



Kansanterveyslaitos
Folkhälsöinstitutet
National Public Health Institute

Terveydenhuollon taloudellinen arviointi

Kustannus-vaikuttavuusanalyysin teoria ja
soveltaminen rokottamiseen

Pro gradu
Helsingin yliopiston
kansantaloustieteen laitos
14. lokakuuta 2002
Jouko Verho
puh. 050 360 9515

Sisällys

1	Johdanto	3
2	Taloudellisen arvioinnin taustaa	6
2.1	Terveydenhuoltosektori ja terveystaloustiede	6
2.2	Taloudelliset arviointimenetelmät	8
2.3	Kustannus-vaikuttavuusanalyysi	10
3	Kustannus-vaikuttavuusanalyysin teoreettinenperusta	13
3.1	Teoreettisen keskustelun taustaa	13
3.1.1	Viitekehys	14
3.1.2	Analyysin näkökulma	14
3.2	Terveysinvestoinnit ja hyödyn maksimointi	16
3.2.1	Odotetun hyödyn hypoteesi	16
3.2.2	Terveys hyödykkeenä	17
3.2.3	Odotetun hyödyn malli	18
3.3	Terveysinvestointien optimaalinen taso	18
3.3.1	Mallin tulkinta	19
3.3.2	Vaikutukset kustannus-vaikuttavuusanalyysiin	20
3.4	Jatkoanalyyseja	21
4	Rokottamisen kustannus-vaikuttavuusanalyysi	23
4.1	Rokotteiden rooli terveydenhuollossa	23
4.2	Kustannus-vaikuttavuusanalyysin soveltaminen	24
4.2.1	Rokottamisen kustannukset	25
4.2.2	Rokottamisen säästöt	25
4.2.3	Vaikuttavuuden mittaaminen	26
4.3	Kustannus-vaikuttavuuden mallintaminen	27
4.3.1	Päätöspuumallit	28
4.3.2	Markov-mallit	29
4.3.3	Parametrien estimointi	30
4.3.4	Markov-mallin simulointi	30
4.4	Epävarmuuden esittäminen kustannus-vaikuttavuusanalyysissä	31
4.4.1	Epävarmuuden lähteitä	31
4.4.2	Herkkyyshanalyysi	32
4.4.3	Tilastolliset menetelmät	33
4.5	Katsaus rokottamisen kustannus-vaikuttavuusanalyyseihin	37

4.5.1	Rotavirusrokote Yhdysvalloissa	37
4.5.2	Pneumokokkirokote Yhdysvalloissa	40
5	Rotavirusrokotteen kustannus-vaikuttavuus	42
5.1	Rotavirukset ja muut gastroenteriitin aiheuttajat	43
5.1.1	Rotaviruksen esiintyvyys	43
5.1.2	Rotavirusrokote	44
5.2	Rotavirustutkimus Tampereella	44
5.2.1	Kliinisen tutkimuksen tulokset	45
5.2.2	Rotaviruksen kustannustiedot	45
5.2.3	Kustannus-seuraamusanalyysi	46
5.3	Analyysin tavoitteet	47
5.4	Aineiston kuvaaminen	48
5.4.1	Ripulitautien ilmaantuvuus	49
5.4.2	Tartuntatautirekisterin tiedot	50
5.4.3	Kustannusten jakaumat	52
5.5	Malli	55
5.5.1	Mallin rakenne	56
5.5.2	Parametrien estimointi	57
5.5.3	Simulointi	60
5.5.4	Hierarkkinen esitys	61
5.5.5	Mallin oletusten tarkastelu	63
5.6	Analyysin tulokset	64
6	Päätelmät	68
7	Lähteet	71
A	Liite	78
B	Liite	79
C	Liite	81

1 Johdanto

Terveydenhuoltosektori on kasvanut Suomessa voimakkaasti toisen maailmansodan jälkeen. Julkisen terveydenhuollon laajeneminen kuvaa maan kehittymistä hyvinvointivaltioksi. Kasvun rajat tulivat vastaan 1990-luvun alun laman myötä, jolloin julkisessa terveydenhuollossa jouduttiin leikkaamaan kustannuksia. Nyt kymmenen vuoden kuluttua ollaan jälleen samankaltaisessa tilanteessa – terveydenhuollon budjettia aiotaan vähentää ja tiedotusvälineissä puhutaan terveydenhuollon kriisistä. Tulevaisuudessa terveydenhuolto kohtaa vielä lisää haasteita muun julkisen sektorin rinnalla. Väestön ikääntyminen laskee työssä käyvien osuutta ja vanhusten terveys- sekä hoivapalvelujen tarve tulee lisääntymään merkittävästi.

Yksi ratkaisu tuleviin ongelmiin on terveydenhuollon tehostaminen. Tehokkuutta voidaan tavoitella parantamalla hallintoa ja käyttämällä oikeita hoitomenetelmiä. Hoitomenetelmien tehokkuuden mittaamista kutsutaan taloudelliseksi arvioinniksi. Taloudellinen arviointi onkin yleistynyt, ja käytetyin menetelmä on kustannus-vaikutavuusanalyysi (KVA, cost-effectiveness analysis). Sen avulla mitataan hoitomenetelmän kustannukset suhteessa saavutettuihin terveyshyötyihin.

Kustannus-vaikutavuusanalyysi kehittyi alunperin vaihtoehdoksi kustannus-hyötyanalyysille (KHA, cost-benefit analysis). KHA:n ongelmana on, että siinä täytyy hinnoitella kaikki hoitomenetelmän vaikutukset – myös terveyshyödyt. Ihmisen elämän sekä terveyteen liittyvien asioiden hinnoittelu on aina koettu vaikeaksi. Viime vuosina KVA:n ympärillä on käyty runsaasti teoreettista keskustelua oikeasta analyysimenetelmästä. Keskustelun yhteydessä on todettu, että KVA:lle ei ole itse asiassa määriteltä kunnollista teoreettista perustaa. Perustan puuttuminen on muodostunut olennaiseksi ongelmaksi, koska ilman sitä KVA:n metodologiaan liittyviä erimielisyyksiä ei pystytä ratkaisemaan yksiselitteisesti.

Terveystaloustieteen kirjallisuudessa toinen esillä ollut aihepiiri liittyy epävarmuuden esittämiseen KVA:ssa. Tilastollisten menetelmien soveltaminen kustannus-vaikutavuuden estimointiin on yleistynyt. Soveltamisen lähtötaso on tosin alhainen, sillä taloudellisissa arvioissa on ollut tavallisesti vähän aineistoa käytössä, jonka vuoksi tilastollisia menetelmiäkään ei ole tarvittu. Aineistojen puute on tavallaan luonut illuusion taloudellisten arvioiden luotettavuudesta. Se, että epävarmuutta ei pystytä esittämään, on kuitenkin täysin eri asia kuin sen puuttuminen tuloksista.

Tämä työ käsittelee KVA:a ja sen soveltamista rokotteiden arviointiin. KVA:n taloustieteellistä perustaa tarkastellaan Meltzerin vuonna 1997 julkaiseman tutkimuksen pohjalta. Meltzerin odotetun hyödyn malliin perustuvan KVA:n esityksen avulla kustannus-vaikuttavuuden käsite voidaan rinnastaa tehokkuuteen. Tämän jälkeen keskitytään pikkulasten rokottamisen KVA:iin. Analyysi- ja mallinnusmenetelmien käsittely pohjustaa rotavirusrokotteen kustannus-vaikuttavuuden tutkimista.

Rotavirus aiheuttaa suurimman osan lasten vakavista ripulitaudeista. Rokottamisen KVA:a varten työssä on mallinnettu rokotteen vaikutusta Tampereen yliopiston tekemän rotavirusrokotetutkimuksen aineistoa käyttäen. Mallinnuksessa ja tulosten epävarmuuden esittämisessä käytetään bayesilaisia menetelmiä, joita ei ole aiemmin sovellettu rokottamisen KVA:iin. Kyseessä on myös tiettävästi ensimmäinen kerta, kun lähestymistapaa käytetään mihinkään terveydenhuollon taloudelliseen arviointiin Suomessa. Analyysin tuloksien käyttökelpoisuutta rajoittavat aineiston puutteet ja se, että tutkittavaa rokotetta ei ole saatavilla. Työn painopiste onkin uusien mallintamistekniikoiden ja tilastollisten menetelmien soveltamisessa.

Seuraavassa luvussa käsitellään lyhyesti taloudellisen arvioinnin taustaa. Terveydenhuoltosektorin taloudellinen merkitys sekä julkisen vallan voimakas puuttuminen terveydenhuollon markkinoihin ovat tärkeitä taustatekijöitä terveystaloustieteen ja terveydenhuollon taloudellisen arvioinnin syntyyn. Lisäksi pohditaan syitä, miksi KHA:n soveltaminen terveydenhuollon arviointiin on niin vähäistä, sekä perehdytään tarkemmin KVA:iin.

Luvussa kolme esitetään Meltzerin terveysinveointimalli. Hänen analyysinsa oli ensimmäinen varteenotettava tarkastelu KVA:n teoreettisesta taustasta. Alkuun käsitellään KVA:sta käytyä teoreettista keskustelua sekä eri koulukuntien näkemyksiä. Meltzerin mallin analyysia pohjustetaan tarkastelemalla mallin lähtökohtia ja oletuksia. Lopuksi esitetään tulokset ja niiden tulkinta KVA:n kannalta.

