

STATIINIEN KÄYTÖN VAIKUTUKSET SYDÄN- JA  
VERISUONITAUTITAPAHTUMIIN JA KOKONAISKUOLLEISUUTEEN  
Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus

Anne Maria Kristiina Aalto  
Pro gradu -tutkielma  
Terveystieteen maisteri, kansanterveystiede  
Itä-Suomen yliopisto  
Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö  
26.3.2014

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO

Terveystieteiden tiedekunta, lääketieteen laitos

Kansanterveystiede

AALTO, ANNE M. K.: Statiinien käytön vaikutukset sydän- ja verisuonitautitapahtumiin ja kokonaiskuolleisuuteen. Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus.

Pro gradu -tutkielma, 58 sivua ja 3 liitettä (29 sivua)

Tutkielman ohjaajat: professori Markku Myllykangas ja proviisori Piia Rannanheimo

Maaliskuu 2014

---

Avainsanat: statiini, sepelvaltimotauti, kokonaiskuolleisuus, primaaripreventio, järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus

Tavallisimpia sydän- ja verisuonitauteja ovat sepelvaltimotauti, valtimonkovettumatauti, verenpainetauti ja aivohalvaus. Sydän- ja verisuonitaudit aiheuttavat kolmanneksen kuolemista maailmassa, mutta vain yhden kymmenyksen terveitten elinvuosien menetyksestä. Tämän selittää sydän- ja verisuonitautipotilaiden korkea ikä. Suomessa onnistuttiin 1970-luvulta lähtien alentamaan erityisesti työikäisen väestön sydän- ja verisuonitautikuolleisuutta. Yksi sairastumisen riskitekijöistä on veren korkea kolesterolipitoisuus.

Statiineja käytetään sekä hyperlipidemioiden hoitoon että sepelvaltimotaudin sekundaari- ja primaaripreventiossa. Statiinit vaikuttavat estämällä HMG-CoA-reduktaasia. Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että statiinien käyttö vähentää sepelvaltimotautiin liittyvää sairastuvuutta ja kuolleisuutta. Statiineista on tehty paljon tutkimuksia, mutta tutkimustulokset ovat osin ristiriitaisia. Statiineja käytti Suomessa yli puoli miljoonaa ihmistä vuonna 2011.

Tämän järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on selvittää statiinien käytön vaikutuksia sydän- ja verisuonitautitapahtumien ilmaantumiseen ja kokonaiskuolleisuuteen seuraavissa ryhmissä: sepelvaltimotaudin primaaripreventio, naiset (sekä primaari- että sekundaaripreventio) ja iäkkäät (sekä primaari- että sekundaaripreventio).

Järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen otettiin mukaan vain meta-analyysejä, koska aiheesta on julkaistu lukuisia kirjallisuuskatsauksia ja meta-analyyseja. Katsaukseen valittiin seuraavat tietokannat: Pubmed, The Cochrane database for systematic reviews, CRD Dare, CRD HTA ja Scopus. Hakusanoina käytettiin *statins*, *hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors* ja statiiniryhmän vaikuttavia aineita. Kirjallisuushaku tehtiin ensimmäisen kerran joulukuussa 2010 ja päivitettiin helmikuussa 2013. Järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen valikoitui yhdeksän meta-analyysia kirjallisuushaussa tunnistetuista 1 356 artikkelista.

Tämän järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen mukaan statiinien käyttö vähentää sepelvaltimotautitapahtumien riskiä sydän- ja verisuonitautien primaaripreventiopotilailla luumeseen tai muuhun vertailuhoitoon verrattuna. Sen osalta, miten statiinit vaikuttavat kokonaiskuolleisuuteen, päädytään eri meta-analyysien perusteella erilaisiin johtopäätöksiin. Naisilla näyttö statiinien käytön hyödystä sydän- ja verisuonitapahtumien primaaripreventiossa sepelvaltimotautitapahtumiin on ristiriitaista. Näyttöä siitä, että statiinit vähentäisivät kuolleisuutta naisilla sydän- ja verisuonisairauksien primaari- tai sekundaaripreventiossa ei ole. Sen sijaan statiinit vähensivät sepelvaltimotautitapahtumia sydän- ja verisuonitapahtumien sekundaaripreventiossa naisilla. Iäkkäillä sydän- ja verisuonitautien primaaripreventiossa statiinit eivät vähennä vakavan sepelvaltimotautitapahtuman riskiä tai kokonaiskuolleisuutta verrattuna lumelääkityksen, tavallisen hoidon tai ruokavalion vaikutukseen. Iäkkäiden sekundaaripreventiossa statiinit vähentävät ei-fataalin sydäninfarktin riskiä ja kokonais- ja sepelvaltimotautikuolleisuutta lumelääkitykseen verrattuna.

Tämän järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen perusteella statiinit näyttävät vähentävän sydän- ja verisuonitapahtumia ja kokonaiskuolleisuutta primaaripreventiossa, naisten sydän- ja verisuonitautitapahtumia sekundaaripreventiossa sekä iäkkäiden sydän- ja verisuonitautitapahtumia ja kuolleisuutta sekundaaripreventiossa.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND  
Faculty of Health Sciences, School of Medicine  
Public Health

AALTO, ANNE M. K.,: The effect of statin use on cardiovascular disease incidence and all-cause mortality. Systematic review.

Master's thesis, 58 p., 3 appendices (29 p.)

Supervisors: Professor Markku Myllykangas and M.Sc. (pharm.) Piia Rannanheimo  
March 2014

---

Keywords: statins, cardiovascular disease, all-cause mortality, primary prevention, systematic review

Coronary heart disease, arterial sclerosis, hypertension and stroke are the most common varieties of cardiovascular disease. Cardiovascular diseases are the cause of death in one third of all deaths but only one in every ten healthy living years lost. The primary cause for this is the high age of cardiovascular patients. In Finland there was a successful reduction of cardiovascular mortality especially for working population since the 1970's. One main risk factor is high blood cholesterol level.

Statins are used for treating both hyperlipidemia and in secondary and primary prevention of coronary heart disease. Statins affect by inhibiting the HMG-CoA-reductacy. It has been proven in clinical trials that statin use lowers the risk of coronary heart disease related mortality and incidence. Statins have a high number of related research but the results are somewhat contradictory. In 2011 over half a million people used statins in Finland.

The objective of this systematic review is to discover the effect of statin use on cardiovascular disease incidence and all-cause mortality in the following groups: Primary prevention of coronary heart disease, women (both primary and secondary prevention) and the elderly (both primary and secondary prevention)

Only meta-analyses were included in this systematic review, as there has been several literary reviews and meta-analyses already published. The following databases were included in this review: Pubmed, The Cochrane database for systematic reviews, CRD Dare, CRD HTA and Scopus. The search keywords were: *statins*, *hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors* and active ingredients in the statin group. The literary search was performed first in December 2010 and updated in February 2013. 9 meta-analyses were selected out of 1356 articles in the literary search.

The finding of this literary review is that statin use lowers the risk of coronary heart disease events in primary prevention patients compared to placebo or comparator treatments. On how statins affect all-cause mortality, there are different conclusions in different meta-analyses. In women, the evidence of the effectiveness of statin use in primary prevention of coronary heart disease is contradicting. There is no evidence to support that statin use would have an effect on all-cause mortality rate in primary or secondary prevention of coronary heart disease. Statin use did decrease coronary heart disease events in secondary prevention of cardiovascular disease in women. In elderly cases the primary prevention of cardiovascular disease statins did not decrease the risk of severe coronary events or all-cause mortality rate compared to placebo, normal treatment or dietary changes. In elderly the use of statins in secondary prevention does decrease the risk of non-fatal heart attack and both all-cause and coronary heart disease mortality compared to placebo.

Based on the findings of this systematic review, statin use seems to have an effect in primary prevention of cardiovascular disease events and in primary prevention of all cause mortality as well as in secondary prevention of cardiovascular disease in women and secondary prevention of cardiovascular disease events and all-cause mortality in the elderly.

## **Esipuhe**

Tämä järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus on tehty opinnäytetyönä Itä-Suomen yliopiston terveystieteiden tiedekunnan lääketieteen laitoksen kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikössä. Haluan kiittää kärsivällisyydestä ja tuesta ohjaajiani, aviomiestäni ja ystäviäni. Ilman teitä tämä ei olisi ollut mahdollista.

# MÄÄRITELMÄT

**Aivoinfarkti** tarkoittaa verisuonitukoksen tai veritulpan aiheuttamasta aivoverenkiertohäiriöstä johtuvaa paikallista aivovauriota (Nienstedt 2002).

**ATC.** Anatomis-terapeuttis-kemiallisessa (Anatomical Therapeutic Chemical) luokituksessa lääkkeet on jaettu ryhmiin sen mukaan, mihin elimeen tai elinjärjestelmään ne vaikuttavat sekä niiden kemiallisten, farmakologisten ja terapeuttisten ominaisuuksien mukaan (Suomen virallinen tilasto 2012).

**ATC C10** tarkoittaa lipidejä muuntavia lääkeaineita (Suomen virallinen tilasto 2012).

**Ateroskleroosi** tarkoittaa valtimoiden rasvakovettumistautia, valtimonrasvoittumistautia tai valtimoiden hauraskovettumistautia. Ateroskleroosissa suurien ja keskisuurien valtimoiden sisäkerrokseen kertyy rasva-ainepaksuntumia, jotka myöhemmin sidekudostuvat ja mahdollisesti kalkkiutuvat, minkä seurauksena on suonien ahtautuminen ja niiden seinämien kovettuminen. (Nienstedt 2002.)

## **The Cochrane database for systematic reviews –tietokanta.**

Tietokanta koostuu Cochrane-katsauksista, jotka ovat järjestelmällisiä kirjallisuuskatsauksia tutkimuksista, joissa arvioidaan terveydenhuollon toimenpiteiden vaikutuksia. Katsaukset on tehty Cochrane-protokollan mukaisesti ja niitä päivitetään. (About Cochrane Systematic Reviews and Protocols 2013.)

**Dyslipidemia** tarkoittaa aineenvaihdintahäiriöstä johtuvaa tilaa, jossa veren lipidien suhteelliset määrät poikkeavat tavallisesta (Nienstedt 2002).

**Familiaalinen hyperkolesterolemia** on perinnöllinen veren kolesterolipitoisuutta suurentava sairaus (Mustajoki P 2013 (1)).

**Fataali** eli kuolemaan johtava (Nienstedt 2002).

**HDL-kolesteroli** eli ns. hyvä kolesteroli. HDL kuljettaa kolesterolia pois kudoksista, esimerkiksi valtimon seinämästä. (Mustajoki P 2013 (1).)

**Herkkyyshanalyysi** on tuloksen epävarmuuden arvioimista. Sen avulla pyritään selvittämään joko numeerisesti tai laadullisesti, kuinka herkkä tulos on eri lähtöoletusten muuttamiselle. (Virtanen 2001.)

**HMG-CoA-reduktaasi-estäjät** tarkoittavat hyperkolesterolemian hoitoon käytettyjä kolesterolin synteesin avainentsyymien estäjiä eli statiineja (Nienstedt 2002).

**Hyperlipidemia** tarkoittaa veren lipidien eli rasva-aineiden runsautta (Nienstedt 2002).

**Kokonaiskolesteroli** eli seerumin kokonaiskolesterolipitoisuus sisältää keskimäärin 70 % LDL-kolesterolia ja 20–25 % HDL-kolesterolia (Aro ja Kesäniemi 2009).

**LDL-kolesteroli** eli niin sanottu paha kolesteroli. LDL kuljettaa suurinta osaa veren kolesterolista, ja sen mukana kolesteroli kulkee verestä kudoksiin. Jos LDL-kolesterolia on paljon, sitä siirtyy haitallisia määriä valtimoiden sisäkalvon alle. (Mustajoki P 2013 (1).)

**Meta-analyysi** tarkoittaa tilastollista menetelmää, jonka avulla yhdistetään samaa aihetta käsittelevien tutkimusten tulokset (Hernberg 1998).

**Mikroalbuminuria** tarkoittaa lievää albuminuriaa eli albumiinivirtsaisuutta. Mikroalbuminuriassa virtsassa esiintyy normaalia enemmän albumiinia, joka on mm. veriplasmassa ja maidossa esiintyvä valkuaisaineryhmä (Nienstedt 2002).

**OR** eli **Odds Ratio** eli vetosuhte (riskitulosuhte) kuvaa tapausten altistumistiheyttä suhteessa verrokkien altistumistiheyteen (Hernberg 1998).

**Primaaripreventio** tarkoittaa sairauden oireiden tai löydöksen ennaltaehkäisyä (Käypä hoito 2013 a).

**PubMed** on viitetietokanta, joka sisältää yli 22 miljoonaa biolääketieteen kirjallisuusviitettä Medlinesta, lehdistä ja online-kirjoista. Medline on suurin, kattavin ja ajantasaisin lääke- ja terveystieteen viitetietokanta. (PubMed 2013.)

**RCT** eli randomized controlled trial on satunnaistettu vertailukoe, jossa hoitoihin tai hoitojaksoihin kohdentuminen tapahtuu satunnaistamalla.

**Revaskularisaatio** tarkoittaa verisuonten uudelleen kasvamista vamman tai sairauden jälkeen tai verenkierron palautumista tai verenkierron palauttamista, esim. verisuonettoman alueen verenkierron elvyttäminen verisuonitetulla kudoksella (Nienstedt 2002).

**Riskitekijä** eli vaaratekijä tai tekijä, joka muuttaa sairastumisen todennäköisyyttä olematta välttämättä sairauden varsinainen syy (Nienstedt 2002).

**RR** eli **Risk Ratio** eli riskisuhte (vaarasuhde) kuvaa altistuneiden sairastavuutta suhteessa verrokkien sairastavuuteen (Hernberg 1998).

**Scopus** on suurin abstrakti- ja viitetietokanta. Se sisältää 49 miljoonaa asiakirjaa, joista 78 % on sellaisia, joista on abstrakti saatavilla. (Scopus – SciVerse.)

**Sekundaaripreventiolla** pyritään estämään jo syntyneen sairauden pahenemista tai uusia sairauskohtauksia (Käypä hoito 2013 a).

**Statiinit** eli HMG-CoA-reduktaasi-estäjät ovat kolesterolin synteesiä estäviä hyperkolesterolemian hoidossa käytettyjä lääkeaineita (Nienstedt 2002).

**Sydäninfarkti** tarkoittaa sepelvaltimon tukosta, ”sydänveritulppaa”, sepelvaltimon tukkeutumisesta johtuvaa paikallista sydänlihaskuoliota (Nienstedt 2002).

**Triglyseridit** ovat veressä kiertäviä rasvoja, joita elimistön solut käyttävät energianlähteenään ja muihin tarkoituksiin. Triglyseridi muodostuu glyserolista ja siihen liittyneistä kolmesta rasvahaposta. (Mustajoki P 2013 (2).)

# SISÄLTÖ

1 JOHDANTO .....	10
2 SYDÄN- JA VERISUONITAUDIT .....	11
3 DYSLIPIDEMIAAT JA NIIDEN HOITO .....	13
3.1 Statiinit .....	16
4 JÄRJESTELMÄLLISET KIRJALLISUUSKATSAUKSET .....	17
4.1 Näyttöön perustuvan lääketieteen työkalu .....	17
4.2 Järjestelmällisestä kirjallisuuskatsauksesta meta-analyysiin .....	19
4.3 Miten järjestelmällisiä kirjallisuuskatsauksia hyödynnetään käytännössä? .....	19
5 TUTKIMUKSEN TAVOITE .....	20
6 KATSAUSPROTOKOLLA .....	21
6.1 Kirjallisuushaku .....	21
6.2 Artikkelien valinta ja tiedon poiminta .....	21
6.3 Kirjallisuuskatsauksen ja meta-analyysin laatu .....	22
6.4 Näytön synteesi .....	23
6.4.1 Kvalitatiivinen analyysi .....	24
7 TUTKIMUSMENETELMÄ .....	29
7.1 Kelpoisuuskriteerit .....	29
7.2 Kirjallisuushaku .....	29
7.3 Artikkelien valinta .....	29
7.4 Tiedon poiminta ja valittujen tutkimusten validiteetti .....	31
7.5 Näytön synteesi .....	31
8 TULOKSET JA ANALYYSI .....	32
8.1 Mukaan hyväksytyt meta-analyysit .....	32
8.2 Statiinien vaikutus sydän- ja verisuonitautien primaaripreventiossa .....	36
8.3 Statiinien vaikutus sydän- ja verisuonitautien primaari- ja sekundaaripreventiossa naisilla .....	38
8.4 Statiinien vaikutus sydän- ja verisuonitautien primaari- ja sekundaaripreventiossa iäkkäillä .....	43
8.5 Järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen mukaan hyväksytyjen meta-analyysien laatu .....	46
9 POHDINTA .....	49
10 PÄÄTELMÄT .....	53
KIRJALLISUUSLUETTELO .....	54
Liite 1 .....	60
Liite 2 .....	62
Liite 3 .....	69



# 1 JOHDANTO

Sydän- ja verisuonitaudit aiheuttavat kolmanneksen kuolemista maailmassa, ja yksi sairastumisen riskitekijöistä on veren korkea kolesterolipitoisuus (Lindstrand ym. 2006, Javanainen 2013). Finriski 2012 -tutkimuksen mukaan Suomessa on onnistuttu 1970-luvulta lähtien alentamaan merkittävästi erityisesti työikäisen väestön sydän- ja verisuonitautikuolleisuutta (Vartiainen ym. 2012). Statiinien käyttäjiä on Suomessa yli puoli miljoonaa, joten aiheellani on väestötasosta merkitystä (Suomen virallinen tilasto 2012).

Statiineista on tehty paljon kliinisiä tutkimuksia, mutta tulokset ovat osin ristiriitaisia. Statiinien tehosta ja haittavaikutuksista keskustellaan sekä mediassa että lääketieteellisissä piireissä, millä on saattanut olla vaikutusta statiinien käyttöön.

Statiineja käytetään hyperkolesterolemian hoidossa ja sydän- ja verisuonitautitapahtumien ehkäisyssä. Tautitapahtumien riskiä ehkäistäessä voidaan erotella korkean ja matalan riskin potilaat. Tässä järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa pyritään selvittämään statiinien käytön vaikutukset sydän- ja verisuonitautitapahtumiin primaaripreventiossa ja naisilla ja iäkkäillä myös sekundaaripreventiossa.

Statiinien terveysvaikutuksista on tehty paljon tutkimuksia, joten järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus on tarpeellinen ja luonteva lähestymistapa. Aiheeni on ajankohtainen, koska tällä hetkellä keskustelua herättävät statiinien käytön hyödyt ja haitat.

## 2 SYDÄN- JA VERISUONITAUDIT

Tavallisimpia sydän- ja verisuonitauteja ovat sepelvaltimotauti, valtimonkovettumatauti, verenpainetauti ja aivohalvaus (Javanainen 2013). Sydän- ja verisuonitaudit aiheuttavat kolmanneksen kuolemista maailmassa, mutta vain yhden kymmenyksen terveitten elinvuosien menetyksestä. Terveitten elinvuosien menetyksen alhaisuuden selittää potilaiden korkea ikä. (Lindstrand ym. 2006.)

Sydän- ja verisuonitautien merkittäviä riskitekijöitä ovat korkea verenpaine, tupakointi, rasvainen ruokavalio, diabetes, liikkumattomuus ja sukurasitus. Tällä hetkellä sydän- ja verisuonitautikuolleisuus on nousussa keskimääräisen elintason maissa, mutta korkean elintason maissa se on laskenut 1960-luvulta lähtien. Syytä laskuun ovat lisääntynyt tietoisuus terveysriskeistä ja tietoisuuden vaikutukset elintapoihin, hyvinvointiin ja terveyteen. Korkean elintason maiden terveydenhuollossa kyetään lisäksi tunnistamaan riskiryhmät ja tarjoamaan ennaltaehkäisevää hoitoa. (Lindstrand ym. 2006.) Finriski 2012 -tutkimuksen mukaan tärkeimmät syyt sepelvaltimotautikuolleisuuden laskuun ovat kokonaiskolesterolipitoisuuden aleneminen, verenpaineen lasku ja tupakoinnin väheneminen (Vartiainen ym. 2012). Matalan ja keskimääräisen elintason maissa sydän- ja verisuonitauteihin sairastuvat nuoremmat kuin korkean elintason maissa: matalan ja keskimääräisen elintason maissa puolet kuolleista on alle 70-vuotiaita, mutta korkean elintason maissa heitä on vain neljännes (Lindstrand ym. 2006).

Finriski 2012 -tutkimuksen mukaan Suomessa on onnistuttu 1970-luvulta lähtien alentamaan merkittävästi erityisesti työikäisen väestön sydän- ja verisuonitautikuolleisuutta sekä viime vuosina yhä enemmän myös vanhempien ikäryhmien kuolleisuutta. Yksittäisistä riskitekijöistä väestön veren kolesterolin aleneminen on ollut selvästi merkittävin sydän- ja verisuonisairauskuolleisuutta vähentänyt tekijä: noin 80 prosentin kuolleisuuden laskusta noin puolet selittyi kolesterolipitoisuuden alenemisella. Ennusteen mukaan sydän- ja

verisuonitautitapaukset ovat kuitenkin lisääntymässä lähivuosina väestön veren kolesterolitason nousun myötä. (Vartiainen ym. 2012.)

### 3 DYSLIPIDEMIAAT JA NIIDEN HOITO

Dyslipidemiaiksi kutsutaan rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä. Tällöin jokin veren rasva-arvoista ei vastaa yleisiä suosituksia. Dyslipidemia on tärkeä tekijä valtimotaudin synnyssä. Dyslipidemiasta puhutaan, kun seerumin LDL-kolesterolipitoisuus on yli 3 millimoolia litrassa (mmol/l), triglyseridipitoisuus yli 1,7 mmol/l tai HDL-kolesterolipitoisuus on pieni (miehillä alle 1,0 mmol/l, naisilla alle 1,2 mmol/l). Dyslipidemiadiagnoosin tulee perustua ainakin kahteen seerumin mittaukseen. (Käypä hoito 2013 a.)

