

STATIINIEN KÄYTTÖ MATALAN RISKIN POTILAILLA

Jenni Koskela

Tutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Kansanterveystieteen laitos

Marraskuu 2014

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

KOSKELA, JENNI E.: Statiinien käyttö matalan riskin potilailla

Opinnäytetutkielma, 31 sivua

Tutkielman ohjaajat: professorit Tomi-Pekka Tuomainen ja Markku Myllykangas

Marraskuu 2014

Avainsanat: statiini, matalan riskin potilas, kustannustehokkuus ja primaaripreventio.

Dyslipidemia tarkoittaa rasva-aineenvaihdunnan häiriötä, jossa usein elimistön LDL-pitoisuus on koholla. Korkea LDL-pitoisuus on ateroskleroosin eli valtimonkovettumataudin riskitekijä. Valtimonkovettumatauti saattaa johtaa päätetapahtumiin, kuten aivo- tai sydäninfarktiin.

Statiinilla yritetään estää näitä päätetapahtumia laskemalla LDL-pitoisuutta. Statiinit estävät kolesterolisynteesiä ja lisäävät LDL-reseptorien määrää. Reseptorien lisääntyminen johtaa siihen, että maksa ottaa LDL-kolesterolia enemmän verenkierrosta ja näin ollen verenkierron LDL-pitoisuus pienenee. Kun LDL-pitoisuus on tarpeeksi pieni, valtimonkovettumataudin kehittyminen pysähtyy.

Sekundaaripreventiossa statiinit kuuluvat olennaisena osana potilaan hoitoon. Primaaripreventio korkean riskin potilailla sisältää usein myös statiinihoidon. Primaaripreventio matalan riskin potilailla vaatii harkintaa siitä, kenellä statineista saatavat hyödyt ylittävät haitat.

Tämän työn tarkoituksena oli selvittää, kenelle matalan riskin potilaalle tulisi aloittaa statiini. Tutkimusosiossa käytettiin aineistona viittä kansainvälistä julkaisua. Lisäksi työssä tutustuttiin elimistön rasva-aineenvaihduntaan, statineihin, valtimonkovettumatautiin sekä potilaiden riskinarviointiin.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

KOSKELA, JENNI E.: Statiinien käyttö matalan riskin potilailla

Thesis, 31 pages

Tutors: Tomi-Pekka Tuomainen, professor, Markku Myllykangas, professor

November 2014

Keywords: statin, low risk patient, cost-effectiveness, primary prevention

Dyslipidemia means a fat metabolism disorder where usually body's LDL concentration is high. The high LDL concentration is a risk factor of the atherosclerosis. The atherosclerosis can lead to endpoints like a stroke or a heart attack.

We try to prevent these endpoints by using statins to lower the LDL concentration. Statins block the cholesterol synthesis and increase the amount of LDL receptors. When the receptors increase, the liver takes more LDL cholesterol from the blood circulation and this leads to lower LDL concentration of the blood. The development of the atherosclerosis stops when the LDL concentration is low enough.

Statins are essential part of the patient's secondary prevention. Primary prevention of a high risk patient usually includes the statins. Primary prevention of a low risk patient with statin needs consideration who get more benefits than harm.

The purpose of this thesis was to survey to whom of the low risk patients we should start the statin. In the study section were used five publication all over the world as a material. Furthermore in this thesis were explored body's fat metabolism, the statins, the atherosclerosis and the assessment of the patient's risk.

SISÄLTÖ

1 JOHDANTO.....	5
2 LIPIDIT JA STATIINIT	6
2.1 Rasva-aineenvaihdunta	6
2.2 Ateroskleroosi eli valtimonkovettumatauti	7
2.3 Statiinit	9
2.4 Päätetapahtumat, joita statiineilla yritetään estää	10
2.5 Potilaiden riskinarviointi.....	12
3 TUTKIMUSTEHTÄVÄ.....	14
4 AINEISTO JA TULOKSET	15
5 PÄÄTÄNTÖ	24
LÄHTEET	28

1 JOHDANTO

Sydän- ja verisuonisairaudet, näistä yleisimpänä sepelvaltimotauti, aiheuttavat edelleen suuren osan kuolemista Suomessa. Vuonna 2012 kuolleista työikäisistä miehistä 26 % kuoli verenkiertoelinten sairauksiin ja heistä 15 % iskeemisiin sydänsairauksiin. Työikäisillä naisilla vastaavat osuudet olivat 16 ja 6. Positiivisena asiana työikäisten miesten sepelvaltimotautikuolemat ovat vähentyneet puoleen parinkymmenen viime vuoden aikana. Yli 65-vuotiaista eniten eli 43 % kuoli verenkiertoelinten sairauksiin ja näistä suurin tautiryhmä oli sepelvaltimotauti (Suomen virallinen tilasto 2012).

Vaikka kuolleisuus sydän- ja verisuonitauteihin on vähentynyt vuosien saatossa, ne kuitenkin aiheuttavat siis lähes puolet työikäisten kuolemista Suomessa. Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitos nostaa yhdeksi sydän- ja verisuonitautikuolleisuutta vähentäväksi tekijäksi lääkehoidon. Alueelliset erot sydän- ja verisuonitautikuolleisuudessa sekä -sairastavuudessa ovat kuitenkin Suomessa suuret. Sepelvaltimotautia on eniten Itä- ja Koillis-Suomessa, jopa puolitoista kertaa enemmän kuin Lounais-Suomessa. Myös sosioekonominen asema vaikuttaa kuolleisuuteen. Pienituloisilla on suurempi riski sairastua ja kuolla sydän- ja verisuonitauteihin (THL 2014).

Syventävissä opinnoissani tutustun sydän- ja verisuonisairauksiin, elimistön rasva-aineenvaihduntaan, statiineihin ja potilaiden riskinarvioon. Lisäksi tavoitteena on viiden eri julkaisun avulla selvittää, kenelle matalan riskin potilaista olisi hyödyllistä aloittaa statiini primaaripreventiona. Pohdin myös työssäni sitä, onko statiinien käyttö matalan riskin potilailla kustannustehokasta.

2 LIPIDIT JA STATIINIT

2.1 Rasva-aineenvaihdunta

Plasmassa on useita lipidejä, joista tärkeimmät ovat kolesteroli, triglyseridit ja fosfolipidit. Suurin osa plasman lipideistä on sitoutunut proteiineihin, jotka saavat lipidit vesiliukoiseen muotoon. Kylomikronit, VLDL (very low density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein) ja HDL (high density lipoprotein) ovat lipidejä kuljettavia lipoproteiineja (Rouru ja Koulu 2007). Kylomikronit ja VLDL-hiukkaset kuljettavat pääasiassa triglyserideja, LDL- ja HDL-hiukkaset taas kolesterolia (Ruskoaho 2014).

Ravinnosta saatava kolesteroli ja triglyseridit siirtyvät ohutsuolessa kylomikroneihin, jotka kulkeutuvat imusuonten kautta verenkiertoon. Verenkierrossa rasva- ja lihaskudoksen hiussuonten endoteelisolujen lipoproteiinilipaasi hydrolysoi triglyseridit rasvahapoiksi ja glyseroliksi. Rasvahapot siirtyvät rasva- ja lihassoluihin ja glyseroli kulkeutuu maksaan. Näin kylomikronit pienenevät ja lopulta niiden jäänteet ja niiden sisältämä kolesteroli kulkeutuvat maksaan (Rouru ja Koulu 2007). Maksassa entsyymit vapauttavat jäännekylomikronissa olevan kolesterolin, jonka maksa voi varastoida, erittää sappeen, käyttää solukalvosynteesiin tai josta maksa voi syntetisoida VLDL-hiukkasia (Ruskoaho 2014).

Maksassa kolesterolia muodostuu 3-hydroksi-3-metyyloglutaryylikoentsyymi A:sta (HMG-CoA). Maksasta kolesteroli erittyy joko sappinesteeseen tai verenkiertoon VLDL-hiukkasissa, joissa on myös triglyseridejä (Rouru ja Koulu 2007). Näiden hiukkasten muodostumista säätelee ravinnon vapaat rasvahapot ja maksan lisääntynyt rasvantuotanto (Ruskoaho 2014).

