korvattiin 3 euron lääkekohtaisella omavastuulla. Lääkkeiden omavastuissa ja korvausosuuksissa tapahtuneiden muutosten vuoksi Kelan korvaamien lääkkeiden vuotuiset kustannukset eivät ole täysin vertailukelpoisia keskenään varsinkaan vuoden 2006 jälkeen.

Tässä tutkimuksessa syvennetään PERFECT-hankkeen lääkkeitä koskevaa tarkastelua kuvaamaan paremmin lääkehoidon vaikuttavuutta, kustannuksia ja yleisemminkin lääkkeiden merkitystä sydäninfarktin hoidossa. Vaikka tarkastelu koskee vain sydäninfarktipotilaita, ja erityisesti statiinien käyttöä, voidaan tutkimuksessa kehiteltäviä menetelmiä soveltaa myöhemmin tarkastelemaan myös muita potilasryhmiä.

¹ Rajoitetusti erityiskorvattavat lääkkeet (reseptimerkintä) atorvastatiini päättyi 31.3.2009 (Suomen lääketilasto 2009 (2010)) ja rosuvastatiini 31.12.2012 (Suomen lääketilasto 2012 (2013)).

3 Aiempia tutkimuksia

3.1 Statiinien käyttö

STATEAM-hankkeessa on tarkasteltu yleisesti statiinien käyttöä ja käyttäjäryhmiä Suomessa (Huupponen ym. 2012). Ruokoniemi ym. (2008) havaitsivat statiinien käytön yleistymisen aikavälillä 1995–2005. Samalla aikavälillä statiinihoidon vallitsevuus 11-kertaistui ja hoidon ilmaantuvuus viisinkertaistui. Suurin vallitsevuus ja ilmaantuvuus olivat 65–74-vuotiailla. Aarnio ym. (2014) tutkivat statiinihoitoon sitoutumista eli adherenssia ja havaitsivat, että 45–75-vuotiaista statiinihoidon aloittajista yli puolet sitoutui hyvin statiinihoitoon ensimmäisen vuoden aikana. Hyvällä sitoutumisella tarkoitetaan tässä sitä, että määrättyistä statiinitableteista hankittiin vähintään 80 %.

Kalliiden statiinien korvausrajoituksen vaikutuksia koskevassa tutkimuksessa Suomessa havaittiin, että vuonna 2006 tapahtuneen korvausrajoituksen myötä atorvastatiinin ja rosuvastatiinin käyttö väheni, mutta samalla simvastatiinin käyttö kasvoi ja statiinien kokonaiskäyttö yleisesti kasvoi (Martikainen ym. 2010).

Rekisteripohjaisessa tutkimuksessa tarkasteltiin vuosina 2005–2008 diabetespotilaiden sitoutumista lääkärin määräämään statiinihoitoon Suomessa (Ruokoniemi ym. 2011). Tutkimuksessa todettiin, että vain puolet diabetespotilaista sitoutuu hyvin statiinihoitoonsa, ottaen yhden statiinitabletin päivässä. Hyvä statiinihoitoon sitoutuminen suojaa diabetespotilaita vakavilta sydän- ja verisuonisairautapahtumilta. Tuloksiin ei vaikuttanut se, oliko diabetespotilailla ollut aiempi sydän- ja verisuonisairaus vai ei (Ruokoniemi ym. 2011). Myös Suomessa 120 000 30–79-vuotiaan henkilön rekisteripohjaisessa tutkimuksessa havaittiin, että uusilla diabetespotilailla statiinien käyttö lisääntyi vuosina 2000–2006, mutta vähiten ansaitseva tuloviidennes käytti statiineja noin 10 %-yksikköä keskitasoa vähemmän (Vehko ym. 2013). Suurin kasvu statiinien käytössä (noin 50 %-yksikköä) oli diabetesdiagnoosin jälkeen potilailla, joilla oli sekä diabetes että sydän- ja verisairaus.

3.2 Statiinin vaikuttavuus

Afilalon ym. (2008) ja Roberts ym. (2007) meta-analyysihin sisältyi satunnaistettuihin tutkimusasetelmiin (Randomised controlled trial, RCT) perustuvia tutkimuksia. Afilalon ym. (2008) meta-analyysin perusteella statiinien käyttö vähensi 65–82-vuotiaiden sepelvaltimotautipotilaiden (CHD) kokonaiskuolleisuutta ja sepelvaltimotautikuolleisuutta, joista jälkimmäinen vaikutus oli suurempi. Myös Roberts ym. (2007) metatarkastelussa päädyttiin vastaaviin tuloksiin: 60 vuotta täyttäneiden henkilöiden

statiinien käytöllä oli yhteys pienempään kokonaiskuolleisuuteen ja sepelvaltimotautikuolleisuuteen sekä pienempään sydäninfarktin ja aivohalvauksen riskiin.

Yhteensä 170 000 potilasta käsittäneiden satunnaistettujen tutkimusten meta-analyysi osoittaa, että LDL-kolesteroliarvon pienentyessä statiinihoidolla yhdellä millimooliyksiköllä litrassa (1 mmol/l) valtimotautitapahtumien riski pienenee yli 20 % (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration ym. 2010). Vaikutus on sama riippumatta mm. iästä, sukupuolesta ja siitä, onko aiemmin todettua valtimotautia. Myös tutkimusta seuranneessa 130 000 potilaan meta-analyysissä havaittiin samankaltainen yhteys (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration ym. 2012). Statiinihoidolla kolesteroliarvon alentamisen ei havaittu lisäävän syöpien ilmaantumista, syöpä- tai ei-verisuonitautikuolleisuutta. Tärkein tutkimustulos oli se, että niillä ihmisillä, joiden riski saada valtimotautitapahtuma (major vascular events) seuraavan viiden vuoden aikana on pienempi kuin 20 %, LDL-kolesteroliarvon pienentyminen statiinihoidolla 1mmol/l estäisi noin 11 valtimotautitapahtumaa 1 000 hoidettavaa kohti viidessä vuodessa. Hyöty on tutkijoiden mukaan paljon suurempi kuin mitkään nykyisin tiedossa olevat statiinihoidon haitat. (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration ym. 2012.)

Allen Maycock ym. (2002) havaitsivat sydänpotilailla (Coronary artery disease, CAD) statiinien käytön kuolleisuutta pienentävän vaikutuksen kaikissa ikäryhmissä. Vaikka iäkkäämmät potilaat olivat saaneet statiinihoidon nuorempia potilaita harvemmin, kuolemanriskiä pienentävä vaikutus kasvoi iän myötä, ollen suurin 80 vuotta täyttäneillä ja pienin alle 65-vuotiailla. Brooks ym. (2015) tutkimuksessa todettiin, että yksilöidyllä statiinien käytöllä on yhteys mahdolliseen riskiin. Pienen riskin sydäninfarktipotilaiden suureen statiinien käyttöön liittyy suurempi eloonjäämistodennäköisyys, mutta suuren riskin sydäninfarktipotilaiden suureen statiinien käyttöön liittyy tasapainoilua eloonjäämisen ja haittavaikutusten välillä (Brooks ym. 2015).

Suomalaisessa rekisteripohjaisessa tutkimuksessa tarkasteltiin kaikkia vuosina 1997–2005 statiineja ostaneita henkilöitä (Haukka ym. 2012). Statiineja käyttäneillä oli verrokkeihin verrattuna enemmän sairaalajaksoja iskeemisen sydänsairauden (ischemic heart disease, IHD) takia sekä lääkeostoja sepelvaltimotaudin, verenpainetaudin tai diabeteksen vuoksi, mikä kuvastaa suuren riskin henkilöiden valikoitumista statiinihoitoon. Tutkimuksessa havaittiin, että pitkäaikaisella statiinien käytöllä oli sepelvaltimotautikuolleisuutta vähentävä vaikutus. Myös statiiniadherenssilla oli vaikutusta kuolleisuuteen: 10 % lisäys adherenssissa vähensi keskimäärin 5 % riskiä kuolla sepelvaltimotauteihin adherenssin ollessa välillä 20–80 %. (Haukka ym. 2012.)

Sattarin ym. (2010) metatutkimuksessa todettiin statiinien käytön diabetesriskiä lisäävä vaikutus. Tulosten mukaan diabetesriski kohosi kuitenkin vain vähän. Statiinien käytön diabetesriskiä lisäävä vaikutus oli myös pienempi kuin statiinien sydäntapahtumia vähentävä vaikutus. Näin päädyttiin siihen, ettei hoitokäytäntöjä pitäisi kohtuullisen tai suuren riskin sydän- ja veritautipotilaiden kohdalla muuttaa pienen diabetesriskin vuoksi. Preissin ym. (2011) viiden sepelvaltimotautipotilaiden satunnaistetun tutkimuksen meta-analyysin perusteella statiinien tehokäyttöön näytti liittyvän suurempi diabeteksen puhkeamisriski kuin kohtuullisempaan statiinien käyttöön, mutta statiinien tehokäytöllä oli yhteys sydän- ja verisuonitapahtumien pienempään määrään.

3.3 Statiinin kustannusvaikuttavuus

Francon ym. (2005) meta-analyysissä päädyttiin siihen, että statiinihoito on korkean riskin henkilöille kustannusvaikuttavaa, mutta pienemmän riskin henkilöiden kohdalla kustannusvaikuttavuus on epäjohdonmukainen. Iso-Britannian sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisyä koskevan meta-analyysin perusteella statiinihoito näyttäisi olevan kustannusvaikuttavaa muihin nykyisiin julkisessa terveydenhuollossa käytössä oleviin hoitotoimenpiteisiin verrattuna (Ward ym. 2007). Sekundaarisessa ehkäisyssä 45–85-vuotiaiden statiinihoidosta saadun yhden laatupainotetun lisäelinvuoden (QALY) kustannukset vaihtelivat 10 000 ja 17 000 punnan välillä (Ward ym. 2007). Lazar ym. (2011) arvioivat, että senhetkiseen hoitotasoon verrattuna kustannussäästöstrategian mukainen statiinihoito sydänsairauksien primäärisessä ehkäisyssä säästäisi vuosittain terveydenhuoltokustannuksia Yhdysvalloissa 1,4 miljardia dollaria vuosina 2010–2040 estäen 14 000 sydänsairauskuolemaa vuodessa. Tutkimuksessa päädyttiin siihen, että statiinien käyttö on kustannusvaikuttavaa suurimmalle osalle ihmisistä, joilla on kohtalaisesti kohonnut kolesteroli tai sepelvaltimotaudin riskitekijöitä edellyttäen, että he ottavat statiinitabletin päivässä. Suomalaisen arvion mukaan statiinihoidon kustannusvaikuttavuus sepelvaltimotaudin ehkäisyssä näyttäisi riippuvan sairastumisriskistä ja hoitoon sitoutumisesta (Aarnio ym. 2015).

Skotlantilaisessa satunnaistetussa tutkimuksessa arvioitiin potilaiden sairaalahoitopalvelujen käyttöä ja kustannuksia sekä elämänlaatua 15 vuoden ajalta viiden vuoden statiinihoidon perusteella (McConnachie ym. 2013). Valituilla 45–54-vuotiailla miespotilailla (joilla ei ollut aiemmin ollut sydäninfarktia) viiden vuoden pravastatiinihoito säästi 15 vuoden seurannassa julkisia terveydenhoitokustannuksia 710 000 punttaa 1 000 potilasta kohti ja tuotti 136 laatupainotettua elinvuotta. Statiinihoito vähensi 163 sairaalahoitajaksoa ehkäisemällä sydän- ja verisuonisairaustapahtumia (cardiovascular events) ja säästi 1 836 sairaalahoitopäivää 1 000 potilasta kohti. Hoito vähensi samalla sairaalahoitoon hakeutumista sydäninfarktin, aivohalvauksen, sydämen vajaatoiminnan ja revaskulaarisatiotoimenpiteiden takia. Tarkasteluajanjaksolla pravastatiinia käyttäneillä ei ilmennyt lisäystä kustannuksissa tai sairaalahoitokarjoissa myöskään muiden syiden kuten diabeteksen tai komplikaatioiden takia (McConnachie ym. 2013).

Kirjallisuuden perusteella näyttäisi siltä, että statiinin käytöllä on ainakin tietyissä potilasryhmissä yhteys pienempään kuolleisuuteen. Statiinien käyttö on usein osoittautunut kustannusvaikuttavaksi ja haittavaikutukset hyötyjä pienemmiksi. Haittavaikutuksista merkittävin näyttäisi olevan diabetesriski.

Ideaalisti kustannusten ja hyötyjen arvioinnin tulisi perustua satunnaistettuun tutkimusasetelmaan. Tähän liittyy kuitenkin useita haasteita. Ensinnäkin sellaiset tutkimukset ovat kalliita ja vaikeasti toteutettavia ja jopa epäeettisiä. Toiseksi ne tehdään useimmiten ”laboratorio-olosuhteissa” eivätkä heijasta arkielämän vaikuttavuutta. Tutkimuksessa käytetty potilasaineisto on usein rajattu, mikä estää tulosten yleistämisen. Lisäksi statiinia koskevat tutkimukset ovat usein lääketeollisuuden rahoittamia (Franco ym. 2005), mikä voi vaikuttaa siihen, että on julkaistu enemmän sellaisia tuloksia, joissa statiinin käyttö on osoittautunut kustannusvaikuttavaksi (Catalá-López 2013).

Tässä tutkimuksessa pyritään arvioimaan statiinin käytön arkielämän hyötyjä ja haittoja käyttäen aineistoa, joka kattaa kaikki uudet sydäninfarktipotilaat Suomessa kohorttivuosina 1998–2011. Tällöin on myös mahdollisuus tarkastella hyötyjen ja haittojen ajallista kehitystä.

4 Tavoite ja tutkimuskysymykset

Tämän tutkimuksen yleisenä tavoitteena on kehittää rekisteritietoihin perustuvan lääkehoidon kustannusten ja vaikuttavuuden tutkimuksen analyysimenetelmiä. Aluksi kartoitetaan, miten sydäninfarktipotilaiden reseptilääkkeiden käyttö ja kustannukset ovat kehittyneet koko maassa ja sairaanhoitopiireissä vuodesta 1998 vuoteen 2013 saakka. Erityisenä tavoitteena on arvioida sydäninfarktipotilaiden statiinien käytön hyötyjä ja haittoja vuosina 1998–2011 hoitoon hakeutuneilla potilailla. Kiinnostuksen kohteena on arvioida statiinien käytön vaikutuksia kustannuksiin, kuolleisuuteen ja sydäninfarktin uusiutumiseen sekä muiden sairauksien puhkeamiseen. Lääkehoidon kustannusvaikuttavuutta arvioidaan vertailemalla statiinia käyttäneitä potilaita statiinia käyttämättömiin hoidon kustannusten ja säästettyjen kuoleminen perusteella. Kustannuksiin otetaan mukaan myös lääkehoidon jälkeinen sairaalapalvelujen käyttö.

5 Tutkimusaineistot

5.1 PERFECT-aineisto

Keskeisimmän aineiston muodosti PERFECT-hankkeen vertailuaineisto (Peltola ym. 2011). Sydäninfarktipotilaita koskevia tuloksia on raportoitu aikaisemmissa julkaisuissa (Häkkinen ym. 2002a, 2002b, 2007) sekä hankkeen *Annals of Medicine* -lehden teemanumerossa (Häkkinen ym. 2011). Tätä myöhempien vuosien tiedot on julkaistu hankkeen kotisivuilla. PERFECT-vertailuaineisto sisältää tietoja potilaiden taustasta (ikä, sukupuoli, asuinpaikka), liitännäissairauksista (Liitetaulukko 1), saamasta hoidosta ja sen kustannuksista ja vaikuttavuudesta. PERFECT-vertailuaineiston Kela-korvaukselliset lääkeostot on kerätty Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) luokituksen mukaan, mikä mahdollisti yksityiskohtaisemman lääkeryhmittäisen analyysin.¹

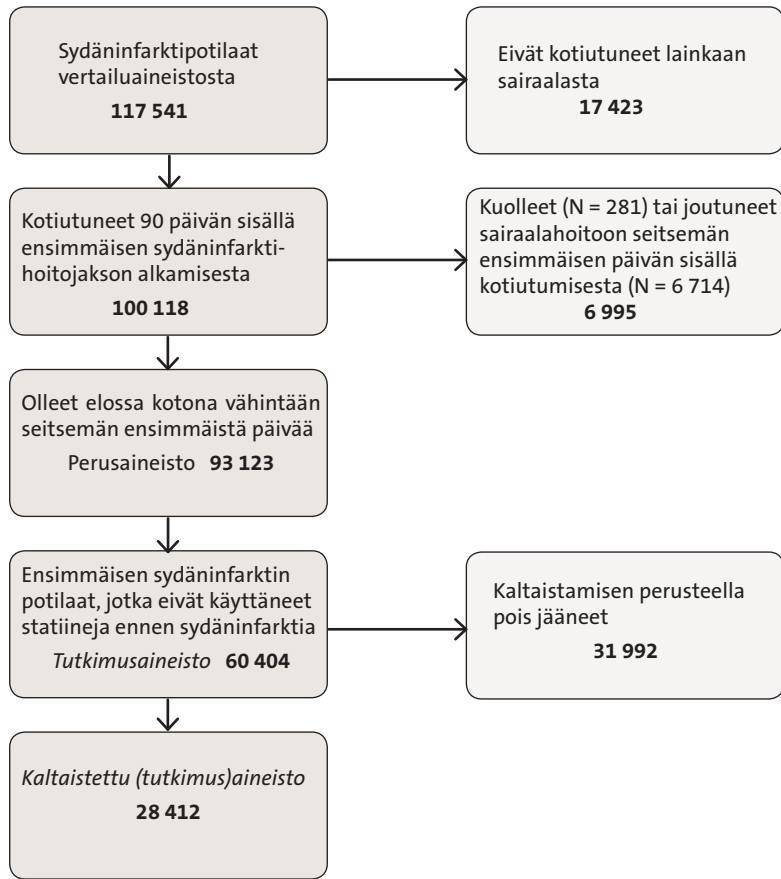
5.2 Aineistojen muodostaminen

Tutkimuksen aineistot on muodostettu PERFECT-hankkeen vertailuaineistosta (N = 117 541),² joka sisältää tietoja hoitoilmoitusrekisterin mukaan Suomessa sairaaloiden ja terveyskeskusten vuodeosastoilla hoidetuista sydäninfarktipotilaista. Mukaan on otettu kaikki potilaat, joille hoitojakson päädiagnoosiksi on merkitty sydäninfarkti (ICD-10: I21*–I22*³). Aineistosta on poistettu (i) potilaat, jotka olivat olleet sydäninfarktin takia sairaalahoidossa edeltävän 365 vuorokauden aikana, (ii) pitkäaikaishoidossa sydäninfarktin toteamisen aikaan olleet potilaat ja (iii) alle 40-vuotiaat ja 85 vuotta täytäneet potilaat. Lisäksi aineistosta on poistettu henkilöt, joiden kotipaikkaa ei tunnettu tai kotipaikaksi on sydäninfarktin hoitojakson hoitoilmoituksessa merkitty ulkomaat tai Ahvenanmaa. Myös ennen sairaalaan pääsyä kuolleet sydäninfarktipotilaat jäivät tutkimuksen tarkastelun ulkopuolelle, koska heistä ei alun perin ollut hoitotietoa hoitoilmoitusrekisterissä eivätkä he sitten olleet mukana PERFECT-hankkeen vertailuaineistossa.