Kohonneet rasva-arvot ovat keskeinen syy valtimotautien, kuten sepelvaltimo- ja aivovaltimotaudin kehittymiselle. Dyslipidemian eli rasva-aineenvaihdunnan häiriön hoidon päätavoite ei niinkään ole veren rasva-arvojen laskeminen vaan ateroskleroosin ja siitä johtuvien valtimosairauksien (sepelvaltimotauti, aivovaltimotauti, suurten valtimoiden kuten aortan ateroskleroosi ja ääreisvaltimosairaus) ehkäisy. (Käypä hoito 2013 a.)

Nykyiset kolesteroliarvosuositukset ovat kokonaiskolesterolipitoisuuden osalta alle 5 mmol/l ja LDL-kolesterolipitoisuus alle 3 mmol/l. Suuren riskin potilailla LDL-kolesterolin tavoite on alle 2,5 mmol/l ja erityisen suuren riskin potilailla alle 1,8 mmol/l (taulukko 1). Aikaisemmin seurannassa oli mukana kaikki kolesterolipitoisuuden arvot, nykyään seurataan vain LDL-pitoisuutta. (Käypä hoito 2013 a.) Ennen vuotta 1989 kokonaiskolesterolipitoisuuden tavoitearvo veressä oli 6,5 millimoolia litrassa. Rajaa laskettiin sepelvaltimotautivaaran vuoksi. Vuonna 1989 esitettiin, että kolesterolipitoisuuden noustessa tasolta 5 millimoolia litrassa tasolle 6,5 millimoolia litrassa, keski-ikäisten miesten sepelvaltimotaudin vaara kaksinkertaistuisi. Jos tavoitearvot olisivat alhaisemmat, riski sairastua sepelvaltimotautiin pienentyisi. (Suomen akatemia 1990.) Kolesterolin määrittelyarvoja on laskettu monta kertaa, mutta voidaan pohtia, ovatko raja-arvot oikealla tasolla ja kuka raja-arvot määrittää. Raja-arvojen määrittely on neuvotteluiden tulos, ja on arvioitu, että liike-elämä on päässyt vaikuttamaan erittäin alhaisiin raja-arvoihin, jotta suuri osa väestöstä jäisi raja-arvojen ulkopuolelle ja tuotteiden myynti kasvaisi.

Henkilöillä, joilla on todettu suurentunut riski sairastua valtimotauteihin, raja-arvot ovat alhaisempia verrattuna muuhun väestöön. Suurentuneen riskin takia he ovat dyslipidemioiden hoidossa tärkein kohderyhmä. Erityisen suuren riskin potilaiksi luokitellaan henkilöt, joilla on sepelvaltimotauti tai jokin muu ateroskleroottinen valtimotauti, tyypin 1 tai tyypin 2 diabetes, johon liittyy kohde-elinvaurio tai muita riskitekijöitä, tai oireettomat henkilöt, joilla valtimosairauksien riski on FINRISKI-laskurin mukaan vähintään 15 %. Suuren riskin ryhmään kuuluvat ne oireettomat henkilöt, joilla valtimosairauksien riski on FINRISKI-laskurin mukaan 10–14,9 % tai joilla on keskivaikea munuaisen vajaatoiminta tai diabetes. Muita tekijöitä, jotka vaikuttavat valtimotautien kehittymiseen ovat sukupuoli, ikä, tupakointi, verenpaine ja liikapaino. Riskipotilaat tulisi löytää ajoissa, jotta hoidon hyöty elämänkaaren kannalta olisi optimaalinen. (Käypä hoito 2013 a.)

TAULUKKO 1. Hoidon tavoite eli LDL-kolesterolipitoisuus (mmol/l) riskin arvioinnin jälkeen erityisen suuren, suuren ja pienen riskin potilailla (Käypä hoito 2013 a)

Erityisen suuri riski	Suuri riski	Pieni riski
alle 1,8 <sup>1</sup>	alle 2,5 <sup>1</sup>	alle 3,0
<sup>1</sup> tai vähintään 50 %:n pieneneminen		

Hoidon tarpeen määrittämisessä keskeistä on sydän- ja verisuonitautikuoleman kokonaisriskin arviointi, joka voidaan tehdä kliinisten tietojen ja laboratoriokokeiden avulla. Useat potilaat, joilla on suurentunut veren kolesterolipitoisuus, eivät tarvitse lääkettä, vaan hoidon pääpaino on elämäntapamuutoksissa, kuten ruokavalion muuttamisessa, liikunnan lisäämisessä ja tupakoimattomuudessa. Lääkettä tarvitaan yleensä potilailla, joiden kokonaisriski on suuri eikä elämäntapamuutoksilla saavuteta hoitotavoitteita. (Käypä hoito 2013 a.)

Suomalaisten veren kokonaiskolesterolipitoisuus kääntyi nousuun vuosina 2007–2012, kun se yhtäjaksoisesti laski vuodesta 1982 vuoteen 2007. Miehillä keskimääräinen veren kokonaiskolesterolipitoisuus nousi 5,25 millimoolista litraa kohden (mmol/l) 5,34:ään ja naisilla 5,15:stä (mmol/l) 5,31:een.

(Vartiainen ym. 2012.) FINRISKI 2007 -tutkimukseen osallistuneista noin 60 %:lla kokonaiskolesteroliarvo oli vähintään 5 mmol/l eli yli suositusten. Verrattuna tilanteeseen vuonna 2002 seerumin kokonaiskolesterolipitoisuus oli pienentynyt 0,5 mmol/l sekä miehillä että naisilla. Tämän arvioidaan selittävän noin kolmanneksen työikäisen väestön vähentyneistä sepelvaltimotautikuolemista. Edellisenä viisivuotiskautena 1997–2002 väestön seerumin kolesterolipitoisuus ei pienentynyt. (Vartiainen ym. 2008.) Korkeimmillaan veren kolesterolipitoisuus oli 1970-luvun alussa, jolloin keskiarvo oli noin 7 mmol/l (Vartiainen ym. 2012).

Eniten kolesterolipitoisuuden alenemiseen 1970-luvulta vuoteen 2007 vaikutti ruokavalion muuttuminen terveellisemmäksi. Tärkein syy on ollut rasvojen laadun muutos: kovien rasvojen (tyydyttyneiden rasvojen) käytön väheneminen ja kasviöljyjen (monitydyttymättömien rasvojen) käytön lisääntyminen. Myös vihannesten, marjojen ja hedelmien kulutuksen lisääntymisellä on ollut merkitystä. (Vartiainen ym. 2012.)

FINRAVINTO 2007 -tutkimuksen mukaan rasvan kokonaissaanti läheni suosituksen mukaista tavoitetta, joka on enintään 30 % kokonaisenergiasta, ensisijaisesti tyydyttyneen rasvan saannin vähentymisen kautta. Toisaalta moni- ja kertatyydyttymättömien rasvahappojen saanti oli hieman lisääntynyt verrattuna tilanteeseen vuonna 2002. Edellisenä viisivuotiskautena 1997–2002 väestön rasvojen käyttö ei muuttunut. (Pietinen ym. 2008.)

Viimeaikainen ravintokeskustelu ja karppaus eli vähähiilihydraattisen ruokavalion suosion kasvu ovat vaikuttaneet kolesterolia nostavasti. Muissa maissa karppaukseen on liittynyt hiilihydraattien korvaus terveellisillä kasviöljyillä, mutta Suomessa näyttää siltä, että hiilihydraatit korvataan kovilla eläinrasvoilla, jotka liiassa määrin käytettynä ovat sydämelle haitallisia. Myös karppauskeskustelun ulkopuolella on esitetty väitteitä, etteivät kovien rasvojen käytön nostamat kolesteroliarvot lisäksi sydäntauteja. Tiedeyhteisö on kuitenkin varsin yksimielinen siitä, että LDL-kolesteroli ahtauttaa verisuonia. (Vartiainen ym. 2012.)

### **3.1 Statiinit**

Statiineja käytetään hyperlipidemioiden hoitoon sekä sepelvaltimotaudin sekundaari- ja primaaripreventioon (Fimea 2014). Tällä hetkellä Suomessa on markkinoilla atorvastatiinia, fluvastatiinia, lovastatiinia, pravastatiinia, rosuvastatiinia ja simvastatiinia sisältäviä lääkevalmisteita (Yliopiston apteekki 2013). Statiinit vaikuttavat estämällä HMG-CoA-reduktaasia. Kilpailevan eston seurauksena maksan kolesterolimäärä vähenee ja maksasolujen LDL-reseptorien määrä kasvaa, jolloin maksa ottaa verenkierrosta enemmän LDL-kolesterolia ja LDL-kolesterolin määrä veressä puolestaan vähenee. Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että statiinien käyttö vähentää sepelvaltimotautiin liittyvää sairastuvuutta ja kuolleisuutta. (Rouhu & Koulu 2001.)

Hyperlipidemioiden hoitoon (ATC-koodi C10) tarkoitettuista lääkkeistä sai Kela-korvausta 474 544 henkilöä vuonna 2005, kun vuonna 2009 Kela-korvausta sai jo 665 820 henkilöä. Näin ollen kohonneen kolesterolin hoitoon käytettävien lääkkeiden käyttö lisääntyi vuosina 2005–2009 noin 40 %. Vuonna 2011 Kela-korvausta sai 666 590 henkilöä, joista yli 98 % käytti juuri statiineja. Vuonna 2011 lipidejä muuntavien lääkeaineiden kulutus ja käyttäjämäärä kääntyivät ensimmäistä kertaa laskuun. Molemmat vähenivät noin kolme prosenttia. (Suomen virallinen tilasto 2006, 2010, 2012.) Statiinien käyttö on viime vuosina kasvanut EU-maissa poikkeuksellisen nopeasti verrattuna muihin lääkeaineryhmiin (Klaukka ym. 2006). Eniten käytetty statiini vuonna 2011 oli simvastatiini, joka oli myös käyttökustannuksiltaan edullisin (Suomen virallinen tilasto 2012). Statiinien käyttö yleistyi henkilön vanhetessa, sillä 65 vuotta täyttäneistä tai vanhemmista 30 % käytti statiineja. Alle 45-vuotiailla statiinien käyttö oli vähäistä. (Klaukka ym. 2006.)

## 4 JÄRJESTELMÄLLISET KIRJALLISUUSKATSAUKSET

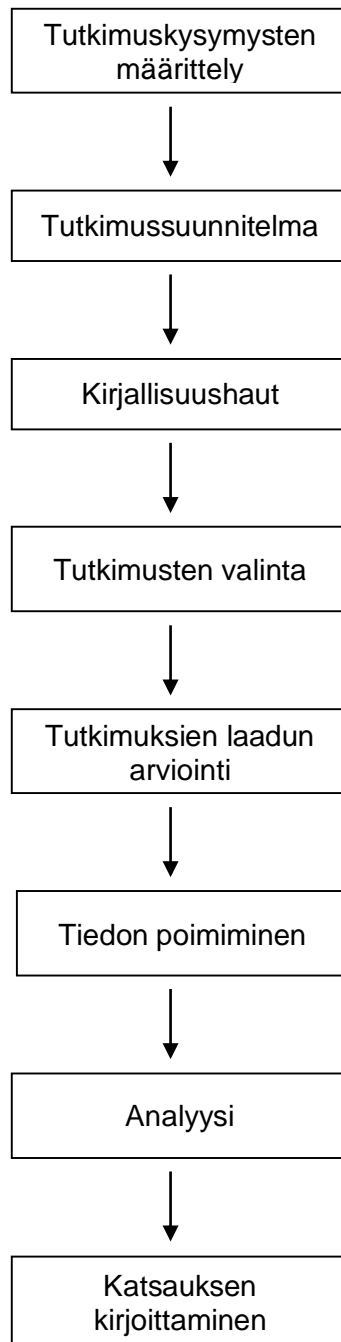
### *4.1 Näyttöön perustuvan lääketieteen työkalu*

Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on koota samaa tutkimuskysymystä tarkastelevat tutkimukset yhteen ja yhdistää niiden näyttö. Usein näyttö yhdistetään meta-analyysillä. Järjestelmällisellä ja tarkalla työskentelyllä pyritään vähentämään harhaa, jota esimerkiksi tutkimuksien poisjääminen voi aiheuttaa. (Higgins & Green 2009.) Kuvassa 1 on esitetty menetelmän vaiheet. Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen teko aloitetaan määrittelemällä tutkimuskysymykset ja tekemällä tutkimussuunnitelma. Näitä vaiheita seuraa kirjallisuushaut ja tutkimuksien valinta. Valittujen tutkimuksien laatu tulee arvioida. Valituista tutkimuksista poimitaan ennalta määritellyt tiedot ja tehdään analyysi. Lopuksi kirjoitetaan katsaus. (Systematic Reviews 2008.)

On suositeltavaa, että järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tekoon osallistuu informaatikko, tilastotieteilijä sekä tutkittavan alan ja menetelmän asiantuntija. Kuitenkin vähintään kahden tutkijan tulee osallistua katsauksen tekoon harhan ja virheen mahdollisuuden vähentämiseksi. Virheitä voi tapahtua tutkimusten valinnassa ja tiedon poiminnassa, esimerkiksi kriteerit täyttäviä tutkimuksia saattaa jäädä pois katsauksesta. (Systematic Reviews 2008.)

Ennen katsauksen teon aloittamista tulee määritellä tutkimuskysymykset, tutkimusten valintakriteerit ja valikointi, hakustrategiat, laadun arviointi, tiedon lajittelu, synteesi ja julkaiseminen. Esimerkiksi raportointiharhan riskiä eli tuloksen virheellistä raportointia voidaan vähentää kuvaamalla menetelmä tarkasti etukäteen. Suunnitelmia voidaan myöhemmässä vaiheessa muuttaa, mutta muutos tulee perustella ja dokumentoida tarkasti. (Systematic Reviews 2008.)





KUVA 1. Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen vaiheet

Tutkimuskysymys voidaan ilmaista PICOS/PICOT -menetelmällä (Population, Interventions, Comparators, Outcomes, Study design, Time). PICOS-elementtien avulla voidaan myös määrittää tutkimusten kelpoisuuskrityerit. Kaikkien PICOS-elementtien määrittely ei ole aina välttämätöntä. (Systematic Reviews 2008.)

## **4.2 Järjestelmällisestä kirjallisuuskatsauksesta meta-analyysiin**

Meta-analyysi on tilastollinen menetelmä, jonka avulla järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tulokset voidaan yhdistää määrällisesti, ehtona on tutkimusten samankaltainen asetelma. Tarkoituksena on saada aikaan synteesi, joka antaa tutkittavasta kysymyksestä tarkempaa näyttöä kuin yksittäiset tutkimukset, lisätä tutkimustulosten voimaa ja yleistettävyyttä sekä vähentää yksittäisestä tutkimusasetelmasta johtuvaa systemaattista harhaa. (Higgins & Green 2009.) Meta-analyysissä käytetyn aineiston on hyvä olla peräisin järjestelmällisestä kirjallisuuskatsauksesta, koska näin voidaan varmistaa, että kaikki oleellinen tieto tulee meta-analyysiin mukaan. Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus valikoi tiedon järjestelmällisesti ja menetelmä on toistettavissa.

## **4.3 Miten järjestelmällisiä kirjallisuuskatsauksia hyödynnetään käytännössä?**

Järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset auttavat esimerkiksi terveydenhuollon ammattilaisia, kuluttajia, tutkijoita ja päättäjiä käsittelemään suuria tietomääriä. Heillä ei välttämättä ole aikaa, taitoja tai resursseja tiedon etsintään, arviointiin, tulkintaan ja hyödyntämiseen. (Higgins & Green 2009, Malmivaara 2008.) Järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset voivat toimia myös pohjana hoitosuosituksille ja luotettavina arvioina toimenpiteen vaikuttavuudesta (Malmivaara 2008, Duodecim 2012).

## 5 TUTKIMUKSEN TAVOITE

Tämän järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on selvittää statiinien käytön vaikutuksia kuolleisuuteen ja sepelvaltimotautitapahtumien ilmaantumiseen seuraavissa ryhmissä:

- sepelvaltimotaudin primaaripreventio,
- naiset (sekä primaari- että sekundaaripreventio) ja
- iäkkäät (sekä primaari- että sekundaaripreventio) (taulukko 2).

Kirjallisuuskatsauksen yksityiskohtaisempi tavoite on määritelty taulukossa 2. Koska statiinien vaikutuksista on julkaistu useita järjestelmällisiin kirjallisuuskatsauksiin perustuvia meta-analyysejä, tämä katsaus rajattiin käsittelemään ainoastaan näissä meta-analyyseissä raportoituja tietoja.

TAULUKKO 2. Kirjallisuuskatsauksen tavoite määriteltynä PICOS-periaatteen mukaisesti P = population (väestö), I = intervention (arvioitava hoito), C = comparator (vertailuhoito), O = outcomes (lopputulokset), S = study design (tutkimusasetelma)

---

Väestö ( <b>P</b> opulation)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aikuiset (primaaripreventio)</li><li>• Naiset (sekä primaaripreventio että sekundaaripreventio)</li><li>• Iäkkäät (yli 65 v.) (sekä primaaripreventio että sekundaaripreventio)</li></ul>
Arvioitava hoito ( <b>I</b> nterventions)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Statiinit</li></ul>
Vertailuhoito ( <b>C</b> omparator)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lume</li><li>• Toinen statiini</li><li>• Elämäntapamuutos</li></ul>
Lopputulokset ( <b>O</b> utcomes)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kokonaiskuolleisuus</li><li>• Sepelvaltimotauteihin liittyvä kuolleisuus</li><li>• Ei-sepelvaltimotauteihin liittyvä kuolleisuus</li><li>• Sepelvaltimotautitapahtuma (ei kuolemaan johtanut sydäninfarkti)</li></ul>
Tutkimusasetelma ( <b>S</b> tudy design)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Meta-analyysit</li></ul>

---

## **6 KATSAUSPROTOKOLLA**

### ***6.1 Kirjallisuushaku***

Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen kirjallisuushaku tulee suunnitella hyvin, jotta katsauksen tulokset ja päätelmät ovat luotettavia. Kirjallisuushaussa käytetyt hakustrategiat tulee sisällyttää tutkimussuunnitelmaan ja varsinaiseen raporttiin, ja samalla tulee määritellä käytettävät tietokannat ja muut mahdolliset tietolähteet ja käytettävät hakusanat. PICOS/T-elementit tulee ottaa huomioon hakustrategioissa, vaikka kaikkien elementtien mukaanotto ei välttämättä ole aina tarkoituksenmukaista valitun aiheen kannalta. Tässä vaiheessa tulee myös päättää, otetaanko julkaisemattomia tutkimuksia mukaan ja asetetaanko kielirajoituksia. (Systematic Reviews 2008.)

Tutkimussuunnitelmassa tulee kuvata tutkimusten kelpoisuuskriteerit selkeästi ja määritellä, kuinka tutkijoiden väliset mahdolliset eriävät mielipiteet ratkaistaan. Kriteerien johtaminen suoraan tutkimuskysymyksistä vähentää katsaukseen liittyvän harhan riskiä. Valintakriteerit tulee pilotoida ennen varsinaisia tiedonhakuja, jotta varmistetaan relevanttien artikkeleiden löytyminen. Pilotoinnin aikana voidaan vielä muokata tutkimusten kelpoisuuskriteerejä ja varmistaa haun toistettavuus. Tutkimuksia voidaan hakea tietokannoista (kuten PubMed) sähköisesti tai käsihaulla, tarkistamalla lähdeluettelot artikkeleista, jotka valitaan kirjallisuuskatsaukseen, ottamalla huomioon harmaa eli julkaisematon kirjallisuus tai ottamalla yhteyttä tutkijoihin, joilla on julkaisemattomia tietoja. (Systematic Reviews 2008.)

### ***6.2 Artikkelien valinta ja tiedon poiminta***

Kirjallisuushaussa artikkeleista valitaan katsaukseen mukaan otettavat tutkimukset yleensä kahdessa vaiheessa: aluksi verrataan tutkimusten otsikoita ja abstrakteja ennalta määriteltyihin kelpoisuuskriteereihin ja poistetaan ne, jotka eivät vastaa kriteerejä. Toisessa vaiheessa tarkastellaan yleensä tarkemmin kaikkia niitä alkuperäisartikkeleita, joita ei poissuljettu

ensimmäisessä vaiheessa. Tutkimusten valinta tulee dokumentoida, ja yleensä toisessa vaiheessa karsiutuneet tutkimukset ja karsiutumisen syyt tulee listata. (Systematic Reviews 2008.)

Katsauksessa käytettävä analyysitapa ja katsaukseen sisällytettävät taulukot määrittelevät, mitä tietoja valituista tutkimuksista poimitaan. Tietojen poiminnassa voidaan apuna käyttää taulukkoa tai lomaketta, joka laaditaan tutkimuskysymysten perusteella. Ongelmia tietojen poiminnassa voi aiheuttaa esimerkiksi aihepiirin tuntemattomuus tutkijalle, mistä voi seurata turhien tietojen poimintaa. Tiedon poiminnan onnistumiseksi tulee varata riittävästi aikaa apuna käytettävän taulukon kehittämiseksi, pilotoimiselle ja muokkaamiselle. Taulukko voi sisältää avoimia kenttiä, numeraalisia arvioita, listoja ja kyllä/ei-kohtia. Analyysin helpottamiseksi avoimia kenttiä tulee olla mahdollisimman vähän. Taulukon tulee olla yksiselitteinen ja helppokäyttöinen, ja taulukon täyttämiseen tulee tehdä ohjeet, jotta kaikista mukaan otettavista tutkimuksista poimitaan tiedot samalla tavalla. Tämä lisää katsauksen johdonmukaisuutta. (Systematic Reviews 2008.)

