

TIMO STRANDBERG
LKT, professori, ylilääkäri
Helsingin ja Oulun yliopistot,
HYKS

Yhä voimissaan – statiinihoito täyttää 30 vuotta

- Statiinihoito on 30 vuoden aikana osoittautunut tehokkaaksi ja turvallisesti keinoksi pienentää LDL-kolesterolitasoa ja vähentää valtimosairauksien riskiä sekä terveillä henkilöillä että erilaisissa potilasryhmissä.
- Statiinihoitoon liittyy suurentunut lihaskivien ja diabeteksen riski, mutta hyödyt ylittävät selvästi haitat.
- Statiinihoito on yleistä, ja lääkitystä käyttävillä voi esiintyä monia muitakin oireita ja sairauksia, mutta lähes poikkeuksetta syy-yhteys statiiniin on varmistamatta. Usein taustalla on negatiivinen lumevaikutus eli nosebo-ilmiö.
- Uusista dyslipidemia-lääkkeistä PCSK9:n estäjät näyttävät tehokailta ja turvallisilta. Ne tuovat uusia mahdollisuuksia vaikeiden dyslipidemioiden ja suurimman riskin potilaiden hoitoon. Käyttöä rajoittaa kuitenkin hinta.

MENDELIAANINEN SATUNNAISTAMINEN

- Vertaillaan, miten vaikutukseltaan tunnetut geenit (esimerkiksi kolesterolitasoa pienentävä tai suurentava geeni) vaikuttavat päätapahtumaan (esimerkiksi sepelvaltimotautiriski).
- Samoin kuin satunnais-
tetussa tutkimuksessa, sekoittavien tekijöiden vaikutus eliminoituu, mutta luonto ”satunnaistaa” altisteen.

Todisteet suurinta osaa veren kolesterolista kuljettavien LDL-hiukkasten merkityksestä ateroskleroottisten valtimotautien syytekijänä ovat kiistattomat (1). Monipuolista näyttöä on sadan viime vuoden aikana kertynyt niin koe-eläin- ja väestötutkimuksista kuin satunnaistetuista hoitotutkimuksista. Myös vertailututkimukset eri tavoin LDL-hiukkasten määrään vaikuttavista geenimuutoksista tukevat nimenomaan LDL:n merkitystä atheroomaplakin kehityksessä (mendeliaaninen satunnaistamistekniikka) (1).

Tätä nykyä tärkein LDL-kolesterolipitoisuutta pienentävä lääkeryhmä, statiinit, tuli kliiniseen käyttöön 30 vuotta sitten, Suomessa vuonna 1988 (2). Valtimotautien hoitoa mullistaneen 4S-simvastatiinitutkimuksen tulokset julkaistiin marraskuussa 1994 (3).

Paraikaa on meneillään uusi vaihe. Vielä statiineja tehokkaammin valtimotauteja voidaan vähentää PCSK9:n estäjillä (proteiniin conver-

Viime vuosina statiinihoito on kuitenkin joutunut ankarankin arvostelun kohteeksi, ja monet ovat alkaneet pelätä statiinien käyttöä. Onko tähän todellista aihetta, ja ottavatko uudet lääkkeet statiinien paikan?

Statiinien kliiniset vaikutukset

Statiinien vaikutus dyslipidemiaan, etenkin LDL-kolesteroliin, on hyvin dokumentoitu (1,5). Tehokkaalla statiiniannoksella voidaan pienentää LDL-kolesterolipitoisuutta yli 50 %, siis yli 2 mmol/l henkilöllä, jolla se on 4 mmol/l. Pitävästatiinia lukuunottamatta kaikista käytössä olevista statiineista on olemassa pitkäkestoisia (keskimäärin 5 vuotta kestäneitä) päätapahtumatutkimuksia, joissa on ollut mukana erilaisia potilas- ja ikäryhmiä aina 82 ikävuoteen saakka. Tutkimusten aikana ilmaantunutta 25 000:ttä merkittävää valtimotautitapahtumaa ja kuolemaa on analysoinut etenkin riippumaton CTT-yhteistyöryhmä (Cholesterol Treatment Trialists) (5).

Statiineista on osoitettu olevan hyötyä kaikissa merkittävissä alaryhmissä; miehillä ja naisilla, nuorilla ja vanhoilla (yli 75-vuotiailla), diabeetikoilla ja muilla sekä primaari- ja sekundaaripreventiossa (taulukko 1). Yleinen havainto tutkimuksissa on ollut, että valtimotautiriski vähenee 20 % LDL-kolesterolipitoisuuden jokaista 1 mmol:n/l pienentymistä kohden. Useassa statiinitutkimuksessa on tehty myös pitkä-

Statiineista on osoitettu olevan hyötyä kaikissa merkittävissä alaryhmissä.

tase subtilisin-kexin type 9) (4), jotka pienentävät LDL-kolesterolipitoisuutta enemmän kuin statiinit.

