

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

# Onko koksibien käyttö suositusten mukaista?

ARJA HELIN-SALMIVAARA ■ RISTO HUUPPONEN ■ ARJA VIRTANEN  
TIMO KLAUKKA

**Koksibit kehitettiin vaihtoehtoisiksi tulehduskipulääkkeiksi tilanteisiin, joissa pitää vähentää maha-suolikanavan verenvuotoriskiä. Koksibeista tuli kuitenkin hyvin lyhyessä ajassa yleiskipulääkkeitä. Artikkelin perustuu tutkimukseen koksibien käyttöön otosta Suomessa niiden ensimmäisinä vuosina. Tutkimus on julkaistu Journal of clinical pharmacy and therapeutics -lehdessä tänä keväänä (1). Tuloksia on myös täydennetty uudemmilla tiedoilla.**

**S**elekoksibi ja rofekoksibi tulivat koksibiryhmän tulehduskipulääkkeistä ensimmäisinä käyttöön vuosituhannen vaihteessa. Suomessa selekoksibin käyttöaiheita olivat alusta alkaen nivelrikko ja nivelreuma (2). Rofekoksibi tuli aluksi vain nivelrikon hoitoon, mutta marraskuussa 2001 sen käyttöaiheet laajenivat nivelreumaan ja tammikuussa 2002 akuuttiin kipuun (2).

Alkuvaiheessa koksibeja suositeltiin kipulääkkeiksi maha-suolikanavan vuodon riskiryhmiin kuuluville, joita ovat mm. iäkkäät kipulääkkeiden käyttäjät ja aikaisemmin vuodon saaneet (3,4,5). Yleiskipulääkkeiksi niitä ei suositeltu.

Kaksi vuotta markkinoille tulonsa jälkeen joka kuudes reseptillä määrätty tulehduskipulääkeannos oli koksibi, ja kaikkien NSAID-lääkkeiden myynnistä niiden osuus oli neljännes vuonna 2002 (6). Muissa Pohjoismaissa, esimerkiksi Tanskassa ja Norjassa, koksibien osuus myynnistä oli vuonna 2002 jo yli 50 % (7,8).

Koksibit lanseerattiin poikkeuksellisen aggressiivisesti. Tähän vaikutti osaltaan se, että ryhmän kaksi ensimmäistä lääkettä (Vioxx ja Celebra) tulivat markkinoille hyvin lähekkäin, ja tavoiteltavina olivat maailmanlaajuisesti suuret markkinat.

Tutkimme, mille potilasryhmille koksibeja määrättiin erityisesti niiden markkinoilletulon alkuvaiheessa, sekä minkä erikoisalojen lääkärit ottivat uutuudet nopeimmin valikoimaansa. Tarkastelumme alkaa hetkestä, jolloin valmisteet tulivat peruskorvattaviksi ja siten Kelan reseptitiedostoon.

## AINEISTO

Aineisto koottiin Kelan reseptitiedostosta ja erityiskorvausoikeutettujen

rekisteristä. Tutkimusjoukko muodostui lääkäreistä, jotka olivat määränneet vuonna 2002 vähintään 200 Kelan korvaamaa mitä tahansa reseptiä, sekä heidän tulehduskipulääkitystä saaneista potilaistaan. Potilaista analysoimme lääkitysten ohella sukupuolen ja iän sekä mahdollisen erityiskorvausoikeuden numerolla 202, mikä sisältää pääasiassa nivelreumaa sairastavia potilaita.

Lääkäreitä tarkasteltiin heidän viimeisimmän erikoisalansa mukaisissa ryhmissä. Keskityimme tässä kuuteen, yleisimmin koksibeja määränneeseen erikoisalaan: yleislääketiede, työterveyshuolto, ortopedia, sisätaudit, reumatologia ja fysioterapia. Näiden alojen lääkärin kirjoittamien tulehduskipulääkkeiden osuus kaikista NSAID-ryhmän resepteistä oli 36 %. Yleislääketieteen erikoislääkärit olivat aineiston suurin ryhmä.