Käytettävä taulukko on välttämätöntä pilotoida. Taulukko voidaan pilotoida muutamalla mukaan otettavalla tutkimuksella. Tämä varmistaa, että kaikki tarvittava tieto tulee mukaan, eikä aikaa käytetä tarpeettoman tiedon keräämiseen. Pilotointi vähentää virheitä ja harhaa ja parantaa katsauksen luotettavuutta ja validiteettia. Suositeltavaa on, että kaksi tutkijaa suorittaa tiedon poiminnan itsenäisesti. Jos tämä ei ole mahdollista, tulee vähintään toisen tutkijan tarkastaa itsenäisesti, että tiedonpoiminta on tehty lähdemateriaaleista oikein. (Systematic Reviews 2008.)

### ***6.3 Kirjallisuuskatsauksen ja meta-analyysin laatu***

Kirjallisuuskatsauksen ja siihen liittyvän meta-analyysin luotettavuuden lisäämiseksi mukaan valittujen tutkimusten laatua tulee arvioida (Higgins & Green 2009).

Virheet kirjallisuuskatsauksen suunnittelussa tai suorittamisessa voivat aiheuttaa harhaa ja vääristää tuloksia. On mahdollista, että harha vaikuttaa tulokseen yhtä paljon kuin arvioitava hoito. Kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettavista tutkimuksista tulee arvioida tutkimusasetelman sopivuus, validiteetti, sovellettavuus, interventio, raportoinnin laatu, tilastolliset menetelmät ja tulosten mittaus. Arvioinnilla voidaan parantaa katsauksen laatua ja johtopäätösten luotettavuutta. (Systematic Reviews 2008.) Laadun arvioinnissa voidaan hyödyntää esimerkiksi tarkistuslistaa (Mäkelä M ym. 2007).

## **6.4 Näytön synteesi**

Näytön synteesi sisältää tiedon keräämisen, yhdistämisen ja tiivistämisen kirjallisuuskatsaukseen mukaan valittujen tutkimusten tuloksista. Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen analyysi voi olla kvalitatiivinen tai kvantitatiivinen synteesi. Näytön kvantitatiivisessa synteessissä tehdään yleensä meta-analyysi. Näytön synteessin tulee olla harhaton ja toistettava, koota olemassa oleva näyttö, arvioida näytön johdonmukaisuutta ja syitä epäjohdonmukaisuuksille. Tapa, jolla näytön synteesi toteutetaan, tulee määritellä tutkimussuunnitelmassa. (Systematic Reviews 2008.)

Näytön synteesi tulee aloittaa tekemällä yhteenveto valituista tutkimuksista. Tutkimusten kuvailu esitetään yleensä taulukossa. Taulukkoon tulee merkitä tutkimustyyppi, interventio, osallistujien määrä ja kuvaus osallistujista, lopputulos ja lopputuloksen mittarit. Tutkimusten ryhmittelyyn ja taulukoinnin tulee perustua tutkimuskysymykseen ja tutkimussuunnitelmaan. Tässä vaiheessa voidaan myös varmistua, että valitut tutkimukset ovat riittävän samankaltaisia, jotta niiden tuloksista voidaan tehdä meta-analyysi. Kvalitatiivinen analyysi voidaan tehdä, vaikka tutkimuksissa olisikin eroja. (Systematic Reviews 2008.)

### 6.4.1 Kvalitatiivinen analyysi

Usein valitaan kvalitatiivinen analyysi, kun valittujen tutkimusten menetelmät, osallistujat tai interventiot eroavat huomattavasti toisistaan. Kvalitatiivinen analyysi voidaan toteuttaa monella eri tavalla. Economic and Social Research Council on rahoittanut ohjeistuksen, jonka avulla pyritään lisäämään kvalitatiivisen analyysin läpinäkyvyyttä ja luotettavuutta järjestelmällisissä kirjallisuuskatsauksissa. (Popay ym. 2006.)

Popayn ym. ohjeistuksen (kuva 2) mukaan kvalitatiivisen analyysin neljä päävaihetta ovat seuraavat (Popay ym. 2006):

1. Teorian luominen, kuinka hoito toimii, miksi ja kenelle
2. Alustavan synteessin teko valituista tutkimuksista
3. Tutkimusten välisten ja sisäisten suhteiden löytäminen
4. Synteessin arviointi

Analyysin ei tarvitse noudattaa ohjeistuksen elementtejä tarkassa järjestyksessä, vaan tutkija voi muokata järjestystä tarpeen mukaan (Popay ym. 2006).

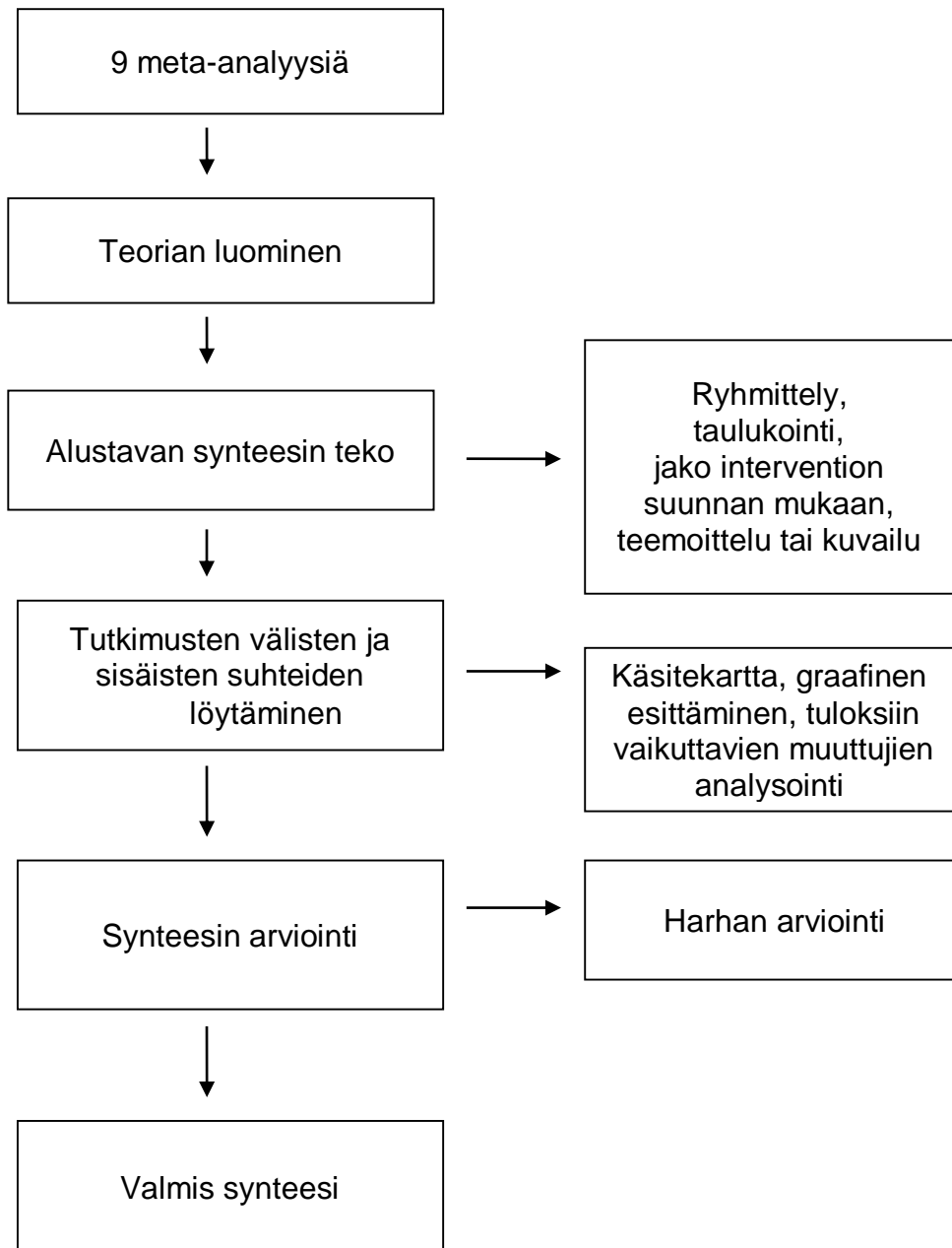
#### Vaihe 1

Teoria kannattaa muodostaa ennen synteessin aloittamista. Jos teoria tehdään tarpeeksi ajoissa, siitä voi olla apua tutkimuskysymyksen ja tutkimusten kelpoisuuskriteerien muodostamisessa. Teoria voidaan esittää vuokaaviona tai selostuksena siitä kuinka interventio toimii, miksi se toimii ja kenelle. Teoriasta voi olla apua valittujen tutkimusten tulosten tulkinnassa ja arvioinnissa, kuinka yleistettäviä tulokset ovat (kuva 3). (Popay ym. 2006.)

## Vaihe 2

Vaiheen kaksi on tarkoitus muodostaa alustava kuvaus valittujen tutkimusten tuloksista ja etsiä johdonmukaisuuksia hoidon vaikutuksen suunnassa ja voimakkuudessa. Johdonmukaisuuksia voidaan etsiä lajittelemalla tutkimukset. Tässä vaiheessa tulee selvittää, mitkä tekijät ovat vaikuttaneet tuloksiin. Kun valituista tutkimuksista on poimittu tarvittavat tiedot, tiedot yhdistetään, järjestetään ja tutkimusten tulokset kuvataan. Tässä vaiheessa voidaan tutkimukset esimerkiksi ryhmitellä, taulukoida, jakaa intervention suunnan mukaan, teemoitella tai kuvailla. Tässä vaiheessa synteesi ei ole vielä lopullinen. (Popay ym. 2006.)





KUVA 2. Kvalitatiivinen analyysi mukailen Popay ym. 2006 ohjeistusta

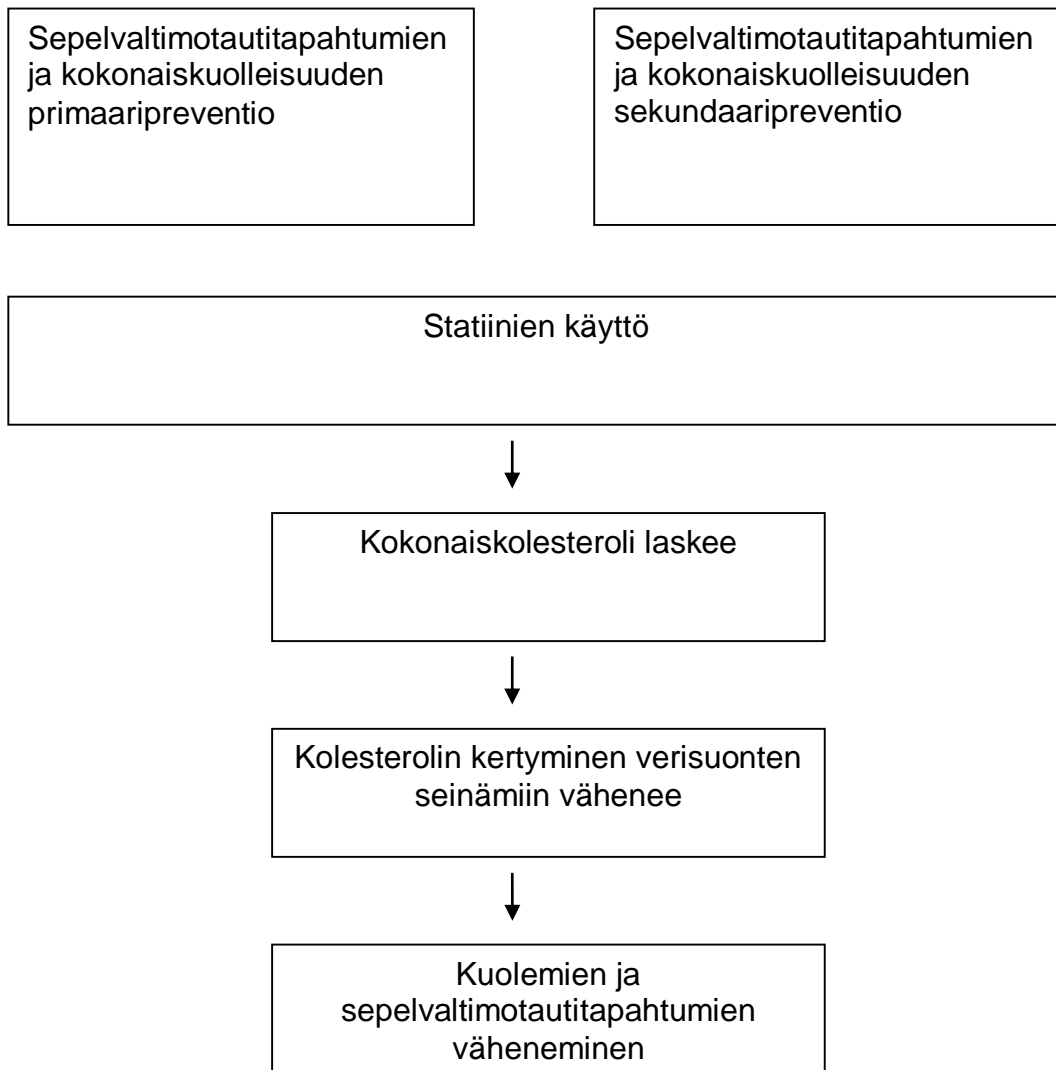
### Vaihe 3

Tässä vaiheessa pyritään selvittämään tutkimusten sisäisiä ja välisiä suhteita. Kiinnostuneita ollaan suhteista yksittäisten tutkimusten tutkimusasetelmien ja tulosten välillä sekä eri tutkimusten tulosten välillä. Joissain tutkimuksissa on saatettu pohtia tutkimusasetelman vaikutusta tuloksiin, jolloin tarvitsee vain verrata tutkimusten tuloksia toisiinsa. Kun tutkimusten väliset

johdonmukaisuudet alkavat hahmottua, tulee arvioida tekijöitä, jotka selittäisivät erot intervention vaikutuksen suunnassa tai voimakkuudessa. Tulee myös pyrkiä selvittämään, miten ja miksi interventiolla on tai ei ole vaikutusta. Välineitä analyysin kolmanteen vaiheeseen ovat esimerkiksi käsittekartta, graafinen esittäminen ja tuloksiin vaikuttavien muuttujien analysointi. (Popay ym. 2006.)

#### Vaihe 4

Neljännessä vaiheessa arvioidaan synteesin näytön vahvuutta ja vaikuttavuutta sekä päätelmien yleistettävyyttä potilasryhmiin. Edellisen vaiheen tulee johtaa arvioon tulosten suunnasta ja voimakkuudesta, jota seuraavaksi arvioidaan. Arvio voi perustua mukaan otettujen tutkimusten laatuun ja luotettavaan analyysiin. Synteesin laatu perustuu näytön laatuun ja määrään, synteesimenetelmään ja synteesimenetelmän kuvauksen selkeyteen ja läpinäkyvyyteen. Harhan vähentämiseksi tulee tutkimusten raportoinnin tarkkuus arvioida ja kirjata katsaukseen ja arvioida mahdollisia harhan lähteitä analyysissä. (Popay ym. 2006.)



KUVA 3. Analyysiteoria: Statiinien käytön vaikutukset sepelvaltimotautitapahtumiin ja kokonaiskuolleisuuteen

## **7 TUTKIMUSMENETELMÄ**

### **7.1 Kelpoisuuskaiteerit**

Kirjallisuuskatsauksen kelpoisuuskaiteerit on kuvattu taulukossa 4.

Erilaisista tutkimusasetelmista tähän kirjallisuuskatsaukseen otettiin mukaan vain meta-analyysit. Lisäksi katsaus rajattiin 2008 tai sen jälkeen suomeksi tai englanniksi julkaistuihin tutkimuksiin.

### **7.2 Kirjallisuushaku**

Katsaukseen valittiin seuraavat tietokannat: Pubmed, The Cochrane database for systematic reviews, CRD Dare, CRD HTA ja Scopus. Hakustrategiat tehtiin yhteistyössä Itä-Suomen yliopiston informaatikon kanssa (liite 1). Hakusanoina käytettiin *statins*, *hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors* ja statiiniryhmän vaikuttavia aineita. Kirjallisuushaku tehtiin ensimmäisen kerran joulukuussa 2010 ja päivitettiin helmikuussa 2013. Hakustrategiat esitarkastettiin tutustumalla Pubmed-haun kahteenkymmeneen ensimmäiseen tulokseen ja toteamalla haun onnistuneen.

### **7.3 Artikkelien valinta**

Kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettavat meta-analyysit valikoitiin kahdessa vaiheessa ottaen huomioon ennalta määritetyt kelpoisuuskaiteerit (taulukko 4). Aluksi kirjallisuushaussa tunnistetuista artikkeleista karsittiin ne, jotka eivät otsikon ja abstraktin perusteella täyttäneet katsauksen kelpoisuuskaiteerejä. Tämän jälkeen jäljelle jääneistä artikkeleista hankittiin alkuperäisartikkelit, joiden perusteella päätettiin mukaanotosta. Kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettavat meta-analyysit valikoi yksi tutkija.

TAULUKKO 4. Kirjallisuuskatsauksen kelpoisuuskriteerit PICOS/T-periaatteen mukaisesti raportoituna (P = population (väestö), I = intervention (arvioitava hoito), C = comparator (vertailuhoito), O = outcomes (lopputulokset), S = study design (tutkimusasetelma), T = time (aika))

	Mukaanottokriteeri	Poissulkukriteeri
Väestö ( <b>P</b> opulation)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aikuiset (sydän- ja verisuonitautien primaaripreventio)</li> <li>• Naiset (sekä primaari että sekundaaripreventio)</li> <li>• Iäkkäät (yli 65 v.) (sekä primaari että sekundaaripreventio)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lapset</li> <li>• Munuaissairaus</li> <li>• Dialyysi</li> <li>• Neurologinen vaiva</li> </ul>
Arvioitava menetelmä ( <b>I</b> ntervention)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Statiinit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lume</li> <li>• Muu lipideihin vaikuttava lääke</li> <li>• Elämäntapamuutos</li> </ul>
Vertailumenetelmä ( <b>C</b> omparator)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lume</li> <li>• Toinen statiini</li> <li>• Elämäntapamuutos</li> </ul>	
Lopputulostapahtuma ( <b>O</b> utcomes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kuolema</li> <li>• Sepelvaltimotautitapahtuma (Sepelvaltimotauti, valtimonkovettumatauti, sydäninfarkti)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Korvikemuuttuja, esim. laboratorioarvo</li> <li>• Syöpä</li> <li>• Aivoinfarkti</li> <li>• Luunmurtuma</li> <li>• Diabetes</li> <li>• Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus</li> <li>• Alkuperäistutkimukset</li> <li>• Ilman meta-analyysiä</li> </ul>
Tutkimusasetelma ( <b>S</b> tudy design)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meta-analyysi</li> </ul>	
Aika ( <b>T</b> ime)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vuosina 2008–2013 julkaistu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ennen vuotta 2008 julkaistu</li> </ul>
Julkaisukieli	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Englanti</li> <li>• Suomi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muut kielet</li> </ul>

## ***7.4 Tiedon poiminta ja valittujen tutkimusten validiteetti***

Kirjallisuuskatsaukseen valituista meta-analyyseistä poimittiin seuraavat tiedot: meta-analyysiin mukaan otettujen alkuperäistutkimusten lukumäärä, potilasmäärä, potilaiden ikä, naisten osuus, interventio, vertailuhoito, tavoite, mainitut rajoitukset, tutkimuksien kelpoisuuskriteerit, seuranta-aika ja tulokset.

Valittujen tutkimuksien laatu arvioitiin Mäkelän ja kumppaneiden (2007) tarkistuslistaa mukaillen (liite 3). Tutkimuksista arvioitiin tutkimuskysymys, artikkelien etsintä, mukaanotto, laatu, mainitut rajoitukset ja tulosten tarkkuus ja samankaltaisuus.

## ***7.5 Näytön synteesi***

Analyysi suoritettiin kvalitatiivisesti Popayn ym. 2006 ohjeistuksen mukaan. Popayn ym. (2006) ohjeistus valittiin, koska se oli selkeä ja Centre for Reviews and Dissemination julkaisema (Centre for Reviews and Dissemination – Our research 2013). Kvalitatiivinen analyysi valittiin, koska meta-analyyseille ei voi tehdä meta-analyysia, koska niissä on mukana samoja tutkimuksia.