4S-simvastatiinitutkimuksen jälkeen statiinit ovat olleet käytetyimpiä lääkkeitä maailmassa.

VERTAISARVIOITU 

KIRJALLISUUTTA

- 1 Ference BA, Ginsberg HN, Graham I ym. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:1093-1103. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.
- 2 Pyörälä K. Kolesteroliarvojen pienentäminen - koko väestöön ja yksilöihin kohdistuvat strategiat toistensa täydentäjinä. *Duodecim* 1988;104:1411-1415.
- 3 Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- 4 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC ym. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722.
- 5 Collins R, Reith C, Emberson J ym. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532-2561.
- 6 Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ ym. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy: 20-year follow-up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2016;133:1073-80.
- 7 Taylor F, Huffman MD, Macedo AF ym. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816.
- 8 Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia. *JAMA* 2014;312:1136-44.
- 9 Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2013;368:576-7.
- 10 Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Statins and primary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2017;4:e83-e93. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30184-3
- 11 Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. US emergency department visits for outpatient adverse drug event, 2013-2014. *JAMA* 2016;316:2115-2125.
- 12 Joy TR, Monjed A, Zou GY, Hegele RA, McDonald CG, Mahon JL. N-of-1 (single-patient) trials for statin-related myalgia. *Ann Intern Med* 2014;160:301-10.
- 13 Strandberg T. Nosedo - plasebon ilkeä sisaruoli. *Suom Lääkäril* 2014;69:2180-81.

TAULUKKO 1.

Merkittävien sydän- ja verisuonitautitapahtumien suhteellinen väheneminen erilaisissa alaryhmissä.

Tautitapahtumien riskisuhteet on laskettu ensimmäisen hoitovuoden aikaista LDL-kolesterolipitoisuuden 1 mmol:n/l pienentymistä kohti satunnaistetuista tutkimuksista, joissa on vertailtu tavanomaista tai intensiivistä statiinihoitoa saaneita tutkittavia ilman statiinihoitoa olleisiin tai tavanomaista statiinihoitoa saaneisiin tutkittaviin (5) (www.cttcollaboration.org).

	Riskisuhte (99 %:n LV) LDL-kolesterolipitoisuuden 1 mmol:n/l pienentymistä kohti
Ikä, v	
≤ 65	0,78 (0,75-0,82)
66-75	0,79 (0,74-0,83)
> 75	0,87 (0,76-0,99)
Sukupuoli	
Mies	0,78 (0,75-0,81)
Nainen	0,84 (0,78-0,91)
Sepelvaltimotauti	0,79 (0,76-0,82)
Ei sydän- ja verisuonitautia	0,75 (0,69-0,82)
Tyypin 2 diabetes	0,80 (0,74-0,86)
Ei diabetesta	0,78 (0,76-0,82)
5 vuoden valtimotautitapahtumariski, %	
< 5	0,62 (0,47-0,81)
5 - < 10	0,69 (0,60-0,79)
10 - < 20	0,79 (0,74-0,85)
20 - < 30	0,81 (0,77-0,86)
≥ 30	0,79 (0,74-0,84)

aikaisseuranta (5), pisimmillään 20 vuotta WOSCOPS-tutkimuksessa (6). Merkillä pantavaa on, että alkuperäisen statiinihoidon hyöty säilyi ja jopa lisääntyi, vaikka interventiovaihe päättyi viidentenä vuotena. Tavanomaisen ja intensiivisen statiinihoidon (yleensä atorvastatiini 80 mg/pv) vertailututkimukset ovat osoittaneet, että kun LDL-kolesterolipitoisuus pienentyy 0,5 mmol/l lisää, valtimotautitapahtumariski vähenee vielä 15 % (5).

Statiinihoidosta on hyötyä myös muille kuin valtimotautia sairastaville: Cochrane-katsauksen mukaan kokonaiskuolleisuus pienenee statiinihoidossa 14 % henkilöillä, joilla ei ole valtimotautia lähtövaiheessa (7).

Statiinihoidon hyöty vähenee sairauksien terminaalivaiheessa. Absoluuttista riskiä ei siis

kannata aina käyttää hoidon perustana. Statiineista ei ole hyötyä, jos ne aloitetaan vasta pitkälle edenneessä dementiaassa, sydämen vajaatoiminnassa tai munuaisten vajaatoiminnassa (1,5). Statiinihoidon aloitus on arvioitava yksilöllisesti myös yli 80-vuotiailla (8), mutta aiemmin aloitettua hoitoa ei missään tapauksessa pidä lopettaa pelkän iän takia.