VLDL-hiukkaset kulkeutuvat kylomikronien tavoin rasva- ja lihaskudokseen, missä lipoproteiinilipaasi hydrolysoi triglyseridit rasvahapoiksi. VLDL-hiukkasten pienetessä ne muuttuvat kolesterolia

sisältäviksi LDL-hiukkasiksi. Verenkierrosta LDL-hiukkaset siirtyvät soluvälitalaan, missä ne sitoutuvat LDL-reseptoreihin ja luovuttavat kolesterolia kudoksille. Sitoutumattomat LDL-hiukkaset ja kudosten ylimääräistä kolesterolia sisältävät HDL-hiukkaset siirtyvät takaisin maksaan. Maksa ja muut kudokset säätelevät solujensa LDL-reseptorien määrää kolesterolitarpeen mukaan (Rouru ja Koulu 2007). LDL-reseptorit ovat verenkierron tärkeimmät kolesterolipitoisuuden säätelijät, koska ne poistavat plasmasta noin 75 % LDL-hiukkasista. Statiinit ja vähärasvainen ruokavalio alentavat kolesterolia vähentämällä maksan kolesterolia ja sitä kautta lisäämällä LDL-reseptorien määrää. Tyroksiinilla ja estrogeenilla on myös samanlainen vaikutus (Ruskoaho 2014).

HDL-hiukkaset syntyvät maksasoluissa ja suolistossa, ja ne kuljettavat kolesterolia elimistön ääreisosien kudoksista maksaan. Ne jaotellaan HDL₂- ja HDL₃-hiukkasiin. Siirtäjäproteiini vaihtaa HDL₂-hiukkasen sisältämän kolesterolin lipoproteiinien triglyserideihin. Sen jälkeen triglyseridiä sisältävä HDL₂-hiukkanen hydrolysoituu maksassa muodostaen pieniä HDL₃-hiukkasia. Verenkierrossa näistä hiukkasista muodostuu uudelleen HDL₂-hiukkasia (Ruskoaho 2014).

Dyslipidemiassa eli rasva-aineenvaihdunnan häiriössä potilaan seerumin kokonaiskolesteroli, LDL- tai triglyseridipitoisuus on suurentunut tai vastaavasti HDL-pitoisuus on pienentynyt. Se voi myös olla näiden yhdistelmä. Dyslipidemia on yksi tekijä valtimonkovettumataudin kehittymisessä. Hoitosuosituksena on, että kokonaiskolesteroli olisi alle 5 mmol/l ja LDL-pitoisuus alle 3 mmol/l. Suuren riskin potilailla tavoitetasot ovat usein tiukemmat (Ruskoaho 2014).

2.2 Ateroskleroosi eli valtimonkovettumatauti

Ateroskleroosi eli valtimonkovettumatauti on suurten ja keskisuurten valtimoiden sairaus, jossa kolesterolia kertyy verisuonen sisäkerrokseen eli intimaan (Ruskoaho 2014). Valtimonkovettumataudin perimmäisenä syynä pidetään valtimon endoteelin vaurioitumista. Vaurion syy voi olla kohonnut veren kolesteroli, korkea verenpaine tai tupakointi (American Heart Association 2013).

Valtimonkovettumataudissa LDL-hiukkaset kerääntyvät erityisesti endoteelin vaurikohdissa verisuonen sisäkerrokseen. Osa näistä hiukkasista hapettuu verisuonen sisäkerroksessa muodostaen muuntuneita LDL-hiukkasia. Verisuonen sisäkerrokseen syntyy myös vaahtosoluja, kun makrofagit sitovat hapettuneita LDL-hiukkasia. Makrofageihin voi sitoutua myös HDL-hiukkasia, jotka poistavat kolesterolia. Jos LDL-kolesterolia tulee sisään enemmän kuin HDL-hiukkaset pystyvät sitä poistamaan, verisuonen sisäkerrokseen kertyy kolesterolia (Ruskoaho 2014).

Alkuvaiheessa verisuonen sisäkerrokseen syntyy rasvajuosteita, joista syntyy ateroomia eli valtimonrasvoittumia, kun juosteen vaahtosolujen alle muodostuu rasvaydin. Pikkuhiljaa rasvaydin kasvaa ja alkaa työntää valtimon onteloa ahtaammaksi. Rasvaytimen alla olevat tulehdussolut aktivoituvat ja aiheuttavat sileiden lihassolujen kuoleman. Kun sileitä lihassoluja kuolee, rasvaydin painuu takaisin ontelosta pois päin. Tämä tasausmekanismi hidastaa valtimon ahtautumista (Kovanen 2008).

Valtimonkovettumataudin edetessä valtimonrasvoittumasta syntyy kovettuma, jossa rasvakertymän ympärille muodostuu sidekudosta. Sidekudoskatteen muodostuminen on suojausmekanismi, jossa rasvaytimen päällä olevat sileälihas-solut erittävät kollageenia vahvistaakseen rasvasta pehmennyttä valtimon sisäkerrosta. Loppuvaiheessa kovettumaan kertyy myös kalsiumsuoloja, jotka kalkkeuttavat kovettuman. Pääasiassa rasvaa sisältävät kovettumat ovat pehmeitä, eivätkä ne merkittävästi ahtautta valtimoa. Pehmeät rasvakovettumat kuitenkin repeävät helposti, koska niiden päällä on vain ohut sidekudoskate. Kovettumat, joissa on paksu sidekudoskate ja kalkkia, ahtauttavat valtimoa, mutta lujarakenteisina ne eivät useinkaan repeä (Kovanen 2008).

Kohonnut LDL-pitoisuus on patofysiologian perusteella valtimonkovettumataudin ensisijainen riskitekijä, mutta taudin kehittymiseen kuitenkin vaikuttavat myös diabetes, tupakointi ja kohonnut verenpaine. Nämä muut vaaratekijät kiihdyttävät LDL-hiukkasten kertymistä valtimon sisäkerrokseen. Jos LDL-pitoisuus on hyvin pieni, valtimonkovettumatautia ei kehity, vaikka muita riskitekijöitä olisikin. Toisaalta hyvin korkea LDL-pitoisuus voi aiheuttaa valtimonkovettumataudin ja

sepelvaltimotaudin jo lapsuudessa ilman muita riskitekijöitä. Usein valtimonkovettumatauti on kuitenkin monen riskitekijän summa (Kovanen 2008).

Tutkimusten mukaan sepelvaltimotaudin eteneminen pysähtyy vasta, kun LDL-pitoisuus on alle 2 mmol/l, ja valtimoiden kovettuminen alkaa hävitä, kun LDL-pitoisuus on noin 1,5 mmol/l. Ihanteelliseksi LDL-pitoisuudeksi onkin asetettu vastasyntyneiden ja luonnonkansojen kolesterolipitoisuuksien perusteella 0,5–1,5 mmol/l. Valtimonkovettumataudin ehkäisemiseksi LDL-pitoisuutta tulee pienentää ja huolehtia muista riskitekijöistä (Kovanen 2008).

2.3 Statiinit

Statiinit estävät kolesterolisyynteesin alkuvaiheessa tapahtuvan HMG-CoA:n muuttumisen mevolonaatiksi HMG-CoA-reduktaasin katalysoimana. Näin maksan kolesterolin määrä vähenee ja maksasolujen LDL-reseptorien määrä sitä vastoin kasvaa. Koska LDL-reseptorien määrä on lisääntynyt, maksa joutuu ottamaan enemmän LDL-kolesterolia verenkierrosta. Näin kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuudet laskevat (Rouru ja Koulu 2007).

Statiineilla LDL-pitoisuus pienenee tutkimuksien mukaan 20–60 % ja seerumin triglyseridipitoisuudet 10–20 % riippuen annoksesta, yksilöllisistä eroista ja valmistuksesta. On myös todettu, että statiinit hieman suurentavat HDL-pitoisuutta. Vaste on riippuvainen statiinin annostuksesta (Rouru ja Koulu 2007). Lipidivaikutusten ohella statiineilla on todettu olevan myös pleiotrooppisia vaikutuksia, kuten herkän CRP:n pitoisuuden pieneneminen. Pleiotrooppisten vaikutusten kliininen hyöty on kuitenkin vielä epävarma (Dyslipidemiat - Käypä hoito 2013).

