

## **Raportti Statiinien käyttö ja kustannus (STATEAM) - hankkeesta**

Stateam-hankkeen puolesta: prof. Risto Huupponen, hankkeen vastuullinen johtaja, ja dos. Maarit Jaana Korhonen, erityisasiantuntija, hankkeen tutkimusjohtaja.

Viite: Kansaneläkelaitoksen ja Turun yliopiston välinen tutkimussopimus (Kela 10/26/2007, päivitetty 8.2.2008)

10.12.2012

### **Tausta**

Dyslipidemia, etenkin suurentuneet kolesteroli- tai LDL-kolesterolipitoisuudet, ovat merkittäviä valtimotautien riskitekijöitä (Käypä hoito 2009). Dyslipidemian hoidon tavoitteena on sepelvaltimotaudin, suurten valtimoiden, kuten aortan ateroskleroosin sekä perifeeristen valtimotautien ehkäisy sekä jo syntyneen taudin ennusteen parantaminen. Dyslipidemiapotilaita on Suomessa paljon ja statiinit ovat pääasiallinen niiden hoidossa käytettävä lääkeaineryhmä. Vuonna 2010 statiinihoidosta sai Suomessa sairausvakuutuskorvausta 680 600 henkilöä, ja erityiskorvausta krooniseen sepelvaltimotautiin liittyvän rasva-aineenvaihdunnan hoidossa 93 000 henkilöä (Suomen lääketilasto 2010). Statiinien runsas käyttäjämäärä ja rasva-aineenvaihdunnan häiriön suuri kansanterveydellinen merkitys edellyttävät statiinien käytön kohdentumisen, vaikuttavuuden sekä hoidon jatkuvuuden selvittämistä suomalaisessa väestössä normaalissa hoitotilanteessa. Samanaikaisesti keskustelu statiinien käytöstä primaaripreventiossa sekä niiden mahdollisista kolesterolipitoisuuden alenemiseen liittymättömistä, niin sanotuista pleiotrooppisista vaikutuksista, jatkuu vilkkaana. Yhteiskunnan kannalta onkin tärkeä tietää, kohdistuuko statiinien käyttö siitä todennäköisesti suurimman hyödyn saavaan väestöön, sekä liittyykö statiinien laajamittaiseen käyttöön joitain toistaiseksi riittämättömästi tunnettuja edullisia tai haitallisia vaikutuksia.

Suomessa koko väestön kattavat terveystietorekisterit tarjoavat hyvän mahdollisuuden lääkkeiden käytön, lääkepolitiikan sekä lääkehoidon vaikutusten tutkimiseen. Rekisterit mahdollistavat myös dyslipidemian hoidon kannalta keskeisten kliinisten päätetapahtumien, sydäninfarktin ja sepelvaltimotaudin, luotettavan havainnoinnin. Seuraavassa kuvataan Kansaneläkelaitoksen ja Turun yliopiston yhdessä toteuttamassa STATEAM-hankkeessa kertyneitä, rekisteritietoihin perustuvia havaintoja statiinien käytöstä ja statiinihoidon vaikutuksista arkielämässä.

### **Statiinihoito yleistyy erityisesti pienen riskin väestössä**

Kelan lääkeostotietojen perusteella statiinihoito yleistyi reilusti aikavälillä 1995–2005 (Ruokoniemi ym. 2008). Vähintään yhdestä statiiniostosta kalenterivuoden aikana korvausta saaneiden osuus väestöstä eli statiinihoidon vallitsevuus 11-kertaistui. Hoidon ilmaantuvuus eli ensimmäistä kertaa statiineista korvausta saaneiden osuus viisinkertaistui.

Ikäryhmistä statiinihoitoa saivat ja sen aloittivat yleisimmin 65–75-vuotiaat, mutta eniten hoidon vallitsevuus ja ilmaantuvuus kasvoivat 75 vuotta täyttäneillä. Vuonna 2008 iäkkäistä eli 75 vuotta täyttäneistä 37 % käytti statiinia (Upmeier ym. 2012).

Statiinihoidon aloitus siirtyi selvästi terveempään väestöön 2000-luvulla. Miltei puolella (44 %) statiinihoidon aloittajista oli erityiskorvausoikeus sepelvaltimotaudin lääkehoitoon vuonna 1995 (Helin-Salmivaara ym. 2010). Vuonna 2004 osuus oli 15 % ja vuonna 2008 enää alle 10 % (julkaisematon havainto). Tuolloin statiinien käytön aloittajista 28 %:lla ei rekisteritiedon perusteella ollut lainkaan sydän- ja verisuonitauteja eikä diabetesta. Kaikista statiinien käyttäjistä tällaisia oli noin viidennes vuonna 2008.