Avainmuuttujana oli koksibien osuus kaikista NSAID-ryhmän resepteistä. Tarkastelimme tätä kuukaussittain lokakuusta 2001 syyskuuhun 2002. Odotuksena oli, että koksibeja käyttäisivät yleisimmin vanhuskeskukset ja pitkään tulehduskipulääkkeitä käyttävät reumatopotilaat.

## VANHUSPOTILAAT VÄHEMMISTÖNÄ

Vajaasta 1,5 miljoonasta tulehduskipulääkeresepistä vuonna 2002 koksibien osuus oli 18,4 %, reumatopotilailla 25 % ja muilla 18 % (taulukko 1). Osuus suureni jonkun verran potilaiden iän myötä. Sukupuolten välisiä eroja lääkkeitä käytössä ei ollut.

Noin 58 % kaikista koksibiresepteistä oli määrätty alle 65-vuotiaille, ja niitä oli määrätty myös lapsille, erityisesti reumaa sairastaville.

Sisätauti- ja yleislääketieteen erikoislääkärin kaikista tulehduskipu-

**Taulukko 1. Koksibien osuus kaikista tulehduskipulääkeresepteistä eri ikäisillä reumapotilailla ja ei-reumaatikoilla vuonna 2002.**

Potilasryhmä	Ikä v	Tulehduskipu- lääkereseptit n	Koksibit yhdessä		Rofekoksibi		Selekoksibi	
			n	%	n	%	n	%
<b>Reumapotilaat</b>								
	0-14	1 500	87	5,8	76	5,1	11	0,7
	15-24	1 840	319	17,3	146	7,9	173	9,4
	25-34	4 635	1 043	22,5	563	12,1	480	10,4
	35-44	10 413	2 339	22,5	1 238	11,9	1 101	10,6
	45-54	19 915	4 552	22,9	2 235	11,2	2 317	11,6
	55-64	24 447	5 946	24,3	2 979	12,2	2 967	12,1
	65-74	23 602	5 990	25,4	3 009	12,8	2 981	12,6
	75-84	16 594	4 995	30,1	2 448	14,8	2 547	15,3
	85-	3 445	1 234	35,8	703	20,4	531	15,4
	Kaikki	106 391	26 505	24,9	13 397	12,6	13 108	12,3
<b>Muut</b>								
	0-14	36 488	252	0,7	134	0,4	118	0,3
	15-24	61 250	4 863	7,9	2 605	4,3	2 258	3,7
	25-34	109 651	11 851	10,8	6 069	5,5	5 782	5,3
	35-44	193 368	25 880	13,4	13 562	7,0	12 318	6,4
	45-54	279 741	46 900	16,7	24 413	8,7	22 487	8,0
	55-64	251 186	49 865	19,9	27 407	10,9	22 458	8,9
	65-74	205 146	45 442	22,2	25 224	12,3	20 218	9,9
	75-84	155 666	41 099	26,4	23 491	15,1	17 608	11,3
	85-	47 014	13 933	29,6	7 906	16,8	6 027	12,8
	Kaikki	1 339 510	240 085	17,9	130 811	9,8	109 274	8,2

**Taulukko 2. Koksibien osuus tulehduskipulääkeresepteistä kuudella näitä lääkkeitä eniten määränneellä erikoisalalla, sekä yli 65-vuotiaiden osuus tulehduskipulääkettä saaneista potilaista vuonna 2002.**

Erikoisala	Reseptejä kirjoittaneita		Tulehduskipu- lääkereseptit		Koksibi- reseptit		Yli 65-vuotiaiden osuus tulehduskipu- lääkkeitä saaneista %
	n	%	n	%	n	%	
Yleislääketiede	1 556		329 114	22,8	58 450	21,9	38,6
Työterveyshuolto	420		73 163	5,1	12 349	4,6	7,3
Ortopedia ja traumatologia	194		43 427	3,0	14 358	5,4	30,7
Sisätaudit	577		30 117	2,1	7 963	3,0	39,3
Reumataudit	76		22 569	1,6	6 313	2,4	25,6
Fysioterapia	80		14 240	1,0	5 212	2,0	18,3
Edellä mainitut yhteensä	3 042		512 630	35,6	104 645	39,3	
Ei erikoisalaa	<sup>1)</sup>		789 005	54,5	134 919	50,6	<sup>1)</sup>
Muut erikoisalat	<sup>1)</sup>		144 266	9,9	27 026	10,1	<sup>1)</sup>
Kaikki	12 033		1 445 901	100,0	266 590	100,0	31,2