Statiinit eristettiin alun perin 1970-luvulla *Penicillium*- ja *Aspergillus*-homesienistä, mutta nykyään ne valmistetaan keinotekoisesti tai puolikeinotekoisesti (Rouru ja Koulu 2007). Kliinisessä käytössä statiinit ovat olleet vuodesta 1987 lähtien (Dyslipidemiat - Käypä hoito 2013). Suomessa on käytössä kuusi erilaista statiinia: simvastatiini, atorvastatiini, rosuvastatiini, pravastatiini, fluvastatiini ja lovastatiini. Eri statiinien suurimmat erot ovat farmakokinetiikassa (Rouru ja Koulu 2007).

Useissa tutkimuksissa on todettu, että statiinit vähentävät sekä kuolleisuutta että sairastavuutta valtimoiden kovettumisesta johtuviin sydän- ja verisuonitauteihin. Statiinit on todettu hyödyllisiksi primaari- ja sekundaaripreventiossa muun muassa diabeetikoilla, vaihdevuodet ohittaneilla naisilla ja valtimotautia sairastavilla (Dyslipidemiat - Käypä hoito 2013).

Statiinihoito on pääasiassa hyvin turvallista ja siedettyä. Tavallisimmat koetut haitat ovat ruuansulatuskanavan oireet, päänsärky ja ihottumat (Rouru ja Koulu 2007). Monet kokevat haittavaikutuksena myös ”suonenvetoja” (Dyslipidemiat - Käypä hoito 2013). Noin 10 %:lla seerumin kreatiniinikinaasipitoisuus suurenee merkinä statiinien lihasvaikutuksista (Rouru ja Koulu 2007). Myopatiaa, johon liittyy lihasoireet sekä kreatiniinikinaasiaktiivisuuden lisääntyminen, esiintyy noin 0,01 %:lla. Myopatian tausta on usein perinnöllinen ja sen riski suurenee suurilla statiiniannoksia käytettäessä. Pahimmillaan myopatia voi johtaa rabdomyolyyysiin, jonka yleisyys statiinihoidon aikana on 3–4/100 000 henkilövuotta. Noin 0,5–2,5 %:lla maksaentsyymiarvot nousevat statiinihoidon aikana. Jos entsyymitasot nousevat yli kolminkertaisesti viitealueen ylärajan, on statiinien käyttö lopetettava. Statiinien maksavaikutukset ovat annosriippuvaisia, mutta maksasairauksia sairastaville niitä ei suositella käytettäväksi (Dyslipidemiat - Käypä hoito 2013).

Tietyillä statiineilla on kuvattu keskushermosto-oireita, kuten unihäiriöitä, keskittymisvaikeuksia ja painajaisunia (Rouru ja Koulu 2007). Statiinihoidon on todettu suurentavan 9 % riskiä sairastua tyypin kaksi diabetekseen (Sattar ym. 2010). Diabetesriskin nousukin on annosriippuvainen (Preiss ym. 2011). Statiineja käyttävän diabeetikon ennuste paranee kuitenkin yhtä hyvin kuin ei-diabetestä sairastavan (Dyslipidemiat - Käypä hoito 2013). Tutkimuksien mukaan statiinit eivät lisää syöpäriskiä (Marelli ym. 2011).

2.4 Päätetapahtumat, joita statiineilla yritetään estää

Korkea kolesterolipitoisuus, erityisesti korkea LDL-pitoisuus, on keskeinen syy valtimonkovettumataudin kehittymiseen elimistön valtimoihin. Statiineilla yritetään

tään ehkäistä valtimonkovettumataudista johtuvia sydän- ja verisuonitapahtumia (Kovanen 2008). Yksi merkittävimmistä sydän- ja verisuonitapahtumista on äkilliset sepelvaltimotautikohtaukset. Epästabiilissa angina pectoriksessa sydän kärsii hapenpuutteesta, mutta sydänlihaskudos säilyy kuitenkin elävänä. Sydäninfarktista puhutaan, kun äkillisen sydänlihaksen hapenpuutteen yhteydessä todetaan sydänlihaskuolio. Sydäninfarkti luokitellaan EKG:n perusteella ST-nousuinfarktiksi (STEMI) ja ei-ST-nousuinfarktiksi (NSTEMI). Tavallisin syy sepelvaltimon ahtautumiseen tai tukkeutumiseen ja sitä kautta sydäninfarktiin on sepelvaltimon seinämän kovan rasvoittuman repeämä ja siihen liittyvä verihyytymän muodostuminen. Rasva-aineenvaihdunnan häiriön on todettu olevan itsenäinen vaaratekijä valtimotukokselle (Sydäninfarktin diagnostiikka - Käypä hoito). Sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen statiinihoito aloitetaan lähes kaikille ja seerumin kokonaiskolesteroli pyritään saamaan alle 4,5 mmol/l, mieluiten alle 4,0 mmol/l, ja LDL-kolesteroli alle 2,5 mmol/l (Sepelvaltimotautikohtaus - Käypä hoito). ST-nousuinfarktin jälkeen LDL-pitoisuus pyritään saamaan alle 1,8 mmol/l (ST-nousuinfarkti - Käypä hoito).

ASO-taudissa eli alaraajojen tukkivassa valtimotaudissa valtimonkovettumatauti ahtauttaa pääasiallisesti vatsa-aorttaa ja jalkojen valtimoita. Pitkäaikaisena tauti aiheuttaa pikkuhiljaa pahenevan katkokävelyoireen, koska alaraajojen lihakset kärsivät hapenpuutteesta. Kriittinen alaraajojen hapenpuute ilmenee lepokipuna tai jalkojen pitkäaikaisena parantumattomana haavaumana. Äkillisessä alaraajojen hapenpuutteessa kova valtimonrasvoittuma repeää aiheuttaen valtimon tukkivan veritulpan. Katkokävelystä kärsivän potilaan konservatiiviseen hoitoon kuuluu aina statiini kolesteroleja alentavana lääkityksenä (Venermo 2013). ASO- ja sepelvaltimotauti ilmenevät usein samanaikaisesti, ja ASO-tautiin liittyy suuri sydän- ja aivoinfarktiriski (Alaraajojen tukkiva valtimotauti 2010).

Kolmas tärkeä päätetapahtuma, jota statiineilla yritetään estää, on aivoinfarkti. Aivoinfarktissa aivokudos vaurioituu pysyvästi huonon verenkierron tai verenvirtauksen puuttumisen vuoksi. TIA on ohimenevä aivojen verenkiertohäiriö, jossa aivokudos säilyy elinvoimaisena. TIA-potilaalla on suuri riski saada myöhemmin aivohalvaus. 40–60 % aivoinfarkteista johtuu suurten suonien valtimonkovettumasta ja siihen liittyvästä veritulpasta. Aivoinfarktin ja TIA:n riskitekijöihin kuuluu

muun muassa suurentunut kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuus ja pienentynyt HDL-pitoisuus. Suuri HDL-pitoisuus vähentää aivoinfarktin riskiä. Sekä aivoinfarktin että TIA:n jälkeen lähes poikkeuksetta potilaalle aloitetaan statiinihoito tai jo olemassa olevaa statiinihoitoa tehostetaan. Tavoitteena on alentaa kokonaiskolesteroli alle 5 mmol/l ja LDL-pitoisuus alle 3 mmol/l. Valtimotautia tai diabetestä sairastavilla seerumin kokonaiskolesterolipitoisuus tulisi olla alle 4,0–4,5 mmol/l ja LDL-pitoisuuden alle 2,0–2,5 mmol/l (Aivoinfarkti - Käypä hoito).

On todettu, että sydämen vajaatoiminnassa statiinihoidon hyöty riippuu vajaatoiminnan syystä ja statiinihoidon aloitusajankohdasta, mutta statiinihoito voi vähentää vajaatoiminnan ilmaantumista. Lisäksi statiinihoidon on todettu vähentävän merkittävästi vajaatoiminnasta johtuvia sairaalahoitoja iskeemistä sydänsairautta sairastavilla potilailla. Toisaalta näillä potilailla statiinihoito ei kuitenkaan vähennä kuolemia tai uusia valtimotapahtumia. Pitkäaikaista munuaissairautta sairastavilla statiinihoito vähentää valtimonkovettumataudista komplikaatioita, mutta se ei vaikuta munuaissairauden etenemiseen (Dyslipidemiat - Käypä hoito).