Toisaalta diabetesta sairastavien osuus statiinien käyttäjistä on lisääntynyt: vuonna 1999 se oli 14 % ja vuonna 2008 jo 22 %. Diabetesta sairastavassa väestössä sepelvaltimotautitapahtumien riski ensimmäisinä statiinihoitokuukausina oli 2000-luvun puolivälissä selvästi pienempi kuin 1990-luvulla, mikä kertoo hoidon aloitusten siirtymisestä pienemmän riskin henkilöihin myös tämän väestön sisällä (Korhonen ym. 2009).

### **lääkällä statiinihoito kohdentuu suuren riskin potilaisiin**

Yli 70-vuotiailla statiinihoito näyttää 2000-luvullakin kohdentuneen suuren tai kohtalaisen valtimotautiriskin väestöön (Upmeier ym. 2011). Vuonna 2008 vain 7 % statiineja ostaneista 70-vuotiaista ja sitä vanhemmista oli sellaisia, joilla ei rekisteritietojen perusteella ollut aiempia sydän- tai verisuonitauteja eikä diabetesta.

Vuonna 2008 statiinihoito oli yleisintä 70–74-vuotiailla suuren riskin miehillä, joista 71 % oli statiinihoidon piirissä (Upmeier ym. 2012). Aikavälillä 2000–2008 statiinihoidon aloitukset lisääntyivät kuitenkin eniten 80 vuotta täyttäneillä pienen riskin naisilla ja samanikäisillä miehillä, joiden sydän- tai verisuonitaudin riski oli kohtalainen. Molemmissa ryhmissä statiinihoidon ilmaantuvuus nelinkertaistui.

### **Statiinihoidon tilapäinen keskeyttäminen on yleistä**

Statiinihoito on tarkoitettu pitkäaikaiseksi. Hoidon lopettamisen tai huonon hoitoonsitoutumisen vuoksi statiinihoidon hyötyjä ei välttämättä saavuteta. Vain yhden statiinipakkauksen ensimmäisen hoitovuoden aikana ostaa noin joka kymmenes hoidon aloittaja (Kiviniemi ym. 2011, Korhonen ym. 2011).

Reilu puolet (55 %) 45–75-vuotiaista statiinihoidon aloittajista sitoutuu hoitoon hyvin ensimmäisen hoito vuoden aikana (Aarnio ym. 2012). Hyvällä hoitoon sitoutumisella eli adherenssilla tarkoitetaan tässä sitä, että potilas hankkii vähintään 80 prosenttia hänelle määrätystä statiinitableteista seuranta-aikana. Arvio perustuu Kelan reseptitiedostosta poimituihin tietoihin statiiniostojen ajankohdista ja ostojen sisältämistä tablettimääristä. Kaikissa laskelmissa on oletettu, että lääkemääräyksen mukainen annos on yksi tabletti päivässä.

Viivyttely ensimmäisen statiinioston kanssa ennustaa huonoa hoitoonsitoutumista: potilailla, joilla ero statiinireseptin kirjoituspäivän ja ensimmäisen ostopäivän välillä on 50 päivää tai enemmän, huonon adherenssin todennäköisyys on kaksinkertainen verrattuna niihin, jotka hakevat lääkkeensä reseptinkirjoituspäivänä tai sitä seuraavana päivänä.

Vuonna 1995 hoidon aloittaneista 44 % jatkoi statiinien säännöllistä käyttöä yli 10 vuotta (Helin-Salmivaara ym. 2008). Vaikka hoito usein keskeytyy, noin yhdeksän kymmenestä keskeyttäjästä aloittaa sen myöhemmin uudelleen (Korhonen ym. 2011).

### **Hoitoon sitoutuminen ja sen jatkaminen on parempaa suuren riskin potilailla**

Pelkän rekisteritiedon perusteella todellisen hoitoon sitoutumisen mittaaminen ja ennustaminen on vaikeaa. Kymmeniäkin potilaaseen, terveydenhuoltoon ja lääkekustannuksiin liittyviä muuttujia sisältävät tilastolliset mallit ennustavat statiiniadherenssia vain hieman paremmin kuin kolikon heitto (Aarnio ym. 2012).

