

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

Koksibien käyttö jatko kasvuun vuoden 2004 lopulla

TIMO KLAUKKA ■ JUHANA E. IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ ■ ARJA HELIN-SALMIVAARA
RISTO HUUPPONEN

Kun rofekoksibi poistui maailmanlaajuisesti myynnistä viime syyskuun lopussa, muiden koksibien sekä myös ibuprofeenin ja meloksikaamin käyttö kasvoi Suomessa. Kipulääkkeiden valinnat ovat meillä muutoinkin vaihdelleet poikkeuksellisen nopeasti verrattuna muihin lääkeryhmiin sekä kehitykseen naapurimaissa, etenkin Tanskassa. Voimakkaimmin markkinoidut valmisteet ovat vallanneet jalsijaa aikaisemmin käyttöön tulleilta, edelleen käyttökelpoisilta valmisteilta.

Vuonna 2004 sai reseptillä määrättyistä tulehduskipulääkkeistä (ATC-luokka M01A) korvausta sairausvakuutuksesta 879 000 henkilöä. Määrä on pysynyt viime vuosina tässä suuruusluokassa. Tulehduskipulääkkeet ovat vuotuiselta käyttäjämäärältään Suomessa toiseksi suurin lääkeryhmä bakteeritulehdusten hoitoon käytettyjen mikrobilääkkeiden jälkeen. Tulehduskipulääkkeitä vähintään joka toinen päivä keskimääräisen vuorokausiannoksen verran käyttäviä arvioidaan Suomessa olevan yli 80 000 henkilöä (1). Tulehduskipulääkkeiden järkevään ja turvalliseen käyttöön onkin syytä kiinnittää huomiota.

Eri lääkeaineiden suosio on Suomessa vaihdellut viime vuosina suuresti. Selvästi eniten on määrätty ibuprofeenia, joskin raketin tavoin käyttöään lisännyt nimesulidi ohitti sen kuluvaan vuosikymmenen alussa tilapäisesti (kuvio 1). Tämä johtui osaksi siitä, että ibuprofeenia sisältävän Buranan 600 ja 800 milligramman pienimmät pakkaukset olivat välillä korvattavuuden ulkopuolella noin 50 % aikaisempaa korkeammilla hinnoilla. Tämä näkyy ibuprofeenista korvausta saaneiden nopeana vähenemisenä Kelan rekisterissä. Orion kuitenkin palautti kyseiset valmisteet asteittain korvattavien lääkkeiden joukkoon, jolloin hinnatkin palautuivat hintalautakunnan niille aikanaan hyväksymälle tasolle.

Nimesulidi poistettiin myynnistä maksahaittojen selvittämistä varten helmikuussa 2002. Tämän jälkeen erityisesti rofe- ja selekoksibin sekä meloksikaamin käyttö lisääntyi. Nimesulidi ei ole ollut myynnissä muissa Pohjoismaissa, mutta on edelleen laajassa käytössä monissa Euroopan maissa.

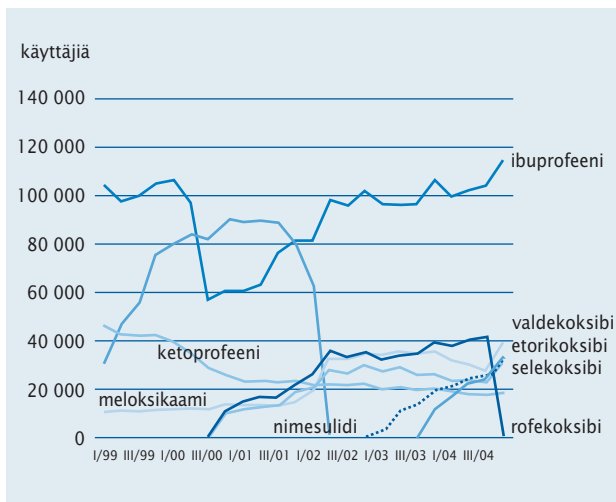
Valmistaja Merck (Suomessa MSD) veti rofekoksibin (Vioxx) maailman-