1 ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) -luokituksessa lääkkeet on jaettu ryhmiin sen mukaan, mihin elinjärjestelmään tai elimeen ne vaikuttavat sekä niiden terapeuttisten, farmakologisten ja kemiallisten ominaisuuksien mukaan (Komulainen 2012).

2 Kuvio 1 koskee vuosien 1998–2011 aineistoa. Sydäninfarktipotilaiden lääkkeiden käytön tarkastelussa käytettiin myös vuosien 2012 ja 2013 aineistoja, jolloin kokonaispotilasmäärä oli 105 386.

3 *-merkintä viittaa siihen, että luokitus sisältää kaikki alaryhmät (esim. I21* = I21.00–I21.99).



KUVIO 1. Aineistojen muodostaminen.

Kuviossa 1 on esitelty tutkimuksessa käytettyjen aineistojen muodostaminen vuosilta 1998–2011. Tarkasteluun on otettu mukaan ne potilaat, jotka ovat kotiutuneet 90 päivän sisällä ensimmäisen sydäninfarktihoitajakson (ns. indeksihoitajakson) alkamisesta (N = 100 118). Perusaineistoon on valittu näistä mukaan ne, jotka ovat olleet kotiutumisen jälkeen kotona ainakin seitsemän kokonaista päivää peräkkäin joutumatta tänä aikana sairaalahoitoon (N = 93 123). Seitsemän päivän sisällä sairaalahoitoon joutuneiden ja kuolleiden osuus aineistosta oli 7 %.

Taulukossa 1 on jaettu perusaineisto vuosittain neljään ryhmään sydäninfarktia edeltävän ja sydäninfarktin jälkeisen statiinien käytön mukaan:⁴ statiinin ostoja ennen infarktia ja infarktin jälkeen (ryhmä 1), statiinin ostoja ennen infarktia mutta ei infarktin jälkeen (ryhmä 2), ei statiinin ostoja ennen infarktia mutta ostanut infarktin jälkeen (ryhmä 3) ja ei statiinin ostoja ennen infarktia eikä infarktin jälkeen (ryhmä 4). Suuri

4 Sydäninfarktia edeltävällä statiinien käytöllä tarkoitetaan sitä, onko potilas ostanut statiineja vuoden sisällä ennen sydäninfarktia. Vastaavasti sydäninfarktin jälkeisellä statiinien käytöllä tarkoitetaan sitä, onko potilas ostanut statiineja vuoden sisällä sydäninfarktista.

TAULUKKO 1. Perusaineiston jakaantuminen sydäninfarktia edeltävän ja sen jälkeisen statiinien käytön mukaan 1998–2013 (N = 105 386), vuoden seuranta-aika

Kohortti- vuosi	Potilaita	Statiinin ostoja ennen sydäninfarktia		Ei statiinin ostoja ennen sydäninfarktia		Statiinien kokonaiskäyttö sydäninfarktiin jälkeen
		Sydäninfarktin jälkeen				
		Statiinin ostoja Ryhmä 1 (%)	Ei statiinin ostoja Ryhmä 2 (%)	Statiinin ostoja Ryhmä 3 (%)	Ei statiinin ostoja Ryhmä 4 (%)	
1998	6 930	9,5	1,1	39,4	49,9	48,9
1999	6 928	13,5	1,4	43,5	41,5	57,0
2000	7 073	16,7	1,2	44,5	37,6	61,2
2001	7 655	20,7	1,7	43,4	34,2	64,1
2002	7 496	23,2	1,5	48,0	27,3	71,1
2003	7 479	25,9	1,6	49,7	22,8	75,7
2004	6 975	29,9	1,6	50,7	17,7	80,7
2005	6 776	31,6	1,6	51,0	15,8	82,7
2006	6 444	34,0	2,1	51,1	12,7	85,2
2007	5 995	36,0	2,3	50,7	10,9	86,8
2008	5 989	37,6	1,8	52,6	8,0	90,2
2009	5 799	40,5	2,2	50,6	6,8	91,1
2010	5 714	40,5	2,0	50,6	6,9	91,1
2011	5 870	39,3	2,0	52,9	5,9	92,1
2012	5 998	37,6	2,2	54,0	6,2	91,6
2013	6 265	37,2	1,8	53,9	7,1	91,1

osa sydäninfarktipotilaista on aloittanut statiinien käytön vasta infarktin jälkeen (ryhmä 3). Statiineja täysin käyttämättömien (ryhmä 4) osuus on laskenut selvästi, ollen 50 % vuonna 1998 ja vuonna 2013 enää 7 %. Myös ennen infarktia ja infarktin jälkeen statiinia käyttäneiden (ryhmä 1) osuus on kasvanut. Infarktin jälkeen statiinin käytön lopettaneiden (ryhmä 2) osuus on keskimäärin ollut koko tarkasteluajan 1–2 % (Taulukko 1). Tähän ryhmään kuuluvat myös kuolleet, jotka eivät ole ehtineet ostaa lääkettä kotiutumisen jälkeen ennen kuolemaa.

Statiinin käytön hyötyjen ja haittojen tilastollista tarkastelua varten muodostettiin tutkimusaineisto (N = 60 404) (Kuvio 1). Tähän aineistoon valittiin perusaineistosta vain ensimmäisen sydäninfarktin potilaat, jotka eivät olleet käyttäneet statiineja ennen sydäninfarktia (ryhmät 3 ja 4).

5.3 Kaltaistettu tutkimusaineisto

Kun ei-kokeelliseen asetelmaan perustuvalla tutkimuksella pyritään arvioimaan interventioiden, toimenpiteiden tai hoitokäytäntöjen vaikutuksia, on ongelmana se, että potilaat eivät valikoidu vertailtaviin ryhmiin satunnaisesti, mikä saattaa johtaa virhepäätelmiin. Valikoitumista koskevaa harhaa voidaan korjata erilaisilla vakioinneilla ja kaltaistamis-/vertaistamismenetelmillä (matching). Vertaistamisen perusajatus on korvata satunnaistaminen havaittavilta ominaisuuksiltaan samanlaisten yksilöiden vertailulla.

Tässä tutkimuksessa muodostettiin tutkimusaineistosta kaltaistettu tutkimusaineisto soveltaen vastaavuuspistemääseen (propensity score) perustuvaa vertaistamismenetelmää (Rosenbaum ja Rubin 1983; Guo ja Fraser 2010). Samankaltaisten potilaiden (verrokkien) valinnassa käytettiin lähimmän naapurin vertaistamisen menetelmää (nearest neighbour matching). Siinä laskettiin ensin vastaavuuspistemäärät (propensity scores) logistisella regressioanalyysillä, jossa selitettiin statiinihoidon aloittamista kuvaavaa kaksiluokkaista muuttujaa valikoitumisessa relevanteiksi oletetuilla kaltaistusmuuttujilla (Liitetaulukko 2). Estimoidun mallin perusteella laskettiin jokaiselle potilaalle ennustettu todennäköisyys aloittaa statiinihoito eli asetelmaan sopiva vastaavuuspistemäärä (propensity score). Tämän jälkeen etsittiin koeryhmään sijoitetulle potilaalle kontrolliryhmästä verrokiksi vastaavuuspistemäärältään lähin potilas. Koska luotu vastaavuuspistemäärä on ominaisuudeltaan tasapainottava (balancing score, Austin 2011), alkupe- räisten kaltaistusmuuttujien jakauma on samankaltainen saman vastaavuuspistemäärän saaneissa koe- ja kontrollipotilasryhmissä (Guo ja Fraser 2010).

Muodostimme ensiksi 14 vuotuista kaltaistettua aineistoa tutkimusaineistosta edellä kuvatulla menetelmällä. Jokaiselle kohorttivuodelle sovittiin logistinen regressiomalli, jonka avulla selitettiin potilaiden statiinin käytön aloittamista. Malleissa käytettiin selittävinä muuttujina 47 kaltaistusmuuttujaa (sukupuoli, seitsemän ikäryhmää, 20 aluetta tai sairaanhoitopiiriä, 14 liitännäissairautta, hoitopäivät seurantaan edeltävän vuoden aikana, pallolaajennusta ja ohitusleikkausta ensimmäisen sairaalahoitokokonaisuuden aikana sekä ACE:n estäjien ja beetasalpaajien käyttöä ensimmäisen seitsemän päivän aikana kotiutumisen tai seurantavuotta edeltävänä vuonna) (Liitetaulukko 3).

Kun koeryhmään sijoitetulle potilaalle etsittiin kontrolliryhmästä verrokiksi vastaavuuspistemäärältään lähin potilas, kukin potilas käytettiin vain kerran alenevassa järjestyksessä molemmille ryhmille yhteisten vastaavuuspistemäärien (common support) alueella ja maksimipoikkeaman (caliper) arvolla 0,004. Yleisesti maksimipoikkeama voi suositusten mukaan olla 0,20 kerrottuna logistiseen malliin perustuvan ennustetun todennäköisyyden keskihajonnalla (Cohran 1973). Lunt (2014) osoitti, että kapeamman maksimipoikkeaman käyttö voi parantaa vastaavuuspistemääseen perustuvan menetelmän suorituskykyä ja siten johtaa pienempään harhaan ja tarkempiin kaltaistamisiin. Tämän vuoksi vuositasoisessa kaltaistamisessa käytettiin suositusarvoa pienempää maksimipoikkeaman arvoa. Kaltaistettu tutkimusaineisto on saatu yhdistämällä kaikki 14 vuotuista kaltaistettua aineistoa (N = 28 412) (Kuvio 1).

TAULUKKO 2. Perusaineiston, tutkimusaineiston ja kaltaistetun aineiston vertailua

Muuttuja	Perusaineisto (N = 93 123)		Tutkimusaineisto (N = 60 404)		Kaltaistettu aineisto (N = 28 412)	
	Kyllä ¹	Ei ²	Kyllä ¹	Ei ²	Kyllä ¹	Ei ²
Potilaat (N)	45 542	47 581	34 681	25 723	14 206	14 206
Kaikki (%)	48,9	51,1	57,4	42,6	50,0	50,0
Sukupuoli (mies) (%)	68,5	60,4	65,2	34,8	67,1	67,1
Keskimääräinen ikä (v.)	65,6	70,4	64,6	70,1	67,0	67,1
Liitännäissairaudet (%)						
Verenpainetauti	70,4	75,1	66,7	66,4	63,1	62,8
Eteisvärinä	14,0	22,4	12,3	20,0	16,1	16,2
Sydämen vajaatoiminta	8,1	19,6	6,2	18,0	10,7	10,6
Diabetes	16,8	26,8	12,6	19,4	16,3	15,6
Alkoholismi	2,3	2,6	2,4	3,0	2,8	2,8
Ateroskleroosi	3,5	7,4	2,2	4,9	3,3	3,2
Syöpä	7,1	10,3	6,7	10,0	8,4	8,1
COPD ja astma	13,6	17,6	12,8	16,8	14,8	14,6
Dementia	1,1	3,1	0,9	3,0	1,5	1,6
Masennus	9,0	12,5	8,3	11,9	9,8	9,8
Epilepsia	4,1	5,6	3,7	4,7	4,2	3,9
Parkinsonin tauti	1,0	1,9	0,8	1,9	1,2	1,3
Mielenterveyden häiriöt	3,9	6,5	3,8	7,5	5,2	5,1
Munuaisten vajaatoiminta	0,3	0,9	0,1	0,5	0,3	0,3
Ikäryhmät (%)						
40–44-vuotiaat	2,9	1,2	3,3	1,7	2,6	2,4
45–49-vuotiaat	6,0	3,0	6,9	3,7	5,4	5,1
50–54-vuotiaat	9,6	5,5	10,6	6,3	8,7	8,6
55–59-vuotiaat	12,4	7,3	13,3	7,6	9,9	10,5
60–64-vuotiaat	13,8	9,7	14,2	9,2	12,2	12,4
65–69-vuotiaat	14,2	12,3	14,2	11,2	13,6	13,6
70–74-vuotiaat	15,8	17,7	14,9	16,5	16,8	16,8
75–79-vuotiaat	14,7	21,4	13,1	20,9	16,7	16,6
80–84-vuotiaat	10,7	21,9	9,5	22,9	14,0	13,9

¹ Kyllä = ostanut statiineja seitsemän päivän sisällä kotiutumisesta.

² Ei = ei ostanut statiineja seitsemän päivän sisällä kotiutumisesta.

Kaltaistamiskovariaattien keskiarvojen erot koe- ja kontrolliryhmissä ennen kaltaistamista (tutkimusaineistosta) ja kaltaistamisen jälkeen (kaltaistetusta aineistosta) testattiin Chi²- ja t-testillä (Liitetaulukko 2).

Taulukossa 2 kuvataan perus-, tutkimus- ja kaltaistettua aineistoa eräiden muuttujien keskiarvoilla. Yleisesti ottaen käyttäjäryhmien ikäjakaumat olivat erilaiset ja statiineja käyttämättömien määrä lisääntyi enemmän iän myötä. Statiineja seitsemän päivän

sisällä kotiutumisesta ostaneilla oli perus- ja tutkimusaineistossa vähemmän liitännäissairauksia (kuten eteisvärinää, sydämen vajaatoimintaa, diabetesta, syöpää, COPD:tä ja astmaa sekä mielenterveyden häiriöitä). Kaltaistetussa aineistossa alkuperäisten kaltaistumuuttujien jakauma oli hyvin samankaltainen molemmissa käyttäjäryhmissä (Taulukko 2, Liitetaulukko 2).

6 Sydäninfarktipotilaiden lääkkeiden käyttö vuosina 1998–2013

Tässä luvussa tarkastellaan sydäninfarktipotilaiden reseptilääkkeiden käyttöä ja kustannuksia. Tarkastelu perustuu vuosia 1998–2013 koskevaan perusaineistoon (yhteensä N = 105 386). Tarkasteltavassa aineistossa on mukana kaikki 90 päivän sisällä sydäninfarktista kotiutuneet potilaat, jotka ovat olleet kotiutumisen jälkeen kotona elossa ainakin seitsemän päivää joutumatta tänä aikana takaisin sairaalahoitoon.¹

Tarkastelussa lääkkeen käytöllä tarkoitettiin sitä, että avohoidossa käytettyä Kelan korvaamaa reseptilääkettä on ostettu ainakin kerran. Tarkastelun kohteena olivat kaikki lääkeryhmät, koska pyrimme kuvaamaan lääkejärjestelmää Suomessa erilaisten lääkeryhmien korvausjärjestelmässä tapahtuneiden muutosten aikana. Lääkkeiden käyttöä kuvattiin lääkkeitä käyttäneiden potilaiden osuudella ja kustannuksilla sekä potilasta että käyttäjää kohti. Yksityiskohtaisemmin kuvattiin sydän- ja verisuonitautien lääkkeiden, diabeteslääkkeiden sekä statiinien käyttöä vuosina 1998–2013. Lipidejä muuntavien lääkkeiden (sisältäen statiinit) käyttöä tarkasteltiin myös sairaanhoitopiireittäin siten, että HUS (Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri) on edelleen jaettu viiteen sairaanhoitoalueeseen. Lääkkeiden kustannukset on laskettu laskentavuoden hinnoin (käyvin hinnoin), jolloin kustannusten muutoksiin vaikuttaa lääkkeiden hintakehitys.

Liitetaulukossa 4–6 on eritelty sydäninfarktipotilaiden lääkkeiden käyttö ja lääkekustannukset lääkeryhmittäin. Liitetaulukoiden luvut kuvaavat osuutta potilaista, jotka ovat ostaneet lääkettä ainakin kerran vuoden sisällä sydäninfarktista. Lääkkeiden kustannukset on esitetty kaikkia potilaita ja lääkettä käyttäneitä potilaita kohti. Liitetaulukossa 4 lääkkeet on ryhmitelty lääkeryhmittäin ATC-koodin ensimmäisen kirjaimen tarkkuudella (A–S). Tässä liitetaulukossa on jätetty pois tutkimuksen kannalta epäolennaiset lääkeryhmät, joissa oli hyvin vähän käyttäjiä (ryhmät P ja V). Liitetaulukossa 5 tarkastellaan diabeteslääkkeitä (A10) sekä sydän- ja verisuonilääkkeisiin sisältyviä lääkeryhmiä (C01–C10)² ja liitetaulukossa 6 statiineja (C10AA01–C10AA07).

Sydäninfarktipotilaiden käypähintaiset lääkekustannukset potilasta kohti kasvoivat vuosina 1998–2004 940 eurosta 1 650 euroon vuodessa, minkä jälkeen ne pysyivät noin

1 Tarkastettavasta aineistosta ei ole poistettu niitä, jotka olivat olleet elossa kotona seitsemän ensimmäistä päivää kotiutumisesta mutta kuolivat myöhemmin tarkasteluajanjakson aikana.