KVA:n soveltamista pienten lasten rokottamiseen käsitellään neljännessä luvussa. Ensin luodaan katsaus rokotteiden rooliin Suomen terveydenhuollossa ja tarkastellaan rokottamisen KVA:iin liittyviä erityispiirteitä. Rokotteen vaikutuksen mallintamisella on keskeinen rooli analyysissa, minkä vuoksi tutustutaan tehtävään soveltuviin Markov-malleihin. Liitteessä on Markov-mallien matemaattinen esitys, joka on tärkeä mallinnusmenetelmien syvällisemmän ymmärtämisen kannalta. Analyysin epävarmuuden esittämiseen on kehitetty menetelmiä, joista käsitellään herkkyysanalyysi-

sia sekä viime aikoina kehitettyjä tilastollisia menetelmiä. Viimeisenä luodaan katsaus kahteen tehtyyn rokottamisen KVA:iin menetelmien havainnollistamiseksi.

Työn tärkein osuus on luvussa viisi esitettävä KVA rotavirusrokotteen liittämistä Suomen rokotusohjelmaan. Aluksi käsitellään rotaviruksen ja ripulitautien merkitystä Suomessa, jonka jälkeen tutustutaan Tampereen seudulla tehtyyn rotavirustutkimukseen ja sen aineistoon. Aineisto on saatu käyttöön Kansanterveyslaitokselta ja se sisältää tapauskohtaiset ripulitautien aiheuttamat yhteiskunnalliset kustannukset. Lisäksi ripulitautien ilmaantuvuustietoja on täydennetty valtakunnallisen tartuntatautirekisterin aineistolla. Varsinaisen analyysin kuvaamisessa pääpaino on mallintamisessa, parametrien estimoinnissa sekä simuloinnissa. Simulointi on tehty R-kielellä ja ohjelmakoodi on liitteessä. Koodin avulla on mahdollista tarkistaa simulaation oikeellisuus ja sitä voi pienin muutoksin soveltaa vastaavien mallien simulointiin. Malliin liittyvän epävarmuuden esittäminen tulee esille mallinnuksen sekä tulosten tarkastelun yhteydessä. Viimeisessä luvussa esitetään pääkohdat työn tuloksista ja pohditaan niiden merkitystä terveydenhuollon taloudellisen arvioinnin tulevaisuuteen.

2 Taloudellisen arvioinnin taustaa

Julkinen sektori rahoittaa valtaosan Suomen terveydenhuollosta ja toimii pitkälti terveydenhuoltojärjestelmän suunnittelijana. Niukkojen resurssien vallitessa julkisen vallan tavoitteena on terveyden mahdollisimman täydellinen saavuttaminen sekä oikeudenmukainen jakautuminen väestössä (Sintonen ym. 1997, 18–19). Teknologian kehittyminen ja kustannussäästöjen tavoittelu tuovat terveydenhuollon tehostamiseen useita erilaisia ratkaisumalleja, joista suunnittelijan tulisi valita paras vaihtoehto.

Terveydenhuollon taloudellisen arvioinnin tarkoituksena on toimia päätöksenteon apuna ja selvittää yhteiskunnan kannalta tehokkain tapa kohdistaa käytössä olevat resurssit. Arvioinnissa mitataan tarkastelun kohteena olevan projektin tai investoinnin hyödyt sekä haitat. Tavallisesti arviointia tehdään vaihtoehtoisten hoitomuotojen vertailemiseksi, uuden hoitomuodon vaikutusten selvittämiseksi tai laajan hoito-ohjelman käyttöönoton kannattavuuden tutkimiseksi. Esimerkiksi vakavien sairauksien diagnosointi- ja hoitomenetelmistä, kuten syöpäseulonasta ja -hoidosta, on tehty arviointeja. On myös tutkittu lääkehoitoja, kirurgisia toimenpiteitä sekä laajempia ohjelmia, kuten väestön rokotuksia ja hammashoitoa. (esim. Warner–Luce 1982, 241–276.)

Seuraavassa esitetään lyhyt katsaus terveydenhuoltosektorin taloudelliseen merkitykseen sekä syihin, miksi julkinen valta on puuttunut terveydenhoidon markkinoihin. Sen jälkeen käydään läpi eri taloudelliset arviointimenetelmät. Luvun lopuksi käsitellään vielä yksityiskohtaisemmin kustannus-vaikuttavuusanalyysia (KVA).

2.1 Terveydenhuoltosektori ja terveystaloustiede

Suomen terveydenhuoltomenot olivat vuonna 2000 yhteensä 8 710 miljoonaa euroa ja bruttokansantuotteesta (BKT) ne muodostivat 6.6 prosenttia. Julkisen rahoituksen osuus menoista oli 75 prosenttia. (Stakes 2002.) Vielä vuonna 1960 terveydenhuoltomenojen osuus BKT:sta oli 3.9 prosenttia ja julkisen rahoituksen osuus oli 58 prosenttia, jonka jälkeen ne ovat kasvaneet tasaisesti aina 1990-luvun alkuun asti (Sintonen ym. 1997, 11–13). Laman aikana leikattiin nousukaudella lisääntyneitä menoja. Sittemmin menojen kasvu on ollut maltillisempaa. Kansainvälisesti vertailtuna Suomen terveydenhuoltomenojen BKT-osuus on alhainen. Esimerkiksi Yhdysvalloissa osuus

on lähes kaksinkertainen (Stakes 2002).

Tulevaisuudessa väestön ikääntymisen ennakoidaan aiheuttavan Suomen julkiselle sektorille melkoisia paineita (Honkapohja 2001). Sodan jälkeen syntyneet suuret ikäluokat ovat iässä, jossa sosiaali- ja terveystalouden käyttö lisääntyy voimakkaasti (Parkkinen 2001). Samalla työikäisen väestön määrä alkaa laskea ja vanhuushuoltosuhteen nousun ennustetaan olevan EU-maiden nopeinta (Valtionvarainministeriö 2001). Terveystaloudessa taloudellisia ongelmia voidaan ratkaista tehokkaasti edistämällä (Honkapohja 2001).

Terveystaloustiede on taloustieteen soveltava alue, joka on kehittynyt suhteellisen hiljattain (Fuchs 1987). Arrow julkaisi vuonna 1963 terveydenhuollon erikoispiirteitä käsittelevän tutkimuksen, jossa korostetaan epävarmuuden roolia terveydenhuollon eri alueilla. Hän analysoi terveydenhuollon markkinoita hyvinvointitaloustieteen kehikossa soveltaen odotetun hyödyn käsitettä. Sitten terveydenhuollon markkinoita on kehitetty laajemmaksi kokonaisuudeksi, mutta Arrow'n esiin nostamat teemat ovat edelleen keskeisellä sijalla tutkimuksessa.

Terveystalouden kysyntään liittyvien riskien vuoksi kuluttajilla on tarve hankkia terveysvakuutus. Yksityisiin vakuutuksiin liittyy ongelmia esimerkiksi haitallisen valikoitumisen ja moral hazard -ilmiön vuoksi. Muun muassa näistä syistä johtuen Suomessa on otettu käyttöön julkinen sairausvakuutus. (Hurley 2000; Sintonen ym. 1997, 51–65.) Lisäksi ulkoisvaikutukset ja epäsymmetrinen informaatio ovat syitä siihen, miksi julkinen valta on puuttunut terveydenhuollon markkinoihin ainakin jollain tasolla lähes jokaisessa maassa. Rokote on selkeä esimerkki hyödykkeestä, jolla on ulkoisvaikutuksia. Tartuntatauti vastaan rokotetun henkilökohtaisen suojan lisäksi rokotamisella saavutetaan laumaimmunitaetti, joka syntyy tartuntamahdollisuuksien vähenemisestä. Kun lähes kaikki ihmiset ovat rokotettuja, tartunnan suoja muodostuu julkishyödykkeeksi, koska myös rokotamaton henkilö hyötyy ilmaiseksi rokotteen tarjoamisesta suojasta (Hurley 2000). Potilaan ja hoitajan välinen epäsymmetrinen informaatio on taas johtanut ammatin harjoittamisen säätelyyn potilaan aseman turvaamiseksi (Sintonen ym. 1997, 95–111). Näiden syiden vuoksi julkiselle vallalle on muodostunut, maasta riippuen, enemmän tai vähemmän merkittävä suunnittelijan rooli terveydenhuollossa.

2.2 Taloudelliset arviointimenetelmät

Terveydenhuollon taloudellinen arviointi jakautuu kustannusten ja terveyshyötyjen mittaamiseen. Arviointimenetelmät jaetaan kustannus-vaikuttavuus- (KVA) ja kustannus-hyötyanalyysiin (KHA) sen mukaan, miten terveyshyötyjä eli vaikuttavuutta mitataan. KVA on kehitetty erityisesti terveydenhuollon arvioimiseen ja siinä vaikuttavuus ilmaistaan jollakin luonnollisella, ei-rahallisella mittarilla. Tämän vuoksi KVA:n kohdetta nimitetään jatkossa hoitomuodoksi¹. KHA on yleinen julkisten projektien arviointimenetelmä, jonka lähtökohtana on projektin hyödyllisyyden arviointi rahassa. Näin ollen myös terveyshyödyt hinnoitellaan.

