

■ **Toimittaneet:** Timo Klaukka, Arja Helin-Salmivaara, Risto Huupponen, Juhana E. Idänpään-Heikkilä

# Uusien astmapotilaiden lääkehoito vaihtelee alueittain suuresti

ARJA HELIN-SALMIVAARA ■ RISTO MÄKINEN ■ TARI HAAHTELA

**Keskivaikean ja vaikean astman hoitoon suositeltujen, pitkävaikutteista  $\beta_2$ -agonistia ja steroidia sisältävien yhdistelmävalmisteiden käyttö on lisääntynyt, vaikka astma on väestössä lieventynyt. Yhdistelmävalmisteiden käytön alueittaiset erot ovat suuret. Myös inhaloitavien astmalääkkeiden potilaskohtaiset kustannukset vaihtelevat sairaanhoitopiireittäin merkittävästi. Eroja eivät selitä sairauden vaikeusasteen vaihtelut, vaan ne johtuvat erilaisista hoitokäytännöistä.**

**A**stman ensisijainen lääkehoito on inhaloitava steroidi, jonka annostusta säädetään vasteen mukaan (1). Kaikille potilaille määrätään oireiden varalle nopeavaikutteista  $\beta_2$ -agonistia. Suomalaiset ja monet kansainväliset hoitosuosituksot noudattavat step up - step down -periaatetta: anti-inflammatorinen lääkitys säädetään suhteellisen suuriannoksisen alkuvaiheen jälkeen pienimmäksi mahdolliseksi, jolla sairaus pysyy hallinnassa (1). Säättäminen perustuu ohjattuun omahoitoon, joka parantaa hoitotasapainoa, erityisesti jos potilaalle on annettu kirjallinen hoito-ohje (2).

Lievässä astmassa riittävät yleensä inhaloitava steroidi ja tarvittaessa käytettävä avaava lääke. Keskivaikeassa ja vaikeassa astmassa hoitoon suositetaan liitettäväksi pitkävaikutteinen  $\beta_2$ -agonisti, leukotrieenisalpaaja tai teofylliini, mikäli steroidin kohtuullisella annostuksella ei saada riittävää hoitovastetta (1).

Kelasta saadun tiedon mukaan vuonna 2000 käytti erityiskorvattuja astmalääkkeitä 151 000 potilasta. Luku on pienempi kuin erityiskorvaukseen oikeutettujen määrä, koska heistä kaikki eivät vuoden aikana ole käyttäneet korvausten piiriin kuuluvia lääkkeitä. Käyttäjien määrä on suurentunut parilla prosentilla vuosittain, ja se oli 167 000 vuonna 2004.

Uusien erityiskorvausoikeuksien määrä on viime vuosina ollut laskusuunnassa kaikissa ikäryhmissä, mutta vuonna 2004 työikäisillä ja ikääntyneillä luku oli hieman suurempi kuin vuonna 2003. Vuonna 2004 uusia oikeuksia myönnettiin yli 13 000 astmapotilaille.

Astmalääkkeiden kokonaiskulutus on vuosien 2000–2003 aikana pysynyt

vakaana (noin 50 DDD / 1 000 asukasta / vrk), mutta lääkeaineiden ja niiden yhdistelmien osuudet kulutuksesta ovat muuttuneet suuresti (www.nam.fi). Pelkkää inhaloitavaa steroidia tai nopeavaikutteista  $\beta_2$ -agonistia sisältävien valmisteiden käyttö on vähentynyt, ja pitkävaikutteista  $\beta_2$ -agonistia ja steroidia sisältävien yhdistelmävalmisteiden on vastaavasti lisääntynyt. Vuonna 2003 näiden yhdistelmävalmisteiden kulutuksen määrä oli jo 68 % inhaloitavien steroidien kulutuksesta, kun vuonna 2000 se oli vain 12 %. Tukkuymyntiin perustuvista kustannuksista em. yhdistelmävalmisteiden osuus kaikista astmalääkkeistä oli vuonna 2000 noin 13 % ja vuonna 2003 jo 39 %.