2.5 Potilaiden riskinarviointi

Primaaripreventiossa yksittäisten potilaiden riskiä sairastua tai kuolla sydän- ja verisuonitapahtumiin voidaan arvioida erilaisten laskureiden avulla. Suomessa on pääasiassa käytössä kolme tällaista riskilaskuria. Laskureiden avulla potilaat voidaan jakaa korkean ja matalan riskin potilaisiin. Hoidon tarpeellisuuden arvioinnissa tulee ottaa huomioon yksittäiset riskitekijät, mutta myös potilaan kokonaisriski (Vartiainen ym. 2010).

Perinteisin näistä riskilaskureista on yhdysvaltalainen Framinghamin funktio, jossa aineistona on ollut 2590 miestä ja 2983 naista iältään 30–74 vuotta. Aineiston perusteella on analysoitu 10 vuoden riski sairastua aivohalvaukseen, sepelvaltimotautiin tai molempiin. Suuren riskin rajana on pidetty 20:tä prosenttia (Vartiainen ym. 2010).

SCORE on eurooppalainen 12 kohorttiin perustuva riskilaskuri. Kohortit koostuvat yhteensä 117 098 miehestä ja 88 080 naisesta. Aineisto on kerätty pääasiassa Länsi-Euroopan maista ja yksi kohortti Venäjältä (Vartiainen ym. 2010). SCORE-laskuri määrittää 45–64-vuotiaiden henkilöiden valtimotautikuoleman vaaran seuraavien 10 vuoden aikana. Laskuriin syötettävät parametrit ovat sukupuoli, ikä, tupakointi, systolinen verenpaine ja kokonaiskolesteroli. Suuren riskin rajana on pidetty 5:tä prosenttia (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 2012).

Uusin riskilaskureista on suomalainen FINRISKI, joka perustuu otokseen 25–64-vuotiaasta suomalaisesta väestöstä. Tutkimukseen osallistui yhteensä 9391 miestä ja 10 056 naista. Analysointivaiheessa 25–29 -vuotiaat jätettiin aineistosta pois, koska heillä ei 10 vuoden seuranta-aikana ollut päätetapahtumia. FINRISKI-laskuri määrittää 30–64-vuotiaiden riskin sairastua tai kuolla sydän- ja verisuonitapahtumiin seuraavien 10 vuoden aikana (Vartiainen ym. 2010). Laskuriin syötettävät parametrit ovat sukupuoli, ikä, tupakointi, kokonaiskolesteroli, HDL-kolesteroli, systolinen verenpaine, olemassa oleva diabetes ja onko jompikumpi vanhemmista sairastanut sydäninfarktin. Yli 10 prosentin tulos merkitsee suurta riskiä ja tällöin tulisi keskustella asiasta lääkärin kanssa ja aloittaa vaaratekijöiden vähentämiseen tähtäävät elämäntapamuutokset (Terveystieteiden tutkimuskeskus ja Hyvinvoinnin laitos 2014).

3 TUTKIMUSTEHTÄVÄ

Suomalaisen Käypä hoito -suosituksen mukaan potilaalle tulee aloittaa dyslipidemian hoidoksi statiinilääkitys, jos potilaan kokonaisriski sairastua tai kuolla sydän- ja verisuonitapahtumiin on suuri ja elämäntapamuutoksilla kolesterolien tavoitearvoja ei ole saavutettu (Dyslipidemia - Käypä hoito 2013). Usein potilaan kokonaisriski jää kuitenkin pieneksi korkeasta kolesterolitasosta huolimatta. Tällä tutkimuksella yritetään selvittää, hyötyisivätkö myös pienen riskin potilaat statiinihoidosta kustannustehokkaasti.

4 AINEISTO JA TULOKSET

Tutkimuksen perustana olivat artikkelit statiinien käytöstä pienen riskin potilailla. Tein PubMedissä ensimmäisen haun hakusanalla ”statin AND 'low risk' AND 'primary prevention' AND efficacy”. Haun tuloksista suodatin pois yli viisi vuotta vanhat julkaisut. Tuloksia tuli yhteensä seitsemän kappaletta, joista karsin pois tiettyjä statiinivalmisteita koskevat julkaisut. Tällä haulla jäi tulokseksi kaksi julkaisua. Toisen haun tein hakusanalla ”statin AND 'low risk' AND 'primary prevention' AND efficiency”. Haun tuloksista suodatin pois yli viisi vuotta vanhat julkaisut. Tällä haulla tuli vain yksi tulos, jonka valitsin. Kolmannen haun tein hakusanalla ”statin AND 'low risk' AND vascular AND effects”. Haun tuloksista suodatin pois yli viisi vuotta vanhat julkaisut. Tuloksia tuli yhteensä 14 kappaletta, joista karsin pois julkaisut, joissa tutkittavilla oli jokin perussairaus, kaulavaltimoita käsittelevät julkaisut sekä vain tietyn maalaisia ihmisiä käsittelevät julkaisut. Jäljelle jäi yksi meta-analyysi. Viimeisen haun tein hakusanalla ”statin AND 'low risk' AND cardiovascular AND effects”. Haun tuloksista suodatin pois yli viisi vuotta vanhat julkaisut. Tuloksia tuli yhteensä 33 kappaletta. Tuloksista karsin pois julkaisut, joissa tutkittavilla oli jokin perussairaus, kaulavaltimoita käsittelevät julkaisut, urheilijat, tiettyjä statiineja koskevat julkaisut sekä vain tietyn maalaisia ihmisiä käsittelevät julkaisut. Näin jäi jäljelle yksi katsaus. Löytämäni julkaisut sisälsivät kaksi tutkimusta, kaksi meta-analyysia ja yhden katsauksen. Julkaisut olivat ympäri maailmaa.

Mukana olleista julkaisuista ensimmäinen oli British Medical Journalissa vuonna 2011 julkaistu JP Grevingin ym. ”Statin treatment for primary prevention of vascular disease: whom to treat? Cost-effectiveness analysis” kustannustehokkuusanalyysi. Tutkimus koostui kuvitteellisesta populaatiosta, joihin kuului 45–75-vuotiaita miehiä ja naisia. Populaatioilla ei ollut sydän- tai verisuonisairauksia, mutta kaikilla oli jonkinasteinen riski sairastua sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen. Miehiä ja naisia tarkasteltiin erikseen ja heidät jaettiin neljään ikäluokkaan. 10 vuoden riski sairastua verisuonitauteihin oli jaettu yhdeksään luokkaan (1 %, 2,5 %, 5 %, 7,5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 % ja 30 %) ja nuoremmilla riskit olivat pienemmät kuin vanhemmilla. Riskinarviossa tutkimus käytti omia laskel-

miaan eikä tunnettuja riskilaskureita. Tutkimuksen perustana käytettiin Alankomaiden perusterveydenhuoltoa. Kustannustehokkuusanalyysi tehtiin Markovin mallilla (Greving ym. 2011).

Tutkimuksessa tuodaan esiin statiinien hinnanlasku rinnakkaislääkkeiden markkinoille tulon jälkeen. Täten myös matalampiin riskiluokkiin kuuluvien potilaiden primaaripreventio voisi olla hinnaltaan kohtuullista. Jos statiineilla lähdetään hoitamaan myös matalan riskin potilaita, tarkoittaisi tämän hyvin suurta joukkoa ja tällä voisi olla merkittäviä seurauksia julkisiin terveydenhuoltokustannuksiin ja -resursseihin. Tutkimus tuo myös esiin, että terveet ihmiset eivät välttämättä halua lääkkeellistä hoitoa ja tämäkin seikka tulisi ottaa huomioon statiineja määrättäessä (Greving ym. 2011).