Ensimmäisen kerran terveydenhoitoa arviointiin taloudellisesti tiettävästi 1600-luvun puolivälissä, kun englantilainen lääkäri Richard Petty päätteli lääketieteen kustannusten olevan pienempiä kuin sen avulla parannettujen ihmisten elämien arvo (Warner–Luce 1982, 50–54). Varsinainen taloudellinen arviointi sai kirjallisuudessa alkunsa 1844 Dupuit’n julkisten projektien yhteiskunnallisen hyödyn mittaamista käsittelevästä tekstistä (Dasgupta–Pearce 1972, 11–16). Arviointia sovellettiin aluksi suuriin julkisiin rakennusprojekteihin – ensimmäisen kerran kuitenkin vasta 1900-luvun alussa Yhdysvaltojen joki- ja satamaprojektien yhteydessä (Warner–Luce 1982, 50–54). Terveydenhuollon arviointi aloitettiin 1960-luvulla. Analyysien käyttökelpoisuutta rajoitti tosin menetelmien kehittymättömyys ja tekniset vaikeudet. Menetelmänä käytettiin KHA:a, joka kohdistui pelkästään taloudellisten kustannusten laskemiseen (O’Brien–Gafni 1996). Koska arvioitavien projektien terveyshyödyt haluttiin huomioida, ryhdyttiin niitä mittaamaan ei-rahallisissa yksiköissä, jolloin KVA sai alkunsa. KHA oli yleisin terveydenhuollon arviointimenetelmä 1970-luvun alkupuolelle asti, jonka jälkeen KVA:a on käytetty enemmän. (Warner–Luce 1982, 50–57; 230–234). Viime vuosikymmeninä terveydenhuollon taloudellinen arviointi on lisääntynyt valtavasti, ja suurin osa arvioinneista on KVA:ja (Olsen–Smith 2001).

Mikä on syynä KHA:n vähäiseen käyttöön terveydenhuollon arvioinnissa? KHA:lla on monia hyviä puolia verrattuna KVA:iin. Ensinnäkin sillä on vakiintunut hyvinvointitalousteoriaan nojaava tausta (esim. Boadway–Bruce 1982). Toiseksi sitä voidaan soveltaa minkä tahansa projektin arvioimiseen ja sen avulla eri alojen projekteja on mahdollista vertailla keskenään. KVA:ssa valittu terveyshyötyjen mitta rajoittaa vertailun vastaaviin analyysiin, ja sitä onkin sanottu KHA:n erikoistapaukseksi

¹Kirjallisuudessa käytetään termejä ”health intervention” ja ”health care program”, mutta ne ovat suomennettuina kömpelöitä.

(Johannesson 1995). KHA:n ongelmana on sen lähtökohta – kaikkien vaikutusten rahallinen arviointi. Terveyshyötyjen kohdalla rahallisen arvioinnin esteenä ovat asenteet ja arvioinnin tekninen vaikeus. Garber (2000) toteaaakin, että terveydenhuoltoalan ihmisille elämän tai yleensäkin terveyden rahallinen arviointi on kauhistuttava asia. Viime aikoina kiinnostus KHA:a kohtaan on kuitenkin jälleen kasvanut, ja terveyden rahallisen arvon mittaamiseksi on kehitetty maksuhalukkuustutkimuksiin perustuvia tekniikoita (O’Brien–Gafni 1996). Tosin menetelmien soveltaminen käytäntöön on vielä puutteellista (Olsen–Smith 2001).

Taulukko 1: Terveydenhuollon arviointimenetelmät.

Analyysityyppi	Kustannus-hyöty	Kustannus-vaikuttavuus			
		Yleinen	Kustannus-utiliteetti	Kustannusten minimointi	Kustannus-seuraamus
Vaikuttavuuden arviointi	Rahassa	Luonnollisella mittarilla	QALY:na	Ei arvioida	Luonnollisella mittarilla
Tuloksen esitys	Projektin kokonaishyöty rahassa	Kustannus / terveyshyöty	Kustannus / QALY	Kustannusten vertailu	Kustannukset ja vaikuttavuus erikseen

KVA:ssa terveyshyötyjen mitta valitaan tutkimuksen tavoitteiden ja aiheen mukaan. Kirjallisuudessa analyysit jaetaan käytetyn vaikuttavuusmitan mukaan eri alaluokkiin, jotka on havainnollistettu taulukossa 1. Yleisessä KVA:ssa mittarin valintaa ei ole rajoitettu. Esimerkiksi jos tutkittava hoitomuoto vähentää sairastuneiden lukumäärää, voidaan terveyshyödyt mitata vältettyinä tautitapauksina. Tarkinta KVA:n muotoa, jossa hoidon vaikuttavuus kuvataan yhteismitalliseksi indeksoituna, kutsutaan toisinaan kustannus-utiliteettianalyysiksi². Sitä käytetään, kun ollaan kiinnostuneita hoitomuodon vaikutuksesta elämänlaatuun. Elämänlaatua mitataan tavallisesti laatukorjatuilla elinvuosilla (quality-adjusted life years, QALY). Joskus kahden tai useamman vertailtavan hoitomuodon vaikuttavuus oletetaan samanlaiseksi eikä sitä oteta analyysissä huomioon. Analyysia nimitetään tällöin kustannusten minimointianalyysiksi. (Drummond ym. 1997, 6–26.) Sen on tosin todettu olevan hyvin harvoin sopiva analyysimenetelmä, koska vaikuttavuuksia on vaikea osoittaa luotettavasti yhtäläisiksi (Briggs–O’Brien 2001). Arvioinnin tekijä ei aina halua tehdä tulosten tulkintaa tai yhteenvertausta, jolloin analyysia sanotaan kustannus-seuraamusanalyysiksi

²Kustannus-utiliteettianalyysi on Sintosen ym. (1995) käyttämä käänös termistä ”cost-utility analysis”. Käänös on sikäli huono, että ”hyöty” ja ”utiliteetti” tarkoittavat käytännössä samaa.

(Torrance ym. 1996). Tässä työssä KVA:n alatyyppejä ei käsitellä erikseen, koska ne ovat erikoistapauksia yleisestä muodosta.

2.3 Kustannus-vaikuttavuusanalyysi

Arvioitavan hoitomuodon käyttöönotto aiheuttaa yhteiskunnalle yleensä kustannuksia. KVA:ssa kustannuksiin lasketaan kaikki hoitomuodosta aiheutuvat taloudelliset vaikutukset. Suoriin kustannuksiin kuuluvat tärkeimpinä hoitoon käytetyt terveydenhuollon resurssit ja potilaan hoitoon käyttämä aika. Epäsuoriin kustannuksiin lasketaan sairauden aiheuttaman vammautumisen tai työkyvyttömyyden kustannukset. (Luce ym. 1996.)

Hoitomuodon vaikuttavuuden arvioimiseen on kehitetty erilaisia menetelmiä. Tavallisesti sitä mitataan käyttäen sopivaa luonnollista yksikköä, kuten sairastuneiden lukumäärää. Esimerkiksi luvun 5 analyysissä mitataan vältettyjä ripulitautitapauksia. Jos tutkittava hoitomuoto vaikuttaa merkittävästi potilaiden kuolleisuuteen, lasketaan saavutetut lisäelinvuodet, kuten on tehty jaksossa 4.5.2 käsiteltävässä Lieun ym. (2000) analyysissä. Jotkut hoitomuodot parantavat olennaisesti potilaiden elämänlaatua, jota mitataan käyttäen laatukorjattuja elinvuosia eli QALY:a³. Elämänlaatua mitataan tavallisesti asettamalla eri terveydentiloille indeksit intervallasteikolla 0–1, jolloin 1 vastaa täysin tervettä elinvuotta ja 0 merkitsee kuollutta. (Gold ym. 1996a.) Esimerkiksi vanhusten kuntoutuksen vaikutusten arviointiin on järkevää soveltaa elämänlaadun mittausta (Pekurinen 1994). QALY:ien käyttäminen tekee KVA:eista yhteismitallisia, jonka vuoksi niitä käytetään vaikuttavuuden mittana teoreettisissa tarkasteluissa.

Analyysi perustuu yleensä kiinnostuksen kohteena olevan hoitomuodon vertaamiseen vaihtoehtoiseen hoitomuotoon. Vertailukohdaksi valitaan usein jo käytössä oleva hoitomenetelmä. Analyysin tulokset ilmoitetaan tällöin kustannuksien C ja vaikuttavuuden E muutoksena eli tarkastellaan marginaalista (incremental) kustannusta ja vaikuttavuutta. Tulos ilmaistaan yleensä kustannus-vaikuttavuussuhteena (KVS), joka kertoo hoitomuodon käyttöönoton lisäkustannukset yhtä vaikuttavuusyksikköä kohti. (Torrance ym. 1996.) Kun a viittaa tutkittavaan hoitomuotoon ja b vertailutilantee-

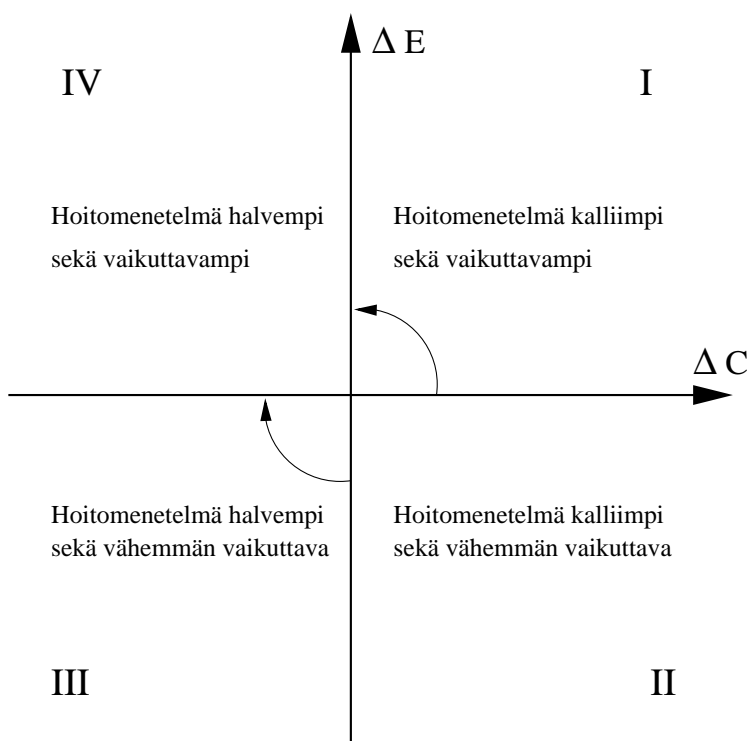
³QALY:ien määrittämiseen on tarjolla useita eri mittareita. Niitä ovat esimerkiksi Quality of Well-Being, EuroQol, Health Utilities Index (Drummond ym. 1997, 157–165). Lisäksi Suomessa on kehitetty 15-D elämänlaatumittari (Sintonen ym. 1997).

seen, KVS R lasketaan

$$R = \frac{C_a - C_b}{E_a - E_b} = \frac{\Delta C}{\Delta E}.$$

Monen hoitomuodon vaikutukset kestävät pitkän ajan, jolloin ajallinen preferenssi huomioidaan diskonttaamalla. Yhdysvaltalaiisten suositusten mukaan kustannukset ja terveyshyödyt tulee diskontata 3 prosentin vuosikorolla (Gold ym. 1996b). Olkoon periodi t ja korko r , jolloin KVS:ksi saadaan

$$R = \sum_{t=0}^{\infty} \frac{\Delta C_t / (1+r)^t}{\Delta E_t / (1+r)^t}.$$



Kuva 1: Kustannus-vaikuttavuustaso.