## AINEISTO JA MENETELMÄT

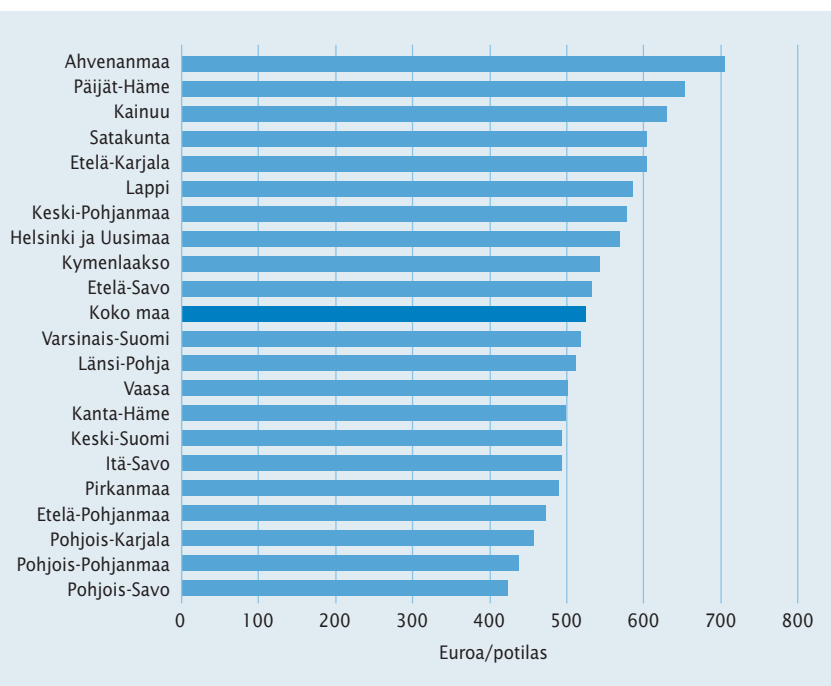
Tiedot astmalääkkeiden alueittaisesta käytöstä koottiin Kelan reseptirekisteristä. Tarkasteluun otettiin yli 15-vuotiaat astmapotilaat, jotka olivat saaneet erityiskorvausoikeutensa vuoden 2003 aikana (n = 8 466). Heidän sairautensa voidaan siis katsoa tuoreeksi. Tutkimme näiden potilaiden hankkimia, Kelan korvaamia inhaloitavien steroidien (ATC-luokka R03BA) sekä steroidia (flutikasoni ja budesonidi) ja pitkävaikutteista  $\beta_2$ -agonistia (salmeteroli ja formoteroli) sisältävien yhdistelmävalmisteiden (R03AK06 ja R03AK07) reseptejä vuonna 2003. Yksi resepti tarkoittaa yhtä lääkkeen ostokertaa.

## YHDISTELMIEN KÄYTÖSSÄ HUOMATTAVAA ALUEITTAISTA VAIHTELUA

Sekä yhdistelmävalmisteiden että inhaloitavien steroidien käyttö ja erityisesti

**Taulukko 1. Inhaloitavien kortikosteroidien ja yhdistelmävalmisteiden (kortikosteroidi + pitkävaikutteinen  $\beta_2$ -agonisti) reseptit v. 2003 yli 15-vuotiailla potilailla, jotka saivat samana vuonna astmaan erityiskorvausoikeuden.** Lähde: Kela.