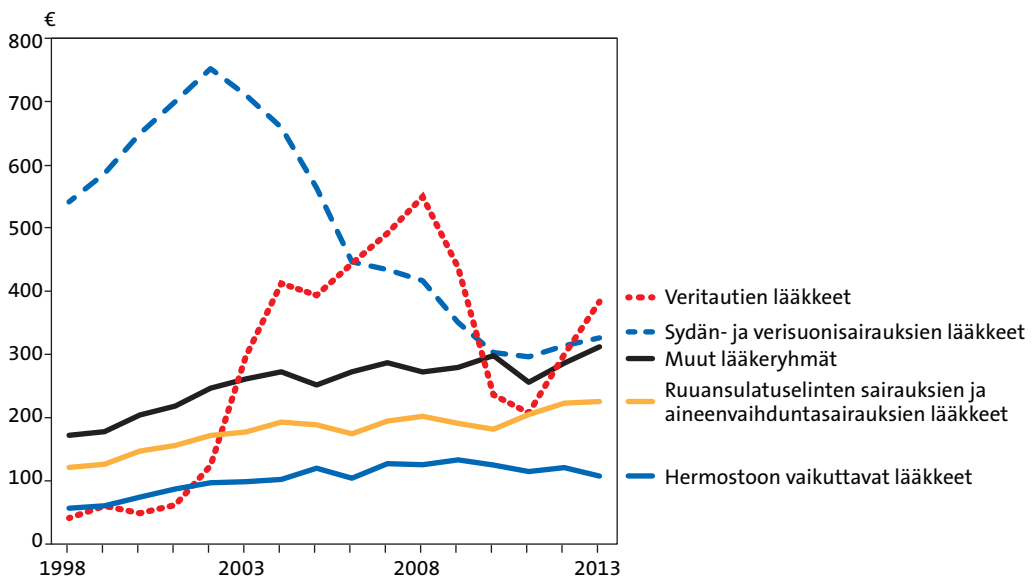
2 Tätä luokittelua ei ole tehty sydänsairauksien perusteella, sillä esimerkiksi ryhmä ”C01. Sydänlääkkeet” ei sisällä kaikkia sydänpotilaiden käyttämiä lääkkeitä, kuten esimerkiksi beetasalpaajia, kalsiumkanavan salpaajia, eikä statiineja.

1 500 eurossa vuoteen 2008 asti (Liitetaulukko 4). Vuonna 2011 ne olivat enää noin hieman yli 1 000 euroa ja sen jälkeen lähtivät taas nousuun (Liitetaulukko 4).

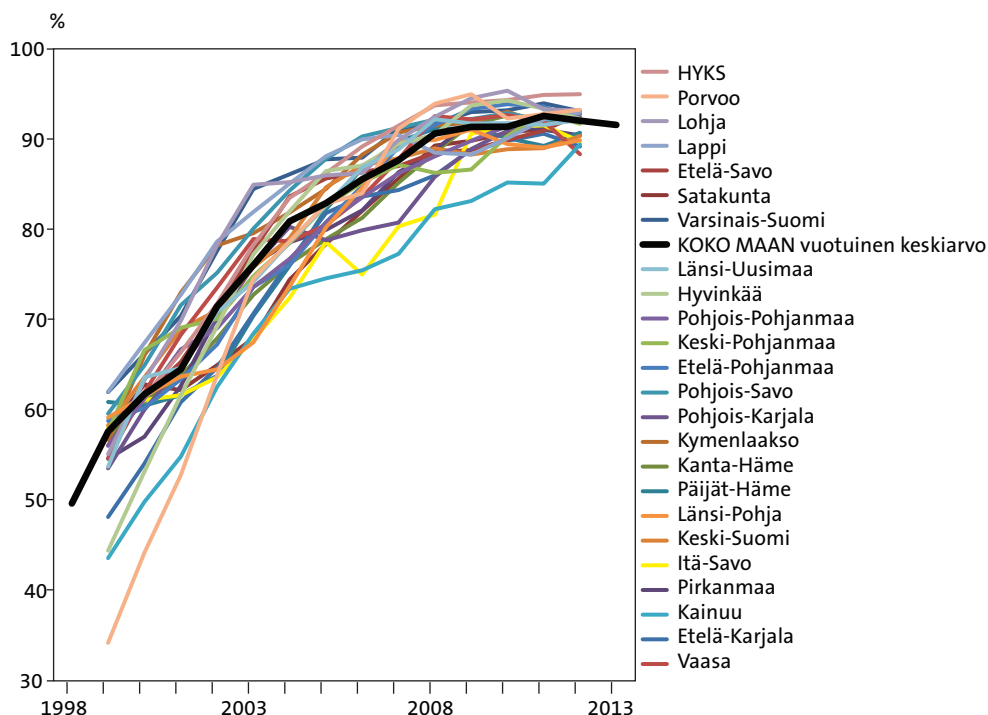
Tarkasteluajanjakson alkuvuosina aina vuoteen 2002 saakka yli 50 % sydäninfarktipotilaiden lääkekustannuksista aiheutui sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeistä (Liitetaulukkoissa 4). Vuoden 2007 jälkeen niiden osuus on ollut alle 30 %. Vuosina 2007–2009 sydäninfarktipotilaiden veritautien lääkkeiden (ATC-luokka B) (käytännössä veren hyytyvyyttä vähentävien lääkkeiden, ATC B01) kustannukset olivat suuremmat kuin sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeiden kustannukset (Kuvio 2). Vuonna 2013 ruuansulatuselinten sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeitä käytettiin noin 230 euron edestä ja hermostoon vaikuttavia lääkkeitä hieman yli 100 euron edestä sydäninfarktipotilasta kohti (Liitetaulukko 4).

Perusaineiston potilaista lähes kaikki ovat ostaneet sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeitä – potilaiden osuus on vuodessa ollut vähintään 97 %. Perusaineiston perusteella vuonna 2013 potilaista 88 % osti veritautien lääkkeitä, 65 % ruuansulatuselinten ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeitä ja 59 % hermostoon vaikuttavia lääkkeitä. Näiden kolmen lääkeryhmän käyttäjäosuudet kasvoivat vuodesta 1998 vuoteen 2013 (Liitetaulukko 4).

Vuonna 2013 diabeteslääkkeitä käytti 27 % potilaista (Liitetaulukko 5). Käyttäjien osuus on noussut 8 %-yksikköä vuodesta 1998. Tämän lääkeryhmän kustannukset potilasta kohti ovat kolminkertaistuneet vuoden 1998 jälkeen (Liitetaulukko 5). Tämä selittyy sillä, että sekä käyttäjäosuus että kustannukset käyttäjää kohti ovat kasvaneet.



KUVIO 2. Sydäninfarktipotilaiden lääkekustannukset potilasta kohti eräissä lääkeryhmissä (käyvin hinnoin).

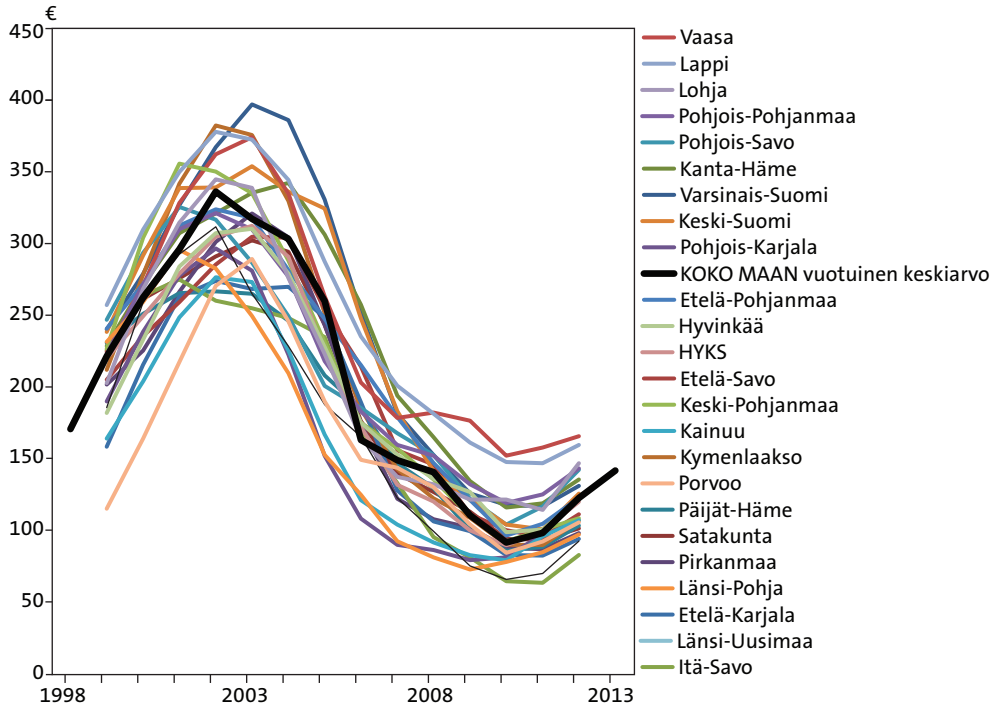


KUVIO 3. Osuus sydäninfarktipotilaista, jotka ovat käyttäneet lipidejä muuntavia lääkkeitä sairaanhoitopiireittäin tai -alueittain 1998–2013, kolmen vuoden liukuvat keskiarvot.

Vuosina 1998–2013 sydänlääkkeitä (C01) käyttäneiden osuus väheni 91 %:sta 64 %:iin, mikä selittyy pääosin pitkävaikutteisten nitraattien käytön vähenemisellä, kun taas reniiniangioteensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden (C09) käyttäjien osuus nousi 44 %:sta 79 %:iin. Beetasalpaajien käyttäjien osuus on ollut vähintään 90 % koko tarkasteltavan ajan (Liitetaulukko 5).

Lipidejä muuntavia lääkkeitä (pääosin statiineja) käyttävien osuus on vuosina 1998–2013 kasvanut 50 %:sta 92 %:iin (Liitetaulukko 5). Käyttäjien osuus on lisääntynyt kaikissa sairaanhoitopiireissä (Kuvio 3). Samalla sairaanhoitopiirien väliset erot lääkkeiden käyttävien osuudessa ovat pienentyneet: 1990-luvun loppuvuosina suurin ero käyttäjien osuudessa kolmen vuoden liukuvassa keskiarvossa sairaanhoitopiirien välillä oli 28 %-yksikköä, kun tarkasteluajan lopussa vastaava ero oli enää 7 %-yksikköä. Kainuussa käyttäjien osuus on ollut muita alueita pienempi koko tarkasteltavan ajan. Porvoon sairaanhoitoalueella oli ennen vuotta 2003 selvästi pienempi käyttöprosentti kuin muissa sairaanhoitopiireissä keskimäärin, mutta vuoden 2003 jälkeen käyttöprosenttiosuus on noussut keskimääräiselle tasolle, ollen välillä jopa sitä suuremmaksi (Kuvio 3).

Lipidejä muuntavien lääkkeiden kustannukset potilasta kohti kasvoivat 2000-luvun alkuvuosiin asti, minkä jälkeen kustannukset laskivat jyrkästi vuosien 2003–2007 aikana. Tämän jälkeen kustannukset laskivat edelleen hieman tasolle, jolta ne ovat taas nousseet

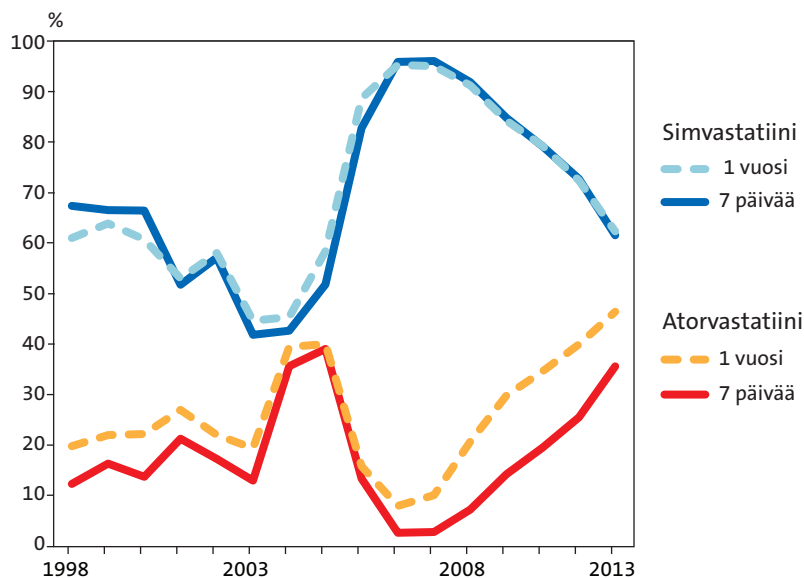


KUVIO 4. Lipidejä muuntavien lääkkeiden kustannukset potilasta kohti sairaanhoitopiireittäin tai -alueittain 1998–2013, kolmen vuoden liukuvat keskiarvot.

hieman vuoden 2010 jälkeen (Liitetaulukko 5). Kehitys on ollut samansuuntaista myös alueellisesti tarkastellen (Kuvio 4). Kun kustannusero sairaanhoitopiirien välillä oli suurimmillaan 225 euroa vuonna 2004, oli se enää 95 euroa vuonna 2013.

Kaikkien statiinien käypähintaiset kustannukset ovat laskeneet vuodesta 1998 vuoteen 2013 (Liitetaulukko 6). Simvastatiinin kustannukset ovat laskeneet huomattavasti vuoden 2002 jälkeen. Rosuvastatiinin ja atorvastatiinin kustannukset kääntyivät laskuun vuodesta 2006 alkaen. Rosuvastatiinin kustannukset käyttäjää kohti olivat korkeimmillaan vuonna 2009 kymmenkertaiset simvastatiinin kustannuksiin verrattuna, mikä heijastaa geneerisen simvastatiinin ja alkuperäisen rosuvastatiinivalmisteen välistä suurta hintaeroa. Vuonna 2013 hintaero oli 2,5-kertainen geneerisen rosuvastatiinin tultua markkinoille.

Liitetaulukossa 7 on tarkasteltu statiineja seitsemän päivän sisällä kotiutumisen osataneiden osuuksia ja liitetaulukossa 8 statiineja vuoden kuluessa sydäninfarktista ostaneiden osuuksia. Perusaineiston perusteella monet statiineja aiemmin käyttämättömistä ovat aloittaneet statiinien käytön vuoden 1998 jälkeen. Statiinin käytön ensimmäistä kertaa aloittavien määrät lisääntyivät seitsemän päivän seurannassa 24 %:sta 81 %:iin vuosina 1998–2013 (Liitetaulukko 7) ja vuoden seurannassa vastaavasti 44 %:sta 88 %:iin (Liitetaulukko 8).



KUVIO 5. Osuus uusista statiinin käyttäjistä, jotka ovat ostaneet simvastatiinia tai atorvastatiinia seitsemän päivän ja vuoden kuluessa kotiutumisesta.

Ajanjaksolla 1998–2002 keskimäärin 60 % uusista käyttäjistä oli vuoden aikana ostanut simvastatiinia (Kuvio 5). Tämä osuus laski alle 50 % vuosina 2003–2005, minkä jälkeen kasvoi noin 95 %:iin vuonna 2007. Tätä vastasi vuoden 2006 atorvastatiinin ostajien osuuden väheneminen. Nämä muutokset selittyivät atorvastatiinin ja rosuvastatiinin korvausrajoituksella vuonna 2006.

Vuoden 2008 jälkeen on simvastatiinia ostaneiden osuus uusien käyttäjien keskuudessa laskenut, samalla kun atorvastatiinia ostaneiden osuus on nopeasti kasvanut (Kuvio 5 ja Liitetaulukko 8). Vuonna 2009 myös atorvastatiinin kustannukset käyttäjää kohden pienenevät (Liitetaulukko 6), mikä selittynee korvattavien atorvastatiinin hintojen alentumisena. Vuonna 2005 olivat atorvastatiinin kustannukset käyttäjää kohti yli kuusi kertaa korkeammat kuin simvastatiinin vastaavat kustannukset. Vuonna 2013 vastaava suhde oli hieman yli kaksi (Liitetaulukko 6). Rosuvastatiinia ostaneiden osuus uusista käyttäjistä on vuoden 2006 jälkeen ollut seitsemän päivän seurannassa 0–2 % (Liitetaulukko 7) ja vuoden seurannassa 3–8 % (Liitetaulukko 7). Pravastatiinin käyttäjien osuus kasvoi vuoteen 2003 asti, minkä jälkeen se pieneni huomattavasti (Liitetaulukko 8).

7 Statiinin käytön hyötyjen ja haittojen arviointi

7.1 Menetelmät ja muuttujat

Statiinin hyötyjen ja haittojen arvioinnissa käytettiin tutkimusaineistoa ja kaltaistettua aineistoa. Nämä sisälsivät sydäninfarktipotilaat, jotka eivät olleet käyttäneet statiineja ennen sydäninfarktia (Kuvio 1).