Statiinihoitoa on tutkittu laajasti myös muiden sairauksien kuin valtimotaudin ehkäisyssä. Pitävää näyttöä ei ole, että statiineilla voitaisiin ehkäistä muita kuin valtimotautitapahtumia, vaikka mielenkiintoisia havaintoja on mm. syövästä (9) ja laskimotrombooseista (10). Statiiniin vaikutus kokonaiskuolleisuuteen on siis riippuvainen valtimotautien osuudesta.

Koska statiinihoidon suhteellinen hyöty on riippumaton lähtövaiheen LDL-kolesterolipitoisuudesta, absoluuttinen hyöty kasvaa, kun valtimotautiriski kasvaa (1,5). Tämä on peruste hoidon kohdentamiselle suuren riskin henkilöihin. Kokonaisuhyödyn kannalta ratkaisevaa ei kuitenkaan ole pelkästään se, kuinka paljon kolesterolipitoisuus pienenee, vaan myös se, kuinka varhaisessa vaiheessa hoito aloitetaan. Seuraavan 5 tai 10 vuoden aikaisen absoluuttisen riskin korostaminen sulkee hoidon ulkopuolelle nuoremmat henkilöt, joilla kuitenkin on suuri elämänaikainen riski. Heidän hoitotarpeensa arvioinnissa on syytä käyttää suhteellista ja loppuelämän aikaista riskiä (5).

Statiinien hättävähäikutukset

Kolmenkymmenen vuoden kokemus erilaisten potilasryhmien hoidosta on osoittanut statiinit erittäin turvallisiksi tavanomaisilla annoksilla, eikä ole luultavaa, että uuden tyyppisiä hättävähäikutuksia ilmaantuisi (5). Harvinaisiakin haittoja voi silti olla lukumääräisesti paljon, koska statiinihoitoa saavia on paljon. Suuri käyttäjämäärä altistaa toisaalta myös väärintulkintoille havainnoivissa tutkimuksissa. Jonkin sairauden ilmaantuminen statiinihoidon aikana ei todista syy-yhteyttä. Suuressa lääkehoidon aiheuttamia päivystyskäyntejä analysoineessa selvityksessä statiinien osuus käynneistä oli hyvin pieni, paljon pienempi kuin esimerkiksi luontaislääkkeiden (11).

Statiinien todennettuja haittoja ovat myopatia (lihashaitta) ja diabetes. On arvioitu, että jos hoidetaan 10 000 potilasta 5 vuoden ajan esimerkiksi atorvastatiinilla (40 mg/pv), myopatiatapauksia ilmaantuu 5 ja uusia diabeteksia 50-100 (5).

- 14 Tobert JA, Newman CB. Statin tolerability: In defence of placebo-controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:891–6.
- 15 Vuorio A, Kovanen PT, Strandberg T. Statiinihoito ja diabetesriski – mekanismeja ja kliininen merkitys. *Suom Lääkäril* 2015;70:2935–2938.
- 16 Strandberg T, Strandberg A. Statiinihoito ja kognitio. *Duodecim* 2013;129:713–8.
- 17 The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol levels (SPARCL) Investigators. High dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549–59.
- 18 McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:2149–56.

Myopatia

Myopatia määritellään lihasoireeksi (kipu, heikkous), johon liittyy merkittävä kreatiniinikinaasientsyymin pitoisuuden kasvu. Se voi edetä rhabdomyolysiksi, joka on periaatteessa henkeä uhkaava tila, joskin myopatia yleensä korjaantuu, kun statiinihoito lopetetaan. Myopatiariski riippuu statiinin tyypistä (käytöstä poistettu serivastatiini) sekä annoksesta, ja myopatia voi ilmaantua statiinipitoisuutta kasvattavan lääkeaineinteraktion (tietty sienilääkkeet, siklosporiini) seurauksena. Myös geneettinen alttius (SLCO1B1*5) vaikuttaa, mutta koska myopatia on hyvin harvinainen, geenitestiä ei kannata tehdä statiinihoitoa aloitettaessa. Siitä voi kuitenkin olla hyötyä lihasoireiden selvittelyssä.

Statiinihoidon aikana ilmaantuvat myopatiaa lievemmat lihasoireet eivät pääsääntöisesti johdu statiinista (5). Erilaiset lihasoireet ja kivut

ja terveellisestä ruokavaliosta myös statiinin aloittamisen jälkeen (15). Glukoositasapainoa on hyvä seurata tilanteen mukaan esimerkiksi vuosittain.