## 8 TULOKSET JA ANALYYSI

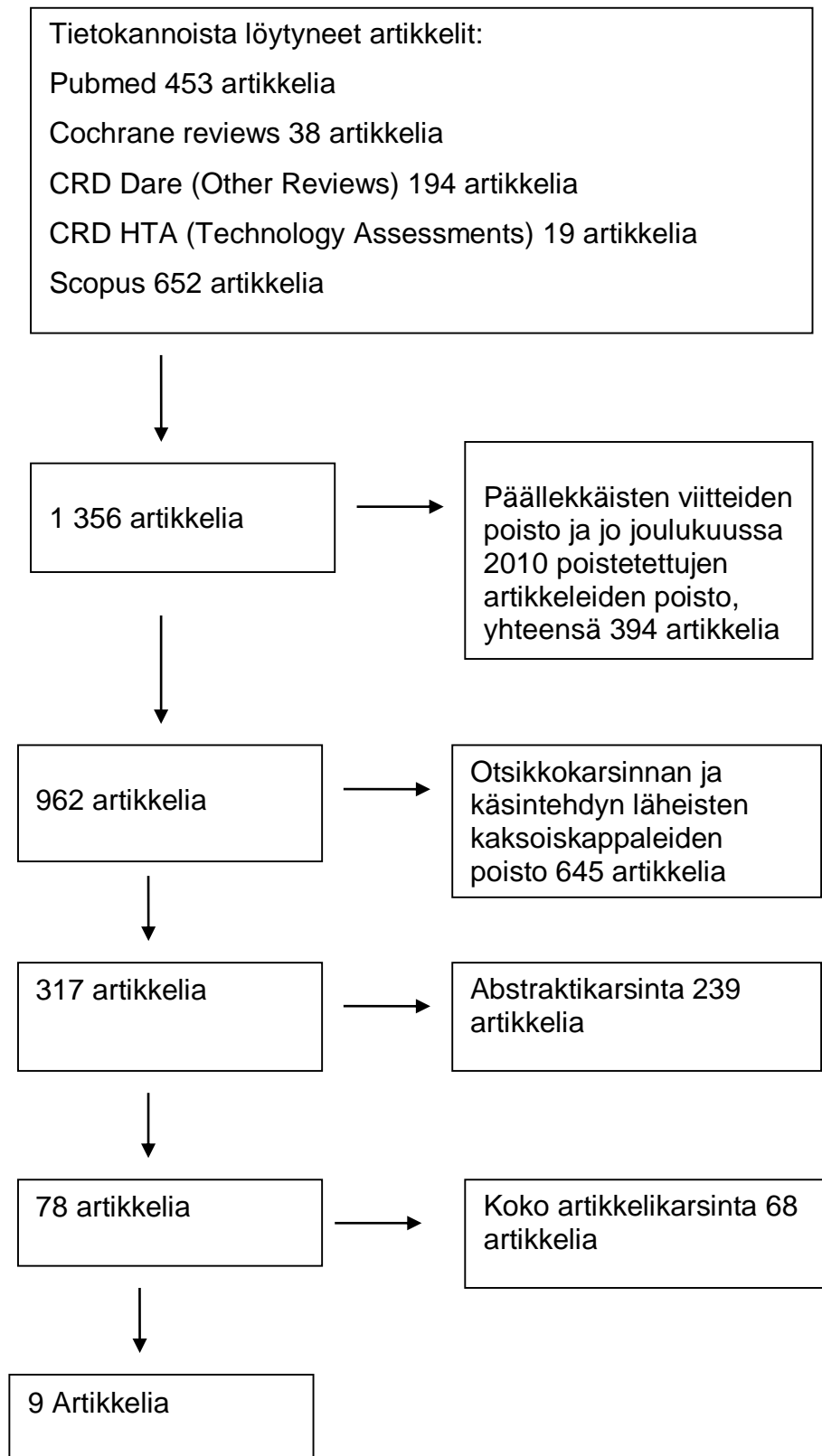
### 8.1 Mukaan hyväksytyt meta-analyysit

Järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen valikoitui mukaan yhdeksän meta-analyysiä 1 356 viitteestä (kuva 3). Viitteiden sanatarkat kaksoiskappaleet sekä jo joulukuussa 2010 poistetut artikkelit poistettiin. Kaikki poistettavat artikkelit tarkastettiin. Tämän jälkeen artikkeleita oli jäljellä 962. Otsikkokarsinnan ja käsintehdyn läheisten kaksoiskappaleiden poiston jälkeen artikkeleita oli jäljellä 317. Jäljelle jääneiden artikkelien abstraktit luettiin, minkä jälkeen artikkeleja oli jäljellä 78. Yhdeksän meta-analyysiä otettiin mukaan järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen (kuva 3, liite 2).

Taulukossa 5 on lajiteltu kirjallisuuskatsaukseen mukaan otetut meta-analyysit tutkimusväestöryhmittäin. Statiinien vaikutuksia sydän- ja verisuonitautien primaaripreventiossa arvioitiin neljässä meta-analyysissä (Taylor ym. 2013, Ray ym. 2010, Brugst ym. 2009, Mills ym. 2008). Vastaavasti viidessä meta-analyysissä arvioitiin statiinien vaikutuksia naisilla (Gutierrez ym. 2012, Kostis ym. 2012, Bukkapatnam ym. 2010, Petretta ym. 2010, Brugst ym. 2009) ja kahdessa statiinien vaikutuksia iäkkäillä (Brugst ym. 2009, Afilalo ym. 2008).

TAULUKKO 5. Statiinien vaikutus sydän- ja verisuonitautien lopputulostapahtumiin primaaripreventiossa, naisilla ja iäkkäillä

Meta-analyysi	Primaaripreventio	Naiset	Iäkkäät (yli 65 vuotta)
Taylor ym 2013	X		
Gutierrez ym. 2012		X	
Kostis ym. 2012		X	
Bukkapatnam ym. 2010		X	
Ray ym. 2010	X		
Petretta ym. 2010		X	
Brugst ym. 2009	X	X	X
Mills ym. 2008	X		
Afilalo ym. 2008			X



KUVA 3. Vuokaavio kirjallisuuskatsauksen artikkelien valinnasta



Taulukossa 6 on raportoitu kirjallisuuskatsaukseen mukaan hyväksytyjen meta-analyysien tavoitteet ja alkuperäistutkimuksien lukumäärä. Alkuperäistutkimuksien lukumäärä vaihtelee kuuden ja 20:n välillä.

TAULUKKO 6. Kirjallisuuskatsaukseen mukaan hyväksytyjen meta-analyysien kuvailu

Meta-analyysi	Meta-analyysin tavoite	Alkuperäistutkimuksien lukumäärä
Taylor ym. 2013	Statiinien hyödyt ja haitat sydän- ja verisuonitautien primaaripreventiossa	18
Gutierrez ym. 2012	Statiinien vaikutus sydän- ja verisuonitautitapahtumiin ja kuolemiin miehillä ja naisilla	11
Kostis ym. 2012	Statiinien vaikutus sydän- ja verisuonitautitapahtumien vähentämiseen miehillä ja naisilla	18
Bukkapatnam ym. 2010	Statiinien vaikutus naisilla primaaripreventiossa sydän- ja verisuonitauteihin ja kuolleisuuteen	6
Ray ym. 2010	Statiinien vaikutus kuolleisuuteen primaaripreventiossa korkean riskin potilailla	11
Petretta ym. 2010	Statiinien vaikutus sydän- ja verisuonitautitapahtumiin primaaripreventiossa naisilla ja miehillä	8
Brugst ym. 2009	Statiinien vaikutus kokonaiskuolleisuuteen, vakaviin sepelvaltimotautitai aivoverenkierron tapahtumiin primaaripreventiossa	10
Mills ym. 2008	Statiinien vaikutus sydän- ja verisuonitautitapahtumien primaaripreventiossa	20
Afilalo ym. 2008	Statiinien vaikutus kuolleisuuteen sekundaaripreventiossa iäkkäillä	9

Meta-analyyseissa potilaiden määrä vaihteli 19 569 ja 141 235 välillä ja naisia tutkimuksiin osallistui 0–81,1 %. Potilaiden ikä vaihteli 20:n ja 97 vuoden välillä.

Tutkittavia lääkehoitoja olivat pravastatiini, simvastatiini, lovastatiini, fluvastatiini, atorvastatiini ja rosuvastatiini (taulukko 7).

TAULUKKO 7. Mukaan otettujen meta-analyysien potilaiden lukumäärä, arvioitava hoito, vertailumenetelmä ja seuranta-aika

Meta-analyysi	Potilaiden lukumäärä	Arvioitava hoito	Vertailuhoito	Seuranta-aika
Taylor ym. 2013	56 934	Pravastatiini Lovastatiini Simvastatiini Rosuvastatiini Atorvastatiini Fluvastatiini	Lume Tavallinen hoito	1 – 5,3 vuotta
Gutierrez ym. 2012	43 193	Pravastatiini Lovastatiini Simvastatiini Fluvastatiini Atorvastatiini	Lume	16 viikkoa – 6,1 vuotta
Kostis ym. 2012	141 235	Pravastatiini Lovastatiini Simvastatiini Rosuvastatiini Atorvastatiini	Lume Matala statiiniannos Tavallinen hoito	22,8 – 80,4 kuukautta
Bukkapatnam ym. 2010	58 862	Pravastatiini Lovastatiini Simvastatiini Rosuvastatiini Atorvastatiini	Ruokavalio Aspirin Hormoni- korvaushoito Verenpaine- lääke	Keskiarvo 4,25 vuotta
Ray ym. 2010	65 229	Pravastatiini Lovastatiini Fluvastatiini Rosuvastatiini Atorvastatiini	Lume	Keskiarvo 3,7 vuotta
Petretta ym. 2010	49 246	Pravastatiini Lovastatiini Simvastatiini Atorvastatiini	Tavallinen hoito Lume Ruokavalio	Keskiarvo 3,9 vuotta
Brugst ym. 2009	70 388	Pravastatiini Lovastatiini Simvastatiini Rosuvastatiini Atorvastatiini	Tavallinen hoito Lume Ruokavalio	Keskiarvo 4,1 vuotta
Mills ym. 2008	65 261	Pravastatiini Lovastatiini Fluvastatiini Atorvastatiini	Lume Ei hoitoa Tavallinen hoito	Keskiarvo 1,0 – 5,3 vuotta
Afilalo ym. 2008	19 569	Pravastatiini Simvastatiini Fluvastatiini	Lume	Keskiarvo 4,9 vuotta

## 8.2 Statiinien vaikutus sydän- ja verisuonitautien primaaripreventiossa

Taulukkoon 8 on kerätty sydän- ja verisuonitautien primaaripreventiota käsittelevien meta-analyysien kelpoisuuskriteerit. Kaikissa meta-analyyseissa ei raportoitu poissulkukriteerejä.

TAULUKKO 8. Kelpoisuuskriteerit meta-analyyseissä, jotka käsittelivät sydän- ja verisuonitautien primaaripreventiota

Meta-analyysi	Kirjallisuuskatsauksen mukaanottokriteerit	Kirjallisuuskatsauksen poissulkukriteerit
Taylor ym. 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ei kielirajoituksia</li> <li>– Satunnaistettu vertailukoe (vertailu lumeeseen tai tavalliseen hoitoon)</li> <li>– Hoidon kesto vähintään yksi vuosi ja seurannan kesto vähintään kuusi kuukautta</li> <li>– Aikuiset</li> <li>– Ei rajoituksia veren kolesterolipitoisuuksissa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hoitojakso alle yksi vuosi</li> <li>– Yli 10 % potilaista todettu sydän- ja verisuonisairaus</li> <li>– Ei ole raportoitu tutkittavia päätetapahtumia</li> <li>– Statiineja käytettiin kroonisten sairauksien kuten Alzheimer, reuma, munuaissairaus, retinopatia, aorttaläpän ahtauma, hoitoon</li> </ul>
Ray ym. 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Satunnaistettu vertailukoe (vertailu lumeeseen tai vertailuhoitoon)</li> <li>– Tutkimukset, joissa kerättiin tietoa yleisestä kuolleisuudesta</li> <li>– Potilailla ei ollut sydän- ja verisuonitautia</li> </ul>	
Brugst ym. 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Satunnaistettu vertailukoe, seuranta-aika vähintään vuoden</li> <li>– Raportoi kuoleman tai sydän- ja verisuonitapahtuman ensimmäisenä päätetapahtumana</li> <li>– Vähintään 80 % potilaista primaaripreventiossa tai primaaripreventio raportoitu erikseen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ei kliininen päätetapahtuma</li> <li>– Surrogaattipäätetapahtuma</li> <li>– Munuaissiirännäinen</li> <li>– Alle 20 tapahtumaa yhteensä</li> <li>– Puutteellinen seuranta</li> </ul>

Mills ym. 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Satunnaistettu vertailukoe</li> <li>– Atorvastatiini, simvastatiini, fluvastatiini, pitavastatiini, lovastatiini, pravastatiini tai rosuvastatiini</li> <li>– Vähintään 12 kuukauden seuranta-aika</li> <li>– Yli puolella potilaista ei sepelvaltimotautia</li> <li>– Verrokkina lume, tavallinen hoito tai ei hoitoa</li> <li>– Raportoitu kokonaiskuolleisuus, sydän- ja verisuonitautikuolleisuus, fataali sydäninfarkti, ei-fataali sydäninfarkti, vakava sepelvaltimotautitapahtuma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Serivastatiini</li> <li>– Surrogaattimuuttuja</li> <li>– Tutkimukset, joihin rekrytoitiin korkean riskin diabetespotilaita</li> <li>– Satunnaistaminen kumottu</li> </ul>
----------------	---	--

Statiinien vaikutusta sepelvaltimotautitapahtumiin sydän- ja verisuonitautien primaaripreventiossa arvioitiin kolmessa meta-analyysissä (taulukko 9). Näiden meta-analyysien tulosten mukaan statiinien käyttö vähentää sepelvaltimotautitapahtumien riskiä primaaripreventiopotilailla lumelääkitykseen tai muuhun vertailuhoitoon verrattuna (Taylor ym. 20013, Brugst ym. 2009, Mills ym. 2008).

#### TAULUKKO 9. Statiinien vaikutus sepelvaltimotautitapahtumien riskiin sydän- ja verisuonitautien primaaripreventiossa

Meta-analyysi	Sepelvaltimotautitapahtuman määritelmä	Tulos
Taylor ym. 2013	Sepelvaltimotautitapahtuma	RR 0,73 [95% CI 0,67–0,80]
	Sydän- ja verisuonitautitapahtuma	RR 0,75 [95 % CI 0,70–0,81]
Ray ym. 2010	-	-
Brugst ym. 2009	Vakava sepelvaltimotautitapahtuma	OR 0,70 [95 % CI 0,61–0,81]
	Ei-fataali sydäninfarkti	OR 0,56 [95 % CI 0,41–0,76]
Mills ym. 2008	Sydäninfarkti	RR 0,77 [95 % CI 0,63–0,95]

Statiinien vaikutusta kuolleisuuteen sydän- ja verisuonitautien primaaripreventiossa on arvioitu neljässä meta-analyysissä (taulukko 10). Näiden meta-analyysien tulokset ovat ristiriitaisia: kolmen analyysin tulokset viittaavat siihen, että statiinihoito vähentää kokonaiskuolleisuutta lumelääkitykseen tai tavanomaiseen hoitoon verrattuna (Taylor ym. 2013, Brugst ym. 2009, Mills ym. 2008). Yhden meta-analyysin perusteella näyttää siltä, että statiineilla ei ole vaikutusta kokonaiskuolleisuuteen (Ray ym. 2010). Myös näyttö tautispesifinkuolleisuuden vähentymisestä on ristiriitaista (Taylor ym. 2013, Brugst ym. 2009, Mills ym. 2008).

TAULUKKO 10. Statiinien vaikutus kuolleisuuteen sydän- ja verisuonitautien primaaripreventiossa

Meta-analyysi	Kuolleisuuden määritelmä	Tulos
Taylor ym. 2013	Kokonaiskuolleisuus	OR 0.86 [95% CI 0.79–0.94]
	Sepelvaltimotauti kuolleisuus	RR 0.82 [95% CI 0.70–0.96]
	Sydän- ja verisuonitautikuolleisuus	RR 0.83 [95% CI 0.72–0.96]
Ray ym. 2010	Kokonaiskuolleisuus	RR 0,91 [95 % CI 0,83–1,01]
Brugst ym. 2009	Kokonaiskuolleisuus	OR 0,88 [95 % CI 0,81–0,96]
	Sepelvaltimotautitapahtuma-kuolleisuus	OR 0,88 [95 % CI 0,73–1,05]
Mills ym. 2008	Kokonaiskuolleisuus	RR 0,93 [95 % CI 0,87–0,99] n=63 899
	Sydäninfarktikuolettisuus	RR 0,46 [95 % CI 0,26–0,79] n=17 783
	Sydän- ja verisuonitautitapahtumakuolleisuus	RR 0,89 [95 % CI 0,81–0,98] n=59 469
	Ei kardiovaskulaarinen kuolleisuus	RR 0,98 [95 % CI 0,90–1,07] n=63 333

### **8.3 Statiinien vaikutus sydän- ja verisuonitautien primaari- ja sekundaaripreventiossa naisilla**

Taulukkoon 11 on kerätty kelpoisuus-kriteerit meta-analyyseistä, jotka käsittelevät sydän- ja verisuonitautien primaari- ja sekundaaripreventiota naisilla. Kaikissa meta-analyyseissa ei raportoitu poissulkukriteerejä.

TAULUKKO 11. Kelpoisuuskaiteerit meta-analyyseissä, jotka käsittelivät sydän- ja verisuonitautien primaari- ja sekundaaripreventiota naisilla

Meta-analyysi	Kirjallisuuskatsauksen mukaanottokriteerit	Kirjallisuuskatsauksen poissulkukriteerit
Gutierrez ym. 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Satunnaistettu jako ryhmiin</li> <li>– Kaksoissokko</li> <li>– Lumekontrolli</li> <li>– Seuranta-aika vähintään 16 viikkoa</li> <li>– Vähintään 100 osallistujaa</li> <li>– Lopputulokset raportoitu sekä miehillä että naisilla</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Open-label-tutkimus</li> <li>– Havaintotutkimus</li> <li>– Potilailla sydäninterventio, munuaissairaus, sydämen vajaatoiminta tai aortan ahtauma</li> <li>– Naiset poissuljettu</li> <li>– Kliinisiä tapahtumia ei raportoitu</li> <li>– Primaaripreventio</li> </ul>
Kostis ym. 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Kaksoissokkoutettu vertailukoe</li> <li>– Data eritelty naisille ja miehille</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Alle 100 potilasta</li> <li>– Vähemmän kuin 5 kuolemaa/satunnaistettu ryhmä</li> </ul>
Bukkapatnam ym. 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tutkimusjoukko ihmisiä</li> <li>– Julkaisukieli englanti</li> <li>– Satunnaistettu lumekontrolloitu tutkimus</li> <li>– Sydän- ja verisuonitautien primaaripreventio</li> <li>– Vähintään vuoden seuranta</li> <li>– Sukupuolet eroteltu tuloksissa</li> </ul>	
Petretta ym. 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Satunnaistettu vertailukoe</li> <li>– Potilailla ei sydän- ja verisuonitautia (primaaripreventio)</li> <li>– Tulokset saatavilla naisille</li> <li>– Kolesterolilääkkeiden vaikutusta oli arvioitu ainakin yhteen päätetapahtumaan (kokonaisuolleisuus, sepelvaltimotautikuolleisuus, sepelvaltimotautitapahtuma, ei fataali sydäninfarkti)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Verrattu korkeaa ja matalaa statiiniannosta</li> <li>– Potilaiden tutkiminen ultraäänellä etukäteen ateroskleroosin varalta</li> <li>– Potilailla sairauksia, jotka eivät ole kardiovaskulaarisia riskejä, kuten dialyysi</li> <li>– Tutkitaan vain veren kolesterolitasoa tai varjoainekuvauksen lopputuloksia</li> </ul>

		– Ei primaaripreventio
Brugst ym. 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Primaaripreventio</li> <li>– Satunnaistettu vertailukoe</li> <li>– Seuranta-ajan keskiarvo <math>\geq 1</math> vuosi</li> <li>– Raportoi kuoleman tai sydän- ja verisuonitapahtuman ensisijaisena päätetapahtumana</li> <li>– Vähintään 80 % potilaista primaaripreventiossa tai primaaripreventio raportoitu erikseen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ei kliininen päätetapahtuma</li> <li>– Surrogaattipäätetapahtuma</li> <li>– Munuaissiirännäinen</li> <li>– Alle 20 tapahtumaa yhteensä</li> <li>– Puutteellinen seuranta</li> </ul>

Viidessä meta-analyysissä oli eritelty statiinien vaikutuksia miehillä ja naisilla. Meta-analyyseissa potilaiden määrä vaihteli 43 193:n ja 141 235:n välillä ja potilaiden ikä 20:n ja 63 vuoden välillä. Naisten määrä vaihteli tutkimuksissa 11 229:n ja 40 275:n välillä. Arvioitavia lääkehoitoja olivat pravastatiini, simvastatiini, lovastatiini, fluvastatiini, atorvastatiini ja rosuvastatiini (taulukko 12).

TAULUKKO 12. Sydän- ja verisuonitautien primaari- ja sekundaaripreventio naisilla: meta-analyysien potilaiden lukumäärä, arvioitava hoito, vertailumenetelmä ja seuranta-aika

Meta-analyysi	Potilaiden lukumäärä (joista naisia)	Arvioitava hoito	Vertailuhoito	Seuranta-aika
Gutierrez ym. 2012	43 193 (11 229)	Pravastatiini Lovastatiini Simvastatiini Fluvastatiini Atorvastatiini	Lume	16 viikkoa – 6,1 vuotta
Kostis ym. 2012	141 235 (40 275)	Pravastatiini Lovastatiini Simvastatiini Rosuvastatiini Atorvastatiini	Lume Matala statiiniannos Tavallinen hoito	22,8 – 80,4 kuukautta
Bukkapatnam ym. 2010	58 862 (21 963)	Pravastatiini Lovastatiini Simvastatiini Rosuvastatiini Atorvastatiini	Ruokavalio Aspirin Hormoni-korvaushoito Verenpainelääke	Keskiarvo 4,25 vuotta

Petretta ym. 2010	49 246 (19 052)	Pravastatiini Lovastatiini Simvastatiini Atorvastatiini	Tavallinen hoito Lume Ruokavalio	Keskiarvo 3,9 vuotta
Brugst ym. 2009	70 388 (23 681)	Pravastatiini Lovastatiini Simvastatiini Rosuvastatiini Atorvastatiini	Tavallinen hoito Lume Ruokavalio	Keskiarvo 4,1 vuotta

Sydän- ja verisuonitautitapahtumien primaaripreventiota naisilla oli arvioitu neljässä meta-analyysissä (taulukko 13). Näiden meta-analyysien tulokset ovat ristiriitaisia: kahden analyysin tulokset viittaavat siihen, että statiinihoito vähentäisi sepelvaltimotautitapahtumia naisilla lumelääkitykseen tai tavanomaiseen hoitoon verrattuna (Kostis ym. 2012, Bukkapatnam ym. 2010). Kahden analyysin perusteella näyttöä statiinihoidon hyödyistä sepelvaltimotautitapahtumiin ei ole (Petretta ym. 2010, Brugst ym. 2009).