Perusanalyysit

Hyötyjä ja haittoja mitattiin eloonjäämisen todennäköisyydellä, kuolleisuudella, uusintasydäninfarktin, diabeteksen, munuaisten vajaatoiminnan tai aivoverenkiertohäiriön ilmaantumisen, pitkäaikaiseen hoitoon joutumisella ja hoidon kustannuksilla. Tutkimuksessa tarkasteltiin myös statiinien käytön vaikutusta haimatulehduksen ilmaantumiseen. Uusia haimatulehduksia ilmaantui kuitenkin erittäin vähän, minkä vuoksi statiinien käytön vaikutusta haimatulehdusriskiin ei voitu tarkemmin arvioida.¹

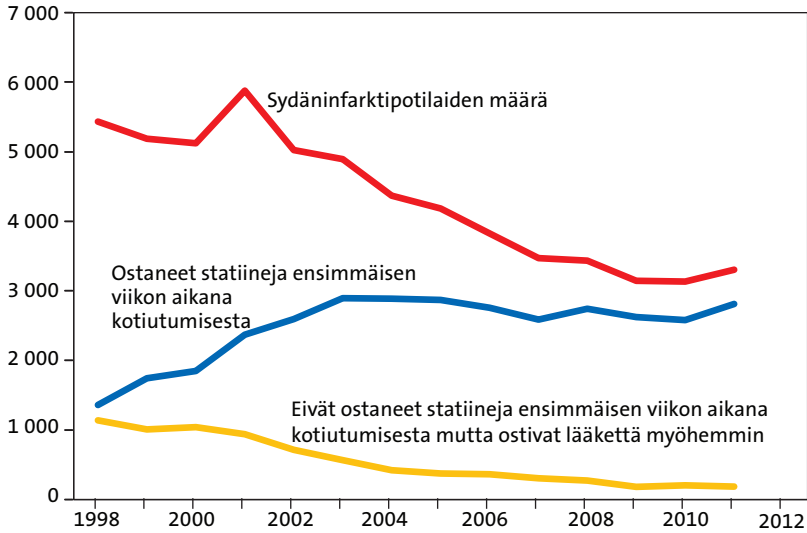
Uusintasydäninfarktilta tarkoitetaan potilaan kotiutumisen jälkeen tapahtunutta uutta sairaalahoitajaksoa sydäninfarktin vuoksi (päädiagnoosi ICD-10: I21*, I22*).² Henkilön joutuminen pitkäaikaishoitoon on määritelty siten, että hänellä on ollut kotiutumisen jälkeen yli 90 päivän pituinen hoitajakso tai hoitoilmoitusrekisteriin on merkitty pitkäaikaishoidon päätös. Liitetaulukossa 9 on esitetty diabeteksen, munuaisten vajaatoiminnan ja aivoverenkiertohäiriön määrittelyt.³

Hoitokustannukset sisälsivät sairaalakustannukset ja lääkekustannukset. Sairaalakustannukset sisälsivät sairaala- ja avohoidon kustannukset, mutta lääkekustannukset koskivat vain avohoidossa käytettyjä Kelan korvaamia reseptilääkkeitä. Sairaalakustannukset perustuivat PERFECT-hankkeessa laadittuun kustannusaineistoon, jossa jokainen hoitoilmoituksilla raportoitava tapahtuma on luokiteltu käytettävissä olevien kustannustietojen mukaisesti mahdollisimman tarkkoihin ryhmiin. Hoitoilmoitukset on luokiteltu vuoden ja ns. DRG-luokan mukaan sekä sitä vastaavasti esim. pitkäaikais-

1 Tutkimusaineistosta (N = 60 330) haimatulehduksen sai vuoden sisällä kotiutumisesta 74 henkilöä ja viiden vuoden sisällä kotiutumisesta 277 henkilöä (0,46 %). Nämä potilaat jakautuivat tasaisesti kahteen ryhmään: statiinin käyttäjiin ja statiineja käyttämättömiin.

2 Tutkimusaineistoista on jo poistettu viikon sisällä kotiutumisesta uusintainfarktin saaneet potilaat.

3 Näitä haittatapahtumia koskeissa analyyseissä tutkimusaineistoista oli poistettu potilaat, joilla oli ollut ko. sairaus ennen sydäninfarktia.



KUVIO 6. Sydäninfarktipotilaiden ja heistä statiineja ostaneiden potilaiden määrä tutkimusaineistossa (N = 60 404), 1998–2011.

hoidossa ja vanhustenhoidossa palvelualan mukaan. Näiden tekijöiden yhdistelmälle on muodostettu käypähintaiset kustannukset käytettävissä olevien kustannustietojen perusteella. Jokaiselle hoitotapahtumalle on siten olemassa laskennallinen päiväkohtainen kustannus, jota on käytetty hoidon kustannusten laskennassa.

Sairaalakustannukset muutettiin vuoden 2011 hintatasoon Tilastokeskuksen julkisten menojen (kuntatalouden terveydenhuollon) hintaindeksillä ja lääkekustannukset reseptilääkkeiden tukkuhintaindeksillä (www.tilastokeskus.fi).

Tutkimuksessa statiinien käyttöä mitattiin sillä, oliko potilas ostanut statiineja ensimmäisen viikon sisällä kotiutumisesta vai ei. Vastaavasti statiinin käyttäjä (ei-käyttäjä) oli potilas, joka oli ostanut statiinia tai aloittanut statiinin käytön (ei ollut ostanut statiinia tai ei ollut aloittanut statiinin käyttöä) ensimmäisen viikon aikana kotiutumisesta. Tutkimusaineistossa statiineja ensimmäisen viikon aikana kotiutumisesta ostaneiden potilaiden osuus eli statiinin käyttäjien osuus kasvoi merkittävästi vuodesta 1998 vuoteen 2011, ollen 25–40,3 % vuosina 1998–2001, 51,7–74,6 % vuosina 2002–2007 ja 79,8–85,1 % vuosina 2008–2011 (Kuvio 6). Tulosten perusteella päädyttiin tekemään analyysit sekä koko tutkimusajanjaksoista että erikseen ajanjaksoista 1998–2001, 2002–2007 ja 2008–2011. Siten statiinin käytön aloittaneiden osuus oli vuosina 1998–2001 alle 50 %, vuosina 2002–2007 50–79 % ja vuosina 2008–2011 vähintään 80 %. Taulukossa 3 on esitetty tärkeimpien muuttujien keskiarvot sekä koko tutkimusajanjaksona että erikseen tarkasteltavana kolmena ajanjaksona.

Tarkasteltaessa statiinien käytön vaikutusta kokonaiskuolleisuuteen on käytetty Coxin regressio- ja logit-malleja (Cox 1977; Hosmer ym. 2008). Yhteyttä statiinien käytön ja uusintasydäninfarktiin, pitkäaikaiseen hoitoon joutumisen, diabeteksen, aivove-

renkiertohäiriöiden tai munuaisten vajaatoiminnan ilmaantumisen välillä on tarkasteltu kilpailevien riskien regressiomallilla (Fine ja Gray 1999) ja multinomiaalisella logit-mallilla ottaen huomioon samanaikainen kilpaileva kuolemanriski. Statiinien käytön vaikutusta hoitokustannuksiin on arvioitu soveltamalla yleistettyä lineaarista mallia (jolla on gammajakauma ja logaritminen linkkifunktio) (McCullagh ja Nelder 1989).

Statiinien käytön muuttujan verrannollisuusoletuksen paikkansapitävyyttä on tarkistettu skaalattuihin Schoenfeldin residuaaleihin perustuvalla testillä (Grambsch ja Therneau 1994). Menetelmän mukaan ensin skaalatut Schoenfeldin residuaalit lasketaan käytettyyn malliin sisältyvien kovariaattien suhteen, minkä jälkeen residuaalit selittyvät yleistetyssä lineaarisessa regressioanalyysissä seuranta-ajalla. Mikäli seuranta-ajan regressiokerroin ei poikkea (poikkeaa) tilastollisesti merkitsevästi nolasta, niin verrannollisuusoletus (proportionality assumption) on (ei ole) voimassa tarkistetun muuttujan suhteen.

Koska ensisijainen kiinnostuksemme on statiinien käytön vaikutus tulosmuuttujiin, raportoimme vain statiinien käyttöä koskevat tulokset estimoiduista malleista. Tuloksina raportoidaan hasardisuhteet ja rajavaikutukset. Hasardisuhteet on saatu estimoiduista Coxin ja kilpailevien riskien regressiomalleista ja rajavaikutukset logit-malleista ja multinomiaalisista logit-malleista sekä yleistetyistä lineaarisista malleista. Coxin regression hasardisuhde (hazard ratio, HR) on suhteellisen riskin mitta, joka kuvaa statiinien käytön (positiivista tai negatiivista) vaikutusta tulosmuuttujan ilmaantumiseen, esim. kuolleisuuteen. Jos hasardisuhteen arvo on suurempi (pienempi) kuin yksi, statiinien käytöllä on kuolemanriskiä lisäävä (vähentävä) vaikutus; jos hasardisuhteen arvo on yksi, statiinien käytöllä ei ole vaikutusta kuolleisuuteen. P-arvot mittaavat mallin tulosten tilastollista merkitsevyyttä. Kilpailevien riskien regression hasardisuhde (subhazard ratio, SHR) voidaan tulkita samalla tavalla kuin Coxin regression hasardisuhde.

Statiinien käyttö oli malleissa selittävänä muuttujana kaksiluokkainen. Kun statiininkäyttömuuttuja ja tulosmuuttuja (esim. kuolleisuus) ovat kaksiluokkaisia, logit-mallin ja multinomiaalisen logit-mallin avulla laskettu statiinien käytön rajavaikutus (marginal effect) mittaa diskreetin muutoksen tulosmuuttujan ilmaantumiseen: esimerkiksi kuinka monta %yksikköä ennustettu kuolemanriski muuttuu, kun selittävä statiinin-käyttömuuttuja saa arvon yksi nollassa sijasta. Kun tulosmuuttuja on jatkuva (tässä hoitokustannus), statiinien käytön rajavaikutus hoitokustannuksiin kuvaa sitä, kuinka paljon ennustetut hoitokustannukset (euroina) muuttuisivat, jos statiinin ei-käyttäjä olisi ollut statiinin käyttäjä.

Herkkyyksianalyysit

Perusanalyysissä on tarkasteltu statiinihoidon vaikuttavuuden mittareita (kuolleisuutta, uusintainfarktia, diabeteksen, munuaisten vajaatoiminnan tai aivoverenkiertohäiriön ilmaantumista, pitkäaikaishoitoon joutumista ja hoitokustannuksia) yhden vuoden seurannassa. Tällöin mallit käyttivät selittävänä muuttujana kaksiluokkaista statiininkäyttömuuttujaa, joka kertoi, oliko potilas ostanut statiineja ensimmäisen viikon sisällä kotiutumisesta vai ei.

TAULUKKO 3. Muuttujien vakioinnattomat keskiarvot tutkimusaineistossa (N = 60 604) ja kaltaistetussa aineistossa (N = 28 412), vuoden seuranta-aika

	1998–2011				1998–2001				2002–2007				2008–2011			
	Tutkimus aineisto (N = 60 404)		Kaltaistettu aineisto (N = 28 412)		Tutkimus aineisto (N = 21 622)		Kaltaistettu aineisto (N = 12 070)		Tutkimus aineisto (N = 25 766)		Kaltaistettu aineisto (N = 12 690)		Tutkimus aineisto (N = 13 016)		Kaltaistettu aineisto (N = 3652)	
	Kyllä ¹	Ei ²	Kyllä ¹	Ei ²	Kyllä ¹	Ei ²	Kyllä ¹	Ei ²	Kyllä ¹	Ei ²	Kyllä ¹	Ei ²	Kyllä ¹	Ei ²	Kyllä ¹	Ei ²
Keskimääräinen ikä (v)	64,6	70,1	67,1	67,1	63,1	69,6	64,5	64,6	65,1	70,9	69,0	69,0	65,0	70,2	69,1	69,0
Mies (%)	69,4	59,6	63,1	63,7	68,3	60,6	65,9	67,1	68,5	58,6	61,1	61,7	71,6	57,5	60,6	60,0
Ostanut statiineja vuoden aikana (%)	100	30,1	100	39,5	100	28,9	100	40,9	100	30,1	100	37,0	100	37,8	100	43,4
Kuolleisuus (%)	3,5	11,9	5,6	8,3	4,0	11,2	4,6	6,2	3,6	12,6	6,1	9,5	2,9	14,0	7,5	11,5
Uusintasydäninfarkti (%)	6,0	10,73	8,6	8,9	8,5	11,2	9,2	8,9	6,1	10,8	8,7	9,6	4,0	7,4	6,0	6,7
Diabetes (%)	2,49	1,81	1,94	2,01	1,76	1,65	1,69	1,79	2,21	1,96	1,92	2,13	3,43	2,17	2,85	2,30
Munuaisten vajaatoiminta (%)	0,42	0,82	0,53	0,65	0,25	0,66	0,27	0,41	0,48	0,96	0,71	0,71	0,44	1,28	0,77	1,20
Aivoverenkiertohäiriö (%)	1,53	2,87	2,05	2,46	1,76	2,93	1,91	2,29	1,55	2,90	2,21	2,71	1,36	2,39	1,97	2,14
Pitkäaikaishoitoon hakeutuminen (%)	1,19	4,61	1,89	3,10	0,82	3,65	0,93	1,66	1,43	5,39	2,52	3,77	1,06	7,48	2,90	5,53
Hoitokustannukset (euroa, vuoden 2011 hinnoin)	18 190	13 641	18 677	18 246	19 410	22 344	23 367	21 012	16 958	13 268	16 378	16 586	16 958	13 268	11 164	14 869

¹ Kyllä = ostanut statiineja seitsemän päivän sisällä kotiutumisen jälkeen.² Ei = ei ostanut statiineja seitsemän päivän sisällä kotiutumisen jälkeen.

TAULUKKO 4. Statiinihoidon hyötyjä ja haittoja koskevissa analyyseissä käytetyt aineistot

Seuranta-aika, potilasjoukko ja statiininkäyttö-muuttuja	Tutkimus-aineisto (N)	Kaltaistettu aineisto (N)	Tulosmuuttuja tai selitettävä muuttuja			
			Kuolleisuus	Uusintasydäninfarkti	Pitkäaikaishoito	Hoitokustannus
Vuoden seurantajakso						
<i>Kaikki potilaat</i>						
Käyttömuuttuja oli kaksiluokkainen tai aikariippuva						
1998–2011	60 404	28 412	x	x	x	x
1998–2001	21 622	12 070	x	x	x	x
2002–2007	25 766	12 690	x	x	x	x
2008–2011	13 016	3 652	x	x	x	x
<i>Poistettu ne potilaat, jotka kuolivat seurannan aikana</i>						
Käyttömuuttuja oli kaksiluokkainen						
1998–2011	56 126	26 428				x
1998–2001	19 726	11 423				x
2002–2007	24 012	11 700				x
2008–2011	12 388	3 305				x
Viiden vuoden seurantajakso						
<i>Kaikki potilaat</i>						
Käyttömuuttuja oli aikariippuva						
1998–2007	47 310	24 722		x	x	
1998–2001	21 622	12 070		x	x	
2002–2007	25 688	12 652		x	x	
<i>Poistettu ne potilaat, jotka kuolivat seurannan aikana</i>						
Käyttömuuttuja oli kaksiluokkainen						
1998–2007	26 439	18 857				x
1998–2001	10 292	9 744				x
2002–2007	16 147	9 113				x

Tutkimusasetelman puutteena oli se, että osa potilaista, jotka eivät ostaneet statiineja ensimmäisen viikon aikana kotiutumisen jälkeen, ostivat niitä myöhemmin. Siten ei-käyttäjien ryhmään sisältyi myös näitä statiinin käytön myöhemmin aloittaneita potilaita. Eri aineistoissa 29–43 % ei-käyttäjistä osti statiineja myöhemmin seurantavuoden aikana. Tämän harhan eliminoimiseksi kokonaiskuolleisuuden, uusintasydäninfarktin ja muiden haittavaikutuksien ilmaantumisesta on myös tarkasteltu käyttämällä aikariippuvaa käyttömuuttujaa kaksiluokkaisen käyttömuuttujan sijasta. Lisäksi pidensimme seuranta-aikaa viideksi vuodeksi, jolloin analyysit tehtiin ainoastaan aikariippuvalla käyttömuuttujalla. Taulukossa 4 ja liitetaulukossa 10 on kuvattu aineistot, joita on käytetty perusanalyyseissä ja herkkyysanalyyseissä.

7.2 Tulokset

Kuolleisuus

Vuoden seurannassa statiinien käyttöön näyttäisi liittyvän elinajan piteneminen. Statiinien käyttäjillä havaittiin olevan pienempi kuolemanriski kuin ei-käyttäjillä. Statiininkäyttömuuttujan ollessa kaksiluokkainen kaikki estimoidut hasardisuhteet olivat arvoltaan alle yhden: HR 0,53–0,61 tutkimusaineistossa ja HR 0,65–0,74 kaltaistetussa aineistossa (Taulukko 5). Näin ollen kuolemanriski vuoden aikana oli statiinien käyttäjillä 26–47 % (eli 39–47 % tutkimusaineistossa ja 26–35 % kaltaistetussa aineistossa) pienempi kuin statiinin ei-käyttäjillä. Logit-malleista laskettujen rajavaikutusten perusteella statiinien käyttäjien kuolemanriski oli tutkimusaineistossa 2,7–3,1 %-yksikköä ja kaltaistetussa aineistossa 1,5–3,6 %-yksikköä pienempi kuin ei-käyttäjillä (Taulukko 5). Koko tutkimusajanjaksoa ajatellen vuoden seurannan mallien perusteella laskettu negatiivinen rajavaikutus kuolleisuuteen oli tutkimusaineistosta 0,031 ja kaltaistetusta aineistosta 0,024.

TAULUKKO 5. Estimointitulokset: statiinit ja kuolleisuus

Seuranta-aika, ajanjakso ja aineisto	Statiininkäyttömuuttuja								
	Kaksiluokkainen						Aikariippuva		
	Rajavaikutus ME	95 % luottamusväli		Hasardisuhte HR	95 % luottamusväli		Hasardisuhte HR	95 % luottamusväli	
Vuoden seurantajakso									
<i>1998–2011</i>									
Tutkimusaineisto	-0,031 ***	-0,035	-0,026	0,607 ***	0,561	0,658	0,555 ***	0,513	0,599
Kaltaistettu aineisto	-0,024 ***	-0,030	-0,018	0,692 ***	0,630	0,759	0,593 ***	0,541	0,651
<i>1998–2001</i>									
Tutkimusaineisto	-0,030 ***	-0,040	-0,020	0,660 ***	0,577	0,756	0,590 ***	0,521	0,668
Kaltaistettu aineisto	-0,015 ***	-0,023	-0,007	0,743 ***	0,633	0,873	0,638 ***	0,544	0,749
<i>2002–2007</i>									
Tutkimusaineisto	-0,031 ***	-0,038	-0,024	0,590 ***	0,526	0,662	0,523 ***	0,467	0,587
Kaltaistettu aineisto	-0,029 ***	-0,039	-0,020	0,667 ***	0,584	0,761	0,566 ***	0,497	0,646
<i>2008–2011</i>									
Tutkimusaineisto	-0,027 ***	-0,035	-0,019	0,526 ***	0,435	0,636	0,525 ***	0,432	0,639
Kaltaistettu aineisto	-0,036 ***	-0,054	-0,017	0,647 ***	0,516	0,811	0,614 ***	0,490	0,770

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001

Lihavoitu luku: verrannollisuusoletuksen testi mallissa käytetyille statiininkäyttömuuttujalle p < 0,05. Näitä tuloksia ei otettu huomioon raportissa.