Statiinien epäiltyjä mutta todentamattomia haittavaikutuksia

Statiinihoitoon on havainnoivissa tutkimuksissa liitetty lukuisia haittavaikutuksia, joita ei ole voitu todentaa satunnaistetuissa tutkimuksissa (5). Eri tutkimusten tulokset ovat myös ristiriitaisia johtuen todennäköisesti hallitsemattomista sekoittavista tekijöistä, jotka altistavat sekä haittavaikutukselle että statiinin käytölle (esim. ylipaino lisää todennäköisyyttä sekä statiinihoidolle että haimatulehdukselle). Huomiota ovat saaneet etenkin muistihäiriöt, silmävaikutukset (harmaakaihi) sekä munuaisvauriot – ja Suomessa, muttei juuri muualla, myös pankreatiitti. Näiden lisäksi statiinihoidon on epäilty huonontavan yleisesti elämänlaatua.

Muistihäiriöt

Muistin menetyksiin liittyvistä yksittäistapauksista ja Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA:n varoituksista huolimatta statiinihoidon ei ole voitu kokonaisuudessaan osoittaa sen paremmin aiheuttavan kuin vähentävänkään muistihäiriöitä tai dementiaa (5,16). Muutamissa satunnaistetuissa statiinitutkimuksissa, joissa on testattu kognitiota, ei ole todettu eroa lume- ja statiiniryhmän välillä (16).

Alzheimerpotilailla on tehty kaksi lumetta ja statiinia (toisessa atorvastatiini 80 mg/pv 72 viikon ajan ja toisessa simvastatiini 20–40 mg/pv 18 kuukauden ajan) vertailevaa satunnaistettua tutkimusta, eikä niissä havaittu eroja kognitiossa (5). Merkille pantavaa on, ettei aivoiltaan hauraassa potilasjoukossa todettu myöskään erityisiä haittoja.

Aivoverenvuoto

SPARCL-tutkimuksessa aivoverenkiertohäiriön sairastuneet potilaat saivat joko lumetta tai atorvastatiinia 80 mg/pv (17). Aivoverenvuotoja oli merkittävästi enemmän statiinia saaneissa ryhmässä (2,3 %) kuin verrokkiryhmässä (1,4 %). Iskeemiset aivoverenkiertohäiriöt olivat kuitenkin 8 kertaa aivoverenvuotoja tavallisempia ja niitä, samoin kuin muita valtimotautitapahtumia, oli merkittävästi vähemmän statiinia saaneissa ryhmässä (5).

Monia statiinien epäiltyjä haittoja ei ole voitu todentaa.

- 19 Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD008623.
- 20 Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P ym. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:804–11.
- 21 Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V ym. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248–61.
- 22 Strandberg TE. Lipid-lowering drugs and heart failure: where do we go after the statin trials? *Curr Opin Cardiol* 2010;25:385–93.
- 23 Kovanen P, Strandberg T, Huovinen M. Totuus kolesterolista. *WSOY* 2011.
- 24 Greenland P, Bonow RO. Interpretation and use of another statin guideline. *JAMA* 2016;316:1977–1979.
- 25 Pender A, Lloyd-Jones DM, Stone NJ, Greenland P. Refining statin prescribing in lower-risk individuals: informing risk/benefit decisions. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1690–1697.
- 26 Syväne M, Kesäniemi A, Kiilavuori K ym. Valtimosairauksien ehkäisy 2010-luvulla: Eurooppalainen hoitosuositus. *Duodecim* 2014;130:451–459.

ovat statiinien käyttäjien ikäryhmissä tavallisia, ja sokkotutkimuksissa lihasoireita on esiintynyt yhtä lailla statiinia kuin lumelääkettäkin saaneilla (5, 12). Syynä voi usein olla ns. nosebovaikutus eli ”negatiivinen lumevaikutus” (13); etukäteistieto mahdollisista lihasoireista aiheuttaa lihasoireita (14), tai esimerkiksi se, että statiinilääkityksen ohella on lisätty liikuntaa, mikä aiheuttaa lihaskipuja. Potilaan kokemien oireiden huomioiminen ja asianmukainen selvittely on kuitenkin tärkeää hoitoon sitoutumisen varmistamiseksi.

Diabetes

Diabeteksen ilmaantumisen todennäköisyys lisääntyy varsin pian statiinin aloittamisen jälkeen henkilöillä, joilla on muutenkin suurentunut diabetesriski (ylipaino, heikentynyt glukoosinsieto). Ilmiön kliininen merkitys on epäselvä. Sen tausta on todennäköisesti monitekiäinen (15), mutta liittyyneen vielä puutteellisesti tunnettuihin yhteyksiin kolesteroli- ja glukoosiaineenvaihdunnan välillä. Statiinihoidosta on joka tapauksessa hyötyä myös diabeteksen vaskulaarikomplikaatioiden estossa. Lisäksi on tärkeää huolehtia painonhallinnasta, liikunnasta