laajuisesti pois myynnistä viime syyskuussa, kun sen havaittiin meneillään olleessa pitkäaikaistutkimuksessa lihasnen tromboembolisten haittojen esiintymistä lumeeseen verrattuna. Tämän vuoksi rofekoksibin käyttäjämäärä luonnollisesti putosi meilläkin nolnaan vuoden 2004 viimeisellä neljänneksellä (kuvio 1). Jo tuolloin esitetty epäily siitä, että rofekoksibin sydänhaitat olisivat yhteisiä koko koksibien lääkeryhmälle, ei meillä kuitenkaan heijastunut selekoksibin, etorikoksibin eikä valdekoksibin käyttöön, vaan tämä kääntyi entistä nopeampaan kasvuun. Lisäksi mm. ibuprofeenin ja meloksikaamin käyttö on lisääntynyt rofekoksibin poistumisen jälkeen.

Vuoden 2004 aikana oli koksibien käyttäjiä yhteensä noin 293 000, mikä oli saman verran kuin ibuprofeenilla. Rofekoksibista sai korvausta yli 92 000 henkilöä, ja vastaavat luvut olivat selekoksibilla 71 000, valdekoksibilla 83 000 ja etorikoksibilla 81 000.

SUOMI ON POIKENNUT MUISTA POHJOISMAISTA

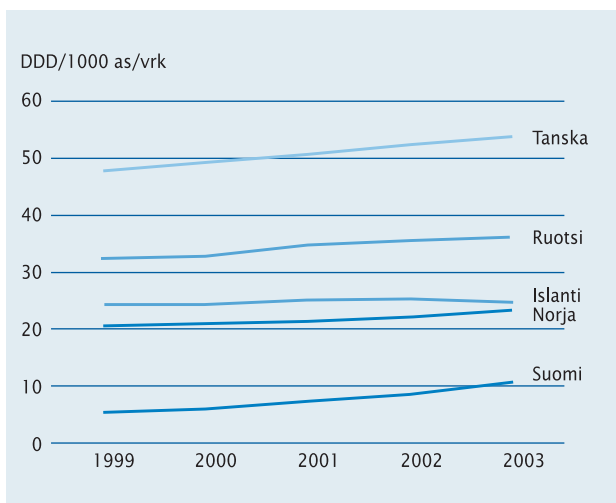
Tanskasta on saatavana omien lukujemme kanssa vertailukelpoisia tietoja reseptilääkkeitä avohoidossa käyttäneiden henkilöiden määrästä (www.medstat.dk). Vuoden 2004 lukuja ei Tanskasta vielä ole käytettävissä, mutta kipulääkkeiden valinnat ovat siellä poikenneet selvästi Suomen tilanteesta vuosina 1999–2003 (kuvio 2). Ibuprofeeni on Tanskassakin eniten määrätty tulehduskipulääke, ja sen käyttö on ollut tasaisessa kasvussa. Parasetamolin käyttö reseptivalmisteena on Tanskassa – kuten muissakin Pohjoismaissa – selvästi suurempaa kuin meillä. Suomessa Kelan tiedosto tosin kertoo reseptillä saatavan parasetamo-



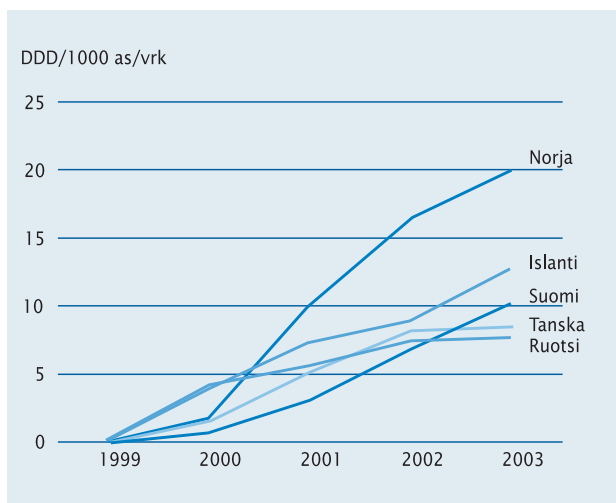
Kuvio 1. Tulehduskipulääkkeiden käyttäjämäärät Suomessa neljännesvuosittain vuosina 1999–2004.



Kuvio 2. Reseptillä saatavien kipulääkkeiden käyttäjäavohoidossa Tanskassa vuosina 1999–2003.