KVS:sta on hyvä huomata, että se saa varsin erilaisen tulkinnan riippuen sen osoittajan ΔC ja nimittäjän ΔE etumerkistä. Kuvassa 1 on esitetty kustannus-vaikuttavuustaso, jossa koordinaatisto on jaettu akselien mukaan neljään osaan. Nuolet kuvaavat siirtymistä kustannus-vaikuttavampaan suuntaan. Ensimmäinen neljännes kuvaa yleisintä tilannetta, jossa tutkittava hoitomuoto a on sekä kalliimpi että vaikuttavampi kuin vertailuhoitomuoto b . Tällöin pieni KVS on parempi kuin suuri, koska sama vaikuttavuus saadaan halvemmalla. Toisessa neljänneksessä b :n sanotaan dominoivan a :ta, koska b on tehokkaampi ja halvempi. KVS:n tulkinta kääntyy päinvastaiseksi kolmannessa neljänneksessä, koska tutkittava hoitomuoto a on halvempi

ja huonompi kuin b . Silloin on hyvä, jos KVS on mahdollisimman suuri, koska se tarkoittaa rahan säästämistä pienellä hoidon laadun laskulla. Viimeisessä neljänneksessä a dominoi b :tä, koska se on parempi ja halvempi. Tällaisessa tilanteessa tutkittavaa hoitomuotoa kutsutaan kustannuksia säästäväksi.

Kustannuksia säästävät hoitomenetelmät kannattaa ottaa välittömästi käyttöön, sillä ne säästävät yhteiskunnan varoja. Tavallisesti uudet hoitomuodot ovat kuitenkin niin kalliita, että niiden KVS on positiivinen. Silloin niiden käyttöönotto on kiinni yhteiskunnan maksuhalukkuudesta. Maksuhalukkuuden rajana esitetään usein 20 000 euroa⁴ laatukorjattua elinvuotta kohti (esim. Johannesson–Meltzer 1998). Luku on kuitenkin lähinnä suuntaa-antava, eikä kyseessä ole mikään tarkka arvio. Periaatteessa kuitenkin hoitomuodot, joiden KVS on raja-arvoa pienempi, tulisi ottaa käyttöön. Tällaisia hoitomuotoja kutsutaan kustannus-vaikuttaviksi. Kuten edellä todettiin, KVA:ssa käytetty vaikuttavuusmittari vaihtelee tutkimuksen mukaan, minkä vuoksi analyysien keskinäinen vertailu on hankalaa. Ongelma ratkeaa käyttämällä laatukorjattuja elinvuosia. Tosin elämänlaadun mittaaminen on niin hankalaa, että laatukorjattujen elinvuosien käyttö on suhteellisen harvinaista.

Viime aikoina KVA:n yhteydessä on ollut runsaasti keskustelua sen taloustieteellisestä tulkinnasta. Aikaisemmin asiaan ei ole juuri kiinnitetty huomioita, mutta analyysimenetelmiä koskevat erimielisyydet ovat herättäneet tutkijoiden kiinnostuksen. Taloustieteen avulla metodologisiin kysymyksiin on helpompi saada vastaus, kun taustalla on yhtenäinen teoriakehikko. Seuraavassa luvussa tarkastellaan KVA:n teoreettiseen taustaan liittyviä epäselvyyksiä ja niihin esitettyjä ratkaisuja.

⁴Esitetyt summat ja hinnat on muunnettu markoista euroiksi käyttäen kerrointa 5.94573. Yhdysvaltain dollarit on muunnettu suoraan euroiksi kertoimella 1.

3 Kustannus-vaikuttavuusanalyysin teoreettinen perusta

Vaikka kustannus-vaikuttavuusanalyysia (KVA) on sovellettu jo useita vuosikymmeniä, ei sille ole ollut tarkkaan määriteltyä teoreettista perustaa. Weinstein ja Stason (1977) kuvasivat KVA:n lähtökohdaksi terveyshyötyjen maksimoinnin annetuilla resursseilla. Tätä päätöksentekoaanlyysiin nojaavaa määritelmää on sovellettu aina viime vuosiin saakka. Ongelmaksi on kuitenkin muodostunut menetelmien vaihtelevuus – analyysija tehdään erilaisista lähtökohdista ja niihin sisällytetään eri tekijöitä. Näin ollen analyysit eivät ole yhteismitallisia eikä niitä voi vertailla keskenään (Garber 2000). Hoitomuotojen tehokkuudesta voidaan tehdä päätelmiä ainoastaan kyseisen analyysin kontekstissa, ja tämän vuoksi hoitomuotojen tehokkuusjärjestystä ei saada selville.

Kaksi vuosikymmentä myöhemmin Weinstein ja Manning (1997) esittivät ongelman ratkaisuksi KVA:n teoreettisen perustan määrittelemistä hyvinvointitaloustieteen avulla. Tällöin saataisiin analyttisesti määriteltyä tekijät, jotka KVA:ssa tulee ottaa huomioon. Ensimmäisen teoreettisen tarkastelun odotetun hyödyn mallin avulla tekivät Garber ja Phelps (1997). Heidän analyysinsa pohjalta Meltzer (1997) esitti yleisemmän mallin, joka poisti Garberin ja Phelpsien käyttämiä rajoittavia oletuksia.

3.1 Teoreettisen keskustelun taustaa

Kustannus-hyötyanalyysi (KHA) on vakiintunut ja täsmällisesti määritelty taloudellinen arviointimenetelmä. Se pohjautuu niin sanottuun Kaldor–Hicks-kompensaatioperiaatteeseen eli potentiaaliseen Pareto-parannukseen (Boadway–Bruce 1984, 96–101). KHA:n ja KVA:n läheisen yhteyden vuoksi on esitetty, että niiden erona olisi ainoastaan se, että KVA:ssa maksuhalukkuus terveyshyödyistä jätetään mittaamatta (Phelps–Mushlin 1991; Johannesson 1995). Tarkempi teoreettisen taustan määrittely on kuitenkin tarpeen, jotta menetelmät saadaan standardoitua ja analyysit vertailukelpoisiksi (Garber 2000). Taustan määrittely onkin herättänyt runsaasti keskustelua. Seuraavassa esitellään lyhyesti keskeisempiä kysymyksiä.

3.1.1 Viitekehys

Vaikka tässä yhteydessä tarkastellaan KVA:a talousteorian näkökulmasta, se ei ole lainkaan itsestään selvää KVA:n soveltaajille. Ongelmaksi koetaan taloustieteessä käytetyt oletukset ja menetelmät, joiden ei koeta soveltuvan terveydenhuollon analysoimiseen. Talousteoriassa oletetaan yksilön tuntevan oman parhaansa ja sen mittari on yksilön kokema hyöty. Terveydenhuollossa oletus ei välttämättä toteudu (Hurley 2000). Hoitajilla on paternaalinen asenne ja he päättävät, mikä on potilaalle parhaaksi. Niin kutsuttu ”extra-welfarist”-koulukunta kannattaa näkemystä, jonka mukaan yksilön hyötyä ei pidä korostaa. Heidän mukaansa terveyden tuottaman hyödyn mittaamisen sijasta tulisi mitata suoraan terveyden määrää ja yksilön tarvetta sille (mt.). Koulukunnan näkemykset ilmeisesti vetoavat terveydenalan toimijoihin, koska koulukunta on vaikuttanut voimakkaasti KVA:sta käytyyn keskusteluun.

”Extra-welfarist”-koulukunta haluaa rajoittaa KVA:n roolin vain arvioitavan hoitomuodon vaikutusten tiedottamiseen. Näin eettiset valinnat pyritään jättämään analyysin tulkitsijalle. Käytännössä se tarkoittaa esimerkiksi tuottavuuden menetyksen arvon mittaamisen ja diskonttauksen erilaista soveltamista. Tuottavuutta ei haluta mitata palkan mukaan, koska hyvätuloiset saavat silloin suuremman painon analyysissä. Terveyshyötyjä ei taas haluta diskontata yksilöiden preferenssien perusteella. (Brouwer–Koopmanschap 2000.) Vaihtoehtoina tarjotaan epämääräisesti yhteiskunnan valitsemissa arvoissa, jonka vuoksi ”extra-welfarist”-koulukunnan tarjoamat ratkaisut ovat jokseenkin hämmentäviä.