Näistä rajavaikutuksista laskettuna noin 330–420 uuden, aiemmin statiinia käyttämättömän sydäninfarktipotilaan statiinihoidolla olisi voitu välttää kymmenen kuolemaa.⁴

Vaikka kaikki hasardisuhteet ovat tilastollisesti erittäin merkitseviä, statiinien käyttömuuttujan verrannollisuusoletus kahdessa mallissa ei ollut voimassa (sillä testin merkitsevyystaso oli vielä alle 0,05) (Taulukko 5). Näissäkin tapauksessa logit-malli tuotti myös tilastollisesti merkitseviä tuloksia.

Herkkyysoanalyysissä, jossa statiinin käyttö oli mukana aikariippuvana selittävänä muuttujana, hasardisuhteet olivat hieman pienempiä (HR 0,52–0,64) kuin perusanalyysissä (HR 0,53–0,74) (Taulukko 5). Koko tarkasteluajana voimassa olevat hasardisuhteet tutkimusaineistosta olivat 0,61 (käyttömuuttujan ollessa kaksiluokkainen) ja 0,55 (käyttömuuttujan ollessa aikariippuva).

Viiden vuoden tarkastelussa kaikki hasardisuhteet aikariippuvalle käyttömuuttujalle olivat pienempiä kuin 1. Lähes kaikki estimoitujen mallien kokonaistestit ja verrannollisuusoletuksen testit eivät puoltaneet Coxin regressiomallin käyttöä. Tämän vuoksi emme raportoineet kuolleisuutta koskevia tuloksia viiden vuoden analyysistä.

Analyysissä on käytetty statiininkäyttömuuttujan sijasta myös adherensista muodostuvaa kaksiluokkaista muuttujaa.⁵ Tämä kertoo sen, oliko henkilön statiinin käytön adherenssi vähintään 80 % vai ei. Tarkastelussa analyysiaineistoista on poistettu ne, jotka kuolivat 30 päivän aikana kotiutumisen jälkeen.

Kun vuoden seurannan analyysissä käytettiin adherenssimuuttujaa, hasardisuhteen arvot olivat hiukan suurempia kuin perusanalyysissä (ei raportoitu taulukoissa). Lasketut hasardisuhteen arvot ensimmäiselle ja viimeiselle ajanjaksolle olivat 0,72 (luottamusväli: 0,62–0,82) ja 0,67 (luottamusväli: 0,56–0,81) tutkimusaineistosta ja vastaavasti 0,80 (luottamusväli: 0,67–0,92) ja 0,71 (luottamusväli: 0,56–0,90) kaltaistetusta aineistosta. Hasardisuhteen arvot koko tutkimusajanjaksolle ja toiselle ajanjaksolle olivat 0,66 (luottamusväli: 0,61–0,71) ja 0,61 (luottamusväli: 0,55–0,69) tutkimusaineistosta ja vastaavasti 0,70 (luottamusväli: 0,64–0,77) ja 0,65 (luottamusväli: 0,56–0,90) kaltaistetusta aineistosta. Verrannollisuusoletuksen testit näiden kahden ajanjakson estimoiduissa malleissa käytetylle adherenssimuuttujalle olivat kuitenkin tilastollisesti merkitseviä. Rajavaikutusten perusteella kuolemanriskit adherenssimuuttujalla olivat hieman suurempia kuin käyttömuuttujaan perustuvissa analyysissä. Statiinia jatkuvasti käyttäneiden (adherenssi) kuolemanriski oli tutkimusaineistossa 1,6–2,8 (luottamusvälit: 0,9–2,3 ja 2,1–3,4) %-yksikköä ja kaltaistetussa aineistossa 1,1–3,0 (luottamusvälit: 0,3–1,9 ja 2,0–3,9) %-yksikköä pienempi kuin ei-käyttäjillä.

Uusintasydäninfarkti

Vuoden seurannassa saatujen hasardisuhteiden ja rajavaikutusten perusteella riski saada uusintasydäninfarkti, kun huomioidaan samanaikainen kilpaileva kuolemanriski, ei ollut tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä statiinin käyttöön (Taulukko 6). Aikariippu-

⁴ Arviot on tehty olettamalla, että koko tarkasteluajanjakson tutkimusaineistojen keskimääräinen kuolleisuus vähenisi rajavaikutuksen osoittamalla 2,4–3,1 %-yksiköllä.

⁵ Adherenssilla tarkoitetaan osuutta seuranta-ajan päivistä, joina henkilö on käyttänyt lääkettä. Yleisesti oletetaan, että lääkettä on otettava yksi tabletti päivässä. (Ks. esim. Ruokoniemi ym. 2014.)

vaan statiinien käyttömuuttujaan perustuvassa herkkyysanalyysissä uusintasydäninfarktin riski ei myöskään ollut tilastollisesti merkitsevä yhden vuoden ja viiden vuoden seurannassa (Taulukko 6).

TAULUKKO 6. Estimointitulokset: statiinit ja uusintasydäninfarkti

Seuranta-aika, ajanjakso ja aineisto	Statiininkäyttömuuttuja											
	Kaksiluokkainen						Aikariippuva					
	Rajavaikutus ME		95 % luottamusväli		Hasardisuhde HR		95 % luottamusväli		Hasardisuhde HR		95 % luottamusväli	
Vuoden seurantajakso												
1998–2011												
Tutkimusaineisto	-0,0005	ns	-0,006	0,005	0,983	ns	0,917	1,053	1,014	ns	0,946	1,086
Kaltaistettu aineisto	-0,0011	ns	-0,008	0,005	0,988	ns	0,912	1,070	1,006	ns	0,927	1,091
1998–2001												
Tutkimusaineisto	0,0043	ns	-0,005	0,014	1,021	ns	0,921	1,131	1,031	ns	0,933	1,139
Kaltaistettu aineisto	0,0056	ns	-0,005	0,016	1,067	ns	0,946	1,203	1,072	ns	0,948	1,212
2002–2007												
Tutkimusaineisto	-0,0047	ns	-0,012	0,003	0,936	ns	0,845	1,038	0,993	ns	0,894	1,103
Kaltaistettu aineisto	-0,0062	ns	-0,016	0,004	0,936	ns	0,833	1,052	0,988	ns	0,877	1,113
2008–2011												
Tutkimusaineisto	-0,0021	ns	-0,012	0,007	0,977	ns	0,786	1,214	0,939	ns	0,747	1,182
Kaltaistettu aineisto	-0,0055	ns	-0,022	0,011	0,911	ns	0,695	1,193	0,842	ns	0,638	1,110
Viiden vuoden seurantajakso												
1998–2007												
Tutkimusaineisto									1,005	ns	0,943	1,071
Kaltaistettu aineisto									1,015	ns	0,940	1,096
1998–2001												
Tutkimusaineisto									0,998	ns	0,913	1,091
Kaltaistettu aineisto									1,023	ns	0,915	1,143
2002–2007												
Tutkimusaineisto									1,006	ns	0,917	1,104
Kaltaistettu aineisto									1,012	ns	0,910	1,126

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001; ns = ei tilastollisesti merkitsevä tasolla 0,05 (p > 0,05)
HR = kilpailevien riskien mallin avulla laskettu hasardisuhde on ns. subhazard ratio (SHR)

Diabetes

Yhden vuoden seurannassa statiinin käyttö ei ollut yhteydessä diabetesriskiin perusanalyysissä käyttömuuttujan ollessa malleissa kaksiluokkainen. Sen sijaan kun statiinin käyttö oli malleissa aikariippuvana muuttujana, oli sillä tilastollisesti merkitsevä diabeteksen riskiä vähentävä vaikutus molemmissa tutkimusaineistoissa koko tarkasteltavana aikana (HR 0,75 ja 0,81) ja lisäksi kaltaistetussa aineistossa ensimmäisellä aikajaksolla (HR 0,68) sekä tutkimusaineistossa kahdella viimeisellä ajanjaksolla (HR 0,70 ja 0,65) (Taulukko 7).

Viiden vuoden tarkastelu antoi kolme tilastollisesti merkitsevää päinvastaista tulosta (Taulukko 7). Kun statiinin käyttöä mitattiin aikariippuvana muuttujana, statiinin käytön yhteys kohonneeseen diabetesriskiin havaittiin molemmista aineistoista koko tarkasteltavana aikana (HR 1,13 ja 1,12) ja tutkimusaineistosta vain ensimmäisellä ajanjaksolla (HR 1,18). Laskettujen hasardisuhteiden perusteella riski sairastua diabetekseen viiden vuoden aikana oli statiinin käyttäjillä 12–18 % suurempi kuin statiinin ei-käyttäjillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Myöskään munuaisten vajaatoiminnan riskiin ei statiinin käytöllä ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta yhden vuoden seurannassa kun statiininkäyttömuuttuja oli malleissa kaksiluokkainen (ei raportoitu taulukkona). Kun analyysissä käytettiin aikariippuvaa käyttömuuttujaa, statiinin käyttö näyttäisi liittyvän pienempään riskiin sairastaa munuaisten vajaatoimintaa ensimmäisellä ajanjaksolla: HR 0,632 (luottamusväli: 0,400–0,995) tutkimusaineistosta ja HR 0,539 (luottamusväli: 0,292–0,997) kaltaistetusta aineistosta. Sen sijaan kaikki tulokset viiden vuoden tarkastelusta, missä käytettiin aikariippuvaa käyttömuuttujaa, viittaavat siihen, että statiinin käytöllä ei ole tilastollisesti merkitsevää munuaisten vajaatoiminnan riskiä vähentävää tai lisäävää vaikutusta.

TAULUKKO 7. Estimointitulokset: statiinit ja diabetes

Seuranta-aika, ajanjakso ja aineisto	Statiininkäyttömuuttuja									
	Kaksiluokkainen						Aikariippuva			
	Rajavaikutus ME	95 % luottamusväli		Hasardisuhde HR	95 % luottamusväli		Hasardisuhde HR	95 % luottamusväli		
Vuoden seurantajakso										
1998–2011										
Tutkimus-aineisto	-0,0008 ns	-0,004	0,003	0,989 ns	0,862	1,135	0,750 ***	0,653	0,861	
Kaltaistettu aineisto	-0,0009 ns	-0,005	0,003	0,964 ns	0,815	1,140	0,806 *	0,683	0,951	
1998–2001										
Tutkimus-aineisto	0,0001 ns	-0,005	0,005	0,993 ns	0,784	1,258	0,866 ns	0,683	1,097	
Kaltaistettu aineisto	-0,0016 ns	-0,007	0,004	0,920 ns	0,701	1,208	0,679 **	0,521	0,885	
2002–2007										
Tutkimus-aineisto	-0,0020 ns	-0,007	0,003	0,941 ns	0,765	1,158	0,695 ***	0,564	0,857	
Kaltaistettu aineisto	-0,0021 ns	-0,008	0,004	0,920 ns	0,719	1,176	0,810 ns	0,631	1,040	
2008–2011										
Tutkimus-aineisto	0,0021 ns	-0,011	0,015	1,149 ns	0,804	1,642	0,645 **	0,470	0,887	
Kaltaistettu aineisto	0,0058 ns	-0,008	0,020	1,225 ns	0,776	1,934	1,126 ns	0,735	1,723	
Viiden vuoden seurantajakso										
1998–2007										
Tutkimus-aineisto							1,132 **	1,037	1,236	
Kaltaistettu aineisto							1,115 *	1,002	1,242	
1998–2001										
Tutkimus-aineisto							1,184 **	1,045	1,341	
Kaltaistettu aineisto							1,101 ns	0,943	1,285	
2002–2007										
Tutkimus-aineisto							1,092 ns	0,961	1,241	
Kaltaistettu aineisto							1,125 ns	0,969	1,306	

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$; ns = ei tilastollisesti merkitsevä tasolla 0,05 ($p > 0,05$)
 HR = kilpailevien riskien mallin avulla laskettu hasardisuhde on ns. subhazard ratio (SHR)

TAULUKKO 8. Estimointitulokset: statiinit ja aivoverenkiertohäiriöt

Seuranta-aika, ajanjakso ja aineisto	Statiininkäyttömuuttuja								
	Kaksiluokkainen						Aikariippuva		
	Rajavaikutus ME	95 % luottamusväli		Hasardisuhde HR	95 % luottamusväli		Hasardisuhde HR	95 % luottamusväli	
Vuoden seurantajakso									
1998–2011									
Tutkimus-aineisto	-0,0025 ns	-0,005	0,000	0,853 *	0,731	0,995	0,874 ns	0,753	1,016
Kaltaistettu aineisto	-0,0028 ns	-0,006	0,000	0,854 ns	0,715	1,020	0,891 ns	0,743	1,070
1998–2001									
Tutkimus-aineisto	-0,0006 ns	-0,006	0,004	0,951 ns	0,750	1,205	0,907 ns	0,723	1,139
Kaltaistettu aineisto	-0,0011 ns	-0,006	0,004	0,943 ns	0,715	1,243	0,887 ns	0,666	1,181
2002–2007									
Tutkimus-aineisto	-0,0053 **	-0,009	-0,002	0,714 **	0,568	0,899	0,727 **	0,577	0,916
Kaltaistettu aineisto	-0,0058 *	-0,011	-0,001	0,741 *	0,570	0,962	0,766 *	0,588	0,997
2008–2011									
Tutkimus-aineisto	-0,0001 ns	-0,005	0,005	1,013 ns	0,669	1,536	1,356 ns	0,862	2,134
Kaltaistettu aineisto	-0,0014 ns	-0,010	0,007	0,952 ns	0,564	1,606	1,618 ns	0,891	2,937
Viiden vuoden seurantajakso									
1998–2007									
Tutkimus-aineisto							0,967 ns	0,886	1,057
Kaltaistettu aineisto							0,972 ns	0,869	1,087
1998–2001									
Tutkimus-aineisto							0,985 ns	0,873	1,110
Kaltaistettu aineisto							0,948 ns	0,806	1,116
2002–2007									
Tutkimus-aineisto							0,946 ns	0,828	1,080
Kaltaistettu aineisto							0,997 ns	0,854	1,165

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$; ns = ei tilastollisesti merkitsevä tasolla 0,05 ($p > 0,05$)
 HR = kilpailvien riskien mallin avulla laskettu hasardisuhde on ns. subhazard ratio (SHR)

Aivoverenkiertohäiriöt

Yhden vuoden seurannassa hasardisuhteiden ja rajavaikutusten arvot viittaavat siihen, että statiinin käytöllä oli yhteys pienempään aivoverenkiertohäiriöiden riskiin (Taulukko 8). Tuloksista rajavaikutukset ja hasardisuhteet olivat tilastollisesti merkitseviä vain keskimmaisella ajanjaksolla (ME $-0,005$ ja $-0,006$; HR $0,71$ ja $0,74$). Koko tutkimusajanjaksolla tilastollisesti merkitsevä hasardisuhte $0,85$ oli ainoastaan tutkimusaineistossa.

Keskimmaisella ajanjaksolla aikariippuvaan statiinien käyttömuuttujaan perustuvasa analyysissä statiinin käyttäjillä havaittiin myös pienempi aivoverenkiertohäiriöiden riski, joka oli tilastollisesti merkitsevä (HR $0,73$ tutkimusaineistosta ja HR $0,77$ kaltaistetusta aineistosta). Viiden vuoden tarkastelussa ei statiinin käytöllä ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta aivoverenkiertohäiriöihin (Taulukko 8).

Pitkäaikaishoitoon joutuminen

Statiinien käyttöön näyttää liittyvän selvä yhteys olla joutumatta pitkäaikaiseen laitoshoittoon (Taulukko 9). Vuoden seurannan perusanalyysin hasardisuhteiden mukaan statiinien käyttäjillä oli keskimäärin $31-56$ % (HR $0,44-0,69$) pienempi pitkäaikaishoitoon joutumisen riski verrattuna ei-käyttäjiin. Rajavaikutusten mukaan statiinin käyttö pienensi todennäköisyyttä joutua pitkäaikaishoitoon $0,7-2,6$ %-yksiköllä (Taulukko 9). Koko tarkastelu-aikaa koskevat hasardisuhteet olivat $0,54$ ja $0,64$ sekä molemmat rajavaikutukset olivat arvoltaan noin $-0,01$. Näistä voidaan arvioida, että $40-150$ henkilön statiinihoidolla ehkäistiin yksi pitkäaikaiseen laitoshoittoon joutuminen.

Vuoden tarkastelun tulokset eivät juuri muuttuneet, kun statiininkäyttömuuttuja oli mukana malleissa aikariippuvana muuttujana (HR $0,47-0,65$). Ajanjaksoista ja aineistoista riippuen statiinin käyttäjillä oli hasardisuhteiden perusteella viiden vuoden tarkastelussa $21-35$ % (HR $0,65-0,79$) pienempi pitkäaikaishoitoon joutumisen riski verrattuna statiinin ei-käyttäjiin (Taulukko 9).