TAULUKKO 13. Statiinien vaikutus sepelvaltimotautitapahtumien riskiin naisilla primaaripreventiossa

Meta-analyysi	Sepelvaltimotautitapahtuman määritelmä	Tulos
Kostis ym. 2012	Sepelvaltimotautitapahtuma	OR 0,78 [95 % CI, 0,67–0,94]
Bukkapatnam ym. 2010	Sepelvaltimotautitapahtuma	RR 0,78 [95 % CI 0,64–0,96]
Petretta ym. 2010	Sepelvaltimotautitapahtuma	RR 0,89 [95 % CI 0,79–1,00]
Brugst ym. 2009	Vakava sepelvaltimotautitapahtuma	OR 0,79 [95 % CI 0,56–1,13]

Kokonaiskuolleisuutta sydän- ja verisuonitautien primaaripreventiossa naisilla oli arvioitu neljässä meta-analyysissä (taulukko 14). Yhden meta-analyysin mukaan statiinihoito vähentäisi kokonaiskuolleisuutta, mutta kolmen meta-analyysin tulosten perusteella ei ole näyttöä siitä, että statiinit vähentäisivät kuolleisuutta naisilla sydän- ja verisuonisairauksien primaaripreventiossa. (Kostis ym. 2012, Bukkapatnam ym. 2010, Petretta ym. 2010, Brugst ym. 2009.)



TAULUKKO 14. Statiinien vaikutus kuolleisuuteen naisilla primaaripreventiossa

Meta-analyysi	Kuolleisuuden määritelmä	Tulos
Kostis ym. 2012	Kokonaiskuolleisuus	OR 0,87 [95 % CI, 0,78–0,97]
Bukkapatnam ym. 2010	Kokonaiskuolleisuus	RR 0,90 [95 % CI 0,60–1,35]
Petretta ym. 2010	Kokonaiskuolleisuus	RR 0,96 [95 % CI 0,81–1,13]
Brugst ym. 2009	Kokonaiskuolleisuus	OR 0,91 [95 % CI 0,76–1,08]

Statiinien vaikutusta sepelvaltimotautitapahtumien riskiin sekundaaripreventiossa oli arvioitu kahdessa meta-analyysissä (taulukko 15). Tulosten mukaan statiinit vähensivät sepelvaltimotautitapahtumia. (Gutierrez ym. 2012, Kostis ym. 2012.)

TAULUKKO 15. Statiinien vaikutus sepelvaltimotautitapahtumien riskiin naisilla sekundaaripreventiossa

Meta-analyysi	Sepelvaltimotautitapahtuman määritelmä	Tulos
Gutierrez ym. 2012	Sydäninfarkti	RR 0,69 [95 % CI, 0,52–0,91]
	Ohitusleikkaus tai pallolaajennus	RR 0,69 [95 % CI, 0,56–0,85]
Kostis ym. 2012	Sepelvaltimotautitapahtuma	OR 0,78 [95 % CI, 0,70–0,88]

Kahdessa meta-analyysissä oli arvioitu kuolleisuutta sydän- ja verisuonitautien sekundaaripreventiossa naisilla (taulukko 16). Meta-analyysien tulosten mukaan ei ole näyttöä siitä, että statiinihoito vähentäisi kokonaiskuolleisuutta naisilla verrattuna lumelääkitykseen tai muuhun hoitoon. Toinen meta-analyyseista arvioi statiinien vaikutusta sepelvaltimotautikuolleisuuteen. Tulosten perusteella statiinihoito vähentäisi sepelvaltimotautikuolleisuutta verrattuna lumelääkitykseen. (Gutierrez ym. 2012, Kostis ym. 2012.)

TAULUKKO 16. Statiinien vaikutus kuolleisuuteen naisilla sekundaaripreventiossa

Meta-analyysi	Kuolleisuuden määritelmä	Tulos
Gutierrez ym. 2012	Kokonaiskuolleisuus	RR 0,92 [95 % CI, 0,76–1,13]
	Sepelvaltimotautikuolleisuus	RR 0,73 [95 % CI, 0,55–0,96]
Kostis ym. 2012	Kokonaiskuolleisuus	OR 1,03 [95 % CI, 0,84–1,25]

#### **8.4 Statiinien vaikutus sydän- ja verisuonitautien primaari- ja sekundaaripreventiossa iäkkäillä**

Taulukkoon 17 on kerätty kelpoisuuskaiteerit meta-analyyseista, jotka käsittelevät sydän- ja verisuonitautien primaari- ja sekundaaripreventiota iäkkäillä. Kaikissa meta-analyyseissa ei ollut raportoitu poissulkukriteerejä.

TAULUKKO 17. Kelpoisuuskaiteerit meta-analyyseissa, jotka käsittelevät sydän- ja verisuonitautien primaari- ja sekundaaripreventiota

Meta-analyysi	Kirjallisuuskatsauksen mukaanottokriteerit	Kirjallisuuskatsauksen poissulkukriteerit
Brugst ym. 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Primaaripreventio</li> <li>– Satunnaistettu vertailukoe</li> <li>– Seuranta-ajan keskiarvo <math>\geq 1</math> vuosi</li> <li>– Raportoi kuoleman tai sydän- ja verisuonitapahtuman ensisijaisena päätetapahtumana</li> <li>– Vähintään 80 % potilaista primaaripreventiossa tai primaaripreventio raportoitu erikseen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ei kliininen päätetapahtuma</li> <li>– Surrogaatti päätetapahtuma</li> <li>– Munuaissiirännäinen</li> <li>– Alle 20 tapahtumaa yhteensä</li> <li>– Puutteellinen seuranta</li> </ul>
Afilalo ym. 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tutkimus ihmisillä</li> <li>– Ei kielirajoitetta</li> <li>– Satunnainen jako statiini- tai lumeryhmään</li> <li>– Dokumentoitu sepelvaltimotauti</li> <li>– Vähintään 50 iästä potilasta tutkimuksessa mukana</li> </ul>	

- 
- Potilaiden ikä yli 65 vuotta
  - Vähintään 6 kuukauden seuranta-aika
  - Raportoitu kokonaiskuolleisuus, sepelvaltimotautikuolleisuus, ei-fataali sydäninfarkti, tarve revaskularisaatioon tai aivoinfarkti
- 

Kahdessa meta-analyysissä oli raportoitu statiinien vaikutuksista iäkkäillä. Meta-analyyseissa potilaiden määrä vaihteli 19 569:n ja 70 388:n välillä ja potilaiden ikä 63:n ja 82 vuoden välillä. Arvioitavia läikehoitoja olivat pravastatiini, simvastatiini, lovastatiini, fluvastatiini, atorvastatiini ja rosuvastatiini (taulukko 18).

TAULUKKO 18. Sydän- ja verisuonitautien primaari- ja sekundaaripreventio iäkkäillä: meta-analyysien potilaiden lukumäärä, arvioitava hoito, vertailumenetelmä ja seuranta-aika

Meta-analyysi	Potilaiden lukumäärä	Arvioitava hoito	Vertailuhoito	Seuranta-aika
Brugst ym. 2009	70 388	Pravastatiini Lovastatiini Simvastatiini Rosuvastatiini Atorvastatiini	Tavallinen hoito Lume Ruokavalio	Keskiarvo 4,1 vuotta
Afilalo ym. 2008	19 569	Pravastatiini Simvastatiini Fluvastatiini	Lume	Keskiarvo 4,9 vuotta

Meta-analyysin (Brugst ym. 2009) mukaan sydän- ja verisuonitautien primaaripreventiossa statiinien käyttö ei vähennä vakavan sepelvaltimotautitapahtuman riskiä iäkkäillä verrattuna lumelääkityksen, tavallisen hoidon tai ruokavalion vaikutukseen (taulukko 19).

TAULUKKO 19. Statiinien vaikutus sepelvaltimotautitapahtumien riskiin iäkkäillä primaaripreventiossa

Meta-analyysi	Sepelvaltimotautitapahtuman määritelmä	Tulos
Brugst ym. 2009	Yli 65 vuotta täyttäneiden vakava sepelvaltimotautitapahtuma	OR 0,86 [95 % CI 0,67–1,09]

---

Meta-analyysin (Brugst ym. 2009) mukaan sydän- ja verisuonitautien primaaripreventiossa statiinien käyttö ei vähennä kokonaiskuolleisuutta iäkkäillä lumelääkityksen, tavallisen hoidon tai ruokavalion vaikutukseen verrattuna (taulukko 20).

TAULUKKO 20. Statiinien vaikutus kuolleisuuteen iäkkäillä primaaripreventiossa

Meta-analyysi	Kuolleisuuden määritelmä	Tulos
Brugst ym. 2009	Yli 65 vuotta täyttäneiden kokonaiskuolleisuus	OR 0,95 [95 % CI 0,80–1,12]

Meta-analyysin (Afilalo ym. 2008) mukaan sydän- ja verisuonitautien sekundaaripreventiossa statiinien käyttö vähentää ei-fataalin sydäninfarktin riskiä iäkkäillä lumelääkitykseen verrattuna (taulukko 21).

TAULUKKO 21. Statiinien vaikutus sepelvaltimotautitapahtumien riskiin iäkkäillä sekundaaripreventiossa

Meta-analyysi	Sepelvaltimotautitapahtuman määritelmä	Tulos
Afilalo ym. 2008	Ei-fataali sydäninfarkti	RR 0,74 [95 % CI 0,60–0,89]

Meta-analyysin (Afilalo ym. 2008) tulokset viittaavat siihen, että sydän- ja verisuonitautien sekundaaripreventiossa statiinien käyttö vähentää iäkkäiden kokonaiskuolleisuutta ja sepelvaltimotautikuolleisuutta lumelääkitykseen verrattuna (taulukko 22).

TAULUKKO 22. Statiinien vaikutus kuolleisuuteen iäkkäillä sekundaaripreventiossa

Meta-analyysi	Kuolleisuuden määritelmä	Tulos
Afilalo ym. 2008	Kokonaiskuolleisuus	RR 0,78 [95 % CI 0,65–0,89]
	Sepelvaltimotautikuolleisuus	RR 0,70 [95 % CI 0,53–0,83]

## **8.5 Järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen mukaan hyväksytyjen meta-analyysien laatu**

Meta-analyysien laatu arvioitiin käyttäen apuna Mäkelä ym. (2007) laadunarviointilomaketta (liite 3). Meta-analyyseista arvioitiin tutkimuskysymys, artikkelien valintakriteerit, tärkeiden tutkimuksien mukanaolo, metodologinen laatu, rajoitusten arviointi, tulosten tarkkuus ja samankaltaisuus. Taulukkoon 23 on kerätty meta-analyysien laadun arvioinnin tulokset. *Epäselvä*-vastaus kertoo, ettei saatavilla ollut tarpeeksi tietoa arvion tekemiseksi.

Kaikissa meta-analyyseissä tutkimuskysymys oli tarkasti rajattu. Artikkelit oli asianmukaisesti valikoitu ja valintakriteerit selvästi ilmoitettu seitsemässä meta-analyysissä. Kostis ym. 2012 ja Ray ym. 2010 meta-analyyseissä valintakriteerit oli myös ilmoitettu selvästi, mutta kriteerejä oli vähän. Tietokantoja, joita tutkimuksien etsintään käytettiin, oli yhdestä kymmeneen. Seitsemässä tutkimuksessa kaksi tutkijaa valikoi artikkelit. Yhdessä tutkimuksessa ei tutkijoiden määrää mainittu, ja toisessa tutkimuksessa tutkijoita oli vain yksi. Arvioin seitsemässä tutkimuksessa olevan mukana kaikki tärkeät artikkelit. Gutierrez ym. 2012 meta-analyysissä oli käytetty vain yhtä tietokantaa ja artikkelit valikoi vain yksi tutkija. Tässä meta-analyysissä ei todennäköisesti ole mukana kaikkia tärkeitä artikkeleita. Brugst ym. 2009 meta-analyysissä oli tutkimuksia etsitty viidestä tietokannasta, mutta tutkimukset valikoineiden tutkijoiden määrästä ei ollut tietoa. Meta-analyysin rajoitukset oli arvioitu kahdeksassa artikkelissa.

TAULUKKO 23. Meta-analyysien systemaattisen harhan arvioinnin tulokset. *Epäselvä*-vastaus kertoo, ettei saatavilla ollut tarpeeksi tietoa arvion tekemiseksi.

Meta-analyysi	Esitettiinkö katsauksessa selvästi rajattu kliininen kysymys?	Käytettiinkö artikkelien valinnassa asianmukaisia kriteereitä? Onko kriteerit ilmoitettu selvästi?	Onko todennäköistä, että kaikki tärkeät tutkimukset ovat mukana katsauksessa?	Olivatko tulokset samankaltaisia eri tutkimuksissa?	Onko artikkelissa arvioitu rajoitukset?
Taylor ym. 2013	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Ei
Gutierrez ym. 2012	Kyllä	Kyllä	Ei	Ei	Kyllä
Kostis ym. 2012	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä
Bukkapatna m ym. 2010	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Ei	Kyllä
Ray ym. 2010	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä
Petretta ym. 2010	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Ei	Kyllä
Brugst ym. 2009	Kyllä	Kyllä	Epäselvä	Kyllä	Kyllä
Mills ym. 2008	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Ei	Kyllä
Afilalo ym. 2008	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä

Luottamusväli osoittaa tutkimuksen virhemarginaalin suuruuden. Usein käytetään 95 %:n virhemarginaaleja, kuten myös tähän kirjallisuuskatsaukseen mukaan otetuissa meta-analyyseissä. Tällöin arvo sijaitsee luottamusvälissä 95 %:n todennäköisyydellä. Jos luottamusvälit ovat hyvin laajat, voidaan todeta laadun olevan alhaisempi kuin luottamusvälin ollessa kapeampi. Luottamusvälin laajuuden sijasta tulisi kiinnittää huomiota siihen, suosiiiko luottamusväli interventiota vai verrokkeja. (Guyatt ym. 2011.) Luottamusvälin laajuudesta kertoo myös onko meta-analyysi analysoitu satunnaisten vaikutusten (random

effect) vai kiinteiden vaikutusten (fixed effect) mallilla. Joskus nämä mallit antavat saman tuloksen, mutta joskus tuloksissa on eroja. Kiinteiden vaikutusten mallia voidaan käyttää, jos oletetaan, etteivät mukaan otettujen tutkimuksien tulokset ole heterogeenisiä. Satunnaisten vaikutusten malli puolestaan on sopiva analyysitapa, jos tuloksissa on heterogeenisyyttä. Kiinteiden vaikutusten malli antaa usein liian kapeat luottamusvälit ja liian dogmaattisen tuloksen. Satunnaisten vaikutusten malli puolestaan antaa laajoja luottamusvälejä. (Thompson 1993, Cochrane Collaboration 2002.) Luottamusvälien laajuutta on arvioitu liitteessä 3.

## 9 POHDINTA

Statiinihoito vähentää sepelvaltimotautitapahtumien riskiä sydän- ja verisuonitautien primaaripreventiossa verrattuna lumelääkitykseen tai tavanomaiseen hoitoon. Sen osalta, miten statiinit vaikuttavat kokonaiskuolleisuuteen, päädytään eri meta-analyysien perusteella erilaisiin johtopäätöksiin. Olisi tarpeellista keskustella, onko statiineja tarkoituksenmukaista käyttää niin paljon kuin tällä hetkellä käytetään, jos niiden käytön vaikutuksesta ennen aikaisten kuolemien välttämiseen ei ole kiistatonta todistetta.

Statiinihoito näyttää vähentävän naisten ja iäkkäiden sydän- ja verisuonitautien sekundaaripreventiossa sepelvaltimotautitapahtumien riskiä. Lisäksi statiinien käyttö vähentää iäkkäiden kokonaiskuolleisuutta sekundaaripreventiossa. Sydän- ja verisuonitautien primaaripreventiossa ei kuitenkaan ole näyttöä statiinihoidon hyödyistä naisille ja iäkkäille.

lääkällä sydän- ja verisuonitautitapahtumien sekundaaripreventiossa statiinihoito vähentää kokonaiskuolleisuutta, sepelvaltimotautikuolleisuutta ja eifataaleja sydäninfarkteja, mutta primaripreventiossa siitä ei ole näyttöä. lääkäitä koskevat tulokset on poimittu vain kahdesta meta-analyysistä, joten tulokset eivät välttämättä ole niin yleistettäviä kuin primaaripreventiota ja naisia koskevat tulokset.

Vaikka statiinihoidon hyödyistä on näyttöä, tulisi pohtia ovatko hyödyt tarpeeksi suuria. Vuosittain Suomessa noin 20 000 sepelvaltimotautikohtauksen saanutta henkilöä joutuu sairaalahoitoon. Lisäksi joka vuosi noin 6 000 ihmistä kuolee sepelvaltimotautiin kotona tai matkalla sairaalaan. (Käypä hoito 2013 b.) Yhteensä siis noin 26 000 henkilöä saa vakavan sepelvaltimotautitapahtuman Suomessa vuosittain. Suomen väkiluku oli vuoden 2012 lopussa 5 426 674 (Tilastokeskus 2013). Näin ollen voidaan laskea, että keskimääräisen suomalaisen todennäköisyys saada vakava sepelvaltimotautitapahtuma vuosittain on 0,48 %. Riski on kuitenkin suurempi statiinihoidon kohderyhmissä,



kuten esimerkiksi diabetesta sairastavien riski on noin kolme kertaa suurempi kuin muiden (Rönnemaa 2011). Esimerkiksi Brugstin ja kumppaneiden (2009) mukaan statiinit vähentävät vakavan sepelvaltimotautitapahtuman riskiä keskimäärin 30 %, mikä tarkoittaa, että statiinit vähentäisivät keskimääräisen suomalaisen riskiä 0,14 prosenttiyksikköä, jos meta-analyysin tulosta voitaisiin suoraan soveltaa kaikkiin suomalaisiin. Diabetesta sairastavien riski vähenisi näin ollen noin 0,4 prosenttiyksikköä. Statiinihoidon absoluuttinen hyöty riippuu siis kokonaisriskin suuruudesta. Voidaanko todeta hoidon olevan tehokas tai vaikuttava, jos sen avulla saavutetaan 0,14 tai noin 0,4 prosenttiyksikön alenema riskissä, on mielipidekysymys. Hoitosuosituksissa kuitenkin suositellaan kohdistamaan hoito suuren riskin potilaisiin (Käypä hoito 2013 a).

Sydän- ja verisuonitaudit aiheuttavat kolmanneksen kuolemista maailmassa (Lindstrand ym. 2006). Finriski 2012 -tutkimuksen mukaan Suomessa on onnistuttu 1970-luvulta lähtien alentamaan merkittävästi erityisesti työikäisen väestön sydän- ja verisuonitautikuolleisuutta, ja yksi tärkeimmistä syistä sepelvaltimotautikuolleisuuden laskuun on ollut kolesterolipitoisuuden aleneminen (Vartiainen ym. 2012). Näin ollen tutkimuksen aihe on tärkeä. Kolesterolilääkkeiden käytöstä, ruokavaliosta ja kolesterolin vaikutuksesta sepelvaltimotautitapahtumiin on viime aikoina ollut paljon keskustelua mediassa, mikä tekee aiheen myös ajankohtaiseksi.

Sepelvaltimotautitapahtumina pidetään esimerkiksi sydäninfarktia tai sepelvaltimotaudista johtuvaa rintakipukohtausta. Sydän- ja verisuonitautitapahtuman määritelmä on laajempi ja sisältää myös esimerkiksi aivoinfarktit. Sairauden, ilman selvää sepelvaltimotautitapahtumaa, havaitseminen ja määrittely on hankalampaa kuin selvien tautitapahtumien diagnosointi, mutta kuitenkin tutkimuksen kannalta mielenkiintoisia päätetapahtumia.

Meta-analyyseiin mukaan otetuissa alkuperäistutkimuksissa seuranta-ajat vaihtelivat 16 viikon ja 6,7 vuoden välillä. Seuranta-ajat olivat lyhyitä päätetapahtumien ilmenemistä ja hoitomyöntyvyyttä ajatellen. Lyhyet seuranta-ajat ja kliinisten kokeiden hyvä hoitomyöntyvyys heikentävät tutkimustulosten

sovellettavuutta terveydenhuollon arkeen. Näistä tekijöistä johtuen statiinien vaikutus voi olla todellisuudessa tutkimuksissa havaittua pienempi.

Tässä järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa on useita mahdollisesti harhaa lisääviä elementtejä. Katsaukseen otettiin mukaan vain englannin- ja suomenkieliset artikkelit, mikä saattoi lisätä harhan mahdollisuutta. Kaikki mukaan otetut artikkelit olivat englanninkielisiä, minkä vuoksi osa relevanteista tutkimuksista on ehkä jäänyt pois. Vaikka protokollan mukaan kahden tutkijan pitäisi itsenäisesti karsia ja arvioida artikkelit ja kerätä niistä tieto, tässä järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa vain yksi tutkija suoritti nämä vaiheet, mikä lisää virheiden mahdollisuutta. Artikkeleita ei myöskään etsitty käsin, eikä meneillään olevia tai julkaisemattomia artikkeleita etsitty eikä maksullisia artikkeleita otettu mukaan. Maksullisuuden takia poisjääneitä tutkimuksia oli vain kaksi. Täydentäviä tutkimustuloksia ei pyydetty suoraan meta-analyysien laatijoilta. Protokollasta poikettiin myös niin, ettei artikkeleiden sidonnaisuuksia arvioitu eikä herkkyysanalyysiä suoritettu. (Systematic Reviews 2008.)

Kirjallisuushaku päivitettiin helmikuussa 2013, mutta uutta tietoa aiheesta julkaistaan koko ajan. Tämän vuoksi joitakin tärkeitä tutkimuksia saattaa puuttua.