- 27 Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP ym. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97.
- 28 Pender A, Lloyd-Jones DM, Stone NJ, Greenland P. Refining statin prescribing in lower-risk individuals: informing risk/benefit decisions. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1690–1697.
- 29 Matikainen N. Hyperkolesterolemian uudet hoitovaihtoehdot. *Suom Lääkäril* 2014;69:303–9.
- 30 Kahri J. Uudet LDL-kolesterolipitoisuutta pienentävät lääkkeet. *Duodecim* 2016;132:109–11.
- 31 Nicholls SJ, Puri R, Anderson T ym. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:2373–2384.
- 32 Catapano AL, Lee LV, Louie MJ, Thompson D, Bergeron J, Krempf M. Efficacy of alirocumab according to background statin type and dose: pooled analysis of 8 ODYSSEY Phase 3 clinical trials. *Sci Rep* 2017;7:4578.
- 33 Ridker PM, Revkin J, Amarencu P ym. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376:1527–39. DOI: 10.1056/NEJMoal701488
- 34 Fitzgerald K, White S, Borodovsky A ym. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med* 2017;376:41–51.

Meta-analyyssissa, joka käsitti 13 satunnaistettua tutkimusta (noin 200 000 potilasta) (18) ei voitu osoittaa statiinihoidon lisäävän aivoverenvuotoja. Niiden mahdollisuus kuitenkin korostaa verenpainetaudin hyvän hoidon merkitystä statiinia saavilla potilailla.

Silmävaikutukset

Statiinihoidon ja harmaakaihin yhteyttä on epäilty lähinnä rekisteripohjaisten havainnoivien tutkimusten perusteella. Huolellisesti toteutetuissa ja pitkäkestoisissa satunnaistetuissa tutkimuksissa ei kuitenkaan ole todettu eroa lume- ja statiinihoidon välillä (5). Statiinihoidon ei ole voitu osoittaa lisäävän siihen liittyvästä diabetesriskistä huolimatta myöskään mikrovaskulaarisia komplikaatioita silmänpohjassa. Ikään liittyvää makuladegeneraatiota on ollut statiinihoitoa saavilla pikemminkin tavallista vähemmän (5).

Maksavauriot

Alusta saakka on tiedetty, että statiinihoitoon voi liittyä maksaentsyymipitoisuuksien kasvua. Vakavan maksavaurion esiintyvyys statiinin käyttäjillä on 1/100 000, mutta statiinihoidosta maksavaurion syytekijänä ei ole vakuuttavaa näyttöä (5). Maksaentsyymien lisääntyminen ei

siis yleensä ole este statiinihoidon jatkamiselle, vaan pikemminkin statiineja voi harkita myös rasvamaksan hoidoksi (19). Selvä maksaentsyymien lisääntyminen antaa tietenkin aiheen kartoittaa myös muita mahdollisia syitä.

Haimatulehdus

Toisissa havainnoivissa tutkimuksissa haimatulehdusta on ollut statiinihoitoa saavilla verrokkeja enemmän, toisissa vähemmän. Erot johtunevat sekoittavien tekijöiden, kuten painoindeksin ja triglyseriditason, vaihtelevasta hallinnasta, sillä satunnaistetuista tutkimuksista tehdyssä meta-analyyssissä statiinihoito näytti suojaavan haimatulehdukselta (20).

Munuaisvauriot

Myös statiinihoidon yhteydestä munuaisvaurioihin on saatu vaihtelevia tuloksia havainnoivissa tutkimuksissa (5). Satunnaistetuissa tutkimuksissa, joita on tehty myös munuaispotilailla, yhteyttä ei ole todettu. Statiinihoito näyttää kuitenkin – edullisiin verisuonivaikutuksiinsa sopien – jonkin verran hidastavan munuaisfunktion huononemista. Varsinaisen loppuvaiheen munuaistaudin kehittymistä statiinihoito ei ole satunnaistetuissa tutkimuksissa estänyt.

Asia erikseen on statiinihoidon aiheuttamasta hoitamattomasta rabdomyolyyisistä johtuva munuaisvaurio. Se on kuitenkin hyvin harvinaisen komplikaatio.

Sydämen vajaatoiminta

CORONA-tutkimuksessa statiinihoidolla ei ollut lumeeseen verrattuna vaikutusta valtimotautitapahtumiin sydämen vajaatoimintapotilailla (21). Tämä on johtanut jopa spekulatioihin mahdollisista haitoista näillä potilailla (22).

Ajoissa aloitettuna statiinihoidolla on kuitenkin mahdollista ehkäistä sydämen vajaatoiminnan kehittymistä, ja myöhemminkin statiinihoito saattaa hillitä komplikaatioita (21,22). Prevention mahdollisuudet kuitenkin kapenevat edenneessä vajaatoiminnassa samaan tapaan kuin Alzheimerin taudissa ja loppuvaiheen munuaisinsuffiensienssissa.