Tutkimuksen tulokset suhteutettiin QALY:hyn (quality-adjusted lifeyears) eli laatu-painotteisiin elinvuosiin ja jokaiselle 10 vuoden jaksolle laskettiin myös QALY:n hinta (kasautuva kustannustehokkuussuhde eli ICER=incremental cost-effectiveness ratio). Tutkimus nostaa esille kaksi esimerkkiä tuloksista. 55-vuotiaalla miehellä, jonka 10 vuoden verisuonitautiriski oli 10 %, statiinihoito johti keskivertoon QALY:n nousuun (alkuarvosta 8,80 arvoon 8,82) kymmenessä vuodessa verrattuna lääkkeettömään hoitoon. Statiinihoito toi lisäkustannuksia 702 euroa kymmenen vuoden jaksolle. Statiinihoito itsessään maksaa 932 euroa per henkilö, mutta harvemmat verisuonitapahtumat laskevat statiinihoidon kokonaiskustannuksia. 10 vuoden statiinihoito maksoi 35 000 euroa per QALY. Toisena esimerkkinä on 65-vuotias mies, jolla on yhtä lailla 10 %:n riski sairastua verisuonitauteihin. Tällä potilaalla statiinihoito johti suurempaan QALY:n nousuun (alkuarvosta 8,15 arvoon 8,18) kymmenessä vuodessa. Statiinihoito toi lisäkustannuksia 672 euroa ja QALY:n hinnaksi jäi 24 600 euroa. Yleisesti QALY:n hinta pieneni iäkkäämmillä ja valtimotautiriskin kasvaessa. 55-vuotiaalla miehellä QALY:n hinta vaihteli 5000 eurosta 125 000 euroon valtimotautiriskin vaihdellessa 5 prosentista 24:een prosenttiin. Naisilla ennustettavat terveyshyödyt olivat jossain määrin pienemmät kuin miehillä ja tämän vuoksi QALY:n hinta hieman nousi. Jos potilaat noudattaisivat statiinihoitoa ohjeiden mukaisesti, QALY:n hinta laskisi 26 000 euroa (Greving ym. 2011).

Tutkimus osoitti, että Alankomaissa statiinihoito ei ole kustannustehokasta primaaripreventiossa matalan riskin ryhmällä (10 vuoden riski alle 5 %) rinnakkaislääkkeistä huolimatta, kun otetaan huomioon huono hoitoon sitoutuminen. Tutkimus korostaakin, että hoitoon sitoutumista tulisi parantaa, jotta kustannustehokkuus paranisi primaaripreventiossa (Greving ym. 2011).

Toinen tutkimus oli Heart-lehdessä vuonna 2013 julkaistu van Staan ym. ”The efficiency of cardiovascular risk assessment: do the right patients get statin treatment?” tutkimus sydän- ja verisuonitautien riskin arvioinnin tehokkuudesta ja statiinihoidon suuntaamisesta siitä hyötyville potilaille. Tutkimus perustui Ison-Britannian yleislääkäreiden ylläpitämään sairauskertomuksien tietokantaan, joka kattaa noin 8 % Iso-Britannian väestöstä. Tutkimus koostui kahdesta tutkimuspopulaatiosta, jotka määriteltiin vuonna 2011. Ensimmäiseen populaatioon kuului 3,8 miljoonaa 35–74 -vuotiasta potilasta, jotka olivat käyneet yleislääkärin vastaanotolla aikavälillä 1993–2011. Sydän- ja verisuonisairauksia tai diabetesta sairastavat potilaat rajattiin pois. Toinen populaatio koostui yli 300 000 potilaasta, joille oli aloitettu statiinihoito vuonna 1993 tai sen jälkeen. Molempien populaatioiden potilaille laskettiin riskilaskureilla (Framingham, ASSIGN ja QRISK2) 10 vuoden riski sairastua sydän- ja verisuonisairauksiin. Statiinihoitoa saavien potilaiden riski arvioitiin lähtötilanteesta, jonka perusteella statiinihoito oli aikoinaan aloitettu. Potilaat jaettiin riskipisteiden mukaan riskiluokkiin. Korkean riskin (riski yli 20 %) potilaita olivat ne, joilla oli yhdenkin riskilaskurin perusteella korkea riski sairastua. Vastaavasti matalan riskin (riski alle 15 %) potilaina pidettiin niitä, joilla oli yhdenkin laskurin mukaan matala riski sairastua sydän- ja verisuonitauteihin (van Staa ym. 2013).

Tutkimuksen tuloksista kävi ilmi, että vuosien saatossa statiinien käyttö korkean riskin potilailla oli selkeästi kasvanut. Statiinien käyttö matalan riskin potilailla oli myös kasvanut: vuodesta 2007 eteenpäin statiineja määrättiin enemmän matalan riskin potilaille kuin korkean riskin potilaille. Tutkimus osoitti, että vain puolet statiineja käyttävistä potilasta oli korkean riskin potilaita. Tutkimuksessa pohdittiin, että tärkeintä olisi tunnistaa statiinihoidosta hyötyvät sen sijaan, että luokitellaan potilaita riskien mukaan. Tutkimus myös huomauttaa pohdinnassaan, että suurin osa primaaripreventiota käsittelevistä tutkimuksista valikoi potilaansa

korkean kolesterolin tai LDL-tason perusteella eikä yleislääkärin määrittämän riskin mukaan. Jos statiinihoidon aloittamisen kynnyistä lasketaan, johtaa se tutkimuksen mukaan yhä nuorempien ihmisten hoitamiseen. Koska monet potilaat lopettavat statiinihoidon muutamassa vuodessa, pitäisi tutkimuksen pohdinnan mukaan osoittaa, että aikaisin aloitettu hoito antaa parempia tuloksia kuin mitä voitaisiin saavuttaa myöhemmin aloitetulla hoidolla (van Staa ym. 2013).

Tutkimuksessa selvisi, että statiinien määräämisessä on lääkäreiden välillä suurta vaihtelua. Tutkimuksen loppupäätelmä on, että pienin riskin potilaissa on statiinien liikakäyttöä ja vastaavasti suuren riskin potilaissa liian vähäistä käyttöä. Tutkimus toivookin jatkossa satunnaistettuja tutkimuksia parhaimman strategian selvittämiseksi statiinihoidon kohdentamisessa (van Staa ym. 2013).

Toinen meta-analyyseistä oli CMAJ:ssa vuonna 2011 julkaistu Tonellin ym. "Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk". Analyysissä käytiin järjestelmällisesti läpi satunnaistettuja tutkimuksia määrittäessä statiinien tehokkuutta ja haittoja matalan riskin potilailla. Analyysin perustana oli MEDLINEsta ja EMBASEsta tehdyt haut terveysteknologian arvioista ja kliinisistä tutkimuksista sekä lähdelistat oleellisista katsauksista. Analyysissä otettiin huomioon tutkimukset, joissa matalan riskin potilaat saivat statiinia. Vertailuryhmänä oli lumelääkettä saavat tai statiineja käyttämättömät potilaat. Sopivia tutkimuksia kertyi yhteensä 29 kappaletta ja tutkimuksiin osallistuneita oli yhteensä 80 711. Analyysissä määriteltiin matalan riskin potilaaksi sellaiset, joiden 10 vuoden riski saada sydän- ja verisuonitautiperäinen kuolema tai sydäninfarkti oli alle 20 %. Analyysi oletti, että mukaan otetuissa tutkimuksissa matalan riskin raja oli 20 %, kuten yleistämällä määritetty havaittu riski jokaisen tutkimuksen kontrolliryhmässä (Tonelli ym. 2011).

Meta-analyysi tarkasteli ensimmäiseksi kokonaiskuolleisuutta. Tähän asiaan otti kantaa analyysiin otetuista tutkimuksista 19 kappaletta. Näiden tutkimusten mukaan suhteellinen kuoleman riski oli merkittävästi alhaisempi statiinia käyttävillä kuin kontrolliryhmällä. Toinen tarkasteltava asia oli sydäninfarkti. Kolmetoista tutkimusta ilmoitti tutkimukseen osallistuneilla sydäninfarkteja. Sydäninfarktien

suhteellinen riski oli taas merkittävästi alhaisempia statiinia käyttävillä. Kahdeksassa tutkimuksessa, joissa oli listattu erikseen kuolettavat sydäninfarktit, suhteellinen riski ei eronnut ryhmien välillä. Aivohalvauksien osalta suhteellinen riski oli merkittävästi alhaisempi statiinia käyttävillä. Viiden tutkimuksen perusteella kuolettavien aivoinfarktien suhteen ryhmien välillä ei ollut eroa. Analyysissä tarkasteltiin myös sepelvaltimoihin kohdistuneita tutkimuksia, jotka raportoitiin kahdeksassa tutkimuksessa. Pallolaajennuksia tai ohitusleikkauksia tehtiin enemmän statiinia käyttämättömille. Suhteellinen riski kärsiä epästabiliista rintakivusta oli myös neljän tutkimuksen perusteella merkittävästi korkeampia niillä, jotka eivät saaneet statinihoitoa (Tonelli ym. 2011).