Tuloksia tulee tulkita varovasti, koska mukaan otetut meta-analyysit erosivat toisistaan potilasjoukon, seuranta-ajan, statiinin ja sen annostuksen sekä vertailumenetelmän suhteen. Suuri osa meta-analyysin tutkimuksista oli lääketeollisuuden rahoittamia, minkä vuoksi tulokset voivat suosia arvioitavaa hoitoa (Gutierrez ym. 2012), koska yleisesti epäillään, ettei lääketeollisuus julkaise negatiivisia tuloksia (Heino 2012). Tämä puolestaan lisää julkaisuharhaa eli tutkimuksia, joissa todetaan, ettei jollakin lääkkeellä tai hoidolla ei ole vaikutusta, ei julkaista.

Tässä järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa ei arvioitu statiinien aiheuttamia haittoja, joten tuloksia ei voida suoraan käyttää hoitosuosituksen pohjana. Statiinit ovat olleet kliinisessä käytössä vuodesta 1987. Yleisimpiä

haittavaikutuksia ovat esimerkiksi myopatia (lihassairaus), tyypin 2 diabetes ja transaminaasiaktiivisuuden suureneminen. Haittavaikutukset ovat kuitenkin harvinaisia. (Käypä hoito 2013 a.) Preventiivisessä lääkityksessä hyötyjen ja haittojen suhdetta tulisi miettiä erityisen tarkasti, koska odotetut hyödyt saavutetaan usein vuosien kuluttua, mutta haittavaikutukset saattavat alkaa heti, kun lääke aloitetaan. Mietittäessä hyötyjen ja haittojen suhdetta tulee myös muistaa, että lääkitys ei hyödytä kaikkia, vaan osa potilaista käyttää lääkettä turhaan.

## 10 PÄÄTELMÄT

### Primaaripreventio:

- Tämän järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen perusteella statiinit näyttävät vähentävän sydän- ja verisuonitapahtumia ja kokonaiskuolleisuutta primaaripreventiossa.

### Naiset:

- Näyttö statiinien käytön hyödystä sydän- ja verisuonitapahtumien primaaripreventiossa sepelvaltimotautitapahtumiin on ristiriitaista.
- Näyttöä ei ole siitä, että statiinit vähentäisivät kuolleisuutta naisilla sydän- ja verisuonisairauksien primaari- tai sekundaaripreventiossa.
- Statiinit vähensivät sepelvaltimotautitapahtumia sydän- ja verisuonitautitapahtumien sekundaaripreventiossa naisilla.

### lääkkäät:

- Sydän- ja verisuonitautien primaaripreventiossa statiinienkäyttö ei vähennä vakavan sepelvaltimotautitapahtuman riskiä tai kokonaiskuolleisuutta verrattuna lumelääkityksen, tavallisen hoidon tai ruokavalion vaikutukseen.
- Sydän- ja verisuonitautien sekundaaripreventiossa statiinit vähentävät ei-fataalin sydäninfarktin riskiä ja kokonais- ja sepelvaltimotautikuolleisuutta lumelääkitykseen verrattuna.

Statiinihoito on tämän järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen mukaan tehokkaampi kuin vertailuhoito seuraavissa ryhmissä:

- Sydän- ja verisuonitautitapahtumien ja kokonaiskuolleisuuden primaaripreventiossa
- Naisten sydän- ja verisuonitautitapahtumien sekundaaripreventiossa
- lääkäiden sekä sydän- ja verisuonitautitapahtumien että kuolleisuuden sekundaaripreventiossa

## KIRJALLISUUSLUETTELO

About Cochrane Systematic Reviews and Protocols – The Cochrane Library. 2013.

<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/AboutCochraneSystematicReviews.html> luettu 26.2.2013

Aro A., Kesäniemi A. 2009. Hyperlipidemiat, terveyskirjasto,

[http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=seh00046](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=seh00046)

päivitetty 19.1.2009

Centre for Reviews and Dissemination – Our research. 2013.

[http://www.york.ac.uk/inst/crd/projects/narrative\\_synthesis.htm](http://www.york.ac.uk/inst/crd/projects/narrative_synthesis.htm) luettu 3.11.2013

Cochrane Collaboration 2002. Diversity and heterogeneity. The Cochrane

Collaboration open learning material. [http://www.cochrane-](http://www.cochrane-net.org/openlearning/html/mod13-4.htm)

[net.org/openlearning/html/mod13-4.htm](http://www.cochrane-net.org/openlearning/html/mod13-4.htm) luettu 15.3.2014

Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2013.

<http://handbook.cochrane.org/> luettu 29.4.2013

Duodecim 2012. Hoitosuositusryhmien käsikirja, Suomalainen lääkärisseura Duodecim.

Fimea. 2014. Simvastatiini pakkausseloste. [www.fimea.fi/laaketieto/laakehaku](http://www.fimea.fi/laaketieto/laakehaku)

luettu 1.2.2014

Guyatt G., Oxman A. D., Kunz R., Brozek J., Alonso-Coello P., Rind D., Devereaux P., Montori V. M., Freyschuss B., Vist G., Jaeschke R., Williams JW. Jr, Murad MH., Sinclair D., Falck-Ytter Y., Meerpohl J., Whittington C., Thorlund K., Andrews J., Schünemann HJ. 2011. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - imprecision. Journal of Clinical Epidemiology August 2011.

Heino E. 2012. Julkaisuharha vääristää hoitosuosituksia. Mediuutiset  
30.11.2012

Hernberg S. 1998. Epidemiologia ja työterveys, työterveyslaitos, Miktor.

Higgins JPT., Green S (toim). 2009. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.2 [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration. [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)

Javanainen M. 2013. Sydän- ja verisuonitaudit, Vaihdevuodet, Kustannus Oy Duodecim

[http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=avv00023](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=avv00023)

luettu 11.4.2013

Johansson K., Axelin A., Stolt M., Ääri R. (toim.) 2007. Systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja sen tekeminen, Turun yliopisto, Hoitotieteen laitoksen julkaisuja, tutkimuksia ja raportteja, A:561/2007 Digipaino Turun yliopisto.

Klaukka T., Helin-Salmivaara A. 2006. Statiinien asema vahvistui vuonna 2005, Suomen lääkärilehti, 18, 1998–2001.

Klaukka T., Mareena P., Idänpään-Heikkilä J. 2006. Kolmannes yli 65-vuotiaista käyttää statiineja, Suomen lääkärilehti 35, 3472–3474.

Käypä hoito 2013 a. Dyslipidemiat

<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/naytaartikkeli/tunnus/hoi50025>

luettu 15.11.2013

Käypä hoito 2013 b. Sydäninfarktin toteaminen

<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/naytaartikkeli/tunnus/khp00033>

luettu 16.11.2013

Lindstrand A., Bergström S., Rosling H., Rubenson B., Stenson B., Tylleskär T. 2006. Global health, An introductory textbook, Studentlitteratur, 206.

Nienstedt W., Rautiainen E., Pernaa M., Salmi U., Pirttimaa H. 2002. Lääketieteen termit, 4. painos, Duodecim.

Malmivaara A. 2008. Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus vaikuttavuudesta – Apuväline terveyden- ja sosiaalihuollon ammattilaisille, tutkijoille ja päättäjille, Sosiaalilääketieteellinen aikakauslehti 45, 273–278.

Martikainen J., Klaukka T. 2004. Statiinien käyttö vaihtelee Euroopan maissa – Suomessa keskitasoa, Suomen lääkärilehti 13, 1 402–1 403.

Mustajoki P. 2013 (1). Kolesteroli. Terveyskirjasto, Lääkärikirja Duodecim, Kustannus Oy Duodecim (Päivitetty 14.1.2013)  
[http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=dlk00035&p\\_haku=kokonaiskolesteroli](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00035&p_haku=kokonaiskolesteroli)

Mustajoki P. 2013 (2). Veren triglyseridit (rasvat), Lääkärikirja Duodecim, Kustannus Oy Duodecim, (Päivitetty 19.6.2012)  
[http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=dlk00820&p\\_haku=triglyseridit](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00820&p_haku=triglyseridit)

Mäkelä M., Kaila M., Lampe K., Teikari M. (toim.) 2007. Menetelmien arviointi terveydenhuollossa, Duodecim, Hämeenlinna.

Pietinen P., Paturi M., Reinivuo H., Tapanainen H., Korhonen T., Hirvonen T., Ovaskainen M-L., Männistö S., Vähätalo L., Valsta L. 2008. Finravinto-2007-tutkimus: Ravintotottumukset ovat kehittyneet enimmäkseen myönteiseen suuntaan. Suomen Lääkärilehti 33:2595–9.

Popay J., Roberts H., Sowden A., Petticrew M., Arai L., Rodgers M., Britten N. 2006. Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews. Version 1, ESRC Research Methods Programme.

PubMed. 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> luettu 26.2.2013

Risk of Bias Table.doc – Risk of bias assessment tool.pdf. 2013.

<http://ohg.cochrane.org/sites/ohg.cochrane.org/files/uploads/Risk%20of%20bias%20assessment%20tool.pdf> luettu 15.7.2013

Rouru J., Koulu M. 2001. Lipidien aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet. Teoksessa Koulu M. & Tuomisto J. (toim.) Farmakologia ja toksikologia. Jyväskylä: Gummerus Oy:n kirjapaino, 715–728.

Rönnemaa T. 2011. Miksi diabeetikon sepelvaltimotautiriski on muita suurempi? Kustannus Oy Duodecim  
[http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=dia01720](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dia01720) luettu 2.2.2014

Scopus – SciVerse. 2013. <http://www.info.sciverse.com/scopus> luettu 26.2.2013

Suomen akatemia, Lääkintöhallitus. 1990. Veren kolesteroli ja sepelvaltimotauti, konsensuskokous 24.–26.4.1989 Hanasaarella, Helsinki, Hakapaino Oy.

Suomen virallinen tilasto. 2006. Kelan tilastollinen vuosikirja 2005. Sosiaaliturva 2006, Vammalan kirjapaino Oy, Vammala.

Suomen virallinen tilasto. 2010. Kelan tilastollinen vuosikirja 2009. Sosiaaliturva 2010, Vammalan kirjapaino Oy, Sastamala.

Suomen virallinen tilasto. 2012. Kelan tilastollinen vuosikirja 2011. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Kansaneläkelaitos, Edita Prima Oy, Helsinki.

Systematic Reviews, CRD's guidance for undertaking reviews in health care. 2008. Centre for Reviews and Dissemination, University of York.

Thompson SG. Controversies in meta-analysis: the case of the trial of serum cholesterol reduction. *Statistical Methods in Medical Research* 1993; 2: 173-192.



Tilastokeskus 2013. <http://tilastokeskus.fi/index.html>

luettu 16.11.2013

Vartiainen E., Peltonen M., Laatikainen T., Sundvall J., Salomaa V., Jousilahti P., Puska P. 2008. FINRISKI-tutkimus: Sekä miesten että naisten sydän- ja verisuonisairauksien kokonaisriski pieneni viime vuosina. Suomen Lääkärilehti 15:1375–81.

Vartiainen E., Borodulin K., Sundvall J., Laatikainen T., Peltonen M., Harald K., Salomaa V., Puska P. 2012. FINRISKI-tutkimus: Väestön kolesterolitaso on vuosikymmenien laskun jälkeen kääntynyt nousuun. Suomen Lääkärilehti 35, vsk 67.

Virtanen I. 2001. Talousmatematiikan perusteet, mallintaminen.

<http://lipas.uwasa.fi/~itv/TMPslide.pdf>

[www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi), Suositukset 2012. Systemaattinen tiedonhaku näyttöön perustuvaa lääketiedettä etsittäessä

<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suositukset/naytaartikkeli/tunnus/kho00002>

luettu 2.4.2013

Yliopiston apteekki 2013. [www.yliopistonapteekki.fi](http://www.yliopistonapteekki.fi) luettu 12.3.2013

## Järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen valitut meta-analyysit

Taylor F., Huffman MD., Macedo AF., Moore THM., Burke M., Davey Smith G., Ward K., Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;1.

Gutierrez J., Ramirez G., Rundek T., Sacco R. Statin Therapy in the Prevention of Recurrent Cardiovascular Events A Sex-Based Meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2012 Jun 25;172(12):909–19.

Kostis W., Cheng J., Dobrzynski J., Cabrera J., Kostis J. Meta-Analysis of Statin Effects in Women Versus Men. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Feb 7;59(6):572–82.

Bukkapatnam R., Gabler N., Lewis W. Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Mortality in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Prev Cardiol.* 2010 Spring;13(2):84–90.

Ray K., Seshasai S., Erqou S., Sever P., Jukema J., Ford I., Sattar N. Statins and All-Cause Mortality in High-Risk Primary Prevention A Meta-analysis of 11 Randomized Controlled Trials Involving 65 229 Participants. *Arch Intern Med.* 2010 Jun 28;170(12):1024–31.

Petretta M., Contanzo P., Perrone-Filardi P., Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2010 Jan 7;138(1):25–31.

Brugst J., Yetgin T., Hoeks S., Gotto A., Shepherd J., Wentendorp R., Craen A., Knopp R., Nakamura H., Ridker P., van Domburg R., Deckers J. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009 Jun 30;338:b2376.

Mills E., Rachlis B., Wu P., Devereaux P., Aurora P., Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments a network meta-analysis involving more than 65 000 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Nov 25;52(22):1769–81.

Afilalo J., Duque G., Steele R., Jukema J., de Craen A., Eisenberg M. Statins for secondary prevention for elderly patients. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jan 1;51(1):37–45.

## Liite 1

Kirjallisuushakustrategiat

### ***Ensimmäinen hakukierros 2010***

Pubmed (hakupäivä 27.12.2010)

1. "meta-analysis as topic"[mesh] OR meta-analysis[mesh] OR meta-analysis 44899
2. 1 AND hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors  
409
3. 1 AND statin\* 487
4. 1 AND simvastatin 102
5. 1 AND rosuvastatin 51
6. 1 AND pravastatin 96
7. 1 AND pitavastatin 1
8. 1 AND mevastatin 0
9. 1 AND lovastatin 78
- 10.1 AND fluvastatin 35
- 11.1 AND cerivastatin 9
- 12.1 AND atorvastatin 82
- 13.2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 574
- 14.13 AND Limits: English, Finnish, published in the last 10 years 454

**The Cochrane Library** (hakupäivä 27.12.2010)

"hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor" OR "hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors" OR statin\* OR simvastatin OR rosuvastatin OR pravastatin OR pitavastatin OR mevastatin OR lovastatin OR fluvastatin OR cerivastatin OR atorvastatin

All of The Cochrane Library

Date range 2000-2010

Cochrane reviews 32

CRD Dare (Other Reviews) 117

CRD HTA (Technology Assessments) 17

Scopus (hakupäivä 28.12.2010)

TITLE((meta-analysis OR "meta analysis") AND ("hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor\*" OR statin\* OR simvastatin OR rosuvastatin OR pravastatin OR pitavastatin OR mevastatin OR lovastatin OR fluvastatin OR cerivastatin OR atorvastatin)) AND PUBYEAR AFT 1999 AND LANGUAGE (english OR finnish) 127

### ***Toinen hakukierros 2013***

Kirjallisuushakustrategiat

Pubmed (hakupäivä 11.2.2013)

1. "meta-analysis as topic"[mesh] OR meta-analysis[mesh] OR meta-analysis 62325
2. 1 AND hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors  
584
3. 1 AND statin\* 710
4. 1 AND simvastatin 127
5. 1 AND rosuvastatin 70
6. 1 AND pravastatin 108
7. 1 AND pitavastatin 4
8. 1 AND mevastatin 0
9. 1 AND lovastatin 87
- 10.1 AND fluvastatin 38
- 11.1 AND cerivastatin 10
- 12.1 AND atorvastatin 122
- 13.2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 822

14.13 AND Limits: **English, Finnish, published in the last 10 years 666**

15.13 AND Limits: **English, Finnish, published in the last 5 years 453**

### **The Cochrane Library** (hakupäivä 11.2.2013)

"hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor" OR "hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors" OR statin\* OR simvastatin OR rosuvastatin OR pravastatin OR pitavastatin OR mevastatin OR lovastatin OR fluvastatin OR cerivastatin OR atorvastatin

All of The Cochrane Library

Date range 2003-2013

Cochrane reviews 38

CRD Dare (Other Reviews) 194

CRD HTA (Technology Assessments) 19

Scopus (hakupäivä 13.2.2013)

***TITLE-ABS-KEY((meta-analysis OR "meta analysis") AND ("hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor\*" OR statin\* OR simvastatin OR rosuvastatin OR pravastatin OR pitavastatin OR mevastatin OR lovastatin OR fluvastatin OR cerivastatin OR atorvastatin)) AND PUBYEAR > 2007 AND (LIMIT-TO(LANGUAGE, "English")) AND (LIMIT-TO(DOCTYPE, "re") OR LIMIT-TO(DOCTYPE, "ar")) AND (LIMIT-TO(LANGUAGE, "English"))***

**652**

REview ARticle

## Liite 2

Vaiheessa kaksi karsiutuneet artikkelit

Tutkimus	Karsiutumissy	Hinta
Angeli F, Reboldi G, Garofoli M, Ramundo E, Verdecchia P: Very early initiation of statin therapy and mortality in patients with acute coronary syndrome. <i>Acute Card Care</i> . 2012 Mar;14(1):34–9.	Vain sekundaaripreventio	
Bang CN, Greve AM, Abdulla J, Køber L, Gislason GH, Wachtell K: The preventive effect of statin therapy on new-onset and recurrent atrial fibrillation in patients not undergoing invasive cardiac interventions: A systematic review and meta-analysis. <i>Int J Cardiol</i> . 2013 Aug 10;167(3):624–30.	Tutkii eteisvärinää	
Bangalore,S.; Messerli,F.H. Statin Therapy for Secondary Prevention: Is There a Gender Difference? Test for Interaction in Meta-Analysis Revisited. <i>Am J Cardiol</i> . 2012 Nov 15;110(10):1553–4.	Ei meta-analyysi	
Biasucci L. M., Stefanelli A., Biasillo G: Statins and coronary artery disease: clinical evidence and future perspective. <i>Minerva Cardioangiol</i> . 2012 Apr;60(2):147–56.	Ei löydy ilmaiseksi	50 €
Huffman,M.D.; Bhatnagar,D.: Novel treatments for cardiovascular disease prevention. <i>Cardiovasc Ther</i> . 2012 Oct;30(5):257–63.	Ei meta-analyysi	
Featured review Massimo Imazio: Primary Prevention of Atrial Fibrillation where are we in 2012? <i>Journal of Atrial Fibrillation</i> 8:2012.	Ei meta-analyysi	
Liew,D.; Webb,K.; Van Vugt,J.; Bonnet,J.; Clemmensen,P.; Phillips,C.: Statin prescribing in Europe: A comparison of differences and potential impact on health outcomes. <i>Primary Care Cardiovascular Journal</i> 5(3) 2012.	Terveyspoliittinen julkaisu	
Lim,G.B.: Vascular disease: Even low-risk individuals can benefit from statin therapy. <i>Nat Rev Cardiol</i> . 2012 Jun 5;9(7):371.	Ei meta-analyysi	
Mihaylova,B. ym. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. <i>Lancet</i> . 2012 Aug 11;380(9841):581–90.	Surrogaattimuuttuja	

Mitka M: Some question use of statins to reduce cardiovascular risks in healthy women. JAMA. 2012 Mar 7;307(9):893–4	Ei meta-analyysi	
Claudia B. Alonzo: Myths and Facts Concerning the Use of Statins in Very Old Patients. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2011 Mar 1;11(1):17–23.	Ei meta-analyysi	
Bedi,U.; Singh,M.; Singh,P.; Molnar,J.; Khosla,S.; Arora,R.: Effects of statins on progression of coronary artery disease as measured by intravascular ultrasound. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011 Jul;13(7):492–6.	Ei meta-analyysi	
Berthold,H.K.; Gouni-Berthold,I.: Lipid-lowering drug therapy in elderly patients. Curr Pharm Des. 2011;17(9):877–93.	Ei meta-analyysi	
T.B. Grammer, W. Maerz: Are statins really useless in “primary prevention”? Recent Cochrane meta-analysis revisited. Int J Clin Pharmacol Ther. 2011 May;49(5):293–6.	Ei meta-analyysi	
Kostis,W.J.; Moreyra,A.E.; Cheng,J.Q.; Dobrzynski,J.M.; Kostis,J.B.: Continuation of mortality reduction after the end of randomized therapy in clinical trials of lipid-lowering therapy. J Clin Lipidol. 2011 Mar-Apr;5(2):97–104.	Käsittelee lääkityksen lopettamista	
Leiter L.A. ym: Cardiometabolic risk in Canada: A detailed analysis and position paper by the Cardiometabolic risk working group. Can J Cardiol. 2011 Mar-Apr;27(2):e1–e33.	Ei meta-analyysi	
Li,Lun; Sun,TianTian; Zhang,Peizhen; Tian,Jinhui; Yang,KeHu: Statins for primary prevention of venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Dec 7;(12).	Ei meta-analyysi	
Maggo,S.D.S.; Kennedy,M.A.; Clark,D.W.J.: Clinical implications of pharmacogenetic variation on the effects of statins. Drug Saf. 2011 Jan 1;34(1):1–19.	Ei meta-analyysi, Farmakodynamiikka, farmakinetiikka artikkeli	
Mercuro,G.; Deidda,M.; Bina,A.; Manconi,E.; Rosano,G.M.C.: Gender-specific aspects in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Curr Pharm Des. 2011;17(11):1082–9.	Ei meta-analyysi	
Minder,C.M.; Blaha,M.J.; Tam,L.M.; Muñoz,D.; Michos,E.D.; Kaul,S.; Blumenthal,R.S.: Making the case for selective use of statins in the primary	Ei meta-analyysi	

prevention setting. Arch Intern Med. 2011 Sep 26;171(17):1593–4.		
Mitka,M.: Statin therapy in primary CVD prevention remains a hot-button topic for some. JAMA. 2011 Nov 16;306(19):2077–8.	Ei meta-analyysi	
Reriani,M.K.; Dunlay,S.M.; Gupta,B.; West,C.P.; Rihal,C.S.; Lerman,L.O.; Lerman,A.: Effects of statins on coronary and peripheral endothelial function in humans: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2011 Oct;18(5):704–16.	Surrogaattimuuttuja	
Ribeiro,R.A.; Ziegelmann,P.K.; Duncan,B.B.; Stella,S.F.; da Costa Vieira,J.L.; Restelatto,L.M.; Moriguchi,E.H.; Polanczyk,C.A.: Impact of statin dose on major cardiovascular events: A mixed treatment comparison meta-analysis involving more than 175,000 patients. Int J Cardiol. 2013 Jun 20;166(2):431–9.	Toinen statiini	
Savelieva,I.; Camm,A.J.: Statins and atrial fibrillation: Do we need a further study? Expert Rev Cardiovasc Ther. 2011 Jul;9(7):801–4.	Ei meta-analyysi	
Donald A. Smith: Meta-analysis: More intensive statin therapy prevents major vascular events. Ann Intern Med. 2011 May 17;154(10):JC5–03.	Ei meta-analyysi	
Tonelli,M.; Lloyd,A.; Clement,F.; Conly,J.; Husereau,D.; Hemmelgarn,B.; Klarenbach,S.; McAlister,F.A.; Wiebe,N.; Manns,B.; Alberta Kidney Disease Network: Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. CMAJ. 2011 Nov 8;183(16):E1189–202.	Ei meta-analyysi	
Watts,G.F.; Karpe,F.: Why, when and how should hypertriglyceridemia be treated in the high-risk cardiovascular patient? Expert Rev Cardiovasc Ther. 2011 Aug;9(8):987–97.	Ei meta-analyysi	
N.D. Weatherley, P.R. Jackson,: The new Sheffield risk and benefit tables for the elderly. QJM. 2011 Jan;104(1):3–12.	Systemaattinen kirjallisuuskatsaus	
Xu,Q.; Guan,Y.Q.; Zhang,D.; Su,G.H.: The effects of statin on atrial fibrillation: a meta-analysis of published data from randomized controlled trials. Curr Med Res Opin. 2011 Sep;27(9):1771–9.	Käsittelee eteisvärinää	
Breimer,L.H.; Mikhailidis,D.P.: Primary prevention using statins: to be or not to be?	Ei meta-analyysi	