Sairaanhoitopiiri	Uusia erityiskorvausoikeuksia yli 15-v. potilailla	Yhdistelmävalmisteet	Kortikosteroidit	Yhdistelmävalmisteet/kortikosteroidit, %
Pohjois-Savo	534	598	1 474	40,6
Pohjois-Karjala	456	697	1 077	64,7
Länsi-Pohja	134	213	316	67,4
Itä-Savo	129	223	321	69,5
Lappi	291	619	874	70,8
Etelä-Pohjanmaa	325	624	850	73,4
Varsinais-Suomi	581	1 266	1 430	88,5
Keski-Suomi	539	1 114	1 228	90,7
Ahvenanmaa	40	71	78	91,0
Pohj.-Pohjanmaa	784	1 523	1 658	91,9
Kanta-Häme	259	585	623	93,9
H:ki ja Uusimaa	1 799	4 072	4 102	99,3
Vaasa	251	551	531	103,8
Pirkanmaa	575	1 195	1 017	117,5
Kymenlaakso	308	767	620	123,7
Keski-Pohjanmaa	144	457	241	189,6
Kainuu	245	786	407	193,1
Etelä-Savo	209	601	305	197,0
Etelä-Karjala	209	609	280	217,5
Satakunta	308	975	403	241,9
Päijät-Häme	333	1 328	348	381,6
Koko maa	8 466	18 882	18 196	103,8



**Kuvio 1. Inhaloitavien astmalääkkeiden kustannukset vuonna 2003 yli 15-vuotiailla potilailla, jotka saivat samana vuonna astmaan erityiskorvausoikeuden.**

niiden välinen suhde vaihtelivat alueittain suuresti (taulukko 1). Yhdistelmiä koskevia reseptejä oli määrätty koko maassa hieman enemmän kuin pelkkää steroidia sisältäviä lääkkeitä. Ero alueittain oli ääripäiden välillä kuitenkin lähes kymmenkertainen.

Yhdistelmien reseptien määrän osuus steroidien vastaavasta luvusta oli pienin eli 40 % Pohjois-Savossa. Toisessa ääripäässä oli Päijät-Häme, jossa yhdistelmävalmisteita määrättiin lähes nelinkertaisesti maan keskiarvoon ja kymmenkertaisesti Pohjois-Savoon verrattuna. Muita yhdistelmien suhteellisen runsaan käytön alueita olivat Satakunta ja Etelä-Karjala.

#### MYÖS POTILASKOHTAISET KUSTANNUKSET VAIHTELEVAT PALJON

Inhaloitavien astmalääkkeiden potilas-kohtaiset kustannukset olivat koko maassa keskimäärin noin 520 euroa vuonna 2003 (kuvio 1). Summa oli pienin Pohjois-Savossa (424 euroa/potilas), ja hieman tätä suurempi Pohjois-Pohjanmaalla ja Pohjois-Karjalassa. Kustannukset ylittivät maan keskiarvon seitsemässä sairaanhoitopiirissä niistä yhdeksästä, joissa käytettiin eniten yhdistelmävalmisteita suhteessa steroideihin. Kalleinta hoito oli Ahvenanmaalla, mikä saattaa johtua pienen potilasmäärään liittyvästä satunnaisuudesta. Seuraavina tulivat Päijät-Häme, Kainuu ja Satakunta.

#### PÄÄTELMÄ

Keskivaikean ja vaikean astman hoitoon tarkoitettuja steroidin ja pitkävaikutteisen  $\beta_2$ -agonistin kiinteitä yhdistelmävalmisteita käytettiin vuonna 2003 tuoreenkin astman hoidossa jo yleisemmin kuin pelkkää inhaloitavaa steroidia. Vaihtelu sairaanhoitopiirien välillä oli tässä lähes kymmenkertainen.

Astman vaikeusasteen pahenemisesta tai sen alueittaisesta vaihtelusta tuskin on kyse: vuosina 1998, 2001 ja 2004 tehtyjen Astmabarometriin mukaan noin puolet potilaista sairastaa lievää astmaa, neljäsosa keskivaikeaa ja noin neljännes vaikeaa astmaa, eikä jakauma ole seuranta-aikana merkittävästi muuttunut (3). Astman vaikeus ei myöskään ole olennaisesti vaihdellut maan eri osissa (4).