Meta-analyysi selvitti myös statiineista johtuvien haittatapahtumien määrää. Seitsemästätoista tutkimuksesta voitiin laskea suhteellinen riski, jonka mukaan vakavien haittatapahtumien määrä ei merkittävästi eronnut ryhmien välillä. Kymmenen tutkimusta raportoi tutkimukseen osallistuneilla rabdomyolyyysiä. Kolmen tutkimuksen perusteella voitiin kuitenkin osoittaa, että rabdomyolyyysin riski ei merkittävästi eronnut ryhmien välillä. Syövän tai diabeteksen riski ei myöskään merkittävästi eronnut (Tonelli ym. 2011).

Meta-analyysin päätelmä oli, että matalan riskin potilailla statiinin käyttö alensi suhteellista kuoleman riskiä 10:llä prosentilla. Statiinit myös alensivat riskiä saada aivohalvaus, sydäninfarkti, epästabili rintakipu tai sepelvaltimotoimenpide. Analyysin mukaan sepelvaltimotautia sairastavista 86 potilasta pitäisi hoitaa statineilla, jotta voitaisiin estää yksi kuolema, ja 62 potilasta, jotta voitaisiin estää yksi sydäninfarkti. Vastaavat luvut analyysin mukaan matalan riskin potilailla olivat 239 ja 153, jotka heijastavat päätetapahtumien vähäistä määrää matalan riskin potilailla. Analyysissä todettiin, että NNT-luku (potilasmäärä, joka tulee hoitaa, jotta yksi hyötyisi) on suhteellisen korkea. Analyysissä ei huomattu tilastollisesti merkittäviä eroja eri statiinien tehokkuudessa (Tonelli ym. 2011).

Toinen meta-analyyseistä oli Lancetissa vuonna 2012 julkaistu Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborationin "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". Analyysiin otettiin mukaan 22 tut-

kimusta, joissa oli sekä statiini- että kontrolliryhmät. Lisäksi mukana oli vielä viisi tutkimusta, joissa vertailtiin statiinimääriä. Tutkimuksissa oli mukana yhteensä 134 537 ihmistä. Verenkiertotapahtumina pidettiin sydäninfarktia, sydänperäistä kuolemaa, aivohalvausta tai sepelvaltimotoimenpidettä. Tutkimuksiin osallistuneet jaettiin viiteen ryhmään viiden vuoden verenkiertotapahtumariskin perusteella. Riskinarvioinnissa käytettiin erillistä Coxin mallia (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration 2012).

CTT Collaboration oli aikaisemmin tehnyt meta-analyysin, jossa vertailtiin tavallista ja intensiivisempää statiinihoitoa keskenään. Tuossa meta-analyysissä todettiin, että statiinihoito verisuonitautia sairastamattomilla vähensi päätetapahtumien määrää noin viidenneksellä. CTT Collaboration halusi tehdä tämän meta-analyysin selvittääkseen, onko statiini kaiken kaikkiaan hyödyllinen primaari-preventiossa. CTT Collaboration pitää kysymystä tärkeänä, koska ainakin puolet kaikista verisuonitapahtumista tulee niille, joilla ei ole todettuja sydän- ja verisuonisairauksia (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration 2012).

Analyysin tuloksena oli, että kaikissa 27:ssä tutkimuksessa statiini vähensi verenkiertotapahtumien määrää 21:llä prosentilla 1,0 mmol/l LDL-kolesterolin alentumisesta kohden. Nimenomaan matalimmissa riskiryhmissä yleisesti päätetapahtumien riskin lasku oli merkittävää. Tutkimukseen osallistuneilla, joilla ei ollut aikaisempia sydän- ja verisuonisairauksia, suhteellinen lasku verisuonitapahtumissa oli vähintään yhtä suuri kuin kahdella matalimmalla riskiryhmällä ja korkeamman riskin potilailla. Kaikilla tutkimuksiin osallistuneilla verenkierto-kuolemat vähentyivät suhteellisesti 12 % 1,0 mmol/l LDL-kolesterolin alentumisesta kohden. Tämä johtui pääosin siitä, että sepelvaltimokuolemat vähenivät 20 % ja muut sydänperäiset kuolemat 8 %. Matalan riskin potilaissa oli liian vähän kuolemia, jotta voitaisiin luotettavasti vahvistaa statiinihoidon suorat vaikutukset juuri kuolemiin. Ne tutkimukseen osallistuvat, joilla ei ollut aikaisempia sydän- ja verisuonisairauksia, LDL-kolesterolin lasku statiineilla vähensi verenkiertokuolleisuutta. Todettiin myös, että matalan riskin potilailla ei ollut merkittävää nousua ei-sydänperäisissä kuolemissa. Täten voidaan todeta, että statiinihoito vähensi näiden potilaiden kokonaiskuolleisuutta. Syövän ilmaantuvuuden kasvua ei todettu eikä myöskään syöpäkuolemia (Cholesterol Treatment Tri-

lists´Collaboration 2012). Analyysissa arvioidaan myös statiinien haittavaikutuksia. Tulos on kuitenkin se, että statiineista saatava hyöty on reilusti suurempi kuin mikään niiden haittavaikutus.

Analyysin pohdinnassa tiivistetään, että LDL-kolesterolin alentaminen statiineilla vähentää merkittävästi verenkiertotapahtumia matalan riskin potilailla (viiden vuoden riski alle 10 %). Tulos koskee myös potilaita, joilla ei ole aikaisemmin todettuja sydän- ja verisuonisairauksia, diabetesta tai munuaissairautta. Analyysissa todetut riskinvähennykset on laskettu 1,0 mmol/l LDL-kolesterolin alentumista kohden. Analyysi huomauttaakin lopussa, että nykyaikaiset statiinit voivat usein alentaa kolesterolia enemmän kuin 1 mmol/l. Näin ollen verenkiertotapahtumat voisivat vähentyä vielä enemmän. Analyysin mukaan statiinit ovat sekä tehokkaita että turvallisia matalan riskin potilailla. Nykyiset suositukset kuitenkin tuomitsevat statiinihoidon matalan riskin potilailla. Analyysi suosittelee, että nykyisiä hoitosuosituksia tulisi harkita uudelleen (Cholesterol Treatment Trialists´Collaboration 2012).

Vuonna 2013 John Abramson kollegoineen julkaisivat BMJ:ssa katsauksen ”Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin?” vastalauseena CTT Collaborationin meta-analyysiin. Katsauksen mukaan CTT Collaborationin meta-analyysi muutti vuoden 2013 Cochrane-katsauksen päällelleen. Vuoden 2011 Cochrane-katsauksessa päätelmänä oli, että olemassa olevat näytöt eivät tue statiinin käyttöä ihmisillä, joiden 10 vuoden sydän- ja verisuonitapahtumienriski on alle 20 %. Samalla kannalla ovat edelleen esimerkiksi National Institute for Health and Care Excellencen (NICE) ja American Heart Associationin hoitosuositukset. Vuoden 2013 Cochrane-katsauksessa kuitenkin päädyttiin siihen, että statiinit alentavat kokonaiskuolleisuutta ja sydän- ja verisuonitapahtumia matalan riskin potilailla lisäämättä haittatapahtumia (Abramson ym. 2013).

Katsaus huomauttaa, että uuden Cochrane-katsauksen suositusten perusteella kaikki yli 50-vuotiaat pitäisi hoitaa statiineilla, jos ei ole olemassa riskirajaa. Katsauksen mukaan näytöt eivät riitä osoittamaan, että matalan riskin potilailla hyödyt ylittävät haitat. Katsaus tarkastelee uudestaan CTT Collaborationin

tietoja ja kiinnittääkin huomion kokonaiskuolleisuuteen. Laskettaessa kokonaiskuolleisuus uudelleen katsaus osoittaa, että statiineilla ei olekaan merkittävää vaikutusta kokonaiskuolleisuuteen matalan riskin potilailla. Katsaus kritisoi myös CTT Collaborationin tapaa nostaa tilastollista voimaa lisäämällä sydän- ja verisuonitapahtumien joukkoon myös sepelvaltimotoimenpiteet. Meta-analyysissä 35 % matalan riskin päätetapahtumista oli sepelvaltimotoimenpiteitä eli 65 % oli varsinaisia ”vaikeita” tapahtumia (sydäninfarkti ja aivohalvaus). Täten vaikeiden sydän- ja verisuonitapahtumien väheneminen statiinilla hoidettujen matalan riskin potilailla oli 7,15 tuhatta matalan riskin potilasta kohden viiden vuoden ajalta. Toisin sanoen 140 matalan riskin potilasta pitää hoitaa statiineilla viiden vuoden ajan, jotta voidaan estää vakava sydäntapahtuma tai aivohalvaus vaikuttamatta kuitenkaan kokonaiskuolleisuuteen (Abramson ym. 2013).