<sup>1)</sup> Ei tietoa

lääkkeitä saaneista potilaista lähes 40 % oli vanhuksia (taulukko 2). Ortopedeilla osuus oli yli 30 %, reumatologeilla 26 %, fysiatreilla 18 % ja työterveyshuollon erikoislääkäreillä selvästi alle 10 %.

#### FYSIATRIT OTTIVAT KOKSIBEJA KÄYTTÖÖN NOPEIMMIN

Koksibien osuus tulehduskipulääkkeiden resepteistä suureni tarkastelujakson aikana. Selvä poikkeus tästä oli-

vat fysiatrit, jotka olivat ottaneet ryhmän lääkkeet yleisesti käyttöönsä jo ennen tarkastelujakson alkua, ja joilla osuus pysyi tasaisena (kuvio 1).

Muut kuin fysiatrit lisäsivät koksibien käyttöä aluksi verkkaisesti, mutta tätä seurasi nopeampi vaihe, joka saavutti huippunsa kesällä 2002.

#### KOKSIBIEN KÄYTTÖ VUONNA 2004

Selvitimme tätä kirjoitusta varten, millaista koksibien määrääminen oli

vuonna 2004. Tuolloin markkinoilla olivat sele- ja rofekoksibin lisäksi etorikoksibi (Arcoxia) ja valdekoksibi (Bextra) sekä injektioina annosteltava parekoksibi (Dynastat).

Vuonna 2004 toimitettiin apteekkeista jo noin puoli miljoonaa koksibireseptiä, mikä oli 29 % kaikista NSAID-resepteistä (kuvio 2). Kelan korvaamien tulehduskipulääkkeiden kustannuksista koksibien osuus oli noussut jo 52 %:iin. Mahavuodon riskiryhmiin kuuluville, yli 65-vuotiaille, kaikista koksibiresepteistä kohdistui vain noin

37 % (kuvio 3). Toisaalta koksibien käyttäjien osuus oli edelleen jonkin verran keskimääräistä suurempi iäkkäimmissä potilasryhmissä.

### TARKASTELUA

Koksibit nousivat kahdessa vuodessa tulehduskivun hoidossa yleislääkkeiden asemaan. Lähes joka viides ei-reumaattikkojen NSAID-resepti oli koksibiresepti vuonna 2002, ja joka kolmas vuonna 2004.