TAULUKKO 9. Estimointitulokset: statiinit ja pitkäaikaishoito

Seuranta-aika, ajanjakso ja aineisto	Statiininkäyttömuuttuja								
	Kaksiluokkainen				Aikariippuva				
	Rajavaikutus ME	95 % luottamusväli	Hasardisuhde HR	95 % luottamusväli	Hasardisuhde HR	95 % luottamusväli			
Vuoden seurantajakso									
1998–2011									
Tutkimus-aineisto	-0,0119 ***	-0,015	-0,009	0,539 ***	0,474	0,613	0,550 ***	0,486	0,623
Kaltaistettu aineisto	-0,0105 ***	-0,014	-0,007	0,635 ***	0,544	0,741	0,603 ***	0,518	0,702
1998–2001									
Tutkimus-aineisto	-0,0148 ***	-0,022	-0,008	0,472 ***	0,357	0,626	0,487 ***	0,380	0,624
Kaltaistettu aineisto	-0,0065 **	-0,011	-0,002	0,575 ***	0,410	0,806	0,534 ***	0,381	0,749
2002–2007									
Tutkimus-aineisto	-0,0104 ***	-0,015	-0,006	0,610 ***	0,513	0,725	0,616 ***	0,519	0,732
Kaltaistettu aineisto	-0,0103 ***	-0,016	-0,004	0,689 ***	0,561	0,846	0,649 ***	0,530	0,794
2008–2011									
Tutkimus-aineisto	-0,0129 ***	-0,018	-0,008	0,435 ***	0,327	0,578	0,465 ***	0,349	0,621
Kaltaistettu aineisto	-0,0258 ***	-0,039	-0,013	0,525 ***	0,374	0,737	0,531 ***	0,381	0,741
Viiden vuoden seurantajakso									
1998–2007									
Tutkimus-aineisto							0,715 ***	0,665	0,769
Kaltaistettu aineisto							0,765 ***	0,696	0,841
1998–2001									
Tutkimus-aineisto							0,654 ***	0,584	0,733
Kaltaistettu aineisto							0,718 ***	0,608	0,850
2002–2007									
Tutkimus-aineisto							0,764 ***	0,692	0,843
Kaltaistettu aineisto							0,788 ***	0,703	0,883

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001; ns = ei tilastollisesti merkitsevä tasolla 0,05 (p > 0,05)
 HR = kilpailevien riskien mallin avulla laskettu hasardisuhde on ns. subhazard ratio (SHR)

Hoitokustannukset

Vuoden seurannassa koko tutkimusajanjaksolla statiinin käyttäjillä oli tutkimusaineistosta keskimäärin 916 euroa (vuoden 2011 hinnoin) enemmän hoitokustannuksia käyttäjää kohti verrattuna statiinin ei-käyttäjiin tutkimusaineistossa (Taulukko 10). Käyttäjryhmien keskimääräisten hoitokustannusten ero oli hieman suurempi, kun seuranta-aikana kuolleet potilaat poistettiin tutkimusaineistoista (1 147 euroa).

Vuoden seurannassa statiinin käyttäjillä oli suuremmat hoitokustannukset ensimmäisellä ajanjaksolla vuosina 1998–2001 (keskimäärin 2 800–3 000 euroa enemmän) mutta pienemmät hoitokustannukset viimeisellä ajanjaksolla vuosina 2008–2011 (keskimäärin 1 600–2 400 euroa vähemmän) statiinin ei-käyttäjiin verrattuna (Taulukko 10). Käyttäjryhmien hoitokustannusten erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä toisella ajanjaksolla tutkimusaineistossa sekä koko tutkimusajanjaksolla kaltaistetussa aineistossa.

TAULUKKO 10. Estimointitulokset: statiinit ja hoitokustannukset

Ajanjakso ja aineisto	Malli I						Malli II ¹					
	Vakioimaton ²			Vakioitu ³			Vakioimaton ²			Vakioitu ³		
	Estimaatti	95 % luottamusväli		Estimaatti	95 % luottamusväli		Estimaatti	95 % luottamusväli		Estimaatti	95 % luottamusväli	
1998–2011												
Tutkimusaineisto	4 549 ***	3 851	5 247	916 *	100	1 731	4 576 ***	3 858	5 295	1 147 **	299	1 995
Kaltaistettu aineisto	-431 ns	-1 526	663	309 ns	-781	1 400	-538 ns	-1 679	603	444 ns	-693	1 580
1998–2001												
Tutkimusaineisto	-2 935 ***	-4 295	-1 574	2 774 ***	1 359	4 190	-2 756 ***	-4 178	-1 334	2 820 ***	1 358	4 283
Kaltaistettu aineisto	-2 355 **	-4 168	-542	2 995 ***	1 257	4 734	-2 172 *	-4 046	-297	2 870 **	1 071	4 669
2002–2007												
Tutkimusaineisto	3 690 ***	2 629	4 750	744 ns	-448	1 936	3 076 ***	2 003	4 150	1 052 ns	-172	2 276
Kaltaistettu aineisto	-208 ns	-1 341	1 757	-578 ns	-2 078	922	-156 ns	-1 770	1 457	-267 ns	-1 808	1 275
2008–2011												
Tutkimusaineisto	7 183 ***	5 535	8 831	-1 779 *	-3 291	-266	7 017 ***	5 306	8 729	-1 602 *	-3 197	-8
Kaltaistettu aineisto	3 706 **	1 009	6 402	-2 435 *	-4 781	-90	3 439 *	591	6 287	-2 009 ns	-4 445	427

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$; ns = ei tilastollisesti merkitsevä tasolla 0,05 ($p > 0,05$)

¹ Mallit II käyttivät aineistoja, joista on poistettu seuranta-ajan aikana kuolleet.

² Vakioimaton = hoitokustannusten vakioimattomien keskiarvojen ero (euroa, vuoden 2011 hinnoin) statiinin ei-käyttäjien ja statiinin käyttäjien välillä. Käyttäjryhmien hoitokustannusten keskiarvot on testattu t-testillä.

³ Vakioitu = yleistetyt lineaarisen mallin avulla laskettu statiininkäyttömuuttujan rajavaikutus hoitokustannuksiin (euroa, vuoden 2011 hinnoin).

Kustannusvaikututtavuus

Kuolleisuutta (Taulukko 5) ja hoitokustannuksia (Taulukko 10) koskevien tulosten perusteella voidaan tehdä yksinkertaisia arvioita statiinin käytön kustannusvaikututtavuudesta. Vältettyjen kuolemien aikaansaama elinajan odotteen lisäys on laskettu saman ikäisen väestön tutkimusajanjaksoja koskevien elinajanodotteiden perusteella (Tilastokeskus 2015). Arvio tehtiin laskemalla rajavaikutusten perusteella aluksi erikseen vältettyjen kuolemien aikaansaamat lisäelinvuodet ikä- ja sukupuoliryhmittäin. Nämä yhdistettiin kokonaislisäelinvuosiksi painottamalla ikä- ja sukupuoliryhmiä niiden osuudella kussakin tutkimusaineistossa. Kustannukset lisäelinvuosille laskettiin myös 3 % diskonttokorolla.

Statiinin käytöllä aikaansaatujen lisäelinvuosien kustannukset koko tutkimusajanjaksolle arvioituna vaihtelivat aineistoista ja diskonttauksesta riippuen 840 eurosta 2 800 euroon (Taulukko 11). Ensimmäisenä ajanjaksona lisäelinvuosien kustannukset olivat suurimmat (6 600–15 300 euroa). Viimeistä ajanjaksoa koskevat kustannusarviot osoittavat säästöjä yhteiskunnalle.

TAULUKKO 11. Kustannusvaikututtavuus: statiinit ja kuolleisuus (yhden vuoden seuranta)

Ajanjakso ja aineisto	Kuolleisuuden ero (rajavaikutus) ¹	Lisäelinvuodet henkilöä kohti		Kustannus-estimaatti (euroa) ²	Kustannukset lisäelinvuotta kohti (euroa)	
		Ilman diskonttausta	3 % diskonttaus		Ilman diskonttausta	3 % diskonttaus
1998–2011						
Tutkimusaineisto	-0,0306 ***	0,4195	0,3256	916 *	2 183	2 812
Kaltaistettu aineisto	-0,0241 ***	0,3670	0,2810	309 ns	842	1 100
1998–2001						
Tutkimusaineisto	-0,0302 ***	0,4227	0,3287	2774 ***	6 562	8 439
Kaltaistettu aineisto	-0,0152 ***	0,2594	0,1959	2995 ***	11 548	15 290
2002–2007						
Tutkimusaineisto	-0,0313 ***	0,4075	0,3178	744 ns	1 826	2 341
Kaltaistettu aineisto	-0,0293 ***	0,4041	0,3159	-578 ns	säästö	säästö
2008–2011						
Tutkimusaineisto	-0,0273 ***	0,3698	0,2835	-1779 *	säästö	säästö
Kaltaistettu aineisto	-0,0356 ***	0,5105	0,3951	-2435 *	säästö	säästö

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001; ns = ei tilastollisesti merkitsevä tasolla 0,05 (p > 0,05)

¹ Ks. taulukko 5.

² Ks. taulukko 10.

LÄHTEET

- Aarnio E, Korhonen MJ, Huupponen R, ym. Cost-effectiveness of statin treatment for primary prevention in conditions of real-world adherence – Estimates from the Finnish prescription register. *Atherosclerosis* 2015; 239: 240–247.
- Aarnio EJ, Martikainen JA, Helin-Salmivaara A, ym. Register-based predictors of adherence among new statin users in Finland. *Journal of Clinical Lipidology* 2015; 8:117–125.
- Afilalo J, Duque G, Steele R, ym. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical Bayesian meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 51: 37–45.
- Allen Maycock CA, Muhlestein JB, Horne BD, ym. Statin therapy is associated with reduced mortality across all age groups of individuals with significant coronary disease, including very elderly patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 40: 1777–1785.
- Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behavioral Research* 2011; 46: 399–424.
- Brooks JM, Cook E, Chapman CG, ym. Statin use after acute myocardial infarction by patient complexity: are the rates right? *Medical Care*. 2015, 53: 324–331.
- Catalá-López F, Sanfeliix-Gimeno G, Ridao M, ym. When are statins cost-effective in cardiovascular prevention? A systematic review of sponsorship bias and conclusions in economic evaluations of statins. *PLoS ONE* 2003; 8: e69462. doi:10.1371/journal.pone.0069462.
- Cochran WG, Rubin DB. Controlling bias in observational studies: a review. *Sankhya: The Indian Journal of Statistics* 1973; 35: 416–466.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J ym. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell I, ym. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581–590.
- Cox DR. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B (Methodological)* 1972: 187–220.
- Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American Statistical Association* 1999; 94: 496–509.
- Franco OH, Peeters A, Looman CW, ym. Cost effectiveness of statins in coronary heart disease. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2005; 59: 927–933.
- Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 1994; 81: 515–526.
- Guo S, Fraser MW. *Propensity Score Analysis: Statistical Methods and Applications*. Thousand Oaks: SAGE Publications 2010.
- Haukka J, Niskanen L, Partonen T, ym. Statin usage and all-cause and disease-specific mortality in a nationwide study. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2012; 21: 61–69.
- Hosmer, W David, Jr., Lemeshow S, ym. *Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time to Event Data*, Second Edition. Wiley, New Jersey 2008.
- Huupponen R, Korhonen MJ, Helin-Salmivaara A. Raportti Statiinien käyttö ja kustannus (STATEAM) hankkeesta. 10.12.2012. http://www.kela.fi/documents/10180/243147/Huupponen_statiini.pdf/1b92d668-151b-4a4b-ac98-4a2549bfb22e. Viitattu 22.12.2015.
- Häkkinen U, Hartikainen J, Juntunen M, ym. Analysing current trends in care of acute myocardial infarction using PERFECT data. *Annals of Medicine* 2011; 43 (Suppl 1): S14–S21.
- Häkkinen U, Idänpään-Heikkilä U, Keskimäki I, ym. PERFECT – Sydäninfarkti. Sydäninfarktin hoito, kustannukset ja vaikuttavuus. Työpapereita 15/2007. Helsinki: Stakes. 2007.
- Häkkinen U, Idänpään-Heikkilä U, Keskimäki I, ym. Akuutin sydäninfarktin hoitokäytäntöjen, kustannusten ja vaikuttavuuden vertailu. Aiheita 9/2002. Helsinki: Stakes. 2002b.
- Häkkinen U, Idänpään-Heikkilä U, Keskimäki I, ym. Sydäninfarktin hoitokäytäntöjen, kustannusten ja vaikuttavuuden alueellinen vertailu. *Suomen Lääkärilehti* 2002a; 57 (51–52): 5202–5206.
- Häkkinen U, Idänpään-Heikkilä U, Rosenqvist G, ym. Does variation in the use of evidence-based technology explain the regional differences in the one-year mortality of myocardial infarction patients? *CHES Käsikirjoitus*. 2006.
- Häkkinen U. Onko erikoissairaanhoidon kustannuksissa ja vaikuttavuudessa sosioekonomisia eroja? Esimerkkinä sydäninfarktin hoito. Esitelmä Terveyshalloustieteen päivillä 2013.
- Komulainen J (toim.). *Suomalainen tautien kirjaamisen ohjekirja*. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Juvenes Print, Tampere 2012.
- Lazar LD, Pletcher MJ, Coxson PG, ym. Cost-effectiveness of statin therapy for primary prevention in a low-cost statin era. *Circulation* 2011; 124: 146–153.
- Lunt M. Selecting an appropriate caliper can be essential for achieving good balance with propensity score matching. *American Journal of Epidemiology* 2014; 179: 226–235.
- Martikainen J. Uusien lääkkeiden markkinoille tulo ja lääkekustannuksiin vaikuttaminen. Helsinki: Kela, Sosiaali- ja terveyturvan tutkimuksia 119, 2012.

- Martikainen JE, Saastamoinen LK, Korhonen MJ, ym. Impact of restricted reimbursement on the use of statins in Finland: a register-based study. *Medical Care* 2010; 48: 76–766.
- McConnachie A, Walker A, Robertson M, ym. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *European Heart Journal* 2014; 35: 290–298.
- McCullagh P; Nelder J. *Generalized Linear Models*. Chapman and Hall 1989.
- Meretoja A, Tu H, Campbell B, ym. Post-Stroke Oral Anticoagulation Use Is Associated With a Median 2.5 Years of Extra Life in Ischemic Stroke Patients with Atrial Fibrillation. 2012. Manuscript.
- Niemelä K, Vikman S, Kettunen R, ym. Sepelvaltimotautikohtaus: epästabili angina pectoris ja sydäninfarkti ilman ST-nousuja: Käypä hoito – suosituksen päivytystiivistelmä. *Duodecim* 2014; 130: 1764–1766.
- Nurmi-Lüthje I, Sund R, Juntunen M, ym. Post-hip fracture use of prescribed calcium plus vitamin D or vitamin D supplements and antiosteoporotic drugs is associated with lower mortality: a nationwide study in Finland. *Journal of Bone and Mineral Research* 2011, 26: 1845–1853.
- Peltola M, Juntunen M, Häkkinen U, ym. A methodological approach for register-based evaluation of cost and outcomes in health care. *Annals of Medicine* 2011; 43 (sup1): S4–S13.
- Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, ym. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *Journal of the American medical association* 2011; 305: 2556–2564.
- Roberts CG, Guallar E, Rodriguez A. Efficacy and safety of statin monotherapy in older adults: a meta-analysis. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 2007; 62: 879–887.
- Rosenbaum P, Rubin DB. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. *Biometrika* 1983; 70: 41–55.
- Ruokoniemi P, Helin-Salmivaara A, Klaukka T, ym. Shift of statin use towards the elderly in 1995–2005: a nation-wide register study in Finland. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2008; 66: 405–410.
- Ruokoniemi P, Korhonen MJ, Helin-Salmivaara A, ym. Statin adherence and the risk of major coronary events in patients with diabetes: a nested case-control study. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2011; 71: 766–776.
- Ruokoniemi P, Sund R, Arffman M, ym. Are statin trials in diabetes representative of real-world diabetes care: a population based study on statin initiators in Finland. *British Medical Journal Open* 2014; 4: e005402. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005402.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, ym. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–742.
- Socialstyrelsen. *Nationella riktlinjer för prostatacancersjukvård—Medicinskt och hälsoekonomiskt faktadokument*. Socialstyrelsen: Stockholm. 2007.
- Suomen lääketilasto 2009. *Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea ja Kansaneläkelaitos*. Helsinki 2010.
- Suomen lääketilasto 2012. *Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea ja Kansaneläkelaitos*. Helsinki 2013.
- Tierala I, Eskola M, Ihlberg L, ym. ST-nousuinfarkti: Käypä hoito – suosituksen tiivistelmä. *Duodecim* 2011; 127: 1946–1947.
- Tilastokeskus. *Kuolleet 2014*. Elinajanodote. Suomen virallinen tilasto. 2015.
- Vehko T, Sund R, Arffman M, ym. Monitoring the use of lipid-lowering medication among persons with newly diagnosed diabetes: a nationwide register-based study. *British Medical Journal Open* 2013; 3: e003414. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003414.
- Ward S, Jones ML, Pandor A, ym. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technology Assessment* 2007; 11: 1–160, iii–iv. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0015144/pdf/summ1114.pdf>. Viitattu 30.6.2015.