Kuvio 3. Parasetamolin kulutus (DDD/1 000 as/vrk) Pohjoismaissa vuosina 1999–2003.



Kuvio 4. Koksibien kulutus (DDD/1 000 as/vrk) Pohjoismaissa vuosina 2000–2003.

lin käytöstä vain osan, koska kaikki sitä sisältävät valmisteet eivät ole korvausten piirissä. Vuonna 2004 sai tästä aineesta meillä korvausta noin 40 000 henkilöä.

Parasetamolin kulutus on yleisintä Pohjoismaista juuri Tanskassa ja vähäisintä Suomessa (2) (kuvio 3). Tällöin luvuissa ovat mukana parasetamolia sisältävät itsehoitovalmisteet. Ahvenanmaa poikkeaa tässä muusta Suomesta, sillä parasetamolia käytetään siellä asukaslukuun suhteutettuna kaksi kertaa enemmän kuin muualla maassamme.

Koksibien kulutus on vuosina 2001–2003 lisääntynyt kaikissa Pohjoismaissa (kuvio 4). Sekä Tanskassa

että Ruotsissa se kuitenkin pysyi vuonna 2003 edellisvuoden tasolla, mutta jatkoi kasvuaan muissa maissa, erityisesti Norjassa. Rofekoksiibi on ollut eniten käytetty koksibi Suomessa ja Islannissa, kun muissa maissa kärkitilalla on ollut selekoksiibi. Ahvenanmaalla on määrätty koksibeja koko maan keskiarvoon verrattuna puolet vähemmän.

TARKASTELUA

Kipulääkkeen valinta on Suomessa vaihdellut muihin lääkeryhmiin verrattuna poikkeuksellisen nopeasti. Vielä 1990-luvun puolivälissä ketoprofeeni

oli yleisimmin määrätty tulehduskipulääke, mutta sitten ibuprofeeni alkoi syrjäyttää sitä. Vuoden 1998 alussa käyttöön tullut nimesulidi muutti tilanteen nopeasti, sillä jo vuoden päästä markkinoille tulosta sen käyttäjämäärä oli lähes sama kuin ibuprofeenilla. Tähän lienee vaikuttanut nimesulidin markkinoinnin korostama väite vähäisemmistä mahaan kohdistuvista haitta-vaikutuksista.

Sama argumentti, eli perinteisiä tulehduskipulääkkeitä vähemmät mahaan kohdistuvat haitat, siivitti koksibien käytön nopeaan kasvuun kaikkialla länsimaissa. Voimakkaan ja kilpailevan markkinoinnin onkin katsot-

tu johtaneen kalliiden koksibien liika- käyttöön, ja ainakin rofekoksibin kohdalla myös potilaiden lisääntyneisiin kardiovaskulaarisiin haittoihin (3). Pohjoismaista Norja on ottanut koksibeja käyttöön nopeimmin, mutta Ruotsissa ja Tanskassa kasvu taittui vuonna 2003. Uudet, osin yllättävät tutkimustiedot verenkiertoelinhaitoista johtivat rofekoksibin vetämiseen myynnistä syyskuun 2004 lopussa. Muista Pohjoismaista ei vielä ole julkaistu tietoja tämän heijastumisesta markkinoille jääneiden koksibien myyntiin, mutta meillä ilmeisesti siirryttiin rofekoksibista muihin koksibeihin. Pelko sydänhaittojen luokkavaikutuksesta ei siis näytä ainakaan hillinneen ryhmän valmisteiden käyttöä. Myös ibuprofeenin ja meloksikaamin käyttöluvut kohosivat selvästi.

Tanskan lääkäreiden kipulääkevalinnat näyttävät pitkäjänteisemmiltä ja siten perustellummilta kuin meillä. Parasetamoli on mahahaittojen suhteen selvästi turvallisin lääke, ja oikein annosteltuna sen haitat ovat muutenkin vähäiset. Sen käyttöä olisi Suomessa varaa lisätä. Ibuprofeenia käytetään suhteellisen paljon sekä Tanskassa että Suomessa, mille onkin perusteita. Meloksikaami on menestynyt Suomessa suhteellisen hyvin, kun Tanskassa sitä käyttää vuosittain vain muutama tuhat henkilöä.