Yhdistelmävalmisteiden lisääntyneen käytön muita perusteita voivat olla astmaa sairastavien huonontunut hoitotasapaino tai uusien lääkkeiden innokas käyttöönotto. Astman hoitotasapaino on viime vuosikymmenen puolivälin jälkeen kuitenkin merkittävästi parantunut monien mittareiden, kuten sairaalahoidon tarpeen tai työkyvyyttömyyden perusteella arvioituna (5). Valtakunnallinen Astmaohjelma ja Käypä hoito -suositukset ovat luoneet edellytyksiä astman varhaiseen diagnostiikkaan, jolloin sairaus on voitu todeta aikaisempaa lievempänä ja siten tehokkaammin hoidettavana (1,6,7).

Yhdistelmävalmisteiden käytön suuren vaihtelun taustalla näyttää olevan hoitokäytäntöjen alueittainen vaihtelu. Yhdistelmävalmisteiden lääketieteelliset käyttöaiheet eivät ole vakiintuneet ja niistä tiedotetaan voimakkaasti.

Yhdistelmävalmisteiden määräämistä perustellaan niiden käytön helppoudella ja sen myötä paranevalla hoitotulositoutumisella. Usean erilaisen inhalaattorin käyttö voikin olla hankalaa, joskin Astmabarometrin mukaan laitteiden käytön hankaluus oli vain harvoin potilaiden huolena (3). Lääkeannostelun helppouden lisäksi lääkkeen oikeaa käyttöä lisää hoidon ohjaus, jonka avulla potilas oivaltaa hoidon tarkoituksen ja sitoutuu sen toteutukseen.

Astman hoidon lähtökohtana on lääkityksen säätäminen objektiivisen vasteen ja subjektiivisen voinnin mukaan. Oireettomassa tai vähäoireisessa tilanteessa on yhdistelmävalmisteella hankala toteuttaa step down -vaihetta, jos avaavan lääkkeen tarve vähenee tai poistuu. Pitkävaikutteisten  $\beta_2$ -agonistien säännöllinen käyttö aiheuttaa myös  $\beta_2$ -reseptorivasteen toleranssia, jolloin avaavan lääkkeen teho huononee (8,9,10,11).

Yhdistelmävalmisteiden  $\beta_2$ -agonistikomponentti parantaa keuhkojen toimintaa, mutta astman perusongelmaan eli tulehdukseen se ei vaikuta (10). Sen sijaan pitemmälle edenneessä, kroonistuneessa astmassa on enemmän tai vähemmän jatkuvan tulehduksen seurauksena kehittynyt hengitysteiden rakenteellisia muutoksia, ja potilas tarvitsee joka tapauksessa melko usein avaavaa  $\beta_2$ -agonistia. Silloin yhdistelmä on hyödyllinen ja vähentää selkeästi pahenemisvaiheita (12,13).

Näyttää siltä, että nopeavaikutteisen  $\beta_2$ -agonistin tarve on lähes aina merkki limakalvotulehduksen voimistumisesta,

jolloin tulehduslääkitystä pitäisi lisätä heti, eikä päivien tai viikkojen kuluuttua.  $\beta_2$ -agonistin käytön yhteydessä pitäisi ehkä ottaa ylimääräinen annos steroidia joko yhdestä tai kahdesta erilisestä inhalaattorista (12).

Yhdistelmähoito on merkittävästi kalliimpaa kuin pelkällä steroidilla annettu hoito, etenkin jos kustannusta verrataan halvimpaan steroidiin. Tämä hintaero selittää hyvin potilaskohtaisten inhalaatiolääkkeiden kustannusten alueittaisia eroja.

Lääkekorvaustilastojen perusteella ei voida arvioida astman hoidon tulosten ja potilaiden elämänlaadun mahdollisia alueellisia eroja. Hoitosuositus linjaa lievän ja tasapainossa olevan astman hoidoksi inhaloitavan steroidin, jonka lisäksi käytetään tarvittaessa avaavaa lääkettä. Pitkävaikutteinen avaava lääke liitetään hoitoon vasta, jos ensi linjan lääkkeillä ei saada hyvää hoitotulosta. Tässä tilanteessa tulee erityisesti arvioida astmatulehduksen hoidon riittävyttä.