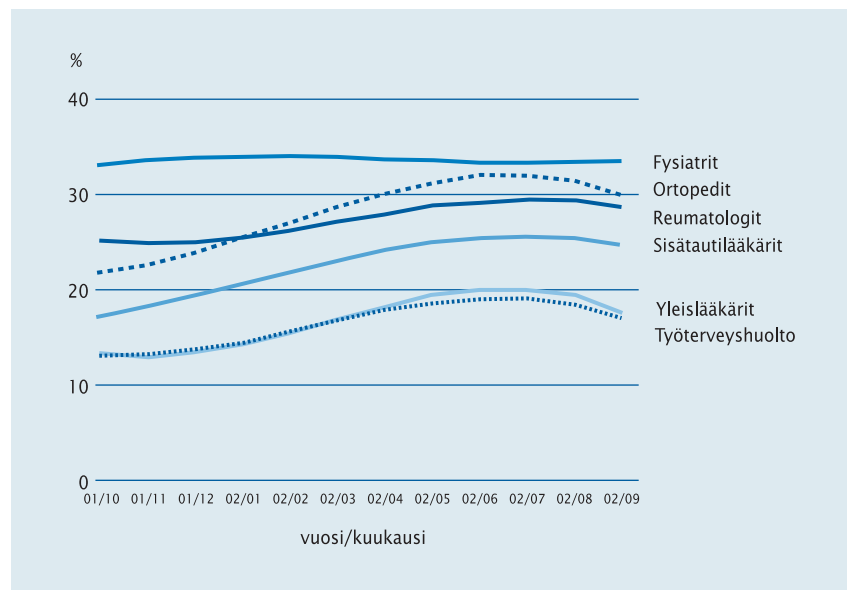
Alle 45-vuotiailla tulehduskipulääkkeiden käyttäjillä maha-suolikanavan vuotoriskin ilmaantuvuus on 0,07 % vuodessa (9). Se suurenee kaksinkertaiseksi (0,15–0,19 %) 45–74-vuotiailla ja lisääntyy jyrkästi yli 75-vuotiailla, joilla se on 0,9 %. Tässä ikäryhmässä myös koksibien pääasiallinen käyttöaihe eli nivelrikko on selvästi yleisempi kuin heitä nuoremmilla. Näillä perusteilla koksibien käytön olisi tullut kohdentua erityisesti iäkkäimmille, yli 75-vuotiaille potilaille heidän tarvitessaan pitkäaikaisista kipulääkitystä. Kuitenkin noin kaksi kolmannesta resepteistä määrättiin ensimmäisinä markkinointivuosina muille kuin iäkkäimmille potilaille.

Tarkasteltujen kahden koksibin käyttöaiheiden erot eivät näytä vaikuttaneen niiden todelliseen käyttöön: rofe- ja selekoksibia käytettiin samassa määrin eri ikäryhmissä niin reumaa sairastavien kuin muidenkin kipupotilaiden keskuudessa.

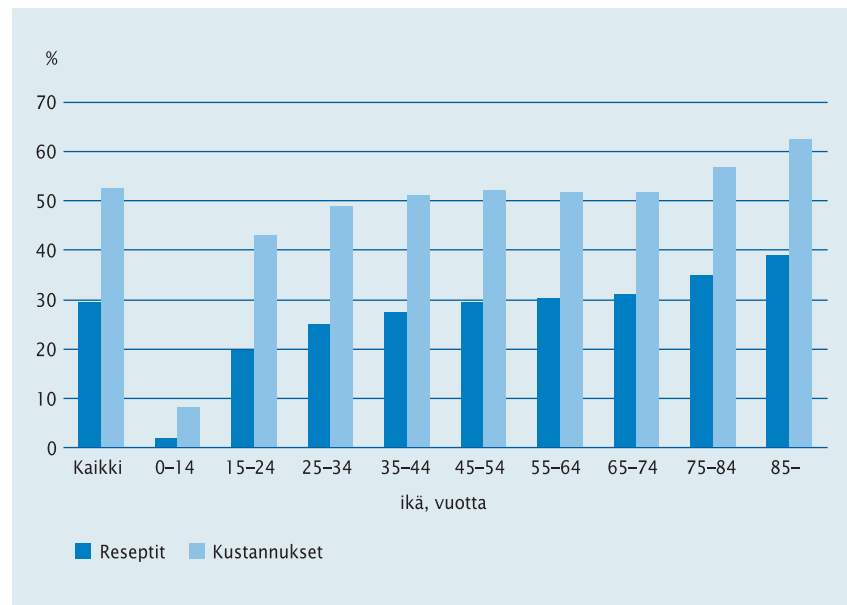
Reumapotilaita hoitavat lääkärit olivat huomioineet pitkäaikaiskäyttöön liittyvät riskit, eli näillä potilailla koksibien osuus oli jonkin verran suurempi kuin ei-reumaattikoilla, ja myös suurin vanhimpien potilaiden ryhmissä.

Valtaosa koksibiresepteistä oli perusterveydenhuollon lääkärin kirjoittamia tai uusimia, eivätkä terveyskeskuslääkärin ja työterveyslääkärin tavat määrätä koksibeja juuri eronneet toisistaan. Työterveyslääkärit hoitavat lähes yksinomaan työikäisiä, eli koksibien tulisi suositusten perusteella kuulua heidän lääkevalikoimaansa vain harvoin.