Yksittäisiä huonon adherenssin riskitekijöitä on kuitenkin kyetty tunnistamaan (Aarnio ym. 2012). Statiinin aloitusta edeltävän kuukauden aikana akuutin sepelvaltimotautitapahtuman tai –toimenpiteen vuoksi sairaalahoidossa olleet aloittajat sitoutuvat statiinihoitoon ensimmäisen

hoitovuoden aikana paremmin kuin ne, joilla ei ole sepelvaltimotautia. Hyvää hoitoon sitoutumista ennustavat myös aivoverisuonitauti, vaikea dyslipidemia, antitromboottinen lääkitys, sydän- ja verisuonitauteihin liittyvien sairaalahoitojaksojen ja lääkkeiden määrä sekä vakava mielenterveyden häiriö. Huonoa adherenssia ennustavat muihin sairauksiin liittyvät sairaalahoitot ja lääkehoidot aloitusta edeltävän vuoden aikana sekä masennus.

Hoidon alkaessa sepelvaltimotautia sairastavat ja useita sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeitä käyttävät myös jatkavat statiinihoitoa pitempään kuin muut (Helin-Salmivaara ym. 2008, 2010).

### **Aloitusannokset ovat kasvaneet mutta ovat edelleen suosituksia pienempiä**

Huonon hoitoon sitoutumisen lisäksi suositeltua pienemmät hoitoannokset voivat vesittää statiinihoidolla saavutettavia hyötyjä sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisyssä. Vuosien 1999–2008 aikana statiinien aloitusannokset kasvoivat. Vuonna 2008 joka neljännelle aloittajalle määrättiin ekvivalenttiannokseltaan 40 milligramman simvastatiinitabletteja vastaavaa tai sitä vahvempaa statiinia (julkaisematon tieto). Osuus yli kymmenkertaistui vuodesta 1999.

Tavallisimpia aloituslääkkeitä ovat 10 tai 20 milligramman simvastiinivalmisteet, joilla aloitettiin 76 % statiinihoidoista vuoden 2007 loppukolmanneksella (Kiviniemi ym. 2011). Tuolloin hoidon aloittaneista joka viides vaihtoi annosta tai lääkeainetta ensimmäisen hoitovuoden aikana. Statiiniannoksia tarkasteltiin myös sellaisten henkilöiden joukossa, jotka olivat ostaneet statiineja sekä vuonna 2008 että joskus aiemmin. Näistä runsaasta 520 000 statiinihoidon jatkajasta 70 % käytti edelleen suosituksia pienempää annosta (julkaisematon havainto).

### **Edullinen hinta edistää hoitoon sitoutumista ja alentaa lääkekustannuksia**

Lääkekustannuksia on pyritty hillitsemään lääkevaihdon, korvausrajoitusten ja viimeisimmäksi viitehintajärjestelmän avulla. Lääkevaihdon alkuaikoina vuonna 2003 edullisella simvastatiinilla aloittaneet keskeyttivät hoitonsa yhtä yleisesti kuin kuin kalliilla atorvastatiinilla aloittaneet (Helin-Salmivaara ym. 2011). Sen sijaan vuonna 2005 geneerisellä simvastatiinilla aloittaneet jatkoivat lääkitystään todennäköisemmin kuin atorvastatiinin aloittajat.

Statiinin hinnan vaikutuksesta hoitoon sitoutumiseen saatiin näyttöä myös toisessa tutkimuksessa: vuosina 2000–2004 statiinihoidon aloittaneessa 45–75-vuotiaassa väestössä huonon adherenssin todennäköisyys kasvoi 20 % jokaista 10 sentin lisäystä kohti tabletin hinnassa (Aarnio ym. 2012).

2000-luvun alkupuoliskolla statiinihoito aloitettiin useimmiten joko simvastatiinilla tai atorvastatiinilla, joka puolestaan kanavoitui nuoremmille ja terveemmille kuin simvastatiini (Halava ym. 2009). Vuoden 2006 atorvastatiinin ja rosuvastatiinin korvausrajoituksen jälkeen hoito on aloitettu enimmäkseen simvastatiinilla (Martikainen ym. 2010), syksyllä 2007 jo 94 %:ssa tapauksista (Kiviniemi ym. 2011). Korvausrajoituksen voimaan tulon jälkeen kalliit statiinit myös kanavoituivat tavoitteen mukaisesti vaikeahoitimpia rasva-aineenvaihdunnan sairauksia poteviin verrattuna aikaan ennen korvausrajoitusta (Martikainen ym. 2010). Eri toimenpiteiden seurauksena statiinihoitojen kustannukset laskivat merkittävästi.