Tulehdushoidon tehostamiseen on useita mahdollisuuksia. Ensinnäkin pitää tarkistaa potilaan todella käyttämät steroidiannokset. Osa potilaista vähentelee oireitaan ja voi tinkiä lääkkeen ottamisesta myös esimerkiksi haittojen pelon vuoksi. Toiseksi voidaan suurentaa potilaan käyttämän steroidin annostusta. Kolmantena keinona on liittää hoitoon leukotrieenisalpaaja tai teofylliini.

Hoitosuositusten avulla pyritään ohjaamaan hoitokäytäntöjä järkevään suuntaan ja vähentämään niiden alueittaisia eroja. ”Sisäpalveluohjesääntöjä” niistä ei kuitenkaan saa tulla. Jokainen potilas on yksilö, ja hoitava lääkäri harmitsee yhdessä potilaan kanssa kulloinkin sopivimman hoidon. Siltä on todettava, että ainakin tuoreen ja lievän astman osalta lääketiedotus näyttää ajan-ajan hoitosuositusten ylitse.

## KIRJALLISUUTTA

- 1 Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry ja Lastenlääkäriyhdistys. Astma. www.kaypahoito.fi.
- 2 Gibson PG, Powell H, Coughlan J ym. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- 3 Klaukka T, Hirvonen, A, Karhula K, Peura S. Hyviä ja huonoja uutisia astmasta. Astmabarometrin 2004 keskeiset tulokset. Suom Lääkäril 2004;59:4002-4.
- 4 Klaukka T. Valtakunnallisen astmaohjelman alkuvuodet. Suom Lääkäril 1999;54:1095-101.
- 5 Haahtela T, Klaukka T, Koskela K ym. Asthma Programme in Finland: a community problem needs community solutions. Thorax 2001;56:806-14.
- 6 Astmaohjelma 1994-2004. Sosiaali- ja terveysministeriön työryhmän kokonaisuohjelma. Suom Lääkäril 1994;49:2889-921.

- 7 Erhola M, Mäkinen R, Koskela K ym. Asthma Programme in Finland: an evaluation survey in primary health care. Int J Tub Lung Dis 2003;7:592-8.
- 8 Kalra S, Swystun VA, Bhagat R, Cockcroft DW. Inhaled corticosteroids do not prevent the development of tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol. Chest 1996;109:953-6.
- 9 van der Woude HJ, Winter TH, Aalbers R. Decreased bronchodilating effect of salbutamol in relieving methacholine induced moderate to severe bronchoconstriction during high dose treatment with long acting beta2 agonists. Thorax 2001;56:529-35.
- 10 Lee DK, Jackson CM, Currie GP, Cockburn WJ, Lipworth BJ. Comparison of combination vs inhaled corticosteroids alone in moderate persistent asthma. Br J Clin Pharmacol 2003;56:494-500.
- 11 Lee DK, Jackson CM, Bates CE, Lipworth BJ. Cross tolerance to salbutamol occurs independently of beta-2 adrenoceptor genotype-16 in asthmatic patients receiving regular formoterol or salmeterol. Thorax 2004; 59:662-7.
- 12 O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP ym. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine. 2005;171:129-36.
- 13 Bateman ED, Boushey HA, Bouquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pedersen SE. GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine 2004;170:836-44.

## Kirjoittajat

ARJA HELIN -SALMIVAARA  
kehittämispäällikkö  
Lääkehoidon kehittämiskeskus  
ROHTO  
arja.helin-salmivaara@rohto.fi

RISTO MÄKINEN  
ylilääkäri  
Lääkehoidon kehittämiskeskus  
ROHTO  
risto.makinen@rohto.fi

TARI HAAHTELA  
professori, ylilääkäri  
Hyks, Iho- ja allergiasairaala  
tari.haahtela@hus.fi