Koksibien sydänhaitoista saatiin lisävalaistusta joulukuussa 2004, kun selekoksibin raportoitiin rofekoksibin tavoin lisäävän pitkäaikaiskäytössä tromboembolisia komplikaatioita luumehoittoon verrattuna. Samoihin aikoihin todettiin valdekoksin ja sen parenteraalisen aihiolääkkeen parekoksibin lyhytaikaisenkin käytön lisäävän sydän- ja verenkiertoelimistön haittoja sydänleikkauksen yhteydessä. New England Journal of Medicine julkaisi helmikuun puolivälissä nämä tutkimusraportit ns. pikajulkaisuuina verkkosivuillaan (4,5,6). Tuoreessa, tulehduskipulääkkeiden kardiovaskulaarisia haittoja normaalissa hoitotilanteessa selvittäneessä tutkimuksessa havaittiin rofekoksin lisäävän selekoksibiin verrattuna sydäninfarktin ja sydänkuoleman riskiä (3).

Kaikkien koksibien kardiovaskulaarisia haittoja on selvitelty viime viikkoina sekä Euroopassa että Yhdysvalloissa. Sydän- ja verenkiertohäiriöiden vaara näyttää tämänhetkisten tietojen mukaan olevan koksibiryhmän lääkkeiden luokkavaikutus, minkä vuoksi

Taulukko 1. Euroopan lääkelaitoksen (EMA) suositukset koksibien käytöstä.

Koksibeja ei saa määrätä potilaille, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai aivoverenkiertohäiriö.

Koksibeja määrättäessä tulee noudattaa varovaisuutta erityisesti, jos potilaalla on sydänsairauksien riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine, kohonnut veren kolesteroli, diabetes, tupakointi tai ääreisverenkierron sairaus.

Etorikoksibia ei saa määrätä myöskään sellaisille kohonnutta verenpainetta sairastaville potilaille, joiden verenpaine ei ole hoitotasolla.

Koksibihoidossa tulee käyttää mahdollisimman pientä annosta ja lyhyintä mahdollista hoitoaikaa. Erityisesti nivelrikkopotilaiden hoidon tarpeellisuutta ja vastetta tulee arvioida säännöllisesti.

niiden käyttöä on rajattu tiukasti (ks. SLL 2005;60:923). Kliinisissä tutkimuksissa rofekoksibin ja selekoksibin tromboembolisia komplikaatioita lisäävä vaikutus on havaittu kuukausia kestäneen hoidon jälkeen, mutta hoidon alkuvaiheen haitat ovat saattaneet tapausten pienien lukumäärien takia jäädä havaitsematta. Haitat näyttävät olevan myös annosriippuvaisia. Tämä näkyy myös laatikkoon 1 tiivistetyissä, EMA:n antamissa koksibien käyttösuosituksissa.

Uusia tuoreita tutkimustuloksia koksibien haitoista tulee epäilemättä julki lähiaikoina, ja viranomaisten käynnistämä arviointi jatkuu ainakin huhtikuuhun 2005 asti.

KIRJALLISUUTTA

- Helin-Salmivaara A, Klaukka T, Huupponen R. Keitä ovat tulehduskipulääkkeiden suurkäyttäjät? Suom Lääkäril 2003;58:4713-4.
- Medicines consumption in the Nordic countries 1999-2003. Försäljning av läkemedel i de nordiska länderna 1999-2003. Albertslund, Nomesko 72:2004.
- Graham DJ, Campen D, Hui R ym. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. Lancet 2005;365:475-81.

- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H ym. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med 2005, Feb 15 (Epub ahead of print).
- Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA ym. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. N Engl J Med. 2005, Feb 15; (Epub ahead of print).
- Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT ym. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. N Engl J Med 2005, Feb 15; (Epub ahead of print).