Lisäksi ”extra-welfarist”-koulukunnan kritiikki sisältää rakenteellisen ongelman. Koska koulukunta ei halua sisällyttää analyysiin teoreettista perustaa, näkökulma ei juuri tarjoa ratkaisuja metodologisiin ongelmiin (Weinstein–Manning 1997). Vaikka hyvinvointitaloustieteeseen nojaava lähestymistapa ei ole mieluisa kaikille terveydenhuollon tutkijoille, on se siitä huolimatta omaksuttu esimerkiksi Yhdysvaltain terveyshallinnon (U. S. Public Health Service) ohjeistukseen (Gold ym. 1996b).

3.1.2 Analyysin näkökulma

Tarkasteltavan hoitomuodon aiheuttamia hyötyjä ja kustannuksia on mahdollista lähestyä eri tavoin. Kustannus-vaikuttavuus voidaan laskea esimerkiksi potilaan, ter-

veydenhuollon tai koko yhteiskunnan näkökulmasta (Garber 2000). Tässä terveydenhuollon näkökulmalla tarkoitetaan esimerkiksi terveydenhuoltomenojen budjettia. Siinä ei huomioida ihmisten tuottavuuden laskun kustannuksia, koska ne näkyvät vain epäsuorasti verovarojen vähenemisenä. Vaihtelevista käytännöistä huolimatta KVA:n ohjeistuksessa suositellaan yhteiskunnan näkökulmaa (Gold ym. 1996b). Potilaan tai hallinnon näkökulma vaikuttaa toki järkevältä silloin, kun halutaan markkinoida hoitomuoto kuluttajille tai vastaavasti liitettäväksi julkiseen terveydenhuoltoon. Jos kuitenkin halutaan maksimoida kuluttajien hyötyä, on yhteiskunnan näkökulma oikea. Se valitaankin työn lähestymistavaksi jatkossa. Muutoin hoitomuotojen epäsuoria kustannuksia tai ulkoisvaikutuksia ei oteta huomioon. Esimerkiksi lapsen sairastuminen voi aiheuttaa vanhemmille poissaoloja töistä ja rokottaminen infektio- tautia vastaan vähentää muiden tartuntavaaraa.

Kun näkökulma on valittu, täytyy vielä määritellä tekijät, jotka sisällytetään analyysiin. Niin sanottujen terveydenhuollon tulevien kustannuksien kuulumisen yhteiskunnallisen näkökulman piiriin on herättänyt keskustelua (Garber ym. 1996). Käytännössä kysymys koskee pitkälti vanhuksille suunnattuja hoitomuotoja. Kun vanhus parannetaan sairaudesta ja hänen elinikänsä pitenee, niin kuuluuko KVA:ssa ottaa huomioon hänen myöhempien sairauksiensa aiheuttamat kustannukset, vaikka ne olisivat riippumattomia tarkasteltavasta hoitomuodosta? Myöntävän vastauksen ajatellaan heikentävän vanhusten mahdollisuutta päästä hoitoon, mikä on vastoin perinteistä terveydenhuollon etiikkaa.

Garber ja Phelps (1997) tulivat analyysissään siihen tulokseen, että tulevien kustannuksien huomioon ottamisella ei ole merkitystä, kunhan on menetelty johdonmukaisesti. Eli heidän mukaansa KVA antaa oikean tuloksen, vaikka tulevia kustannuksia ei ole huomioitu, jos muut tutkimukset on tehty samalla tavalla. Meltzer (1997) esittää tuloksen johtuvan epärealistisista oletuksista ja hän osoittaa analyysissään, että kaikki tulevat kustannukset tulee ottaa huomioon. Lisäksi Meltzer ja Johannesson (1999) kritisoivat Goldin ym. (1996b) ohjeistusta. Heidän mukaansa tutkittavan hoitomuodon aiheuttamat kaikki tuotannon muutokset tulee huomioida, sillä muuten analyysi heikentää ihmisten tuottavuutta parantavien hoitomuotojen asemaa. Seuraavaksi tarkastellaan Meltzerin mallin taustaa, minkä jälkeen palataan mallin tuloksiin.

3.2 Terveysinvestoinnit ja hyödyn maksimointi

Tarkasteltaessa optimaalista terveydenhuollon määrää yhteiskunnassa käytetään edustavan kuluttajan näkökulmaa. Terveysinvestoinneilla⁵ tarkoitetaan tässä yhteydessä kaikkia terveydenhuollon palveluja ja hoitomuotoja, joita kuluttaja voi käyttää. Investointi terveyteen vaikuttaa kuluttajan hyötyyn ja on substituutti muiden hyödykkeiden kulutukselle. Sen lisäksi että investointi voi parantaa elämänlaatua, saattaa se pidentää myös elinaikaa. Tämä erikoispiirre täytyy ottaa huomioon terveystieteiden analyysin yhteydessä (Grossman 1972).

Tavanomaisessa hyödyn maksimoinnissa elinaika oletetaan yleensä kiinteäksi parametriksi. Analysoitaessa terveystieteitä tulee elinajan ja investointien riippuvuus ottaa huomioon. Lisäksi kuluttaja on todellisuudessa epävarma elinaikansa pituudesta, minkä vuoksi elinaikaa on realistista käsitellä satunnaismuuttujana, joka riippuu terveydentilasta ja terveystieteiden määrästä. Tällöin hyödyn maksimointiongelman ratkaisun helpottamiseksi on tarpeen rajata hyötyfunktion muotoa. Odotetun hyödyn hypoteesin (Boadway–Bruce 1984, 50–56; Machina 1987) teoriakehikko on väline ongelman ratkaisuun.

3.2.1 Odotetun hyödyn hypoteesi

Seuraavaksi tarkastellaan epävarmuuden vaikutusta kuluttajan hyödyn maksimointiin. Olkoon seuraavan periodin tila $s = 1, \dots, S$ tuntematon kuluttajalle ja merkitään hyödykettä x_{is} , $i = 1, \dots, I$, tilassa s . Nyt hyötyfunktio on riippuvainen $I \times S$ -parametrissa $U(x_{11}, \dots, x_{1S}; \dots; x_{I1}, \dots, x_{IS})$ eli toteutunut tila sekä hankitut hyödykkeet vaikuttavat kuluttajan hyötyyn. (Boadway–Bruce 1984, 50–56.) Maksimointiongelma yksinkertaistuu, kun oletetaan kuluttajan preferenssien toteuttavan niin sanotut von Neumann–Morgensten-aksioomat. Hyötyfunktio voidaan tällöin esittää lineaarisena summana tilojen hyödyistä, joita on painotettu tilojen todennäköisyyksillä p_s

$$EU = \sum_{s=1}^S p_s U(x_{1s}, \dots, x_{Is}). \quad (1)$$

⁵ Grossman (1972) käyttää termiä ”investment in health”, kun taas KVA:n yhteydessä käytetään tavallisesti termiä ”health intervention”.

Kun halutaan kuvata epävarmuutta elinajan suhteen, voidaan tarkastella kahta tilaa. Ensimmäisessä tilassa kuluttaja on elossa ja hänen hyötynsä on $U(x_1, \dots, x_I)$. Toisessa tilassa kuluttaja on kuollut ja hänen hyötynsä on luontevaa asettaa nollassi. Lisätään periodien t määrää kuvaamaan koko kuluttajan elinkaari $t = 1, 2, \dots, T$ ja merkitään todennäköisyyttä olla elossa periodilla t eloonjäämisfunktioilla S_t . Oletetaan lisäksi, että kuluttajalla on stationaarinen aikapreferenssi⁶ $\beta < 1$, jolloin eri periodien hyödyt voidaan kuvata summana (Boadway–Bruce 1984, 46–50). Odotetuksi hyödyksi saadaan

$$EU = \sum_{t=1}^T \beta^t S_t U(x_{1t}, \dots, x_{It}). \quad (2)$$

Todennäköisyys, että kuluttaja on kuollut periodilla t , on $1 - S_t$, ja koska hyöty on tällöin nolla, on se jätetty pois yhtälöstä.

3.2.2 Terveys hyödykkeenä

Kuluttajan tehdessä terveystoiminnan hän ei saa suoraa hyötyä investoinnista, vaan siitä, miten se vaikuttaa hänen terveyteensä ja hyvinvointiinsa. Terveysttä voidaankin käsitellä paremmin yhtenä inhimillisen pääoman muotona kuin tavanomaisena hyödykkeenä. Grossmanin (1972) terveyden kysyntämallin mukaan terveys on pääomaa, joka tuottaa ihmiselle tervettä aikaa. Ihmiset saavat syntyessään alkuvarannon terveyttä, joka kuluu vanhetessa. Terveystoimintaa voi kasvattaa terveystoiminnalla eli kuluttamalla terveydenhoitoon liittyviä hyödykkeitä.

Tarkastellaan tilannetta, jossa kuluttajan hyöty periodilla t riippuu kulutuksesta c_t ja terveydentilasta H_t . Terveystilaan vaikuttavat aikaisemmin tehdyt k , $k = 1, \dots, K$, eri terveystoimintia $\mathbf{m}_{t-1} = (m_{11}, \dots, m_{1t-1}; \dots; m_{K1}, \dots, m_{Kt-1})$. Terveystila $H_t(\mathbf{m}_{t-1})$ on varanto, joka tuottaa hyötyä elämänlaadun kautta sekä vaikuttaa kuluttajan elinaikaan. Periodin t hyötyfunktio voidaan nyt kirjoittaa $U_t(c_t, H_t(\mathbf{m}_{t-1}))$. Eloonjäämisfunktio riippuu terveydentilasta ja aikaisemmista terveystoiminnista, jolloin se on muotoa $S_t(\mathbf{m}_{t-1})$.