Elämänlaatu

Pelot statiinihoitoon liittyvistä monenlaisista haitoista kuten lihasoireista, erektiohäiriöistä, muistihäiriöistä ja univaikeuksista epäilemättä huonontavat elämänlaatua. Lukuun ottamatta

TAULUKKO 2.

Statiinikielteisyys taustatekijöitä.

Rationaalisia	Kommentti
Hoidon vaikuttavuus ja kustannus- vaikuttavuus eivät ole riittäviä laajamittaiseen käyttöön.	Suhteellinen kysymys
Haitat ylittävät hyödyt terveillä henkilöillä.	Käytettävissä oleva tutkimustieto ei tue väitettä. Haittojen yhteydessä negatiivisen lumevaikutuksen (nosebo) osuutta ei usein ole huomioitu.
Ei-rationaalisia¹	
Kolesterolin merkitystä valtimotaudeissa ei ole todistettu eikä sen pienentämisestä ole hyötyä.	Väite ei vastaa olemassa olevaa todistusaineistoa kolesterolin osuudesta valtimotautien kehittymisessä.
Statiinihoito hyödyttää vain pientä potilasjoukkoa.	Väite ei vastaa olemassa olevaa todistusaineistoa statiinihoidon hyödyistä erilaisissa potilasryhmissä.
Terveitä ei pidä hoitaa, statiinihoito lisää vain medikalisaatiota.	Terveyspoliittinen kysymys

¹ Epäilyt statiinitutkimusten manipuloinnista tai väärennöksistä liittyvät enemmän ns. salaliitoteorioiden alaan ja voidaan jättää omaan arvoonsa.

35 Rader DJ, Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384:618–625.

36 Landray MJ, Reveal Collaborative Group; L. Bowman ym. Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid-modification (REVEAL)-A large-scale, randomized, placebo-controlled trial of the clinical effects of anacetrapib among people with established vascular disease: Trial design, recruitment, and baseline characteristics. *Am Heart J* 2017;187:182–190.

37 Strandberg T, Nieminen T. Monipilleri vai monopilleri. *Suom Lääkäri* 2016;71:1596–97.

myopia- ja diabetesriskiin liittyviä todennettuja haittoja, useimpia haittaepäilyjä ei ole voitu vahvistaa satunnaistetuissa tutkimuksissa (5). Tällöin kyse on jostain muusta, kuten negatiivisesta lumevaikutuksesta, eikä oikea hoito ole statiinin käytön lopettaminen.

Muutamissa satunnaistetuissa tutkimuksissa, joissa elämänlaatua on tutkittu asianmukaisilla mittareilla, eroja lume- ja statiinihoidon välillä ei ole todettu (5). Koska statiinihoidolla kuitenkin voidaan osoitettavasti vähentää valtimosairauksien – mukaan lukien aivoverenkiertohäiriöt – ilmaantumista, hyödyt myös elämänlaadun kannalta voivat olla suuret.

Statiinivastustuksen syitä ja seurauksia

Statiinihoito on varsinkin 2000-luvun alkupuolelta lähtien kohdannut välillä ankaraakin kritiikkiä (23). Tämä on paradoksaalista ottaen huomioon lisääntyvät näytöt statiinien hyödyistä ja toisaalta hoidon huomattavan halpenemisen. Rokotusvastaisuuden tapaan taustasyyt

Australiassa tv:n statiiniohjelman on arvioitu aiheuttavan jopa 3 000 ”turhaa” valtimotautitapahtumaa.

ovat moninaisia yleisestä medikalisaatiokriittistä ja ideologisesta kolesteroliteorian vastustuksesta rationaalisempaan haittavaikutusten korostamiseen (taulukko 2).

Statiinivastaisuus on viime vuosina saanut ajoittain hyvinkin laajaa julkisuutta, ja tämä on johtanut myös Suomessa potilaiden statiinipelkoon ja hoitojen keskeyttämisiin. Seurauksia on tutkittu jonkin verran (5). Tanskalaisessa analyysissä statiinikielteisten uutisten todettiin lisäävän hoidon keskeyttämisen todennäköisyyttä 10 %. Australiassa televisiossa esitetyn harhaanjohtavan statiiniohjelman on arvioitu aiheuttavan 1 500–3 000 ”turhaa” valtimotautitapahtumaa, kun potilaat kieltäytyvät lääkkeitä tai lopettavat hoitojaan. Brittiläisen uutisoinnin on arveltu aiheuttavan 2 000–6 000 ylimääräistä valtimotautitapahtumaa tulevan vuosikymmenen aikana.

Statiinikielteisyydellä on myös muita potentiaalisia seurauksia. Epäily ”statiini-intoleranssi” voi johtaa tehottomien annosten käyttöön tai

siirtää hoitoa nykyisellään halvoista statiineista uusiin kalliimpiin lääkkeisiin (5).