Katsauksessa otetaan myös esiin meta-analyysistä puuttunut pohdinta statiinien vakavista haittatapahtumista. Katsauksen mukaan meta-analyysissä on kokonaan sivuutettu selkeät haitat, jotka on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa. Takautuvassa kohorttitutkimuksessa osoitettiin, että 18 % potilaista lopettaa statiinin käytön haittavaikutusten vuoksi. Katsaus tuo esiin, että kliinisissä tutkimuksissa on useita keinoja vähentää haittatapahtumien määrää, kuten sulkemalla tutkimuksesta pois monisairaat ja statiinia sietämättömät, epäonnistumalla mahdollisten haittojen tunnistuksessa ja haittatapahtumien valikoivalla raportoinnilla. Jos kokonaiskuolleisuus ei vähene, eikä ole todisteita vakavien haittatapahtumien vähenemisestä, yhtälö hyödyistä ja haitoista on nolla. Pieni väheneminen vakavissa sydän- ja verisuonitapahtumissa korvautuu määrittämättömien vakavien haittatapahtumien kasvulla. Katsaus huomauttaa, että kliinisissä tutkimuksissa havaitut statiinien hyödyt voivat olla liioiteltuja, koska tutkimuksia edeltää esisatunnaistaminen, jossa tarkkaillaan hoitoon sitoutumista. Tämän vuoksi meta-analyysin viidessä suuressa kliinisessä tutkimuksessa hoitoonsitoutumisluvut olivat 70–94 %, vaikka todellisuudessa vähintään puolet potilaista lopettaa statiinin käytön ensimmäisen vuoden jälkeen. Katsaus tuo myös esiin, että meta-analyysissä käytetyt tutkimukset olivat kaikki statiinia valmistavien lääkeyritysten rahoittamia (Abramson ym. 2013).

Katsauksessa todetaan siis, että statiineista ei ole hyötyä matalan riskin potilaille ja täten hoitosuosituksia ei tarvitse muuttaa. Jos hoitosuosituksia muutetaan, haittavaikutusten määrä lisääntyy epätarkoituksenmukaisesti tarjoamatta kuitenkaan kokonaisvaltaista terveyshyötyä. Katsaus korostaa, että lääkäreiden tulisi matalan riskin potilaiden kohdalla statiinien määräämisen sijaan selittää statiinien haitat ja hyödyt yhdessä muun terveysneuvonnan kanssa, koska 80 % sydän- ja verisuonisairauksista johtuu potilaan omasta terveyskäyttäytymisestä (tupakointi, epäterveellinen ruokavalio ja vähäinen liikunta) (Abramson ym. 2013).

5 PÄÄTÄNTÖ

Statiinien käyttö herättää paljon mielipiteitä puolesta ja vastaan. Sekundaaripreventiossa ei voi kieltää statiinien hyödyllisyyttä. Korkean riskin potilaillakin statiinit ovat oikeutetusti indisoituja. Statiinien käyttö matalan riskin potilailla on kuitenkin harmaata aluetta. Itsekin olen monesti lääkärin työssä joutunut pohtimaan, kannattaako aloittaa statiini muuten terveelle potilaalle, jolla LDL-kolesteroli on hieman koholla.

Itse käytän hyvin usein riskin arvioinnissa riskilaskureita. Terveysportista löytyy valmis SCORE-riskilaskuri ja THL:n sivuilta FINRISKI-laskuri. Riskilaskureiden ongelmana on se, että niiden määrittelemät suuren riskin rajat eivät ole absoluuttisia, vaan vaativat potilaan kokonaistilanteen arviointia. Suuren riskin rajat ovat lähinnä suuntaa antavia. Rajat kertovat, milloin täytyy kiinnittää erityishuomiota potilaan sydän- ja verisuonisairauksien riskiin. Riskilaskureiden käyttöä myös hieman sekoittaa suuren riskin rajan määritelmien kirjavuus. Framinghamin funktiossa suuren riskin raja on 20 %, SCORE-laskurissa 5 % ja FINRISKI-laskurissa 10 %. FINRISKI- ja SCORE-laskureiden eroa selittää se, että SCORE-funktiota määritettäessä on käytetty vanhempien kohortteja, joiden jälkeen kuolleisuus on pienentynyt (Vartiainen ym. 2007). Luultavasti olisikin yksinkertaisempaa ottaa FINRISKI-laskuri ensisijaiseksi riskinarviomenetelmäksi, koska sen pohjana on suomalainen väestö ja se hyödyntää laajemmin tietoa potilaasta.

Julkaisuissa tuli esiin, että matalan riskin potilaiden hoitaminen johtaa siihen, että hoidetaan yhä nuorempia ja terveempiä potilaita. Kun otetaan huomioon potilaiden huono sitoutuminen pitkäaikaiseen statiinihoitoon, on perusteltua pohtia, olisiko kuitenkin hyödyllisempää käyttää statiineja parin vuoden ajan 65-vuotiaana kuin 45-vuotiaana? Tämän asian selvittämiseksi itsekin toivoisin jatkossa lisätutkimuksia (van Staa ym. 2013).

Yhdessä tutkimuksessa korostettiin myös, että terveet eivät välttämättä halua lääkkeellistä hoitoa ja tämä tulisikin ottaa huomioon lääkettä määrättäessä (Greving ym. 2011). Suomessa on yksilön vapaus, eikä ketään voi pakottaa

käyttämään statiineja. Mielestäni statiinihoidossa päätöksen lääkkeen aloittamisesta tai siitä pidättäytymisestä tulee perustua potilaan ja lääkärin väliseen keskusteluun statiinien haitoista ja hyödyistä. Tämän itse asiassa määrää jo lakikin. Potilaslakiin on kirjattu: ”Potilasta on hoidettava yhteisymmärryksessä hänen kanssaan”. Laissa määrätään myös tekemään hoitosuunnitelma, joka on myös laadittava yhteisymmärryksessä potilaan kanssa (Laki potilaan asemasta ja oikeuksista 785/1992). Keskustelemalla päästään yleensä myös parempaan hoitoon sitoutumiseen. Kustannustehokkuusanalyysissäkin todettiin, että laatu-painotteisen elinvuoden hinta statiinia käyttävillä laskisi, jos hoitoon sitoutuminen parantuisi (Greving ym. 2011).

BMJ:n katsauksessa todetaan, että kolesteroli on vain pieni osa sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisyssä. Statiinien sijaan tulisi katsauksen mukaan ottaa esiin potilaan muut epäterveelliset elämäntavat. Tähän kantaan on helppo yhtyä. Liikkumaton ja tupakoiva ylipainoinen ihminen ei varmaankaan hyödy statiinista, jos hän ei muuten paranna elintapojaan. Kokonaisuus kuitenkin ratkaisee sydän- ja verisuonisairauksien ilmaantumisen (Abramson ym. 2013).

Jos lähdetään hoitamaan yhä nuorempia statiineilla, hoidettavien potilaiden määrä kasvaa ja terveydenhuollonkustannukset nousevat (Greving ym. 2011). Tässä taloustilanteessa tuskin kukaan haluaa lisätä kustannuksia varsinkaan, jos ei ole selkää näyttöä hyödyistä. Kustannustehokkuusanalyysissä todetaan, että matalan riskin potilailla statiinihoito ei ole kustannustehokasta, jos otetaan mukaan huono hoitoon sitoutuminen. Kustannustehokkuusanalyysi oli tehty Alankomaiden perusterveydenhuollon tietojen perusteella, mutta tulokset ovat varmasti sovellettavissa myös Suomeen (Greving ym. 2011).

Yhdessä tutkimuksessa otettiin myös esiin suuret lääkärikohtaiset vaihtelut statiinien määräämisessä. Tutkimuksessa toivottiinkin jatkotutkimuksia parhaimman strategian selvittämiseksi statiinihoidon kohdentamisessa (van Staa ym. 2013). Uskon, että useat lääkärit tekevät päätöksen statiinihoidon aloittamisesta oman henkilökohtaisen mielipiteen perusteella, millä ei välttämättä ole tieteellistä perustaa.