LIITETAULUKOT

LIITETAULUKKO 1. Liitännäissairauksien määritelmät

Liitännäissairaus	ICD-9	ICD-10	Erityiskorvausluokka	ATC-koodi
Verenpainetauti	40*	I10*–I15*	205	C03*, C07* (ei se- pelvaltimotautia eikä eteisvärinää), C08*, C09*
Eteisvärinä	4273*	I48*	207	
Sydämen vajaatoiminta	428*	I50*	201	
Diabetes	250*	E10*–E14*	103	A10A*, A10B*
Alkoholismi/ narkomania	291*, 304*, 305*	F10*–F19*		
Ateroskleroosi	440*	I70*		
Syöpä	140*–208*	C00*–C99*, D00*– D09*	115–117, 128, 130, 180, 184, 185, 189, 311, 312, 316	L01* paitsi L01BA01
COPD ^a ja astma	4912*, 496*, 493*	J44*–J46*	203	R03*
Dementia	290*, 3310*	F00*–F03*, G30*	307	N06D*
Masennus	2960*, 2961*	F32*–F34*		N06A*
Epilepsia	345*	G40*, G41*	111, 181–183	N03A*
Parkinsonin tauti	332*	G20*	110	N04B*
Mielenterveyden häiriöt	295*–298* paitsi 2960* ja 2961*	F20*–F31*	112, 188	N05A* paitsi 05AB01 ja N05AB04 ja ei dementiaa
Munuaisten vajaatoiminta	585*	N18*	137	

^a COPD = keuhkohtaumatauti (COPD, chronic obstructive pulmonary disease)

LIITETAULUKKO 2. Statiinien käyttäjien ja ei-käyttäjien kaltaistamisessa käytettyjen kovariaattien keskiarvojen erojen testitulokset

Muuttuja ^a	p-arvo	
	Tutkimusaineisto (N = 60 404)	Kaltaistettu aineisto (N = 28 412)
Selitettävä muuttuja (treatment variable) oli statiinien käyttö ensimmäisen seitsemän päivän aikana kotiutumisesta		
Sukupuoli (mies)	0,000	0,232
7 ikäryhmää alkaen 50–54-v. 80–84-v. asti; viiteikäryhmä 40–49-v.	0,000	0,783
21 sairaanhoitopiiriä tai -aluetta ^b	0,000	0,984
Hoitopäivien lukumäärä seuranta edeltävän vuoden aikana		
Pallolaajennus ensimmäisen hoitokokonaisuuden aikana	0,000	0,290
Ohitusleikkaus ensimmäisen hoitokokonaisuuden aikana	0,000	0,088
ACE-estäjien käyttö seitsemän päivän aikana kotiutumista tai seurantavuotta edeltävänä vuonna	0,000	0,905
Beetasalpaajien käyttö seitsemän päivän aikana kotiutumisesta tai seurantavuotta edeltävänä vuonna	0,000	0,690
Liitännäissairaudet ^c		
Verenpainetauti	0,000	0,564
Eteisvärinä	0,000	0,784
Sydämen vajaatoiminta	0,000	0,788
Diabetes	0,000	0,120
Alkoholismi/narkomania	0,000	0,971
Ateroskleroosi	0,000	0,504
Syöpä	0,000	0,332
COPD ja astma	0,000	0,651
Dementia	0,000	0,632
Masennus	0,000	0,984
Epilepsia	0,000	0,241
Parkinsonin tauti	0,000	0,628
Mielenterveyden häiriöt	0,000	0,469
Munuaisten vajaatoiminta	0,000	0,502

^a Hoitopäivien määrä voi saada vain ei-negatiivisia kokonaislukuarvoja. Muut muuttajat olivat kaksiluokkaisia.

^b Yhtä selittävää muuttujaa (viitemuuttujana) ei käytetty malleissa.

^c Henkilöllä oli liitännäissairaus, mikäli (1) hänen seurantansa alkua edeltävästä hoitoilmoitushistoriastaan löytyi liitännäissairauden mukainen päädiagnoosi tai (2) hänellä oli liitännäissairauteen liittyvä voimassa oleva erityiskorvausoikeus seurannan alkua edeltävän vuoden aikana tai (3) hänellä oli liitännäissairauteen liittyviä lääkkeitä seuranta edeltävän vuoden aikana.

LIITETAULUKKO 3. Muuttujien kuvailevat tunnusluvut, vuoden seuranta

Muuttuja	Tutkimusaineisto (N = 60 404)				Kaltaistettu aineisto (N = 28 412)			
	Tapaukset (N = 34 681)		Verrokkit (N=25 723)		Tapaukset (N = 14 206)		Verrokkit (N = 14 206)	
	Keski-arvo	Keski-hajonta	Keski-arvo	Keski-hajonta	Keski-arvo	Keski-hajonta	Keski-arvo	Keski-hajonta
Selitettävät muuttujat								
Vuoden kuolleisuus	0,035	0,183	0,119	0,324	0,056	0,230	0,083	0,277
Uusintasydäninfarktin ilmaantuminen	0,060	0,237	0,107	0,310	0,086	0,281	0,089	0,285
Diabeteksen ilmaantuminen	0,025	0,156	0,018	0,133	0,019	0,138	0,020	0,140
Aivoverenkiertohäiriöt	0,012	0,109	0,023	0,149	0,016	0,126	0,019	0,137
Munuaisten vajaatoiminnan ilmaantuminen	0,004	0,064	0,008	0,090	0,005	0,072	0,006	0,080
Pitkäaikaishoitoon hakeutuminen	0,012	0,108	0,046	0,210	0,019	0,136	0,031	0,173
Hoitokustannukset (€, vuoden 2011 hinnoin)	13 641	40 305	18 190	46 958	18 677	45 895	18 246	48 216
Kovariaatit								
<i>Mies</i>	0,694	0,461	0,596	0,491	0,631	0,483	0,637	0,481
<i>Ikäryhmät</i>								
Ikä 50–54-v.	0,106	0,308	0,063	0,244	0,088	0,283	0,086	0,280
Ikä 55–59-v.	0,133	0,339	0,076	0,265	0,101	0,302	0,105	0,306
Ikä 60–64-v.	0,142	0,349	0,092	0,289	0,119	0,324	0,123	0,329
Ikä 65–69-v.	0,142	0,349	0,112	0,316	0,135	0,341	0,137	0,343
Ikä 70–74-v.	0,149	0,356	0,165	0,371	0,172	0,377	0,166	0,372
Ikä 75–79-v.	0,131	0,338	0,208	0,406	0,171	0,377	0,170	0,376
Ikä 80–84-v.	0,095	0,293	0,229	0,420	0,140	0,347	0,138	0,345
<i>Sairaanhoitopiirit tai -alueet (shp)</i>								
shp 2	0,050	0,219	0,052	0,223	0,054	0,227	0,054	0,225
shp 3	0,028	0,166	0,041	0,197	0,035	0,183	0,035	0,184
shp 4	0,081	0,273	0,080	0,271	0,080	0,271	0,081	0,273
shp 5	0,039	0,194	0,040	0,196	0,041	0,198	0,042	0,200
shp 6	0,042	0,201	0,035	0,183	0,039	0,195	0,038	0,192
shp 7	0,028	0,166	0,038	0,192	0,031	0,174	0,030	0,172
shp 8	0,028	0,164	0,031	0,174	0,033	0,179	0,030	0,171
shp 9	0,015	0,121	0,021	0,142	0,020	0,140	0,019	0,138
shp 10	0,035	0,185	0,048	0,214	0,041	0,197	0,042	0,201
shp 11	0,067	0,251	0,059	0,235	0,065	0,247	0,063	0,242
shp 12	0,056	0,229	0,053	0,224	0,059	0,235	0,058	0,233
shp 13	0,050	0,217	0,044	0,205	0,046	0,210	0,046	0,210
shp 14	0,034	0,180	0,032	0,176	0,034	0,181	0,034	0,180

LIITETAULUKKO 3. jatkuu

Muuttuja	Tutkimusaineisto (N = 60 404)				Kaltaistettu aineisto (N = 28 412)			
	Tapaukset (N = 34 681)		Verrokkit (N=25 723)		Tapaukset (N = 14 206)		Verrokkit (N = 14 206)	
	Keski- arvo	Keski- hajonta	Keski- arvo	Keski- hajonta	Keski- arvo	Keski- hajonta	Keski- arvo	Keski- hajonta
shp 15	0,017	0,130	0,018	0,134	0,019	0,137	0,018	0,135
shp 16	0,069	0,254	0,077	0,267	0,075	0,263	0,076	0,265
shp 17	0,018	0,133	0,031	0,173	0,021	0,143	0,020	0,139
shp 18	0,016	0,124	0,016	0,127	0,015	0,122	0,017	0,129
shp 19	0,027	0,163	0,026	0,159	0,028	0,166	0,027	0,161
shp 20	0,134	0,341	0,116	0,320	0,120	0,325	0,125	0,330
shp 21	0,067	0,250	0,072	0,259	0,060	0,238	0,062	0,241
<i>Kohorttivuodet</i>								
vuosi 1999	0,050	0,219	0,134	0,340	0,104	0,305	0,104	0,305
vuosi 2000	0,053	0,225	0,127	0,333	0,109	0,312	0,109	0,312
vuosi 2001	0,068	0,252	0,136	0,343	0,123	0,328	0,123	0,328
vuosi 2002	0,075	0,263	0,094	0,292	0,107	0,309	0,107	0,309
vuosi 2003	0,083	0,277	0,078	0,268	0,093	0,291	0,093	0,291
vuosi 2004	0,083	0,276	0,057	0,233	0,074	0,262	0,074	0,262
vuosi 2005	0,083	0,275	0,051	0,220	0,066	0,248	0,066	0,248
vuosi 2006	0,080	0,271	0,041	0,199	0,058	0,233	0,058	0,233
vuosi 2007	0,075	0,263	0,034	0,182	0,049	0,215	0,049	0,215
vuosi 2008	0,079	0,270	0,027	0,162	0,040	0,196	0,040	0,196
vuosi 2009	0,076	0,265	0,020	0,141	0,029	0,168	0,029	0,168
vuosi 2010	0,074	0,262	0,022	0,145	0,030	0,172	0,030	0,172
vuosi 2011	0,081	0,273	0,019	0,137	0,029	0,169	0,029	0,169
<i>Liitännäissairaudet</i>								
Verenpainetauti	0,667	0,471	0,664	0,472	0,631	0,483	0,628	0,483
Eteisvärinä	0,123	0,328	0,200	0,400	0,161	0,368	0,162	0,369
Sydämen vajaatoiminta	0,062	0,241	0,180	0,384	0,107	0,309	0,106	0,308
Diabetes	0,126	0,332	0,194	0,395	0,163	0,369	0,156	0,363
Alkoholismi/narkomania	0,024	0,152	0,030	0,171	0,028	0,165	0,028	0,164
Ateroskleroosi	0,022	0,146	0,049	0,216	0,033	0,179	0,032	0,176
Syöpä	0,067	0,251	0,100	0,300	0,084	0,277	0,081	0,273
COPD ja astma	0,128	0,334	0,168	0,374	0,148	0,355	0,146	0,354
Dementia	0,009	0,093	0,030	0,172	0,015	0,123	0,016	0,125
Masennus	0,083	0,276	0,119	0,324	0,098	0,297	0,098	0,297
Epilepsia	0,037	0,189	0,047	0,213	0,042	0,200	0,039	0,194
Parkinsonin tauti	0,008	0,091	0,019	0,136	0,012	0,109	0,013	0,112
Mielenterveyden häiriöt	0,038	0,190	0,075	0,264	0,052	0,223	0,051	0,219

LIITETAULUKKO 3. jatkuu

Muuttuja	Tutkimusaineisto (N = 60 404)				Kaltaistettu aineisto (N = 28 412)			
	Tapaukset (N = 34 681)		Verrokkit (N=25 723)		Tapaukset (N = 14 206)		Verrokkit (N = 14 206)	
	Keski- arvo	Keski- hajonta	Keski- arvo	Keski- hajonta	Keski- arvo	Keski- hajonta	Keski- arvo	Keski- hajonta
<i>Muut muuttajat</i>								
Hoitopäivien lukumäärä seuranta-aikana edeltävän vuoden aikana	3,5	9,5	9,4	20,8	5,0	12,8	5,2	11,7
Ohitusleikkaus ensimmäisen hoitokokonaisuuden aikana	0,088	0,283	0,037	0,190	0,058	0,233	0,055	0,227
Pallolaajennus ensimmäisen hoitokokonaisuuden aikana	0,436	0,496	0,104	0,306	0,177	0,382	0,170	0,375
ACE-estäjien käyttö seitsemän päivän aikana kotiutumisesta tai seurantavuotta edeltävänä vuonna	0,465	0,499	0,267	0,442	0,363	0,481	0,291	0,454
Beetasalpaajien käyttö seitsemän päivän aikana kotiutumisesta tai seurantavuotta edeltävänä vuonna	0,835	0,371	0,608	0,488	0,789	0,408	0,658	0,474
Hoitopäivät sairaalassa ennen kotiutumista	9,0	8,3	11,9	11,2	10,1	8,8	11,0	10,5

LIITETAULUKKO 4. Sydäninfarktipotilaiden lääkkeiden käyttö lääkeryhmittäin vuosina 1998–2013 (N = 105 386), vuoden seuranta

Lääkeryhmä, käyttäjien osuus ja kustannukset ^a	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Potilaiden määrä (N)	6 930	6 928	7 073	7 655	7 496	7 479	6 975	6 776	6 444	5 995	5 989	5 799	5 714	5 870	5 998	6 265
A. RUUANSULATUSSELINTEN SAIRAUKSIEN JA AINEENVAIHDUNTASAIRAUKSIEN LÄÄKKEET																
Käyttäjät (%)	48	48	52	52	54	54	55	56	58	60	63	63	63	64	65	65
Kustannukset/potilas (€)	121	126	147	156	172	177	193	189	174	194	202	191	182	205	223	225
Kustannukset/käyttäjä (€)	253	262	284	298	319	327	353	336	303	323	321	303	289	321	341	348
B. VERITAUTIEN LÄÄKKEET																
Käyttäjät (%)	45	29	27	29	45	58	65	68	73	76	79	81	81	85	87	88
Kustannukset/potilas (€)	41	60	49	62	124	297	412	394	444	492	549	437	236	207	299	383
Kustannukset/käyttäjä (€)	92	207	181	214	278	512	634	583	611	644	693	537	291	243	343	437
C. SYDÄN- JA VERISUONISAIRAUKSIEN LÄÄKKEET																
Käyttäjät (%)	98	98	97	97	97	97	97	97	99	99	99	99	99	99	100	99
Kustannukset/potilas (€)	541	586	649	700	752	710	659	563	446	434	417	350	303	296	314	326
Kustannukset/käyttäjä (€)	553	599	668	721	774	729	677	580	451	438	420	353	305	298	315	331
D. IHOTAUTILÄÄKKEET																
Käyttäjät (%)	13	12	12	12	12	11	11	11	11	10	11	11	10	10	10	10
Kustannukset/potilas (€)	6	7	9	6	8	7	6	5	7	5	5	5	4	5	5	5
Kustannukset/käyttäjä (€)	48	59	70	54	65	59	56	51	71	51	49	49	39	51	48	46
G. SUKUPUOLI- JA VIRTSAELINTEN SAIRAUKSIEN LÄÄKKEET, SUKUPUOLIHORMONIT																
Käyttäjät (%)	15	14	14	15	16	16	16	17	17	18	18	18	19	19	19	16
Kustannukset/potilas (€)	28	30	33	38	38	42	42	42	34	32	38	30	26	35	26	26
Kustannukset/käyttäjä (€)	182	211	238	251	241	258	265	253	200	176	215	162	135	188	139	168
H. SYSTEEMISESTI KÄYTETTÄVÄT HORMONIVALMISTEET, LUKUUN OTTAMATTA SUKUPUOLIHORMONEJA JA INSULIINEJA																
Käyttäjät (%)	14	14	16	16	16	16	16	15	13	17	19	18	19	19	21	21
Kustannukset/potilas (€)	7	9	14	12	11	13	9	15	11	14	12	11	15	17	13	23
Kustannukset/käyttäjä (€)	47	63	88	74	69	77	57	99	81	79	64	58	80	88	62	109
J. SYSTEEMISESTI VAIKUTTAVAT INFEKTIOLÄÄKKEET																
Käyttäjät (%)	41	39	41	41	41	40	38	41	46	45	47	46	47	45	47	44
Kustannukset/potilas (€)	20	19	22	24	26	23	19	18	19	24	21	23	21	24	21	20
Kustannukset/käyttäjä (€)	48	48	54	58	64	57	49	44	42	52	45	49	44	52	44	44

LIITETAULUKKO 4. jatkuu

Lääkeryhmä, käyttäjien osuus ja kustannukset ^a	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
L. SYÖPÄLÄÄKKEET JA IMMUUNIVASTEEN MUUNTAJAT																
Käyttäjät (%)	2	3	3	3	3	4	4	4	4	5	5	5	5	5	5	6
Kustannukset/ potilas (€)	21	23	28	32	46	54	72	54	88	96	84	109	134	75	124	148
Kustannukset/ käyttäjä (€)	872	856	994	1 065	1 349	1 484	1 830	1 403	2 058	2 128	1 839	2 214	2 560	1 601	2 431	2 429
M. TUKI- JA LIIKUNTAELINTEN SAIRAUKSIEN LÄÄKKEET																
Käyttäjät (%)	34	33	33	32	30	30	30	29	30	30	28	25	24	24	23	22
Kustannukset/ potilas (€)	28	28	31	31	34	39	39	32	28	27	26	18	15	14	12	13
Kustannukset/ käyttäjä (€)	82	84	92	97	113	131	131	112	93	91	93	72	62	59	52	58
N. HERMOSTOON VAIKUTTAVAT LÄÄKKEET																
Käyttäjät (%)	45	42	41	40	40	41	39	42	45	45	52	58	60	59	60	59
Kustannukset/ potilas (€)	57	60	74	87	97	99	102	120	104	127	125	133	125	115	121	107
Kustannukset/ käyttäjä (€)	127	143	183	216	243	239	262	285	231	280	239	230	209	193	203	181
R. HENGITYSELINTEN SAIRAUKSIEN LÄÄKKEET																
Käyttäjät (%)	28	27	26	25	23	21	20	19	19	20	20	21	21	21	23	23
Kustannukset/ potilas (€)	54	53	57	61	69	71	71	70	70	73	71	69	70	71	73	67
Kustannukset/ käyttäjä (€)	192	196	218	246	297	337	363	375	359	364	357	328	327	337	321	297
S. SILMÄ- JA KORVATAUTIEN LÄÄKKEET																
Käyttäjät (%)	8	8	8	9	9	9	9	9	9	11	10	10	9	10	10	10
Kustannukset/ potilas (€)	9	9	10	13	14	14	15	15	14	16	14	15	14	14	12	11
Kustannukset/ käyttäjä (€)	109	113	123	148	149	154	158	165	154	146	150	151	152	147	117	114
Kaikki lääkkeitä yhteensä																
Käyttäjät (%)	98	98	98	98	98	98	98	98	99	99	99	99	100	100	100	99
Kustannukset/ potilas (€)	939	1 018	1 128	1 227	1 399	1 549	1 646	1 521	1 447	1 542	1 576	1 404	1 154	1 091	1 256	1 367
Kustannukset/ käyttäjä (€)	955	1 037	1 154	1 256	1 432	1 580	1 682	1 558	1 456	1 550	1 584	1 412	1 158	1 094	1 259	1 377

^a Kustannukset on esitetty kunkin vuoden käyvin hinnoin.