⁶Stationaarinen aikapreferenssi johtaa eksponentiaaliseen diskonttausfunktioon. Psykologit ovat kuitenkin esittäneet, että ihmisten aikapreferenssi muuttuu ajassa siten, että lähitulevaisuutta diskontataan suhteessa enemmän kuin kaukaisempaa ajankohtaa. Tällaisten preferenssien kuvaamiseen soveltuvia hyperbolisia diskonttausfunktioita on tutkinut muun muassa Laibson (1997).

3.2.3 Odotetun hyödyn malli

Lopullinen hyötyfunktio on summa hyötyfunktioista $U_t(c_t, H_t(\mathbf{m}_{t-1}))$, joita on painotettu elossaolon todennäköisyydellä $S_t(\mathbf{m}_{t-1})$ ja aikapreferenssillä β^t . Kun lisätään muutokset yhtälöön (2), kuluttajan odotettu hyöty on

$$EU = \sum_{t=1}^T \beta^t S_t(\mathbf{m}_{t-1}) U_t(c_t, H_t(\mathbf{m}_{t-1})). \quad (3)$$

Viimeisen periodin T voi ajatella kuvaavan pisintä mahdollista elinikää, jonka saavuttamisen todennäköisyys on hyvin pieni.

Kuluttajan budjettirajoitteen määrittäminen ei ole yhtä suoraviivaista kuin tavallisesti johtuen elinajan satunnaisuudesta. Täydellisen informaation tapauksessa kuluttaja tietää tulojensa määrän ja sen, kuinka pitkälle ajalle tulot pitää jakaa. Nyt hän ei tunne varallisuutensa tai kulutustarpeensa kokonaismäärää. Ongelma voidaan ratkaista olettamalla, että kuluttajalla on mahdollisuus saada vakuutuksen kautta käyttöönsä vakio tulomäärä. Käytössä olevaa kokonaissummaa rajoittaa ehto, että kuluttaja maksaa vakuutuksesta vähintään yhtä paljon kuin hän saa tuloja eläessään odotettuun elinikänsä saakka (Yaari 1965).⁷ Näin ollen tavallista lyhyempään elävät kompensoivat tavallista pidempään elävien vakuutuksen antajalle aiheuttamat kustannukset. Tällöin kuluttajan on mahdollista käyttää odotetut resurssit odotettujen terveystointien ja kulutuksen kattamiseen

$$\sum_{t=1}^T \left[\frac{1}{1+r} \right]^t S_t(\mathbf{m}_{t-1}) i_t = \sum_{t=1}^T \left[\frac{1}{1+r} \right]^t S_t(\mathbf{m}_{t-1}) (c_t + \sum_{k=1}^K m_{kt}). \quad (4)$$

Kuluttajan yhteenlaskettujen tulojen i_t nykyarvon tulee siis vastata kulutuksen ja investointien nykyarvoa. Korko r oletetaan vakioksi.

3.3 Terveystointien optimaalinen taso

Kuluttajan hyödyn maksimointiongelmaa kuvaavat yhtälöt (3) ja (4). Seuraavassa analysoidaan Meltzerin (1997) esitystä seuraten, mitkä muuttujat vaikuttavat kulut-

⁷ Todellisuudessa kuluttajat jättävät varallisuutta käyttämättä ja siirtävät sitä perintönä jälkipolville. Perinnön suuruuteen vaikuttaa halu siirtää varallisuutta muille sekä elinajan satunnaisuus. Abel (1985) on tutkinut ihmisten varovaisuuteen perustuvaa säästämistä ja perintöjen satunnaista määrääntymistä limittäisten sukupolvien mallilla.

tajan optimaaliseen terveysinvestointien määrään. Tuloksien perusteella voidaan päätellä ne tekijät, jotka tulee ottaa huomioon KVA:ssa. Maksimointiongelman ratkaisu on esitetty tarkemmin liitteessä A.

3.3.1 Mallin tulkinta

KVA:ssa ollaan kiinnostuneita siitä, mitkä hoitomuodot tuottavat suurimman hyödyn kuluttajille käytettyihin resursseihin nähden. Ongelmaa voidaan tarkastella muokkaamalla terveysinvestoinnin m_{it} ensimmäisen asteen optimiehtoa. Periodin t investoinnin i optimaaliseksi määräksi saadaan

$$\frac{\left[\frac{1}{1+r}\right]^t S_t(\mathbf{m}_{t-1}) + \sum_{\tau=t}^T \left[\frac{1}{1+r}\right]^\tau \left[\frac{\partial S_\tau(\mathbf{m}_{\tau-1})}{\partial m_{it}} \left[c_\tau + \sum_{j=1}^K m_{j\tau} - i_\tau \right] \right]}{\sum_{\tau=t}^T \beta^\tau \left[\frac{\partial S_\tau(\mathbf{m}_{\tau-1})}{\partial m_{it}} U_\tau(c_\tau, H_\tau(\mathbf{m}_{\tau-1})) + S_\tau(\mathbf{m}_{\tau-1}) \frac{\partial U_\tau(c_\tau, H_\tau(\mathbf{m}_{\tau-1}))}{\partial m_{it}} \right]} = \frac{1}{\lambda}. \quad (5)$$

Yhtälön vasemman puolen osoittajassa on yhden m_{it} yksikön investoimisesta aiheutuvat lisäkustannukset. Termi $\left[\frac{1}{1+r}\right]^t S_t(\mathbf{m}_{t-1})$ on elonjäämisen todennäköisyydellä painotettu investoinnin suoran kustannuksen nykyarvo. Sen lisäksi osoittajassa kustannuksia lisää summa odotetun elinajan lisääntymisestä aiheutuvien kustannuksien nykyarvosta

$$\sum_{\tau=t}^T \left[\frac{1}{1+r} \right]^\tau \left[\frac{\partial S_\tau(\mathbf{m}_{\tau-1})}{\partial m_{it}} \left[c_\tau + \sum_{j=1}^K m_{j\tau} - i_\tau \right] \right]. \quad (6)$$

Jos termi $c_\tau + \sum_{j=1}^K m_{j\tau} - i_\tau$ on negatiivinen jollain periodilla⁸ τ , $\tau = t+1, \dots, T$, syntyy silloin säästöä, koska tulot ovat kulutusta ja terveysinvestointeja suuremmat. Tällainen tilanne on tyypillisesti työssä käyvillä ihmisillä.

Nimittäjä yhtälön (5) vasemmalla puolella on aikapreferenssillä diskontattu investoinnin aiheuttama hyödyn lisäys. Sulkeiden sisällä oleva ensimmäinen termi $\frac{\partial S_\tau(\mathbf{m}_{\tau-1})}{\partial m_{it}} U_\tau(c_\tau, H_\tau(\mathbf{m}_{\tau-1}))$ on elinajan pidentymisestä seuraava hyödyn muutos periodeilla τ , $\tau = t+1, \dots, T$. Jälkimmäinen termi $S_\tau(\mathbf{m}_{\tau-1}) \frac{\partial U_\tau(c_\tau, H_\tau(\mathbf{m}_{\tau-1}))}{\partial m_{it}}$ on taas elonjäämisen todennäköisyydellä painotettu hyötytason muutos.

Yhtälön (5) oikealla puolella oleva Lagrangen kertoimen käänteisarvo $1/\lambda$ kertoo optimaalisen suhteen kaikkien investointien rajakustannuksille ja rajahyödyille kaikilla

⁸Periodilla $\tau = t$ $\frac{\partial S_\tau(\mathbf{m}_{\tau-1})}{\partial m_{it}} = 0$ eli elinajassa ei vielä tapahdu muutoksia eikä kustannuksia synny.

periodeilla. Toisaalta λ vastaa kulutuksen rajahyötyä, kuten liitteessä A todetaan. Näin ollen kuluttajalle on optimaalista investoida terveyshyödykkeeseen m_{it} kunnes investoinnin rajakustannusten ja rajahyödyn suhde vastaa muun kulutuksen rajahyödyn käänteisarvoa.

3.3.2 Vaikutukset kustannus-vaikuttavuusanalyysiin

KVA:n tulos esitetään tavallisesti kustannus-vaikuttavuussuhteena (KVS), joka on tutkittavan hoitomuodon käyttöönoton lisäkustannukset jaettuna saavutetuilla terveyshyödyillä. Terveyshyödyt voidaan esittää hyvin vaihtelevalla asteikolla, mutta teoreettisessa yhteydessä voidaan ajatella niiden olevan yhteismitallisia. Yhtälölle (5) annettu tulkinta vastaa KVS:a ja se tarjoaa teoreettisen perustan KVA:lle. Kuluttaja maksimoi hyötyään, kun hän ottaa hoitomuotoja käyttöön KVS:n antamassa järjestyksessä. Optimissa viimeisen käyttöönotetun hoitomuodon KVS vastaa kulutuksen rajahyödyn käänteisarvoa. Käytännössä raja-arvo on määritettävä yhteiskunnan maksuhalukkuuden avulla⁹ (Johannesson–Meltzer 1998).

Analyysiin kuuluvien kustannusten määrittäminen on aiheuttanut runsaasti keskustelua KVA:iin liittyen (Weinstein–Manning 1997). Vallitsevan käytännön mukaan kustannuksia, jotka eivät suoraan riipu annetusta hoidosta, ei oteta huomioon. Tällä tarkoitetaan esimerkiksi vanhusten eliniän pidentymiseen liittyviä kustannuksia. Meltzerin analyysi tarjoaa kuitenkin hyvin toisenlaisen ratkaisun: jotta kuluttaja maksimoisi hyötyään, on hänen huomioitava kaikki jatkossa tulevat kustannukset, kuten yhtälö (5) osoittaa. KVA:ssa tulee siis ottaa huomioon investoinnin aiheuttamien välittömien kustannusten lisäksi myös tulevat investointiin liittyvät sekä liittyvät kustannukset.