Koksibien käyttöaiheiden perusteella olisi voinut odottaa, että reumatologit olisivat ottaneet niitä käyttöön aktiivisimmin. Fysiatrit näyttävät kuitenkin toimineen koksibien ensi vaiheen sisäänajokanavana, vaikka heidän potilaansa ovat nuorempia ja omaavat siten pienemmän vuotoriskin kuin muiden mukana olleiden erikoislääkäriryhmien potilaat. Silti myös reumatologit ja ortopedit ovat potilasaineistojensa sekä



**Kuvio 1. Koksibien osuus eri erikoislääkäriryhmien kirjoittamista kaikista tulehduskipulääkkeiden resepteistä kuukausittain.**



**Kuvio 2. Koksibien ja niiden kustannusten osuus kaikista tulehduskipulääkkeiden resepteistä ja kustannuksista potilaiden iän mukaan vuonna 2004.**

esimerkkivaikutuksensa vuoksi olleet näistä aineista hyvin informoituja.

Koksibit ovat selvästi kalliimpia kuin perinteiset tulehduskipulääkkeet. Niiden käyttö kannattaa, jos vakavia maha-haittoja voidaan vähentää, eikä muita lisäsairauksia ilmaannu (10,11,12). On tosin esitetty, että näyttö esimerkiksi selekoksibin muita tulehduskipulääkkeitä vähäisemmistä mahahaitoista on epävarmalla pohjalla etenkin pitkäaikaisessa käytössä (13,14).

Jo käytön alkuvuosina koksibeista saadut viitteet sydän- ja verenkiertoelimestön kohdistuneista haitoista kyseenalaistavat niiden kokonaisuhyödyt valikoimattomassa käytössä. Pitkäaikaistutkimuksissa ja seurannassa vahvistuneet haittaepäilyt johtivat kahden koksibin käytön lopettamiseen ja tiukkoihin rajauksiin muidenkin koksibien käyttöaiheissa. Edelleen avoimia kysymyksiä ovat, missä määrin koksibien avulla todella vähenne-

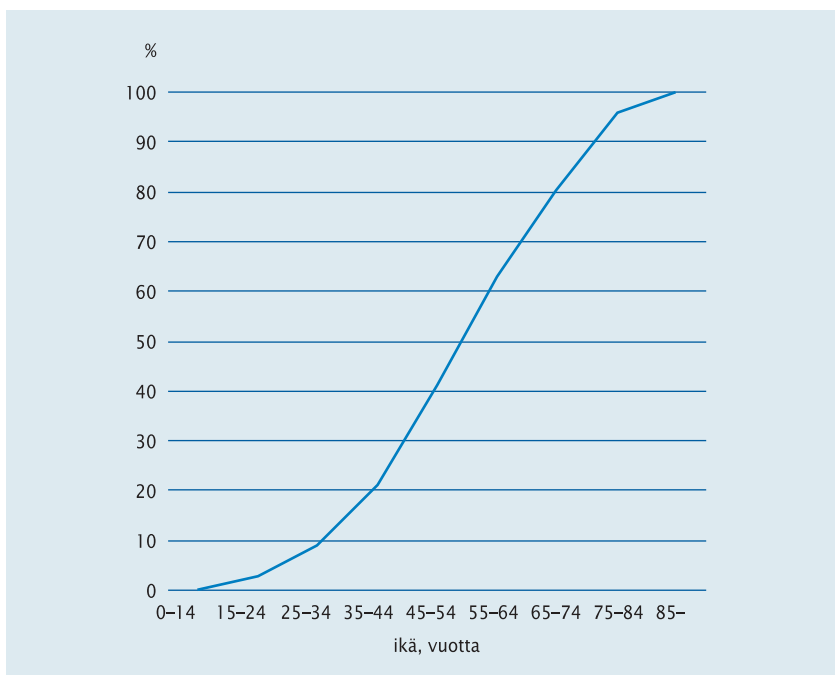
tään maha-suolikanavan haittoja sekä menetetäänkö tämä etu lisääntyneinä ja vakavina sydän- ja verenkiertoelimistöön kohdistuvina haittoina. Avainasemassa ovat tällöin käytön oikea kohdentuminen ja käyttörajoi-  
tusten huomioiminen.