LIITETAULUKKO 5. Sydäninfarktipotilaiden diabeteslääkkeiden sekä sydän- ja verisuonilääkkeiden käyttö vuosina 1998–2013, vuoden seuranta

Lääkeryhmä, käyttäjien osuus ja kustannukset*	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Potilaiden määrä (N)	6 930	6 928	7 073	7 655	7 496	7 479	6 975	6 776	6 444	5 995	5 989	5 799	5 714	5 870	5 998	6 265
A10. DIABETESLÄÄKKEET																
Käyttäjät (%)	19	19	22	21	22	22	23	23	23	24	25	26	26	26	25	27
Kustannukset/potilas (€)	58	61	74	70	76	79	94	94	94	100	112	121	140	161	174	177
Kustannukset/käyttäjä (€)	297	314	337	336	351	367	401	404	406	417	441	475	541	613	682	661
C01. SYDÄNLÄÄKKEET																
Käyttäjät (%)	91	90	88	88	84	82	79	77	81	82	81	81	79	79	78	64
Kustannukset/potilas (€)	86	80	78	72	69	60	54	48	45	45	43	41	41	39	36	32
Kustannukset/käyttäjä (€)	94	89	88	83	81	74	69	62	56	56	53	50	52	50	46	50
C02. VERENPAINELÄÄKKEET																
Käyttäjät (%)	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	2	1
Kustannukset/potilas (€)	0	0	0	1	1	1	2	2	2	2	6	2	1	2	1	1
Kustannukset/käyttäjä (€)	68	82	64	122	121	127	176	182	203	171	351	120	103	100	72	78
C03. DIUREETIT																
Käyttäjät (%)	44	45	46	45	47	44	44	43	43	44	43	41	41	39	38	33
Kustannukset/potilas (€)	27	25	26	26	26	21	21	19	19	21	19	18	18	17	16	14
Kustannukset/käyttäjä (€)	62	56	57	57	55	48	49	44	44	47	45	44	45	43	42	43
C04. PERIFEERISET VASODILATOIJAT																
Käyttäjät (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kustannukset/potilas (€)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kustannukset/käyttäjä (€)	192	161	225	159	127	136	114	159	111	61	63	133	187	150	188	65
C05. SUONIKOHJUJEN JA PERÄPUKAMIEN HOITOON TARKOITETUT VALMISTEET																
Käyttäjät (%)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Kustannukset/potilas (€)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kustannukset/käyttäjä (€)	17	17	23	18	22	19	19	17	13	15	16	15	15	17	15	16
C07. BEETASALPAAJAT																
Käyttäjät (%)	90	91	92	92	91	92	92	92	93	93	94	93	93	93	92	90
Kustannukset/potilas (€)	127	127	128	129	122	108	90	80	76	75	75	68	56	52	55	55
Kustannukset/käyttäjä (€)	141	140	140	140	134	117	98	88	81	81	80	73	60	56	59	61

LIITETAULUKKO 5. jatkuu

Lääkeryhmä, käyttäjien osuus ja kustannukset ^a	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
C08. KALSIUMKANAVAN SALPAAJAT																
Käyttäjät (%)	19	18	19	19	18	18	19	19	21	21	23	23	24	25	25	25
Kustannukset/ potilas (€)	34	36	39	41	39	39	43	36	29	26	22	17	14	13	15	16
Kustannukset/ käyttäjä (€)	183	196	203	209	213	220	224	186	139	122	96	73	58	53	59	67
C09. RENIINI-ANGIOTENSIINIJÄRJESTELMÄÄN VAIKUTTAVAT LÄÄKKEET																
Käyttäjät (%)	44	46	51	55	62	65	69	68	73	75	76	78	78	77	78	79
Kustannukset/ potilas (€)	96	96	115	135	159	163	145	118	112	116	111	94	80	75	68	66
Kustannukset/ käyttäjä (€)	216	210	225	246	256	251	210	174	152	154	146	121	103	97	87	84
C10. LIPIDEJÄ MUUNTAVAT LÄÄKKEET																
Käyttäjät (%)	50	58	62	64	71	76	81	83	86	88	91	91	91	93	92	92
Kustannukset/ potilas (€)	171	221	262	296	336	317	303	260	163	149	141	110	91	98	123	142
Kustannukset/ käyttäjä (€)	344	384	425	459	471	417	375	313	190	170	155	121	100	106	133	155

^a Kustannukset on esitetty kunkin vuoden käyvin hinnoin.

LIITETAULUKKO 6. Sydäninfarktipotilaiden statiinilääkkeiden käyttö vuosina 1998–2013, vuoden seuranta

Lääkeryhmä, käyttäjien osuus ja kustannukset ^a	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Potilaiden määrä (N)	6 930	6 928	7 073	7 655	7 496	7 479	6 975	6 776	6 444	5 995	5 989	5 799	5 714	5 870	5 998	6 265
C10AA01. SIMVASTATIINI																
Käyttäjät (%)	29	34	35	33	38	34	36	45	68	73	76	73	67	63	57	51
Kustannukset/potilas (€)	100	132	149	144	164	87	50	38	42	42	37	25	20	22	29	33
Kustannukset/käyttäjä (€)	345	383	422	439	428	258	140	83	63	58	48	34	30	35	51	66
C10AA02. LOVASTATIINI																
Käyttäjät (%)	5	4	3	3	3	2	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1
Kustannukset/potilas (€)	15	12	8	10	9	6	3	1	1	1	1	1	0	0	1	1
Kustannukset/käyttäjä (€)	281	309	316	332	353	274	185	112	91	89	88	84	65	69	137	141
C10AA03. PRAVASTATIINI																
Käyttäjät (%)	3	4	7	12	15	21	8	3	2	2	2	2	2	2	2	1
Kustannukset/potilas (€)	10	18	34	62	74	115	37	8	3	2	2	1	1	1	1	1
Kustannukset/käyttäjä (€)	347	402	457	511	511	539	482	252	132	98	80	84	75	71	50	61
C10AA04. FLUVASTATIINI																
Käyttäjät (%)	7	7	6	4	4	7	6	4	5	3	3	2	2	2	2	2
Kustannukset/potilas (€)	13	14	12	9	11	22	19	11	9	5	4	4	2	2	2	2
Kustannukset/käyttäjä (€)	180	194	204	219	271	333	353	298	199	164	159	160	106	92	95	86
C10AA05. ATORVASTATIINI																
Käyttäjät (%)	10	13	15	18	17	17	30	31	17	12	13	23	30	34	38	42
Kustannukset/potilas (€)	30	44	56	71	77	75	160	166	75	54	53	41	32	35	48	61
Kustannukset/käyttäjä (€)	309	348	380	400	438	442	527	531	446	465	395	180	108	103	125	145
C10AA06. SERIVASTATIINI																
Käyttäjät (%)		0	0	0												
Kustannukset/potilas (€)		0	1	0												
Kustannukset/käyttäjä (€)		162	169	200												
C10AA07. ROSUVASTATIINI																
Käyttäjät (%)					0	4	8	7	5	5	7	6	6	8	9	10
Kustannukset/potilas (€)					0	9	26	24	13	17	24	20	15	18	17	17
Kustannukset/käyttäjä (€)					88	255	335	343	264	315	346	360	275	227	198	168

^a Kustannukset on esitetty kunkin vuoden käyvin hinnoin.

LIITETAULUKKO 7. Statiineja viikon sisällä kotiutumisesta ostaneet aiempien statiiniostojen mukaan eriteltynä (N = 105 386)

Lääkeryhmä ja käyttäjien osuus ^{a,b}	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Potilaiden määrä (N)	6 930	6 928	7 073	7 655	7 496	7 479	6 975	6 776	6 444	5 995	5 989	5 799	5 714	5 870	5 998	6 265
Eivät ostaneet edellisenä vuonna	6192	5 891	5 804	5 943	5 643	5 421	4 773	4 528	4 115	3 694	3 630	3 324	3 288	3 449	3 610	3 821
Ostivat edellisenä vuonna	738	1 037	1 269	1 712	1 853	2 058	2 202	2 248	2 329	2 301	2 359	2 475	2 426	2 421	2 388	2 444
STATIINIT YHTEENSÄ (%)																
Käyttäjät	23	31	33	36	43	49	54	54	56	58	60	62	62	63	64	63
Uudet käyttäjät	24	32	34	40	49	56	63	66	69	72	77	80	80	83	82	81
Vanhat käyttäjät	22	27	27	23	27	31	33	30	32	35	35	37	37	35	37	34
C10AA01. SIMVASTATIINI (%)																
Käyttäjät	15	20	21	18	24	20	23	27	44	53	55	52	48	45	42	35
Uudet käyttäjät	16	21	23	20	28	23	27	34	57	69	74	74	68	65	59	50
Vanhat käyttäjät	11	13	14	11	12	12	13	14	20	26	25	24	21	17	16	12
C10AA02. LOVASTATIINI (%)																
Käyttäjät	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Uudet käyttäjät	2	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vanhat käyttäjät	4	3	2	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
C10AA03. PRAVASTATIINI (%)																
Käyttäjät	1	2	4	8	9	17	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Uudet käyttäjät	1	2	4	9	11	20	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Vanhat käyttäjät	1	2	2	3	4	8	3	1	1	1	0	1	1	0	1	0
C10AA04. FLUVASTATIINI (%)																
Käyttäjät	2	2	2	1	1	4	3	2	2	1	1	1	0	1	0	0
Uudet käyttäjät	2	2	2	1	1	4	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0
Vanhat käyttäjät	3	3	2	1	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	0
C10AA05. ATORVASTATIINI (%)																
Käyttäjät	3	5	5	8	8	7	19	21	8	3	4	7	12	15	19	25
Uudet käyttäjät	3	5	5	8	8	7	23	26	9	2	2	6	11	16	21	29
Vanhat käyttäjät	4	6	6	6	7	7	11	10	7	5	6	9	12	14	16	18
C10AA06. SERIVASTATIINI (%)																
Käyttäjät	0	0	0												0	0
Uudet käyttäjät		0	0	0											0	0
Vanhat käyttäjät		0	0	0											0	0
C10AA07. ROSUVASTATIINI (%)																
Käyttäjät					0	1	4	3	1	1	1	1	1	2	2	2
Uudet käyttäjät					0	1	4	3	1	0	0	0	0	1	1	2
Vanhat käyttäjät					0	1	3	3	2	2	2	2	2	3	3	3

^a Statiinin käytöllä tarkoitetaan, että on ostanut statiineja seitsemän päivän sisällä kotiutumisesta.

^b Käyttäjät = statiinin käyttäjien osuus kaikista potilaista. Uudet [vanhat] käyttäjät = statiinin käyttäjien osuus niistä, jotka eivät ostaneet [ostivat] statiineja edellisenä vuonna.

LIITETAULUKKO 8. Statiineja vuoden sisällä infarktista ostaneet aiempien statiiniostojen mukaan eriteltynä (N = 105 386)

Lääkeryhmä ja käyttäjien osuus ^{a, b}	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	
Potilaiden määrä (N)	6 930	6 928	7 073	7 655	7 496	7 479	6 975	6 776	6 444	5 995	5 989	5 799	5 714	5 870	5 998	6 265	
Eivät ostaneet edellisenä vuonna	6192	5 891	5 804	5 943	5 643	5 421	4 773	4 528	4 115	3 694	3 630	3 324	3 288	3 449	3 610	3 821	
Ostivat edellisenä vuonna	738	1 037	1 269	1 712	1 853	2 058	2 202	2 248	2 329	2 301	2 359	2 475	2 426	2 421	2 388	2 444	
STATIINIT YHTEENSÄ (%)																	
Käyttäjät	49	57	61	64	71	76	81	83	85	87	90	91	91	92	92	91	
Uudet käyttäjät	44	51	54	56	64	69	74	76	80	82	87	88	88	90	90	88	
Vanhat käyttäjät	89	90	93	93	94	94	95	95	94	94	95	95	95	95	94	95	
C10AA01. SIMVASTATIINI (%)																	
Käyttäjät	29	34	35	33	38	34	36	45	68	73	76	73	67	63	57	51	
Uudet käyttäjät	27	33	33	30	37	31	34	45	71	78	82	80	74	71	65	55	
Vanhat käyttäjät	46	44	47	44	43	42	42	46	61	64	65	62	58	50	46	43	
C10AA02. LOVASTATIINI (%)																	
Käyttäjät	5	4	3	3	3	2	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	
Uudet käyttäjät	4	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Vanhat käyttäjät	18	16	10	10	8	6	4	3	3	2	1	1	1	1	1	1	
C10AA03. PRAVASTATIINI (%)																	
Käyttäjät	3	4	7	12	15	21	8	3	2	2	2	2	2	2	2	1	
Uudet käyttäjät	3	4	7	13	15	24	7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Vanhat käyttäjät	5	6	8	10	12	15	8	7	4	4	3	3	2	2	2	2	
C10AA04. FLUVASTATIINI (%)																	
Käyttäjät	7	7	6	4	4	7	6	4	5	3	3	2	2	2	2	2	
Uudet käyttäjät	7	6	5	3	2	6	5	3	4	2	2	1	1	1	1	1	
Vanhat käyttäjät	15	13	10	9	9	9	7	6	7	5	4	4	3	3	2	3	
C10AA05. ATORVASTATIINI (%)																	
Käyttäjät	10	13	15	18	17	17	30	31	17	12	13	23	30	34	38	42	
Uudet käyttäjät	9	11	12	15	14	13	29	31	13	6	9	18	26	31	36	41	
Vanhat käyttäjät	18	21	26	27	28	27	33	33	24	20	21	28	35	39	43	44	
C10AA06. SERIVASTATIINI (%)																	
Käyttäjät		0	0	0												0	0
Uudet käyttäjät		0	0	0												0	0
Vanhat käyttäjät		0	1	0												0	0
C10AA07. ROSUVASTATIINI (%)																	
Käyttäjät					0	4	8	7	5	5	7	6	6	8	9	10	
Uudet käyttäjät					0	3	7	6	3	4	5	3	3	6	6	8	
Vanhat käyttäjät					0	4	9	9	8	8	10	9	9	11	12	12	

^a Statiinin käytöllä tarkoitetaan, että on ostanut statiineja seitsemän päivän sisällä kotiutumisen jälkeen.

^b Käyttäjät = statiinin käyttäjien osuus kaikista potilaista. Uudet [vanhat] käyttäjät = statiinin käyttäjien osuus niistä, jotka eivät ostaneet [ostivat] statiineja edellisenä vuonna.

LIITETAULUKKO 9. Statiinin haittavaikutusten määrittelyt ja muuttujien määritelmät

Haittavaikutus tai vaikuttavuusmuuttuja	Määrittely
Uusintasydäninfarkti	Kotiutumisen jälkeen löytyy hoitoilmoitus, jossa päädiagnoosikoodi I21* tai I22*
Diabetes	Sama määritelmä kuin diabeteksen määritelmä liitännäissairautena
Munuaisten vajaatoiminta	Sama määritelmä kuin munuaisten vajaatoiminnan määritelmä liitännäissairautena
Haimatulehdus	Kotiutumisen jälkeen löytyy hoitoilmoitus, jossa pää- tai sivudiagnoosina K85*
Aivoverenkiertohäiriö	Kotiutumisen jälkeen löytyy hoitoilmoitus, jossa päädiagnoosina G45*, I60*–I66*, I68* tai I69*, tai päädiagnoosina G46* ja etiologinen koodi G45* tai I60*–I69*
Liitännäissairaus	Henkilöllä on liitännäissairaus, mikäli (i) hänen seurantansa alkua edeltävästä hoitoilmoitushistoriastaan löytyi liitännäissairauden mukainen päädiagnoosi tai (ii) hänellä oli liitännäissairauteen liittyvä voimassa oleva erityiskorvausoikeus seurannan alkua edeltävän vuoden aikana tai (iii) hänellä oli liitännäissairauteen liittyviä lääkkeitä seuranta edeltävän vuoden aikana.
Kuolleisuus vuoden (tai viiden vuoden) aikana (%)	Vuoden (tai viiden vuoden) kuluessa kotiutumisesta kuolleiden sydäninfarktipotilaiden osuus
Vuoden (tai viiden vuoden) hoitokustannukset, €/potilas	Yhden (tai viiden vuoden) seurantavuoden hoidon kustannusten keskiarvo (€) vuoden 2011 hinnoin. Mukaan laskettu sairaalahoiton kustannukset ja avohoidon Kelan korvaamien lääkkeiden kustannukset.
Pitkäaikaishoito	Kotiutumisen jälkeen löytyy yli 90 päivän pituinen hoitojakso tai hoitoilmoitusrekisteriin on merkitty pitkäaikaishoidon päätös

LIITETAULUKKO 10. Diabetesta, munuaisten vajaatoimintaa ja aivoverenkiertohäiriötä koskevista analyyseistä käytetyt aineistot

Seuranta-aika, potilasjoukko ja statiininkäyttömuuttuja	Diabetes		Munuaisten vajaatoiminta		Aivoverenkiertohäiriö	
	Tutkimus-aineisto (N)	Kaltaistettu aineisto (N)	Tutkimus-aineisto (N)	Kaltaistettu aineisto (N)	Tutkimus-aineisto (N)	Kaltaistettu aineisto (N)
Vuoden seurantajakso						
<i>Kaikki potilaat</i>						
Käyttömuuttuja oli kaksiluokkainen tai aikariippuva						
1998–2011	50 056	23 439	59 853	28 141	57 739	27 132
1998–2001	17 717	10 258	21 502	12 036	20 706	11 705
2002–2007	21 345	10 256	25 499	12 535	24 498	11 990
2008–2011	10 994	2 925	12 852	3 570	12 535	3 437
Viiden vuoden seurantajakso						
<i>Kaikki potilaat</i>						
Käyttömuuttuja oli aikariippuva						
1998–2007	39 062	20 514	47 001	24 571	45 204	23 695
1998–2001	17 717	10 258	21 502	12 036	20 706	11 705
2002–2007	21 345	10 256	25 499	12 535	24 498	11 990