Kirjoittajat

TIMO KLAUKKA
tutkimusprofessori,
terveystutkimuksen päällikkö
Kelan tutkimusosasto
timo.klaukka@kela.fi

JUHANA E. IDÄNPÄÄN-
HEIKKILÄ
professori, pääsihteer
CIOMS, Geneve

ARJA HELIN-SALMIVAARA
yleislääketieteen erikoislääkäri,
kehittämispäällikkö
Lääkehoidon kehittämiskeskus
ROHTO

RISTO HUUPPONEN
professori, ylilääkäri
Kuopion yliopisto ja Kuopion
yliopistollinen sairaala,
farmakologian ja toksikologian laitos

Nuoren miehen päänsärky

Miten sinä hoitaisit -palstalla Lääkärilehden numerossa 8/2005 julkaistu tapaus, Nuoren miehen päänsärky, jatkuu ennakkotiedosta poiketen vasta numerossa 11/2005, ilm. 18.3.

Tutustu tapaukseen Fimnetin keskustelutaululla osoitteessa www.fimnet.fi/mitensinahoitaisit/ tai lehden verkkosivuilla osoitteessa www.laakarilehti.fi > Miten sinä hoitaisit.

Keskustelutaululle oikeuttavat tunnukset saat nopeasti osoitteesta <http://www.fimnet.fi/palaute/index.html?tilaus> tai sähköpostiosoitteesta fennomed@fimnet.fi.

Ota kantaa interaktiivisesti!

Lääkemaailmassa tapahtuu ■ Toimittanut: Juhana E. Idänpään-Heikkilä

Uusia lääkkeitä EU-maihin

Euroopan harvinaislääkkeiden lautakunta Lontoossa on hyväksynyt inhaloitavan siklosporiinin (Chiron Corporation) keuhkosiirron jälkeisen hylkimisreaktion hoitoon. Tipifarnibi (Janssen-Cilag) on uusi lääke akuutin myeloosien leukemian hoitoon. Molemmat ovat nk. harvinaissairauksien lääkkeitä.

Euroopan lääkelautakunta (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) Lontoossa on hyväksynyt duloksetiinin (Duloxetine, Lilly) diabetekseen liittyvän perifeerisen neuropaattisen kivun hoitoon. Sama lääkeaine on jo käytössä virtsanpidätyskyvyn parantamiseen.

Paklitakseli (Paxene, Norton HealthCare) on hyväksytty sisplatiinin kanssayhdistelmähoitona edenneeseen munasarjasyöpään. Kapesitabiini (Xeloda, Roche) on hyväksytty lisähoitona koolonkarsinooman operaation jälkeiseen jatkohoitoon.

EMA/COMP/44905/2005,

CHMP/45462/2005, www.emea.eu.int

Vioxx, Celebra ja SSRI-lääkeongelmat ravistelevat viranomaisia

Britannian, Ranskan ja Yhdysvaltojen lääkeviranomaisia syytetään riippuvaisuudesta lääketieteeseen, kyvyttömyydestä julkistaa kielteisiä lääketutkimustuloksia ja nöyryydestä teollisuudelle päätöksissään. Kunkin maan kansanedustuslaitos on käynnistänyt tutkimukset lääkeviranomaisten toiminnasta liittyen mm. tulehduskipulääkkeiden rofekoksibin (Vioxx, MSD) ja selekoksibin (Celebra, Pfizer) sekä masennuslääkkeiden paroksetiinin (Seroxat, GSK) ja fluoksetiinin (Prozac, Lilly) ja kolesterolilääke serivastatiinin (Baycol, Bayer) haitoista syntyneisiin ongelmiin. Teollisuudelta kerättyjen myyntilupamaksujen epäillään sitovan liiaksi viranomaisten käsiä päätöksenteossa. Kritiikki on kohdistunut myös Euroopan lääkelaitokseen (EMA). Kärkevin arvostelu toteaa, että lääketieteellisen terveyden onkin asetettu potilaiden terveyden edelle.

SCRIP 2005; No 3028:2.

Lääkkeen korvattavuus uusintaharkintaan Tanskassa?

Kuluvan vuoden huhtikuussa Tanskassa tulee voimaan laki, jonka mukaan lääkkeille myönnetty korvauspäätökset joutuvat uudelleen tarkasteluun viiden vuoden välein tai nopeamminkin, jos tarve vaatii. Sama koskisi lääkkeitä, joille korvausta ei ole myönnetty. Uusintaharkittelussa katsottaisiin mm. miten kustannukset ovat kehittyneet, onko edullisempia vaihtoehtoja tarjolla ja mitä kokemuksia lääkehoito ja jatkotutkimukset ovat antaneet ajatellen lääkkeen tehoa ja haittavaikutuksia. Maan lääketieteellisyys näkee ehdotuksessa useita ongelmia. Muutosehdotuksen taustalla lienevät pitkäaikaistutkimusten puuttuminen uusilta lääkkeiltä ja viimeaikaiset mm. tulehduskipulääkkeisiin liittyneet haittavaikutukset.