Terveysinvestoinnin tulevaisuudessa aiheuttamien kustannusten jättäminen pois ana-

⁹Maksuhalukkuudesta kuoleman riskin ja tilastollisen elämän suhteen on tehty teoreettista tutkimusta. Yhteiskunnan elämän arvostus muodostuu sen jäsenten yhteenlasketusta maksuhalukkuudesta. Jones-Lee (1992) on tutkinut altruismin vaikutusta maksuhalukkuuteen ja Pratt sekä Zeckhauser (1996) ovat tutkineet maksuhalukkuuden riippuvuutta riskin suuruudesta. Empiiriset tulokset ovat kuitenkin vielä epäselviä. Terveystaloustieteen kirjallisuudessa maksuhalukkuudeksi esitetään usein 20 000 euroa laatukorjattua elinvuotta kohti. Kuten aikaisemmin todettiin, summa on vain suuntaantava. Esimerkiksi Johannesson ja Meltzer (1998) toteavat katsauksessaan eri menetelmin lasketujen arvioiden vaihtelevan 20 000 ja 450 000 euron välillä. Lisäksi on otettava huomioon, että maksuhalukkuus on maakohtainen.

lyysistä aiheuttaa ongelmia. Meltzer toteaa tämän muodostavan harhan, joka on kuvattu elinajan muutoksen kustannuksina summassa (6). Nykyinen tapa tehdä analyysi suosii investointeja, jotka pidentävät elinikää elämänlaatua parantavien investointien kustannuksella. Analyysien tulokset ovat harhattomia ainoastaan, jos investointi parantaa pelkästään elämänlaatua. Käytännössä tämä tarkoittaa, että analyysit suosivat vanhusten elinikää pidentäviä investointeja. Elämänlaatua parantavat tai nuorten elinikää pidentävät investoinnit ovat taas huonommassa asemassa, jos tulevia kustannuksia ei oteta huomioon. Tällaista analyysin sisään rakennettua keinotekoista suosimista on hyvin vaikea oikeuttaa.

Koska vain hyvin harvat tehdyistä KVA:eista huomioivat tulevat kustannukset, on mielenkiintoista tarkastella, kuinka suuri harha analyysihin sisältyy. Meltzer arvioi harhan suuruutta artikkelinsa empiirisessä katsauksessa. Kuten edellisen perusteella voi olettaa, osoittautuu että useat KVA:t, jotka on tehty eläkeikää lähestyville ihmisille kohdistetuista hoitomuodoista, sisältävät hoitomuotoa suosivan harhan. Joidenkin hoitomuotojen kohdalla harha on yli puolet estimoidusta KVS:sta, joten tulevien kustannusten poissulkeminen vaikuttaa merkittävästi hoitomuotojen kustannusvaikutavuuteen.

3.4 Jatkoanalyyseja

Meltzer (1997) tarkasteli kulutuksen ja terveystoimintien optimaalista määrää edustavan kuluttajan näkökulmasta. Yhtälön (4) avulla tarkasteltiin KVA:a hyödyn maksimoinnin tuloksena, joten Meltzer onnistui määrittämään KVA:lle teoreettisen perustan. Näin ollen kustannusvaikuttavuuden käsite voidaan rinnastaa taloudellisesti tehokkaaseen terveyden tuottamiseen. Garber ja Phelps (1997) olivat tosin esittäneet vastaavan tuloksen aiemmin, mutta heidän esityksensä ei ollut yhtä yleinen.¹⁰ Garberin ja Phelpsin mallista poiketen analyysi tarjosi myös tyylikkään vastauksen kysymykseen tulevien kustannusten huomioon ottamisesta. Meltzerin esitys on kuitenkin hyvin yleisellä tasolla, jonka vuoksi lisäanalyysit ovat vielä tarpeen. Mallissa ei ollut esimerkiksi mukana ulkoisvaikutuksia, joiden huomioiminen olisi tärkeää kat-

¹⁰Garber ja Phelps (1997) käyttivät mallia $EU = U_0(i_0 - w_a a - w_b b) + \sum_{t=1}^T \beta^t S_t(a, b) U_t(i_t, a, b)$ (merkintöjä yhdenmukaistettu), joka kertoo odotetun hyödyn periodilla 0 tehdyistä terveystoiminteista a ja b , kun w_a ja w_b ovat investointien kustannukset. Malli ei salli intertemporaalisen substituution mahdollisuutta tulevan kulutuksen kanssa, joten on ilmeistä että analyysissa päädyttiin eri tulokseen kuin Meltzerin (1997) mallin kanssa.

tavan yhteiskunnallisen näkökulman saavuttamiseksi.

KVA:n teoreettista perustaa ovat tutkineet edellä mainittujen lisäksi muun muassa Bleichrodt ja Quiggin (1999) sekä Blomqvist (2002). Analyysille on yhteistä niiden on pyrkimys täsmentää Meltzerin analyysia tarkastelemalla, miten kuluttajan terveydentila voidaan arvioida elämänlaatuindeksillä. Molemmissa esityksissä on käytetty laatukorjattuja elinvuosia (QALY), joiden pohjalta on tarkasteltu hyödyn maksimointia. Bleichrodt ja Quiggin keskittyvät tutkimaan edustavan kuluttajan mallilla, milloin KVA on yhtenevä KHA:n kanssa. Analyysissaan he johtavat hyvin tiukat ehdot, joiden ollessa voimassa elämänlaadun maksimointi on konsistenttia elinajan kulutus- ja terveyspreferenssien kanssa. Ehtojen mukaan hyötyfunktion täytyy olla kerrannollinen kulutuksen ja hyödyn suhteen sekä kulutuksen hyödyn on oltava ajassa vakio. Blomqvist toteaa kuitenkin, että Bleichrodtin ja Quigginin tulos on seurausta heidän eksogeenisesti määrittämästään elämänlaatumittarista, joka ei riipu esimerkiksi kulutuksesta lainkaan.

Seuraavassa luvussa tarkastellaan KVA:n soveltamista rokottamiseen. Tarkoituksena on konkretisoida esitettyjä käsitteitä ja havainnollistaa analyysin soveltamista empiiriseen tutkimukseen. Rokottamisen kustannuksien arvioinnin yhteydessä nähdään millaisia vaikutuksia Meltzerin analyysin tuloksella on KVA:n tekemiseen käytännössä.

4 Rokottamisen kustannus-vaikuttavuusanalyysi

Rokotteiden käyttöönnotosta tehdään runsaasti taloudellisia arviointeja. Esimerkiksi Beutels (2001) on laskenut, että jopa 232 hepatiitti B -rokotteen taloudellista arviointia koskevaa artikkelia on julkaistu vuosien 1994 ja 2000 välisenä aikana. Suurin osa niistä on kustannus-vaikuttavuusanalyyseja (KVA). Taloudellisten arvioiden suosio ja suuri määrä rokotteiden yhteydessä selittyy ainakin kahdella erikoispiirteellä. Ensinnäkin rokottamisella on laaja ja pitkäkestoinen vaikutus, mikä tekee kustannusten arvioimisen ilman analyttistä mallia hankalaksi. Toiseksi tutkimuksista saadut tulokset harvoin yleistyvät kovin laajalle alueelle, sillä eri maiden terveydenhuoltojärjestelmät, väestöpohja ja epidemiologia poikkeavat toisistaan.

4.1 Rokotteiden rooli terveydenhuollossa

Rokotteet ovat tärkeä osa terveydenhuoltojärjestelmää. Niiden avulla annetaan ehkäisevää hoitoa, ja näin vähennetään terveydenhuoltojärjestelmän kuormitusta merkittävästi – ”tuskin millään muulla terveydenhuollon alueella kustannusten ja hyödyn suhde on niin hyvä kuin rokotuksissa” (Nohynek ym. 1999, 11). Osa taudeista, kuten isorokko, on onnistuttu jopa hävittämään niin täydellisesti, että rokottaminen sitä vastaan on voitu lopettaa (mts. 11). Uusia rokotteita kehitetään jatkuvasti, ja nykyään on olemassa rokotteet esimerkiksi vesirokkoa ja influenssaa vastaan. Toisaalta uudet rokotteet voivat olla kalliita eikä yhteiskunnan ole mahdollista tarjota niitä kaikkia kansalaisille. Keskeisenä perusteena uusien rokotteiden käyttöönnotossa on niiden kustannus-vaikuttavuus. Vesirokkorokotetta ei ole vielä otettu Suomessa käyttöön, mutta vuodesta 2002 lähtien influenssarokote on tarjottu kaikille 65 vuotta täyttäneille.

Suomessa rokotusten ulkoisvaikutukset on koettu niin tärkeiksi, että kansalaisten rokottaminen aloitettiin jo vuonna 1825 (Sintonen ym. 1997, 65–69). Nykyään käytössä on yleinen rokotusohjelma, jonka toteuttamisesta sosiaali- ja terveysministeriö antaa ohjeet. Yleisen rokotusohjelman soveltaminen alkoi 1940-luvulla. Vuonna 1941 ryhdyttiin rokottamaan vastasyntyneitä lapsia tuberkuloosia vastaan. Ohjelmaa laajennettiin nopeasti rokotteiden kehittymisen myötä: vuonna 1943 armeijassa annettiin rokotteet tuberkuloosia ja kurkkumätää vastaan. Myöhemmin rokotusohjelma tuli osaksi neuvolajärjestelmää ja kouluterveydenhuoltoa. (Nohynek ym. 1999, 24–27.)