Uusimmat suositukset – USA ja Eurooppa

Statiinikeskustelua on kiihdyttänyt vuonna 2013 julkaistu amerikkalainen lipidisuositus ja sen tulkinnot. Suosituksessa luovuttiin kolesterolin tavoitearvoista ja hoidon kohteeksi otettiin potilaan valtimotautien kokonaisriski. Jos riski on suuri, hoitona on suurempi statiiniannos, pienemmän riskin potilaalla taas keskisuuri annos. Kun riskirajaa tutkimustiedon valossa laskettiin, statiininkäyttäjien määrä lisääntyi olennaisesti. Väittely tämän politiikan järkevyydestä jatkuu edelleen kiivaana (24). Riskirajan laskemisen mielekkyyttä tukee statiinihoidon osoitettu turvallisuus sekä halpuus; hoito on myös kustannusvaikuttavaa (25).

Uusimmissa eurooppalaisissa suosituksissa korostetaan kokonaisriskiä hoidon tarpeen arvioissa, mutta hoitoa säädetään kuitenkin LDL-kolesterolin tavoitearvojen perusteella (26). Tämä käytäntö voi tarjota amerikkalaista käytäntöä enemmän tilaa uusille lääkkeille, joilla tavoitteet saavutetaan paremmin ja helpommin, joskin kalliimmin.

Uudet lääkkeet

Tässä katsauksessa ”uusiin” lääkkeisiin ei enää lasketa etsetimibia, jonka yhdistämisen statiiniin on osoitettu tuovan jonkin verran kliinistä lisähyötyä pelkkään statiinihoitoon verrattuna (27). Myöskään kolesevelaamia, geeniterapialääke alipogeenitiparveveekia, lomitapidia ja mipomerseeniä ei tässä käsitellä (28).

PCSK9:n estäjät

2000-luvun alussa tutkittiin henkilöitä, joilla on harvinaisen loss-of-function-mutaatio PCSK9-proteiinia koodaavassa geenissä. Proteiini säätelee solunpinnan LDL-reseptorien määrää sitoutumalla reseptoreihin ja edistämällä niiden hajoamista solussa. Mutaatio geenissä johtaa LDL-reseptorien määrän kasvuun ja näin syntymästä saakka normaalia pienempään LDL-kolesterolipitoisuuteen sekä voimakkaasti vähentyneeseen valtimotautien riskiin.

Mutaation löydyttyä alettiin kehittää biologisia lääkkeitä, monoklonalisia vasta-aineita (mAbs), jotka estävät PCSK9-proteiiniin toimintaa sitoutumalla siihen ja matkien näin mutaa-

SIDONNAISUUDET

Timo Strandberg: Koulutus-, konsultaatio- ja tutkimusyhteistyö kolesterolilääkkeitä valmistavien yritysten kanssa (Amgen, Astra-Zeneca, MSD, Orion, Pfizer, Sanofi ym.), tekijänpalkkiot (Duodecim, WSOY), osakkeet (Orion).
Dyslipidemian Käypä hoito -suositustyöryhmän puheenjohtaja, Sydänliiton Sydänmerkki-ryhmän jäsen.

tion vaikutuksia (29). Lääkkeitä on kehitetty ainakin kolme, evolokumabi, alirokumabi ja bokositsumabi.

Kliinisissä kokeissa osoitettiin nopeasti, että PCSK9:n estäjillä voidaan vähentää LDL-kolesterolipitoisuutta voimakkaasti – 60 % – myös ainoana hoitona ilman statiinia (30).

Statiineilla on tehokkaita haastajia, kuten PCSK9:n estäjät, mutta ne ovat vielä kalliita.

GLAGOV-tutkimuksessa todennettiin sepelvaltimonsisäisellä kaikukuvauksella, että statiinilla hoidettujen sepelvaltimotautipotilaiden ateroskleroosin tilavuutta voidaan evolokumabilla pienentää 76 viikossa (31).

PCSK9:n estäjistä käynnistettiin kolme suurta päätetapahtumatutkimusta, joissa on mukana sepelvaltimotautipotilaita ja joissa verrataan PCSK9:n estäjän ja statiinin yhdistelmää tehokkaaseen statiinihoitoon (yleensä atorvastatiini 80 mg). FOURIER-tutkimuksessa (n = 27 500) (4) lääkkeenä on evolokumabi, Odyssey outcomes -tutkimuksessa (n = 18 000) alirokumabi (32). SPIRE-tutkimus, jossa lääkkeenä oli bokositsumabi, keskeytettiin loppuvuodesta 2016 lääkkeen LDL-kolesterolipitoisuutta pienentävän tehon heikkenemisen takia (33).