Curr Med Res Opin. 2010 Nov;26(11):2701–6.		
Brugts,J.J.; Deckers,J.W.: Statin prescription in men and women at cardiovascular risk: to whom and when? Curr Opin Cardiol. 2010 Sep;25(5):484–9.	Ei meta-analyysi	
Gabriel Chodick, Varda Shalev,: Statins and All-Cause Mortality in High-Risk Primary Prevention: A Second Look at the Results. Arch Intern Med. 2010 Dec 13;170(22):2041–2.	Ei meta-analyysi	
Dentali,F.; Guasti,L.: Are statins effective in high-risk primary prevention? Arch Intern Med. 2010 Dec 13;170(22):2042–3.	Ei meta-analyysi	
Duvernoy,C.S.; Blumenthal,R.: The numbers are in: statins for the primary prevention of cardiovascular disease in women. Circulation. 2010 Mar 9;121(9):1063–5.	Ei meta-analyysi	
Ge,H.; Zhang,Q.; Wang,B.Y.; He,B.: Therapeutic effect of statin on aortic stenosis: a review with meta-analysis. J Clin Pharm Ther. 2010 Aug;35(4):385–93.	Vain sekundaaripreventio	
Girard-Mauduit,S.: The lipid triad, or how to reduce residual cardiovascular risk? Ann Endocrinol (Paris). 2010 Mar;71(2):89–94.	Ei meta-analyysi	
Greenland P. ym: 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults. Circulation. 2010 Dec 21;122(25):e584–636.	Ei meta-analyysi	
Hao,P.-P.; Chen,Y.-G.; Wang,J.-L.; Ji,W.-Q.; Xue,L.; Liu,X.-H.; Wang,X.-L.; Zhang,Y.: Meta-analysis of the role of high-dose statins administered prior to percutaneous coronary intervention in reducing major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2010 Apr;37(4):496–500.	Vain sekundaaripreventio	
Kizer,J.R.; Madias,C.; Wilner,B.; Vaughan,C.J.; Mushlin,A.I.; Trushin,P.; Gotto,A.M.,Jr; Pasternak,R.C.: Relation of different measures of low-density lipoprotein cholesterol to risk of coronary artery disease and death in a meta-regression analysis of large-scale trials of statin therapy. Am J Cardiol. 2010 May 1;105(9):1289–96.	Systemaattinen kirjallisuuskatsaus	
Palaniswamy,C.; Selvaraj,D.R.; Selvaraj,T.; Sukhija,R.: Mechanisms underlying pleiotropic effects of statins. Am J Ther. 2010 Jan-Feb;17(1):75–8.	Surrogaattimuuttuja	

Phillips,T.G.: Looking at the benefit of statins from a different perspective. Am Fam Physician. 2010 Oct 1;82(7):741.	Ei meta-analyysi	
Sastry,P.; Kaski,J.C.: Atherosclerotic plaque regression - The role of statin therapy. Drugs Today (Barc). 2010 Aug;46(8):601–8.	Surrogaattimuuttuja	
Waters D. D: Exploring new indications for statins beyond atherosclerosis: Successes and setbacks. J Cardiol. 2010 Mar;55(2):155–62.	Toinen statiini	
Winchester,D.E.; Wen,X.; Xie,L.; Bavry,A.A.: Evidence of pre-procedural statin therapy: A meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2010 Sep 28;56(14):1099–109.	Vain sekundaaripreventio	
Perreault,S.; Ellia,L.; Dragomir,A.; Côté,R.; Blais,L.; Bérard,A.; Lalonde,L.: Effect of Statin Adherence on Cerebrovascular Disease in Primary Prevention. Am J Med. 2009 Jul;122(7):647–55.	Kohorttitutkimus	
Preiss,D.; Sattar,N.: Lipids, lipid modifying agents and cardiovascular risk: a review of the evidence. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Jun;70(6):815–28.	Ei meta-analyysi, surrogaattimuuttuja	
Shah,B.M.; Kemp,R.; Clearfield,M.: Using statins to treat 'healthy' patients: are we there yet? Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2009 Apr;9(2):103–5.	Ei meta-analyysi	
Sharma,R.K.; Singh,V.N.; Reddy,H.K.: Thinking beyond low-density lipoprotein cholesterol: Strategies to further reduce cardiovascular risk. Vasc Health Risk Manag. 2009;5:793–9.	Ei meta-analyysi	
Thambidorai,S.K.; Anand,K.; Hee,T.T.; Mooss,A.N.; Esterbrooks,D.J.; Mohiuddin,S.M.: Hydroxymethylglutaryl coenzyme A inhibitors (statins) and arrhythmias: Systematic review and meta-analysis. Internet Journal of Cardiology 2009; 6(2).	Käsitlee eteisvärinää	
Tziomalos,K.; Kakafika,A.I.; Athyros,V.G.; Karagiannis,A.; Mikhailidis,D.P.: The role of statins for the primary and secondary prevention of coronary heart disease in women. Curr Pharm Des. 2009;15(10):1054–62.	Ei meta-analyysi	
Yusuf,S.; Lonn,E.; Bosch,J.: Lipid lowering for primary prevention. Lancet. 2009 Apr 4;373(9670):1152–5.	Ei meta-analyysi	
Aronow,W.S.: Treatment of high-risk older persons with lipid-lowering drug therapy. Am	Ei meta-analyysi	

J Ther. 2008 Mar-Apr;15(2):102–7.		
Levy,W.C.: Observational Studies of Statins in Systolic Heart Failure. Heart Fail Clin. 2008 Apr;4(2):201–8.	Ei koko artikkelia saatavilla ilmaiseksi	\$ 31.50
Moride,Y.; Hegele,R.A.; Langer,A.; McPherson,R.; Miller,D.B.; Rinfret,S.: Clinical and public health assessment of benefits and risks of statins in primary prevention of coronary events: resolved and unresolved issues. Can J Cardiol. 2008 Apr;24(4):293–300.	Ei meta-analyysi	
Walker,D.B.; Jacobson,T.A.: Initiating statins in the elderly: the evolving challenge. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2008 Apr;15(2):182–7.	Ei meta-analyysi	
Ali,R.; Alexander,K.P.: Statins for the primary prevention of cardiovascular events in older adults: a review of the evidence. Am J Geriatr Pharmacother. 2007 Mar;5(1):52–63.	Ei meta-analyysi	
Vreecer,M.; Turk,S.; Drinovec,J.; Mrhar,A.: Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke: meta-analysis of randomized trials. Int J Clin Pharmacol Ther. 2003 Dec;41(12):567–77.	Liian vanha, 2003	
Rahimi K, Majoni W, Merhi A, Emberson J: Effect of statins on ventricular tachyarrhythmia, cardiac arrest, and sudden cardiac death: a meta-analysis of published and unpublished evidence from randomized trials. Eur Heart J. 2012 Jul;33(13):1571–81.	Ei eroteltu naisia, vanhuksia tai primaaripreventiota	
Liu T, Korantzopoulos P, Li L, Li G: Preventive effects of rosuvastatin on atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol. 2013 Sep 10;167(6):3058–60.	Primaaripreventiota ei eroteltu	
Lemstra M, Blackburn D, Crawley A, Fung R: Proportion and Risk Indicators of Nonadherence to Statin Therapy: A Meta-analysis. Can J Cardiol. 2012 Sep-Oct;28(5):574–80.	Ei tutki statiinien vaikutusta sydän- ja verisuonitapahtumiin tai kuolemaan	
Briel M, Vale N, Schwartz G, de Lemos J, Colivicchi F, den Hartog F, Ostadal P, Macin S, Liem A, Mills E, Bhatnagar N, Bucher H, Nordmann A: Updated evidence on early statin therapy for acute coronary syndromes: Meta-analysis of 18 randomized trials involving over 14,000 patients. Int J Cardiol. 2012 Jun 28;158(1):93–100.	Vain sekundaaripreventio	

Cheung B, Lauder I, Lau C, Kumana C: Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. <i>Br J Clin Pharmacol</i> . 2004 May;57(5):640–51.	Liian vanha, 2003	
Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart A, Choudhry N: Primary Prevention of Cardiovascular Diseases With Statin Therapy A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Arch Intern Med</i> . 2006 Nov 27;166(21):2307–13.	Liian vanha, 2006	
Dale K, Coleman C, Shah S, Patel A, Kluger J, White C: Impact of gender on statin efficacy. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2007 Mar;23(3):565–74.	Liian vanha, 2007	
Takagi H, Kawai N, Umemoto T: Do statin delay the progression of aortic stenosis? <i>J Thorac Cardiovasc Surg</i> . 2009 Jan;137(1):e6–9.	Ei eroteltu naisia, vanhuksia tai primaaripreventiota	
Mora S, Glynn R, Hsia J, Macfadyen J, Genest J, Ridker P: Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with high-sensitivity C-Reactive protein or dyslipidemia: Result from the justification for the use of statins in prevention: An intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. <i>Circulation</i> . 2010 Mar 9;121(9):1069–77.	Tutkimus sisältyy jo aikaisemmin valittuihin artikkeleihin	
Messerli F, Pinto L, Tang S, Thakker K, Cappelleri J, Sichrovsky T, Dupois R: Impact of systemic hypertension on the cardiovascular benefits of statin therapy a meta-analysis. <i>Am J Cardiol</i> . 2008 Feb 1;101(3):319–25.	Primaaripreventiota, naisia tai vanhuksia ei eroteltu	

## Liite 3

### Laadun arviointi

Meta-analyysi Taylor ym. 2013	Lainaus	Arvio/kommentti
1. Esitettiinkö katsauksessa selvästi rajattu kliininen kysymys?	To assess the effects, both harms and benefits, of statins in people with no history of CVD.	Tutkimuskysymys oli tarkasti rajattu
2. Käytettiinkö artikkelien valinnassa asianmukaisia kriteereitä? Onko kriteerit ilmoitettu selvästi?	We included randomised controlled trials of statins versus placebo or usual care control with minimum treatment duration of one year and follow-up of six months, in adults with no restrictions on total, low density lipoprotein (LDL) or high density lipoprotein (HDL) cholesterol levels, and where 10% or less had a history of CVD.	Kriteerit olivat asianmukaiset ja ne oli ilmoitettu selvästi.
3. Onko todennäköistä, että kaikki tärkeät tutkimukset ovat mukana katsauksessa? Miten tutkimuksia etsittiin?	<p>To avoid duplication of effort, we checked reference lists of previous systematic reviews. The searches conducted in 2007 were updated in January 2012. We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in <i>The Cochrane Library</i> (2022, Issue 4), MEDLINE OVID (1950 to December Week 4 2011) and EMBASE OVID (1980 to 2012 Week 1).</p> <p>Two review authors independently selected studies for inclusion and extracted data. For unpublished studies or where data were incomplete in published papers, we contacted trial authors to obtain further details.</p>	<p>Käytettiin kolmea tietokantaa ja kaksi tutkijaa itsenäisesti valikoi tutkimukset. Haku päivitettiin ja puuttuvia tietoja pyydettiin artikkeleiden kirjoittajilta.</p> <p>On todennäköistä, että kaikki kriteerit täyttävät tutkimukset ovat mukana.</p>
4. Onko artikkelissa arvioitu rajoitukset?	Artikkelissa on arvioitu mukaan otettujen tutkimusten rajoitukset, mutta meta-analyysin rajoituksia	

	ei ole arvioitu.	
5. Kuinka tarkkoja tulokset olivat (luottamusväli)?	RR 0.73 [95% CI 0.67–0.80] RR 0.75 [95 % CI 0.70–0.81] OR 0.86 [95% CI 0.79–0.94] RR 0.82 [95% CI 0.70–0.96] RR 0.83 [95% CI 0.72–0.96]  For analysis, we used the fixed-effect method unless data were heterogenous in which case we used the random-effects model.	Luottamusvälit olivat laajoja tai suhteellisen kapeita ja ne suosivat interventiota.
6. Olivatko tulokset samankaltaisia eri tutkimuksissa?	Because trials found may not have been carried out according to a common protocol there will usually be variations in patient groups, clinical settings, concomitant care etc. We, therefore, assessed heterogeneity between trial results. Trial data were considered to be heterogeneous where the I2 statistic was > 50%. For analysis, we used the fixed-effect method unless data were heterogenous in which case we used the random-effects model. Where significant heterogeneity was present, we attempted to explain the differences based on the patient clinical characteristics and interventions of the included studies.	Tulokset olivat homogeenisiä.

Meta-analyysi Gutierrez ym. 2012	Lainaus	Arvio/kommentti
1. Esitettiinkö katsauksessa selvästi rajattu kliininen kysymys?	Our objective was to evaluate if statin therapy is equally effective in decreasing recurrent cardiovascular events in women and men.	Tutkimuskysymys oli tarkasti rajattu.
2. Käytettiinkö artikkelien valinnassa asianmukaisia kriteereitä? Onko	Only clinical trials were included and only if they met the following criteria: (1) random allocation to the groups (stratification and blocking were allowed); (2) double-blinding; (3) placebo-control; (4) follow-up of at least	Kriteerit olivat asianmukaiset ja ne oli ilmoitettu selvästi.

<p>kriteerit ilmoitettu selvästi?</p>	<p>16 weeks; (5) sample size of at least 100 total participants and (6) outcomes reported by sex in both active and control groups. The following types of trials were excluded: (1) open-label trials; (2) observational trials; (3) trials conducted to evaluate secondary prevention in patients undergoing cardiac interventions; (4) trials designed to study secondary prevention in patients with kidney disease, congestive heart failure (ejection fraction below 30%), and/or aortic stenosis; (5) trials in which women were excluded; (6) trials without clinical events reported; and (7) trials to study primary prevention of cardiovascular events (including in patients with diabetes).</p>	
<p>3. Onko todennäköistä, että kaikki tärkeät tutkimukset ovat mukana katsauksessa? Miten tutkimuksia etsittiin?</p>	<p>One of us (J.G.) independently classified the studies as appropriate for further review or not and extracted the data from each trial.</p> <p>Our study is the result of a systematic review in only 1 database PubMed.</p>	<p>Vain yksi tutkija valikoi artikkelit. Käytettiin vain yhtä tietokantaa. Todennäköistä, että kaikki tärkeät tutkimukset eivät ole mukana.</p>
<p>4. Onko artikkelissa arvioitu rajoitukset?</p>	<p>Our study is the result of a systematic review in only 1 database, which introduces bias. It is possible that many other trials were not reported in PubMed or in the journals indexed in this electronic database. Limiting the electronic search to manuscripts published in English introduced language bias. Only 1 person screened the trials and extracted the information, increasing the chances of missed trials and/or misclassification. Owing to the small number of trials included in this meta-analysis, formal testing of publication bias could be performed, and the funnel plot was useful for only 1 outcome.</p>	<p>Rajoitukset arvioitu artikkelissa.</p>

	<p>The heterogeneity of reports, the inclusion of at least 5 relatively small studies, and the lack of response of at least 9 qualifying trials make the results of this meta-analysis less conclusive, and the lack of statistical significance in some outcomes might be secondary to these problems.</p> <p>A major limitation of the conclusion is that women represented only 20% of the population studied. It is likely that the pooled sample was underpowered for women.</p>	
5. Kuinka tarkkoja tulokset olivat (luottamusväli)?	<p>(relative risk [RR], 0.81 [95% CI, 0.74-0.89]) (RR, 0.82 [95% CI, 0.78-0.85]). (RR, 0.92 [95% CI, 0.76-1.13] vs RR, 0.79 [95% CI, 0.72-0.87]) (RR, 0.92 [95% CI, 0.76-1.10] vs RR, 0.81 [95% CI, 0.72-0.92]). Random effects were used secondarily to test robustness of result.</p>	<p>Suurin osa luottamusväleistä oli suhteellisen kapeita ja suosi interventiota. Osa luottamusväleistä oli laajoja eivätkä suosineet interventiota eivätkä vertailuhoitoa</p>
6. Olivatko tulokset samankaltaisia eri tutkimuksissa?	<p>Overall, statin therapy was associated with a reduced risk of cardiovascular events in all outcomes for women (relative risk [RR], 0.81 [95% CI, 0.74-0.89]) and men (RR, 0.82 [95% CI, 0.78-0.85]). However, they did not reduce all-cause mortality in women vs men (RR, 0.92 [95% CI, 0.76-1.13] vs RR, 0.79 [95% CI, 0.72-0.87]) or stroke (RR, 0.92 [95% CI, 0.76-1.10] vs RR, 0.81 [95% CI, 0.72-0.92]).</p>	<p>Miehillä tutkimusten tulokset olivat homogeenisempiä kuin naisilla.</p>

Meta-analyysi Kostis ym. 2012	Lainaus	Arvio/kommentti
1. Esitettiinkö katsauksessa selvästi rajattu kliininen kysymys?	<p>The aim of this study was to evaluate the effect of statins in decreasing cardiovascular events in women and men.</p>	<p>Tutkimuskysymys oli tarkasti rajattu.</p>



<p>2. Käyttiinkö artikkelien valinnassa asianmukaisia kriteereitä? Onko kriteerit ilmoitettu selvästi?</p>	<p>Trials were eligible for inclusion in the meta-analysis if they were controlled, randomized, and investigator- and patient-blind and if they presented data by sex. Studies with fewer than 100 patients or fewer than 5 deaths/randomized group were excluded.</p>	<p>Kriteerit oli ilmoitettu selvästi, mutta kriteereitä oli vähän.</p>
<p>3. Onko todennäköistä, että kaikki tärkeät tutkimukset ovat mukana katsauksessa? Miten tutkimuksia etsittiin?</p>	<p>With Medline, the Cochrane Library, the Central Register of Controlled Trials, Web of Science, and ClinicalTrials.gov, we performed a systematic published data search of randomized clinical trials of statin therapy where sex-specific data were presented through June 30, 2010. We sought to obtain missing mortality data by contacting the investigators of all studies where sex-specific all-cause mortality data were not published. With the search strategy described in Online Table 1, we identified 2,332 potentially appropriate titles for possible inclusion in the analysis. Each of these titles was evaluated by 2 investigators (W.J.K., J.B.K.) for possible inclusion in the study. Eighteen trials fulfilled all criteria for inclusion in the meta-analysis.</p>	<p>Tietoja etsittiin tärkeimmistä tietokannoista ja pyytämällä artikkeleiden kirjoittajilta. Kaksi tutkijaa valikoi tutkimukset.</p>
<p>4. Onko artikkelissa arvioitu rajoitukset?</p>	<p>This study indicates that statin therapy is beneficial in both women and men. The trend suggesting higher benefit in men than in women must be interpreted with caution, because the power of the study in this respect was low (24%). Analysis of patient-level data that might be available will provide more precise estimates than those presented in this report (1,22). It is possible that such analyses, although showing benefits of statin therapy in women, will</p>	<p>Rajoitukset arvioitu artikkelissa.</p>

	<p>reveal a more pronounced benefit in men among certain subsets, because trends in that direction were observed in this study. However, we should not over interpret the data of the 18 trials that represent, to our knowledge, all available information at the time of this report.</p>	
<p>5. Kuinka tarkkoja tulokset olivat (luottamusväli)?</p>	<p>OR 0.85 [95% CI, 0.75-0.98], OR 0.78 [95% CI, 0.70-0.88], OR 0.01819 [95% CI, 0.00017-0.03620] Weighted pooled treatment effects were calculated for each study as a whole and by sex with random effects models.</p>	<p>Luottamusvälit olivat suhteellisen kapeita ja suosivat interventiota</p>
<p>6. Olivatko tulokset samankaltaisia eri tutkimuksissa?</p>	<p>In women, the benefit with respect to the primary event seemed more pronounced in secondary prevention trials than in primary prevention trials (OR: 0.78, 95% CI: 0.70 to 0.88, p = 0.0001, and OR: 0.85, 95% CI: 0.75 to 0.98, p = 0.0209, respectively, p for interaction = 0.3397). Also, the benefit of the statin intervention was similar in studies where placebo/usual care or low-dose statin were used in the control group (OR: 0.81, 95% CI: 0.72 to 0.91, p = 0.0005 for both types of studies, p for interaction = 0.4545) Figures 2 and 3.</p>	<p>Miehillä tutkimusten tulokset olivat homogeenisempiä kuin naisilla.</p>