### **Hyvä hoitoon sitoutuminen vähentää sepelvaltimotautitapahtumia diabetespotilailla**

Statiinien hyödyistä sepelvaltimotaudin ehkäisyssä diabetesta sairastavilla on näyttöä rajoitetusti ja havaintotutkimuksia on tehty vähän. Vertaillessamme sepelvaltimotautitapahtuman riskiä statiinihoitoon sitoutumisen mukaan diabetespotilailla tapaus-verrokiasetelmassa (Ruokoniemi ym. 2011) hyvään adherenssiin havaittiin liittyvän noin 15 % alempi sepelvaltimotautitapahtuman

riski. Yhteys oli samanlainen sepelvaltimotaudin primaari- ja sekundaaripreventiossa ja hieman heikompi niillä, joilla ei rekisteritietojen perusteella ollut valtimotauteja statiinihoidon alussa.

### **Pitkäaikainen statiinihoito saattaa pienentää lonkkamurtumariskiä naisilla**

Statiineilla arvellaan olevan lukuisia kolesterolitason laskuun liittymättömiä terveysvaikutuksia. Yksi tällaisista on luuntiheyden kasvu ja murtumariskin väheneminen. Jotta statiinien käytön vaikutusta matalaenergisten osteoporoottisten murtumien riskiin olisi mahdollista havaita, tulisi lääkkeen käyttöajan oltava vähintään luun uusiutumisaajan mittainen. Tällaisia tutkimuksia ei ole aiemmin tehty, ja näyttö statiinien käytön ja lonkkamurtumariskin välisestä yhteydestä on ylipäättään ristiriitaista. Teimme kohorttitutkimuksen, jossa vertailimme matalaenergisten lonkkamurtumien ilmaantuvuutta vähintään viisi vuotta statiinihoitoon hyvin sitoutuneilla 50–80-vuotiailla naisilla vastaavaan ilmaantuvuuteen viisi vuotta verenpainelääkitykseen hyvin sitoutuneiden ja satunnaisesti väestöstä poimittujen naisten joukossa (Helin-Salmivaara ym. 2012). Molemmissa vertailuissa statiinihoito näytti vähentävän lonkkamurtumariskiä noin 30 % seuranta-aikana.

### **Pohdinta**

Statiinit ovat yksi käytetyimmistä lääkeaineryhmistä. Statiinien käyttäjien määrän kasvu selittyy osittain väestön ikääntymisellä, mutta hoito myös aloitetaan yhä alhaisemmillä lipidiarvoilla. Statiinihoidon aloittaminen onkin siirtynyt yhä terveempiin potilaisiin, mutta toisaalta etenkin iäkkäillä hoito näyttää ainakin yli 70-vuotiailla suuntautuvan siitä todennäköisimmin hyötyville. Merkillepantavaa on myös yhä suureneva diabeetikkojen osuus statiinihoidon aloittajissa, mikä on omiaan parantamaan heidän ennustettaan. Hyvä statiinihoitoon sitoutuminen alensikin heillä kardiovaskulaaritapahtumien ilmaantuvuutta. Statiinihoitoon sitoutuminen on ylipäänsä parempaa potilailla, joilla on enemmän valtimotautien riskitekijöitä.

Hankkeen aikana tehty statiinien käyttötapojen tutkimus on antanut uutta tietoa: vaikka suuri osa keskeyttääkin statiinihoidon, lähes kaikki aloittavat sen uudelleen vähintään kerran. Viive ensimmäisen statiinireseptin hakemisessa apteekista ennustaa huonoa hoitoon sitoutumista. Tietoa voitaisiin hyödyntää lääkehoidon toteuttamisessa tukea tarvitsevien potilaiden tunnistamisessa.

Pitkäaikainen statiinihoito saattaa hieman vähentää matalaenergisten lonkkamurtumien ilmaantuvuutta postmenopausaalisilla naisilla. Statiineja ei kuitenkaan voida suositella osteoporoosin estoon. Mahdollinen vaikutus on eneminkin statiinien hyödyllinen sivuvaikutus, mikä näkyy käytettäessä niitä dyslipidemian hoidossa.