## PÄÄTELMÄ

Koksibeista tuli kahdessa vuodessa kivunhoidon peruslääkkeitä, vaikka suosituksissa painotettiin käyttöä etupäässä maha-suolikanavan vuotoriskin potilaille. Koksibien rutiinimainen käyttö lisää potilaan ja sairausvakuutuksen lääkelaskua ilman, että sille saataisiin vastinetta parempana hoitotuloksena. Haittojenkin loppusaldo on epävarma, mikäli havainnot luonteeltaan vaarallisista sydän- ja verenkiertoelimistöön kohdistuvista haitoista vahvistuvat. Koksibit osoittavat hyvin, miten uuden lääkkeen käyttöönotossa tarvitaan malttia ja miten sen luvattuja etuja ja mahdollisia haittoja on seurattava tarkoin alkumetreiltä lähtien.

## KIRJALLISUUTTA

- Helin-Salmivaara A, Huupponen R, Virtanen A, Klaukka T. Adoption of celecoxib and rofecoxib: a nationwide database study. *J Clin Pharmacy and Therapeutics* 2005;30:145-52.
- www.nam.fi
- Karvonen A, Hakala M, Kankaanranta H ym. Tulehduskipulääkkeiden turvallinen käyttö. *Duodecim* 2000;116:1914-31.
- National Health Service. Guidance on the use of cyclo-oxygenase (Cox) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. NHS. Lontoo, 2001.
- Deeks J, Smith L, Bradley M. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2002;325:619-23.
- Suomen Lääketilasto 2002. Lääkelaitos ja Kela. Helsinki, 2003.
- Lægemiddelstyrelsen. Statistics on Medicines in Denmark. <http://www.lægemiddelstyrelsen.dk/1024/viLSAartikel.asp?artikelID=654>.
- National Institute for Public Health. Drug consumption in Norway. <http://www.legemiddelforbruk.no/English/>.
- Blowner A, Brooks A, Fenna G ym. Emergency admissions for upper gastrointestinal disease and their relation to NSAID use. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:283-91.
- Spiegel B, Targownik L, Dulai G, Gralnek I. The cost effectiveness of cyclooxygenase-2 selective inhibitors in the management of chronic arthritis. *Ann Intern Med* 2003;138:795-806.
- Maetzel A, Krahn M, Naglie G. The cost effectiveness of rofecoxib and celecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2003;49:283-92.
- Cerezo J, Hristov R, Sansuan A, Rodriguez J. Outcome trials of COX-2 selective inhibitors: global safety evaluation. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:169-75.
- Topol EJ. Arthritis medicines and cardiovascular events - "House of coxibs". *JAMA* 2005;293:366-8.
- Juni P, Rutjes AD, Dieppe, PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non selective non-steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002;324:1287-8.



**Kuvio 3. Koksibireseptien kumulatiivinen kertymä (osuus kaikista koksibiresepteistä, %) potilaiden iän mukaan vuonna 2004.**

## Kirjoittajat

ARJA HELIN-SALMIVAARA  
LL, kehittämisspäällikkö  
ROHTO-keskus  
arja.helin-salmivaara@rohto.fi

RISTO HUUPPONEN  
professori, ylilääkäri  
Kuopion yliopisto, farmakologian ja  
toksikologian laitos  
Kuopion yliopistollinen sairaala  
risto.huupponen@uku.fi

ARJA VIRTANEN  
erikoistutkija  
Kelan tutkimusosasto, Turku  
arja.virtanen@kela.fi

TIMO KLAUKKA  
tutkimusprofessori  
Kelan tutkimusosasto  
timo.klaukka@kela.fi