Meta-analyysi Bukkapatnam ym. 2010	Lainaus	Arvio/kommentti
<p>1. Esitettiinkö katsauksessa selvästi rajattu kliininen kysymys?</p>	<p>The primary objective of this systematic review was to determine the efficacy of statin therapy in primary prevention of CVD in women and to examine the effect of statin therapy on total mortality, CHD events, CHD mortality, and cancer incidence in women without prior CVD enrolled in statin trials that targeted LDL-C.</p>	<p>Tutkimuskysymys oli tarkasti rajattu.</p>

<p>2. Käyttiinkö artikkelien valinnassa asianmukaisia kriteereitä? Onko kriteerit ilmoitettu selvästi?</p>	<p>To be included in our meta-analysis, a trial had to meet the following criteria: (1) the study population had to be in humans; (2) the publication language had to be English; (3) the trial design had to be either a parallel group randomized placebo-controlled trial or crossover randomized placebo-controlled trial; (4) the trial had to examine statin use for primary prevention; (5) the trial had to have at least 1 year of follow-up; and (6) the authors had to report sex-specific results.</p>	<p>Kriteerit olivat asianmukaiset ja ne oli ilmoitettu selvästi.</p>
<p>3. Onko todennäköistä, että kaikki tärkeät tutkimukset ovat mukana katsauksessa? Miten tutkimuksia etsittiin?</p>	<p>We searched PubMed, Cochrane, and EMBASE databases, along with the clinical trials registry (<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>) for randomized controlled trials (RCTs) examining statin use for primary prevention of cardiovascular outcomes in women. Initially, we searched for the keywords “HMG-CoA reductase inhibitor,” “HMG-CoA RI,” “statin,” “pravastatin,” “simvastatin,” “lovastatin,” “atorvastatin,” “cerivastatin,” “rosuvastatin,” and “fluvastatin.” During the period of interest (1985–2009), 13,670 articles met these criteria. All data were independently abstracted in duplicate by 2 investigators. We used a standard protocol and forms that collected the following information</p>	<p>Kolme tietokantaa mukana, kaksi tutkijaa valikoi artikkelit.</p>
<p>4. Onko artikkelissa arvioitu rajoitukset?</p>	<p>Our study was limited by the access to raw data. While some of the trials published sex-specific data, our efforts to collect sex-specific data through contacting authors were not successful. Another significant challenge was the high prevalence of composite end points in each study, some of which overlapped while others did not. Due to the non uniformity of</p>	<p>Rajoitukset arvioitu artikkelissa.</p>

	the data collected for the different end points, it was difficult to regroup the primary end points for this review.	
5. Kuinka tarkkoja tulokset olivat (luottamusväli)?	RR 0.90 [95% CI 0.60-1.35], RR 0.78 [95% CI 0.64-0.96] Summary estimates of relative risks were calculated using the Wolfe method for fixed effects and the DerSimonian and Laird method for random effects. Random effects results were similar to the fixed effects results, and only the random effects results are reported in this manuscript.	Luottamusvälit ovat laajoja tai erittäin laajoja, toinen niistä suosii interventiota, toinen ei interventiota eikä vertailuhoitoa
6. Olivatko tulokset samankaltaisia eri tutkimuksissa?	Taulukko 2 (Bukkapatnam ym. 2010)	Tulokset olivat heterogeenisiä.

Meta-analyysi Ray ym. 2010	Lainaus	Arvio/kommentti
1. Esitettiinkö katsauksessa selvästi rajattu kliininen kysymys?	Our objective was to reliably determine if statin therapy reduces all-cause mortality among intermediate to high-risk individuals without a history of CVD.	Tutkimuskysymys oli tarkasti rajattu.
2. Käytettiinkö artikkelien valinnassa asianmukaisia kriteereitä? Onko kriteerit ilmoitettu selvästi?	Our predefined inclusion criteria were (1) randomized trials of statins vs placebo/control, (2) trials that collected information on all-cause mortality, and (3) trials conducted among individuals without prevalent CVD at baseline.	Kriteerit oli ilmoitettu selvästi, mutta niitä on vähän.
3. Onko todennäköistä, että kaikki tärkeät tutkimukset ovat mukana katsauksessa?	We searched the databases of MEDLINE and the Cochrane Collaboration for articles published from January 1970 to May 2009, using a combination of free keywords and MeSH terms related to statins, clinical trials, and cardiovascular end points. The search yielded 1226 articles, which were further screened for	Kaksi tärkeää tietokantaa on mukana, kaksi tutkijaa valikoi artikkelit.

<p>Miten tutkimuksia etsittiin?</p>	<p>inclusion using titles, abstracts, and/or full texts. We supplemented the electronic search by scanning the reference lists of relevant publications. When published data were insufficient for our analyses, additional details were sought from the investigators of the corresponding clinical trials. We (S.R.K.S. and S.E.) abstracted information in duplicate from all relevant studies and, where necessary, a third investigator adjudicated any discrepancies (K.K.R.).</p>	
<p>4. Onko artikkelissa arvioitu rajoitukset?</p>	<p>The present study has some potential limitations that should be considered. First, a meta-analysis remains retrospective research that is subject to the methodological deficiencies of the studies included. Second, as in other meta-analyses, these results should be interpreted with caution, since individual studies varied considerably with respect to the demographic characteristics of the participants, the duration of follow-up, and the type and dose of statins used. Importantly, the absolute benefits of statin therapy depend on baseline risk of the populations treated, and in very-low-risk populations, such as younger, healthier individuals, the benefit of statins remains unclear. However, these differences did not appear to result in material heterogeneity across the studies. Third, we had insufficient data to analyze the effects of statins in different subgroups (eg, men and women or individuals in different age categories). Such analyses are more informative when done using individual participant data rather than cohort level data. Similar approaches are also</p>	<p>Rajoitukset arvioitu perusteellisesti.</p>

	needed to determine whether there is a significant correlation between the magnitude of LDL-C lowering and mortality reduction. Fourth, we attempted but were unable to obtain information from 4 published studies fulfilling our study criteria that would have contributed further information on approximately 3700 persons. Finally, we included 2 studies that recruited solely subjects with diabetes but who were without clinically manifest CHD at study entry (CARDS15 and ASPEN22)	
5. Kuinka tarkkoja tulokset olivat (luottamusväli)?	RR 0.91 [95% CI 0.83-1.01] To assess the effect of statin therapy (compared with placebo) on all-cause mortality, we conducted a random-effects model meta-analysis that assumes that the true underlying effect varies between studies (subsidiary analyses were done using a fixed-effect model).	Luottamusväli on suhteellisen kapea, mutta ei suosi interventiota ei vertailuhoitoa
6. Olivatko tulokset samankaltaisia eri tutkimuksissa?	Taulukko 3 (Ray ym. 2010)	Tulokset olivat melko homogeenisia.

Meta-analyysi Petretta ym. 2010	Lainaus	Arvio/kommentti
1. Esitettiinkö katsauksessa selvästi rajattu kliininen kysymys?	The aim of our study is to perform a meta-analysis comparing by gender the cardiovascular outcomes related to statin therapy in primary prevention.	Tutkimuskysymys oli tarkasti rajattu.
2. Käytettiinkö artikkelien valinnassa asianmukaisia kriteereitä? Onko kriteerit ilmoitettu selvästi?	Inclusion criteria for study to be included in this overview were: randomized clinical trials of patients without known cardiovascular disease (primary prevention); available data on women and the effort of lipid-lowering drug therapy was assessed for at least 1 clinical outcome (total mortality, coronary heart disease (CHD))	Kriteerit olivat asianmukaiset ja ne oli ilmoitettu selvästi.

	<p>mortality, nonfatal myocardial infarction, CHD events, revascularization procedures). We excluded studies with the following characteristics: compared high to low dose statins; pre-screened patients with ultrasound for the presence of atherosclerosis; targeted patients with disease states that are not traditional cardiovascular risk factors (e.g., dialysis or posttransplantation patients); examined only changes in serum cholesterol concentration or angiographic outcomes; did not report the proportion of study participants receiving therapy as primary prevention.</p>	
<p>3. Onko todennäköistä, että kaikki tärkeät tutkimukset ovat mukana katsauksessa? Miten tutkimuksia etsittiin?</p>	<p>MEDLINE, the Cochrane Database, and the Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness were searched for articles published in English and other languages from January 2002 up to March 2008. Studies were identified through PubMed searches of the MEDLINE database with the MeSH headings “hyperlipidemia”, “simvastatin”, “lovastatin”, “pravastatin”, “atorvastatin”, “fluvastatin”, “cardiovascular diseases”, “heart diseases”, “myocardial ischemia” and “coronary disease”. Two reviewers independently selected trials.</p>	<p>Artikkeleita etsittiin kolmesta tietokannasta. Kaksi tutkijaa valikoi artikkelit.</p>
<p>4. Onko artikkelissa arvioitu rajoitukset?</p>	<p>However, as the number of events in the 8 available primary prevention trials was small, our power to observe a modest reduction in CHD risk could be limited, yielding imprecise effect estimates. In addition, the average length of the follow-up of the primary prevention trials was only 3.9 years, and it is possible that a longer duration of treatment may have resulted in a</p>	<p>Rajoitukset arvioitu artikkelissa.</p>

	larger reduction in CHD outcomes. Furthermore, as we were not able to obtain data from 4 trials, and in particular from ASPEN and CARDS study investigators, could have potentially biased the result.	
5. Kuinka tarkkoja tulokset olivat (luottamusväli)?	RR 0.89 [95% CI 0.79-1.00], 0.93 [95% CI 0.83-1.04], RR 0.96 [95% CI 0.81-1.13] Overall estimates of effect were calculated with inverse-variance model. We used this method, and not fixed effect model, because one study (ALLHAT) reported only RR, and not the number of events, for sex-specific subgroup outcomes, thus it was not possible enter continuous data (number of events) for this trial.	Luottamusvälit olivat suhteellisen kapeita, mutteivät suosineet interventiota eivätkä vertailuhoitoa
6. Olivatko tulokset samankaltaisia eri tutkimuksissa?	Taulukot 2, 3, 4 ja 5 (Petretta ym. 2010)	Naisten tulokset olivat heterogeenisempia kuin miesten

Meta-analyysi Brugst ym. 2009	Lainaus	Arvio/kommentti
1. Esitettiinkö katsauksessa selvästi rajattu kliininen kysymys?	To investigate whether statins reduce all cause mortality and major coronary and cerebrovascular events in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors, and whether these effects are similar in men and women, in young and older (>65 years) people, and in people with diabetes mellitus.	Tutkimuskysymys oli tarkasti rajattu.
2. Käytettiinkö artikkelien valinnassa asianmukaisia kriteereitä? Onko kriteerit ilmoitettu selvästi?	We included studies if they were randomised trials of statins compared with controls (placebo, active control, or usual care), had a mean follow up of at least one year, reported on mortality or cardiovascular disease events as primary outcomes, and included at least 80 % of people without established cardiovascular	Kriteerit olivat asianmukaiset ja ne oli ilmoitettu selvästi.



	disease or reported data separately on a sole primary prevention group and provided specific numbers for patients and events in that group. Eight studies were excluded that primarily investigated statin related non-clinical and intermediate surrogate end points such as changes in the thickness of the carotid intima media and lipid levels that collectively contributed fewer than 50 clinical events. We also excluded one study in patients with renal transplants because of specific nature of that population, and three studies with design problems, fewer than 20 events overall, and insufficient follow up.	
3. Onko todennäköistä, että kaikki tärkeät tutkimukset ovat mukana katsauksessa? Miten tutkimuksia etsittiin?	We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline (1990-November 2008), Embase (1980-November 2008), DARE, and ACP Journal Club for randomized clinical trials that compared statins with a control group in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors.	Viisi tietokantaa käytössä, tutkijoiden määräästä, joka valikoi tutkimukset ei tietoa.
4. Onko artikkelissa arvioitu rajoitukset?	Firstly, we included three trials in the analyses that had recruited a small proportion of patients (about 6%) with clinical cardiovascular disease. Exclusion of these trials did not affect the outcome of our analyses. Secondly, the dose and type of statins differed between included trials. Depending on the statin and the dose, some treatment regimens may be more effective in lowering lipid levels. However, according to guidelines from the Adult Treatment Panel III, the statins included in our meta-analysis at their respective doses have similar clinical efficacy. Thirdly, the included trials	Rajoitukset arvioitu artikkelissa.

	represented participants with a clinically heterogeneous level of risk (although statistical heterogeneity was low).	
5. Kuinka tarkkoja tulokset olivat (luottamusväli)?	OR 0.70 [95% CI 0.61-0.81], OR 0.56 [95% CI 0.41-0.76], OR 0.79 [95% CI 0.56-1.13], OR 0.86 [95% CI 0.67-1.09], OR 0.88 [95% CI 0.81-0.96], OR 0.88 [95% CI 0.73-1.05], OR 0.91 [95% CI 0.76-1.08], OR 0.95 [95% CI 0.80-1.12] Our conclusions were drawn from the result of the random effects model.	Luottamusvälit vaihtelet paljon. Luottamusvälit ovat suhteellisen kapeita, laajoja ja erittäin laajoja. Osa suosii interventiota ja osa ei interventiota eikä vertailuhoitoa
6. Olivatko tulokset samankaltaisia eri tutkimuksissa?	Thirdly, the included trials represented participants with a clinically heterogeneous level of risk (although statistical heterogeneity was low).	Heterogeenisyys oli alhainen.

Meta-analyysi Mills ym. 2008	Lainaus	Arvio/kommentti
1. Esitettiinkö katsauksessa selvästi rajattu kliininen kysymys?	This study aimed to evaluate the effectiveness of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitors (statins) in primary prevention of cardiovascular events.	Tutkimuskysymys oli tarkasti rajattu.
2. Käytettiinkö artikkelien valinnassa asianmukaisia kriteereitä? Onko kriteerit ilmoitettu selvästi?	We included any randomized clinical trial of atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, or simvastatin. We did not include cerivastatin as it has been withdrawn from the market because of serious adverse events. We included only randomized clinical trials of at least a 12-month duration. We defined studies as primary prevention if the majority (>50%) of the population had no history of coronary heart disease (CHD). Studies had to compare a statin with placebo, standard therapy, or no treatment and report on any of the following clinically important cardiovascular outcomes: all-cause mortality,	Kriteerit olivat asianmukaiset ja ne oli ilmoitettu selvästi.

	cardiovascular disease mortality, fatal myocardial infarction (MI), nonfatal MI and major coronary events. We excluded studies only reporting on surrogate outcomes (e.g., low-density lipoprotein [LDL] and high-density lipoprotein [HDL] levels) and follow up studies in which randomization had been subverted. We additionally excluded studies enrolling high-risk diabetic patients (in which the predicted 10-years risk of a major coronary event or stroke exceeded approximately 20%).	
3. Onko todennäköistä, että kaikki tärkeät tutkimukset ovat mukana katsauksessa? Miten tutkimuksia etsittiin?	We searched independently, in duplicate, the following 10 database: MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL, AMED, CINAHL, TOXNET, Development and Reproductive Toxicology, Hazardous Substances databank, PsychINFO and Web of Science. Searches were not limited by language, gender, or age. Two investigators working independently, in duplicate, scanned all abstracts and obtained the full-text reports of records that indicated or suggested that the study was a randomized clinical trial evaluating statin therapy on the outcomes of interest.	Tutkimuksia etsittiin 10 tietokannasta, kaksi tutkijaa itsenäisesti valikoi tutkimukset.
4. Onko artikkelissa arvioitu rajoitukset?	There are also several limitations to consider when interpreting our meta-analysis. It is possible that publication bias contributes to our analysis; however, our searches were thorough and there was no indication of asymmetry on funnel plots of the pooled outcomes (data not displayed). We did not find any simvastatin trials that met our inclusion criteria, although simvastatin is the least costly statin available. It is possible, and indeed likely, that simvastatin exerts a primary	Rajoitukset arvioitu artikkelissa.

	preventive effect, but no evidence is available. Given the number of studies available, we chose to conduct univariate regression to determine whether study quality contributed to meta-analysis heterogeneity and found that with allocation concealment, it did. It is possible that if there had been more studies, we could have identified further contributing covariates, but we wanted to avoid data dredging and identifying spurious relationships. Finally, we did not examine harmful effects of the individual statins because of the small number of included studies.	
5. Kuinka tarkkoja tulokset olivat (luottamusväli)?	RR 0.85 [95% CI 0.77-0.95], RR 0.77 [95% CI 0.63-0.95], RR 0.93 [95% CI 0.87-0.99], RR 0.46 [95% CI 0.26-0.79], RR 0.89 [95% CI 0.81-0.98], RR 0.98 [95% CI 0.90-1.07] We pooled studies as an analysis of all statins combined using the DerSimonian-Laird random effects method, which recognizes and anchors studies as a sample of all potential studies and incorporates an additional between-study component to the estimate of variability.	Luottamusvälit ovat suhteellisen kapeita, laajoja tai erittäin laajoja. Ne suosivat interventiota lukuun ottamatta yhtä
6. Olivatko tulokset samankaltaisia eri tutkimuksissa?	Taulukko 2, 3 ja 4 (Mills ym. 2008)	Tulokset ovat osittain heterogeenisiä.

Meta-analyysi Afilalo ym. 2008	Lainaus	Arvio/kommentti
1. Esitettiinkö katsauksessa selvästi rajattu kliininen kysymys?	This study was designed to determine whether statins reduce all-cause mortality in elderly patients with coronary heart disease. The secondary objective was to determine whether statins reduce CHD mortality, nonfatal MI, need for revascularization, and stroke.	Tutkimuskysymys oli rajattu tarkasti.

<p>2. Käytettiinkö artikkelien valinnassa asianmukaisia kriteereitä? Onko kriteerit ilmoitettu selvästi?</p>	<p>We limited our search to human studies in any language. The inclusion criteria for our meta-analysis were: 1) randomized allocation to statin or placebo; 2) documented CHD at the time of randomization; 3) at least 50 elderly patients included in the study (defined as age <math>\geq 65</math> years); 4) at least 6 months of follow-up; and 5) all-cause mortality, CHD mortality, nonfatal MI, need for revascularization, or stroke reported as an outcome measure.</p>	<p>Kriteerit ovat asianmukaiset ja ne on ilmoitettu selvästi.</p>
<p>3. Onko todennäköistä, että kaikki tärkeät tutkimukset ovat mukana katsauksessa? Miten tutkimuksia etsittiin?</p>	<p>We searched Ovid MEDLINE from 1966 to December 2007, EMBASE from 1980 to December 2007, the Cochrane Central Register of Controlled Trials and Database of Abstracts of Reviews of Effects from inception to the fourth quarter of 2007, and the ACP Journal Club from 1991 to November/ December 2007. We also searched the Internet and abstracts from major cardiology conferences in North America and Europe. We used relevant references from retrieved publications and PubMed's related articles feature to identify studies not captured by our primary search strategy. Finally, we contacted investigators by telephone and e-mail to obtain unpublished data for elderly subgroups.</p> <p>All data were extracted in duplicate by 2 investigators (J.A., M.J.E.) using a standardized protocol and reporting form and independently verified by 1 investigator (G.D.).</p>	<p>Tutkimuksia etsittiin tietokannoista, Internetistä, konferenssien abstrakteista, viittauksista ja tutkijoilta. Tutkimukset valikoi kaksi tutkijaa.</p>
<p>4. Onko artikkelissa arvioitu rajoitukset?</p>	<p>Our study has several potential limitations. First, subgroup analyses must be interpreted cautiously because of failure to account for multiple hypotheses and, as a result, a risk of finding spurious subgroup effects. We</p>	<p>Rajoitukset arvioitu artikkelissa.</p>

	<p>believe that this risk is minimal in our meta-analysis because we analyzed similar subgroups across independent RCTs and did not observe qualitative differences. The majority of the RCTs stratified randomization by age group, further reducing the risk of unbalanced randomization. Second, we did not identify any placebo-controlled RCTs of secondary prevention for newer statins such as atorvastatin and rosuvastatin. This issue is mitigated by a study that showed that different statins were equally effective (class effect) for secondary prevention of CHD in elderly patients. Lastly, we were unable to obtain elderly-patient data from 7 RCTs. It is unlikely that these RCTs would change our result, because their respective patient characteristics and overall result were similar to the included RCTs and their sample sizes were relatively small.</p>	
<p>5. Kuinka tarkkoja tulokset olivat (luottamusväli)?</p>	<p>RR 0.74 [95% CI 0.60-0.89], 0.78 [95% CI 0.65-0.89], 0.70 [95% CI 0.53-0.83] Differences in study and patient characteristics introduced an additional source of heterogeneity in the estimated treatment effects between trials. These differences would not be adequately dealt with in a fixed-effects meta-analysis model that uses only variability stemming from differences in sample sizes. Moreover, differences in length of follow-up would not be dealt with in a random-effects meta-analysis model. We therefore employed a Bayesian hierarchical model to account for all of these between-trial variations.</p>	<p>Luottamusvälit olivat laajoja ja suosivat interventiota.</p>
<p>6. Olivatko tulokset</p>	<p>RR 0.74 [95% CI 0.60-0.89], 0.78 [95% CI 0.65-0.89], 0.70 [95% CI</p>	<p>Tulokset olivat homogeenisiä.</p>

samankaltaisia eri tutkimuksissa?	0.53-0.83]	
-----------------------------------	------------	--