FOURIER-tutkimuksessa evolokumabilla on saatu positiivinen vaikutus keskeisiin kardiovaskulaarisiin päätetapahtumiin (4). Myös se on tärkeä tulos, ettei erittäin tehokkaalla LDL-kolesterolipitoisuuden pienentämisellä ole ollut haitallisia vaikutuksia ainakaan muutaman vuoden hoitoaikoina. Kolesterolitutkimuksen kannalta nämä tulokset ovat lähes 4S-tutkimukseen verrattava loikkaus eteenpäin.

PCSK9-synteesin estäjät

Jo edellä kuvattujen PCSK9:n estäjien annostelurytmi – vain 1–2 kertaa kuukaudessa – voi edistää hoitoon sitoutumista. Vielä yksinkertaisempaa hoitoa on PCSK9-synteesin estäminen RNA-interferenssiin (RNAi) perustuvalla tekniikalla. Näin toimivasta inkliisiraanista

(ALN-PCSsc) on julkaistu faasin I tuloksia (34). Lääke pienentää LDL-kolesterolitasoa 50–60 %, ja teho näyttää säilyvän ainakin puoli vuotta. Eriytyisiä haittavaikutuksia ei tässä vaiheessa kuvattu.

CETP:n estäjät

Pieni HDL-kolesterolitaso on epidemiologisesti merkittävä valtimotautien ennustetekijä (35). Siksi on etsitty keinoja HDL-kolesterolipitoisuuden kasvattamiseksi. Parhaiten tässä onnistutaan kolesteroliesteriä siirtävän proteiinin (CETP) estäjillä, joilla HDL-kolesterolipitoisuus kasvaa jopa yli 100 % (35). 2000-luvulla käynnistettiin päätetapahtumatutkimuksia, jotka ovat kuitenkin toinen toisensa perään olleet pettymyksiä, joko preventiovaikutuksen puuttumisen tai haittavaikutusten takia. REVEAL-tutkimus (n > 30 000) anasetrapibilla (36) on kuitenkin jatkunut, ja tuloksia odotetaan loppukesällä 2017. HDL-kolesterolipitoisuuden kasvattamisen lisäksi anasetrapibi vähentää LDL-kolesterolia yli 25–40 %, mikä saattaa olla ratkaisevaa kliinisen tehon kannalta.

Kliininen käytäntö lähivuosina

Valtimotautien ehkäisyssä LDL-kolesteroli on keskeinen hoidon kohde ja statiinit hoidon kivijalka, jonka hyötyjä on vähätelty ja haittoja liioiteltu. Tärkeintä olisikin saada tämä halpa, tehokas ja turvallinen hoito – joko yksin tai monipillerin (37) muodossa – kaikille niille, jotka siitä hyötyvät. Statiinihoito pitää aloittaa ajoissa eikä odottaa komplikaatioiden kehittymistä. Dementiaa ja pitkälle edennyt sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa statiinihoito ei enää korjaa.

Statiinien uudet ja tehokkaat haastajat ovat jo tulleet. Ne näyttävät lunastavan odotukset tehon ja turvallisuuden osalta ja löytänevät lähivuosina paikkansa erityisesti vaikeahoitoisen hyperkolesterolemian, kuten esimerkiksi perheellisen hyperkolesterolemian, hoidossa. Näillä näkymin hinta on keskeinen uusien lääkkeiden laajempaa käyttöä estävä tekijä.

Kaiken kaikkiaan pohdinnat ovat vastaavanlaisia kuin statiinien tullessa markkinoille 30 vuotta sitten (2). ●

English summary | www.laakarilehti.fi | in english
Thirty years of statin therapy and its new rivals

TIMO E STRANDBERG
M.D., Ph.D., Professor
University of Helsinki and
Helsinki University Hospital
Center for Life Course health
Research, University of Oulu

Thirty years of statin therapy and its new rivals

Thirty years in clinical use have established statin therapy as an effective and safe way to reduce LDL cholesterol and prevent cardiovascular diseases, especially coronary heart disease, among healthy persons at risk and in various patient groups. Despite solid evidence, there have been occasional doubts about the efficacy and safety of statin therapy. The aim of the present review is to present current evidence of both benefits and harms. The adverse effects of statin therapy are well-known. Although generally safe, statins may cause myopathy and new-onset diabetes mellitus, but the balance of benefits and harms is clearly positive. However, wide use of statins increases the possibility that users may also develop various symptoms and conditions, which are misattributed to statin therapy (negative placebo, “nocebo” effect), but not actually caused by it. False “statin intolerance” may lead to unnecessary under-use even among patients with cardiovascular disease. Of the newer drugs for dyslipidaemia, PCSK9 inhibitors effectively reduce LDL cholesterol and prevent cardiovascular diseases. Because of high cost, their use will initially be restricted to selected patients at very high risk of cardiovascular diseases.