SCRIP 2005; No 3028:3

Lääketeollisuuden harhauttava mainonta suitsiin Britanniassa

Britannian lääkevalvontaviranomainen (MHRA) toteaa, että se tulee nimeämään ja syyttelemään lääketehaita, jotka tuottavat harhaanjohtavaa markkinointiaineistoa. Jos tehdas rikkoo uusittuja tiukkoja säännöksiä, sen koko markkinointi tarkastetaan. Hairahdukset julkistetaan viranomaisen nettisivuilla. Viranomainen toteaa, että vaikka suurin osa markkinoinnista on vastuullista ja pitää terveydenhuollon henkilöstön tietoja ajan tasalla, on myös runsaasti esimerkkejä päinvastaisesta. Maan lääketieteellisyysyhdistys kehottaa jäseniään eettiseen ja oikeelliseen markkinointiin.

BMJ 2005; 330:436 ja

www.mhra.gov.uk/news/advertising

Varoituskolmiosta varoitustekstiin Ruotsissa

Liikenteessä mahdollisesti haitallisten lääkkeiden pakkauksissa siirrytään punaisesta varoituskolmiosta varoitustekstiin kuluvan vuoden heinäkuussa Ruotsissa. Varoituskolmion puuttumista joistakin lääkkeistä on erheellisesti pidetty merkinä niiden turvallisuus-

desta. Uusi varoitusteksti kehottaa potilasta arvioimaan itse, onko hän kyvykäs esimerkiksi ajamaan autoa. Varoituskolmiot lisättiin tiettyihin lääkkeisiin yhteispohjoismaisella sopimuksella noin kolme vuosikymmentä sitten. Ruotsi on nyt menossa poikkeavaan käytäntöön.

SCRIP 2005; No 3028:3

Sepsislääke drotrekoginiin turvallisuus puntarissa

Kanadan lääkevalvontaviranomainen (Health Canada) on kehottanut drotrekoginiin (Xigris, Lilly) valmistajaa tiedottamaan lääkäreille, että Xigris on tarkoitettu vain vaikean sepsiksen hoitoon silloin, kun siihen liittyy elinten toimintahäiriö. Nk. PROWESS-tutkimus, jossa oli 1 700 potilasta, osoitti, että sepsiskuolemat vähenivät drotrekoginihoidolla n. 20 %. Tutkimuksen jälkianalyyssissä leikkauksen jälkeisessä yhden elimen toimintahäiriössä ko. hoito näytti lisäävän kuolleisuutta lumehoitoon verrattuna. Toisessa, 11 000 potilaan nk. ADDERES-tutkimuksessa sepsiksen alkuvaiheessa aloitettu drotrekoginihoito näytti myös lisäävän kuolleisuutta.

SCRIP 2005; No 3027:24

Lasten ADHD-lääke ja maksavauriot

Britannian lääkevalvontaviranomainen (MHRA) muistuttaa lääkäreitä harvinaisesta, mutta vakavasta maksavauriosta lapsilla, joiden tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriötä (ADHD) hoidetaan keskushermostoa stimuloivalla atomoksetiinilla (Strattera, Lilly). Lääke on ollut Britanniassa käytössä puolisen vuotta, ja maassa on ilmoitettu kolme maksavauriotapausta. Maailmanlaajuisesti tapauksia on tiedossa 41. Haitan harvinaisuuden vuoksi (alle 1/50 000 hoidettua lasta) lääkehoitojen keskeyttämiseen ei ole aihetta, mutta maksahaittojen oireiden ilmaantuessa lääkehoito tulee lopettaa pysyvästi. Myös metyyliifenidaatin käyttöön on liittynyt maksan toimintahäiriöitä harvinaisena haittavaikutuksena.

SCRIP 2005; No 3027:24.