Cholesterol Treatment Trialists' Collaborationin meta-analyysi oli erittäin toiveikas statiinien hyödyistä primaaripreventiossa. Analyysin mukaan lähes kaikki hyötyisivät statiinista, koska niiden hyödyt selkeästi peittoavat haitat. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration on niin varma tuloksista, että se haluaa uudistaa nykyiset hoitosuositukset (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration 2012). Yhtä toiveikas oli CMAJ:n meta-analyysi, jonka mukaan statiinien käyttö matalan riskin potilailla laskee suhteellista kuolemanriskiä ja vähentää sydäninfarkteja, aivohalvauksia, sydäntoimenpiteitä ja epästabiliin anginan esiintymistä. Tämä meta-analyysi ei myöskään havainnut statiinien käytöllä suurempia haittoja verrattuna kontrolliryhmiin (Tonelli ym. 2011).

BMJ:n katsaus saa kuitenkin epäilemään Cholesterol Treatment Trialists' Collaborationin meta-analyysia. Jos yhden päätetapahtuman estämiseksi täytyy hoitaa viiden vuoden ajan 140 potilasta, statiinien käyttöä matalan riskin potilaalla ei voida pitää kustannustehokkaana (Abramson ym. 2013). Samaan päätelmään tulee myös CMAJ:n meta-analyysi, jonka mukaan matalan riskin potilaiden NNT-luvut ovat korkeat. Tämä tosin johtuu siitä, että luonnollisesti matalan riskin potilailla on vähemmän päätetapahtumia (Tonelli ym. 2011).

BMJ:n katsaus saa myös epäilemään kaikkia statiinimyönteisiä tutkimuksia, joiden taustalla on suuria lääkeyrityksiä (Abramson ym. 2013). Aiheesta on tehty tutkimuksiakin. Yhdessä katsauksessa on todettu, että lääkeyritysten rahoittamissa tutkimuksissa päästään 3,6 kertaa useammin tulokseen, joka on suotuisa lääkeyrityksen tuotteille. Noin neljänneksellä tutkijoista on kytköksiä lääketeollisuuteen (Bekelman ym. 2003). Näin ollen herää kysymys, voiko tällaisten tutkimusten tuloksiin luottaa?

Tämä tutkimus ei antanut selkeää vastausta siihen, onko statiineista hyötyä matalan riskin potilailla vai ei. Tutkimukset, meta-analyysit ja katsaukset ovat joutopäätöksissään ristiriitaisia mahdollisesti taustalla vaikuttavien lääkeyritysten takia. Mielestäni selväksi tuli kuitenkin se, että statiinihoito matalan riskin potilailla ei ole kustannustehokasta. Tämä on varmasti merkittävä asia ottaen huomioon vallitsevan taloustilanteen. Toisaalta julkaisuissa korostui myös potilaan kanssa yhteistyössä toimiminen mietittäessä statiinihoidon aloittamista. Edel-

leen siis jäämme kaipaamaan selkeää strategiaa statiinihoidon suuntaamiseen, kuinka tunnistaisimme suuresta matalan riskin potilaiden joukosta ne, jotka hyötyvät aikaisin aloitetusta statiinihoidosta. Jatkossa tarvitsemme lisää tutkimuksia erityisesti puolueettomilta tahoilta asian selvittämiseksi.

LÄHTEET

Abramson J, Rosenberg H, Jewell N, Wright J. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ* 2013;347:f6123

Aivoinfarkti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2011 (päivitetty 11.1.2011). www.kaypahoito.fi

Alaraajojen tukkiva valtimotauti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Verisuonikirurgisen Yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2010 (päivitetty 12.5.2010). www.kaypahoito.fi

American Heart Association. Atherosclerosis. American Heart Association 2013 (päivitetty 18.12.2013). www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/WhyCholesterolMatters/Atherosclerosis_UCM_305564_Article.jsp

Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003;289(4):454-65.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. 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;380:581-90.

Dyslipidemat. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Sisätautilääkärien Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2013 (päivitetty 8.4.2013). www.kaypahoito.fi

European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. SCORE - European Low Risk Chart. European Society of Cardiology 2012 (luettu 4.5.2014). www.escardio.org/communities/EACPR/Documents/score-charts.pdf

Greving JP, Visseren FLJ, de Wit GA, Algra A. Statin treatment for primary prevention of vascular disease: whom to treat? Cost-effectiveness analysis. *BMJ* 2011; 342:d1672.

Kovanen P. Sepelvaltimoiden ateroskleroosin patologia ja molekulaariset syntytavat. Kirjassa: Heikkilä J, Kupari M, Airaksinen J, Huikuri H, Nieminen M, Peuhkurinen K toim. *Kardiologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2008.

Laki potilaan asemasta ja oikeuksista 17.8.1992/785 (päivitetty 1.9.2013).

Marelli C1, Gunnarsson C, Ross S ym. Statins and risk of cancer: a retrospective cohort analysis of 45,857 matched pairs from an electronic medical records database of 11 million adult Americans. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(5):530-7.

Preiss D, Seshasai SR, Welsh P ym. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-64

Rouru J, Koulu M. Lipidien aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet. Kirjassa: Koulu M, Tuomisto J, toim. *Farmakologia ja toksikologia*. Kuopio: Medicina 2007, s. 729-37.

Ruskoaho H. Lipidiaineenvaihduntaan vaikuttavat lääkkeet. Kirjassa: Pelkonen O, Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, MacDonald E, Moilanen E ym. toim. *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2014.

Sattar N, Preiss D, Murray HM ym. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010;375:735-42.

Sepelvaltimotautikohtaus: epästabili angina pectoris ja sydäninfarkti ilman ST-nousuja. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologinen Seura ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2009 (päivitetty 28.4.2009). www.kaypahoito.fi

van Staa T-P, Smeeth L, Ng ES-W, Goldacre B, Gulliford M. The efficiency of cardiovascular risk assessment: do the right patients get statin treatment?. Heart 2013;99:1597-1602.

ST-nousuinfarkti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologinen Seura ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2011 (päivitetty 26.9.2011). www.kaypahoito.fi

Sydäninfaktin diagnostiikka. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologinen Seura ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2014 (päivitetty 3.1.2014). www.kaypahoito.fi

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. FINRISKI-laskuri. THL 2013a (päivitetty 12/2013). www.thl.fi.ezproxy.uef.fi:2048/fi_FI/web/fi/aiheet/tietopaketit/sydan_ja_verisuonitaudit/finriski_laskuri

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Ohjeet ja tulosten tulkinta - Miten käytän FINRISKI-laskuria? THL 2013b (luettu 4.5.2014). www.thl.fi.ezproxy.uef.fi:2048/fi_FI/web/fi/aiheet/tietopaketit/syvetaudit/finriskilasuri/ohjeet_ja_tulosten_tulkinta

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Sydän- ja verisuonitaudit. THL 2014 (päivitetty 1.10.2014). www.thl.fi/fi/web/kansantaudit/sydan-ja-verisuonitaudit

Suomen virallinen tilasto (SVT): Kuolemansyyt [verkojulkaisu]. ISSN=1799-5051. 2012, 1. Kuolemansyyt vuonna 2012 . Helsinki: Tilastokeskus [viitattu: 27.11.2014]. Saantitapa: http://www.stat.fi/til/ksyyt/2012/ksyyt_2012_2013-12-30_kat_001_fi.html

Tonelli M, Lloyd A, Clement F ym. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. CMAJ 2011;183(16):E1189-202.

Vartiainen E, Laatikainen T, Salomaa V, Jousilahti P, Peltonen M, Puska P. Sydäninfarkti- ja aivohalvausriskin arviointi FINRISKI-tutkimuksessa. Suomen Lääkärilehti 2007;62(48):4507-4513.

Vartiainen E, Laatikainen T, Peltonen M, Salomaa Veikko. Verisuonisairauksien riskiarvio riippuu menetelmästä: vertailussa FINRISKI, SCORE ja Framingham. Suomen Lääkärilehti 2010;65(23):2079-2082

Venermo M. Alaraajaiskemia. Lääkärin käsikirja. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2013 (päivitetty 1.5.2013). www.terveysportti.fi