Lääkekustannuksia hillitsevät toimet eivät ole ainakaan vähentäneet statiinien käyttöä, vaan edullisilla statiineilla hoito näyttäisi keskeytyvän ensimmäisen hoitovuoden aikana harvemmin kuin kalliimmilla.

### **Kirjallisuutta**

Aarnio E, Martikainen J, Helin-Salmivaara A, Huupponen R, Hartikainen J, Peura P, Korhonen MJ. Register-based predictors of adherence among new statin users in Finland. Käsikirjoitus, arvioitavana 2012

Halava H, Helin-Salmivaara A, Junnula J, Huupponen R. Selective prescribing of simvastatin and atorvastatin by patient characteristics at treatment initiation over a 7-year period in Finland. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 927–33.

Helin-Salmivaara A, Korhonen MJ, Alanen T, Huupponen R. Impact of out-of-pocket expenses on discontinuation of statin therapy: a cohort study in Finland. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37: 58-64.

Helin-Salmivaara A, Korhonen MJ, Lehenkari P, Junnula SYT, Neuvonen PJ, Ruokoniemi P, Huupponen R. Statins and hip fracture prevention – a population based cohort study in women. *PLOS One* 2012;7:e48095

Helin-Salmivaara A, Lavikainen P, Korhonen MJ, Halava H, Junnula SY, Kettunen R, Neuvonen PJ, Martikainen JE, Ruokoniemi P, Saastamoinen LK, Virta L, Huupponen R. Long-term persistence with statin therapy: a nationwide register study in Finland. *Clin Ther* 2008; 30 Pt 2: 2228–40.

Helin-Salmivaara A, Lavikainen PT, Korhonen MJ, Halava H, Martikainen JE, Saastamoinen LK, Virta L, Klaukka T, Huupponen R. Pattern of statin use among 10 cohorts of new users from 1995 to 2004: A Register-Based Nationwide Study. *Am J Manag Care* 2010; 16: 116–22.

Helin-Salmivaara A, Lavikainen P, Ruokoniemi P, Korhonen M, Huupponen R. Persistence with statin therapy in diabetic and non-diabetic persons: a nation-wide register study in 1995–2005 in Finland. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84: e9–e11.

Kiviniemi V, Peura P, Helin-Salmivaara A, Martikainen JE, Hartikainen J, Huupponen R, Korhonen MJ. Statiinihoito aloitetaan simvastatiinilla pienin annoksin. *Suom Lääkäril* 2011; 66: 568–71.

Korhonen MJ, Helin-Salmivaara A, Huupponen R. Dynamics of long-term statin therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 925-31.

Korhonen MJ, Helin-Salmivaara A, Huupponen R. Suomalaiset rekisterit kertovat statiinien käytöstä ja vaikutuksista. *SIC! Lääketietoa Fimeasta* 2011; 1(3):44-6.

Korhonen MJ, Huupponen R, Ruokoniemi P, Helin-Salmivaara A. Protopathic bias in observational studies on statin effectiveness. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 1167–8.

Martikainen JE, Saastamoinen LK, Korhonen MJ, Enlund H, Helin-Salmivaara A. Impact of restricted reimbursement on the use of statins in Finland: a register-based study. *Med Care* 2010; 48:761–6.

Rikala M, Huupponen R, Helin-Salmivaara A, Korhonen MJ. Channelling of statin use towards low-risk population and patients with diabetes. *Käsikirjoitus*.

Ruokoniemi P, Helin-Salmivaara A, Klaukka T, Neuvonen PJ, Huupponen R. Shift of statin use towards the elderly in 1995-2005: a nation-wide register study. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 405–10.

Ruokoniemi P, Korhonen MJ, Helin-Salmivaara A, Lavikainen P, Jula A, Junnula SY, Kettunen R, Huupponen R. Statin adherence and the risk of major coronary events in patients with diabetes – A nested case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 766–76.

Upmeier E, Korhonen MJ, Helin-salmivaara A, Huupponen R. Statiinien käyttö lisääntyy myös ikääntyneillä. *Suom Lääkäril* 2011; 66: 1930–3.

Upmeier E, Korhonen MJ, Helin-Salmivaara A, Huupponen R. Statin use in older Finns stratified according to cardiovascular risk. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012 (painossa)