Nykyään lapsille ja nuorille annetaan rokotusohjelman mukaan kuutta eri rokotetta. Lisäksi erityisille riskiryhmille ja matkailijoille annetaan useampia rokotteita. Joitain rokotteita voidaan antaa monta samalla kertaa ja osa on yhdistelmärokotteita, jotka antavat suojan useampaa tautia vastaan. Toisaalta monia rokotteita pitää saada useita annoksia, jotta suoja kasvaa riittävän hyväksi. Lapsia rokotetaan alle kuuden kuukauden ikäisinä lähes kuukauden välein. Suomalaiset suhtautuvat rokotuksiin yleensä myönteisesti ja yli 96 prosenttia suomalaisista on rokotusohjelman piirissä. Rokotusohjelmaa muutetaan vuosien myötä, sillä tautitilanne, väestön immunitetin taso ja rokotteet vaihtuvat. Suosituksissa otetaan huomioon taudin vakavuus ja siihen sairastumisen vaara, rokotettavan immuunipuolustuksen kypsyyt, rokotteen teho, mahdolliset haittavaikutukset sekä taloudelliset näkökohdat. (Nohynek ym. 1999, 11–27.)

4.2 Kustannus-vaikuttavuusanalyysin soveltaminen

Rokottaminen poikkeaa monessa suhteessa tyypillisestä hoitomenetelmästä. Sen vaikutus perustuu ehkäisyyn ja se on pitkäaikainen. Yleensä terveydenhuollossa hoidetaan yksittäisiä potilaita, mutta rokotukset koskevat tavallisesti koko ikäryhmää tai tiettyä riskijoukkoa. Lisäksi rokottaminen aiheuttaa laumaimmunitteettia, kun taudinaiheuttajan kierto väestössä vähenee. Näiden seikkojen vuoksi rokottamisen KVA vaatii rokottamisprosessin ja sen vaikutusten kattavaa mallintamista. Lisäksi usein tarvitaan myös tilastollista analyysia. Mallintaminen on käytännössä välttämätöntä, koska vain harvoin on mahdollista tehdä kontrolloitu koe kokonaisvaltaisen vaikutuksen selvittämiseksi. Vaadittava väestö on liian suuri ja ajanjakso liian pitkä – ongelma on siis sama kuin taloustieteessä yleensäkin. Tilastollisia menetelmiä tarvitaan muun muassa mallintamisprosessiin liittyvän epävarmuuden vuoksi.

Seuraavassa eritellään tekijöitä, jotka vaikuttavat rokottamisen kustannuksiin ja vaikuttavuuteen. Ehkäisevän luonteensa vuoksi rokottaminen aiheuttaa terveydenhuololle myös säästöjä, joita tarkastellaan erikseen. Rokotteen vaikuttavuus määritetään lääketieteellisissä tutkimuksissa, joita käsitellään lyhyesti.

4.2.1 Rokottamisen kustannukset

Rokottamisesta aiheutuu lähinnä suoria kustannuksia terveydenhuollolle. Etenkin jos kyseessä on uusi rokote, itse rokotteen hankkiminen on todennäköisesti merkittävin kustannus. Esimerkiksi Lieu ym. (2000) arvioivat tutkimuksessaan uuden pneumokokkirokotteen¹¹ hinnaksi jopa 232 euroa lasta kohti. Myös rokottamiseen kulunut aika ja tarvikkeet tulee ottaa huomioon. Kulutetut resurssit ovat tavallisesti suhteellisen vähäiset. Tämän lisäksi jotkut rokotteet aiheuttavat sivuvaikutuksia, joiden kustannukset tulee huomioida. Muista kuluista täytyy ottaa huomioon ainakin potilailta rokotukseen kulunut aika ja matkakustannukset. Pienten lasten kohdalla on luontevaa arvioida vanhempien ajankäyttö, jonka kustannukset tulevat lähinnä menetetyistä työtuloista. (Luce ym. 1996.)

4.2.2 Rokottamisen säästöt

Rokottaminen ehkäisee sairauksia, jonka vuoksi se aiheuttaa terveydenhuollolle säästöjä. Säästöjen määrä riippuu rokotteen tehosta ja torjuttavan taudin yleisyydestä. Tavallisesti KVA:ssa verrataan taudista terveydenhuollolle aiheutuvia kustannuksia vallitsevassa tilanteessa ja uudessa tilanteessa, jossa rokote on käytössä. Säästöt saadaan vertailtavien tilanteiden kustannusten erotuksena.

Suoriksi kustannuksiksi luetaan sairauksien hoitoon tarvittavien resurssien käyttö. Pääosa kuluista kohdistuu terveydenhuollolle. Muita tarvittavia resursseja ovat esimerkiksi kotihoito ja liikkumiseen käytetty aika (Luce ym. 1996). Monien rokotteiden kohdalla terveydenhuollon kuluttamien resurssien kartoittaminen voi olla vaativaa. Rokottaminen saattaa ehkäistä monia sairauksia eikä niiden määrästä tai seurauksista ole välttämättä tarkkaa tietoa. Esimerkiksi pneumokokkirokotteen on mallinnettu ehkäisevän neljää eri sairautta, jotka aiheuttavat kymmenen erilaista seuraamusta (Lieu ym. 2000). Pienten lasten sairauksien kohdalla vanhempien kotihoitoon käytämä aika on usein merkittävä kustannuserä. Kotihoito saattaa vaatia joko hoitajan palkkaamista tai vanhempien poissaoloa töistä, jonka vuoksi siitä syntyviä kustannuksia sanotaan tuottavuuden laskuksi.

¹¹Pneumokokkibakteeri aiheuttaa lapsille muun muassa korvatulehduksia sekä vakavampia tulehduksia kuten aivokalvontulehdusta. Pneumokokkirokotetta on käsitelty tarkemmin jaksossa 4.5.2.

Taloudellisten arvioiden yhteydessä epäsuoria kustannuksia kutsutaan toisinaan tuottavuuskustannuksiksi (productivity costs). Epäsuorat kustannukset liittyvät potilaan taloudellisen tuottavuuden laskuun vammautumisen, pysyvän sairauden tai kuoleman seurauksena. (Luce ym. 1996.) Koska näihin tuottavuuden laskun syihin liittyy myös terveydellisiä vaikutuksia, on epäselvää, otetaanko ne huomioon kustannuksina vai vaikuttavuutena. Esimerkiksi jos vaikuttavuus mitataan elämänlaadun avulla, voidaan elämänlaadun ajatella heijastavan myös taloudellista tilannetta. Tämän epäselvyyden välttämiseksi Goldin ym. (1996a) suosittelevat kaikkien vammautumisen ja kuoleman vaikutuksien mittaamista elämänlaadun avulla. Sen sijaan, jos vaikuttavuusmittari ei ota huomioon elämänlaatua, voidaan vammautumisen seuraukset laskea Goldin ym. mukaan kustannuksiin. Tilanteessa, jossa tutkittavalla hoitomuodolla on merkittävä vaikutus kuolleisuuteen eikä elämän laatua arvioida, vaikuttavuutta mitataan yleensä lisäelinvuosina. Silloin lisäelinvuodet kuvaavat myös kuolemasta aiheutuvia tuotannon menetyksiä.

Goldin ym. ohjeistus ei ole kuitenkaan saanut varauksetonta hyväksyntää. Meltzerin ja Johannessonin (1999) mukaan Goldin ym. suositus on sinänsä oikea, mutta se on ristiriidassa käytännön sovellusten kanssa. Meltzer ja Johannesson epäilevät, että elämänlaatua on hyvin vaikeaa mitata siten, että vammautumisen taloudelliset vaikutukset tulevat otetuksi kattavasti huomioon. Koska osa yhteiskunnallisista kustannuksista jää todennäköisesti huomioimatta, ei analyysi ole enää tehty johdonmukaisesti yhteiskunnan näkökulmasta. Tämän vuoksi Meltzer ja Johannesson esittävät ainoastaan markkinoiden ulkopuolisen toiminnan laskemista vaikuttavuuteen ja muiden tuottavuuden muutosten laskemista kustannuksiin. Kuolemapausten kohdalla Meltzer ja Johannesson korostavat teoreettisesti oikean menettelyn olevan kaikkien kustannusten huomioon ottaminen. Tämä on mahdollista tehdä laskemalla esimerkiksi kokonaiskulutuksen ja -tuotannon erotus lisäelinvuosien osalta. Tällöin kustannuksien laskeminen vastaa edellisessä luvussa tarkasteltua Meltzerin (1997) teoreettista esitystä.

4.2.3 Vaikuttavuuden mittaaminen

Vaikuttavuudesta puhuttaessa on tarpeellista tehdä ero rokotteen ja rokottamisen vaikuttavuudelle. Rokottamisen vaikuttavuudella tarkoitetaan KVA:sta saatua vaikuttavuusarviota. Rokotteen vaikuttavuudella tarkoitetaan lääketieteellisissä tutkimuksissa saatua tuloksia rokotteen tehosta. KVA:ssa tulokset sovelletaan koskemaan

rokotettavaa väestöä. Väestössä tehdyn satunnaistetun kliinisen kokeen avulla saadaan luotettavin arvio rokotteen vaikuttavuudesta. (Mandelblatt ym. 1996). Rokotteen teho kestää usein useamman vuoden ajan, jolloin sen vaikutuksia populaation terveyteen tarkastellaan tavallisesti mallintamisen avulla (van Damme–Beutels 1996).

4.3 Kustannus-vaikuttavuuden mallintaminen

Rokotteen vaikutuksen mallintaminen on sekä matemaattinen että lääketieteellinen ongelma: mallintajan täytyy ymmärtää taudin leviämismekanismi populaatiossa, tuntea rokotteen vaikutus ja osattava pukea tämä matemaattiseen muotoon. Ongelmaan vaikuttaa oleellisesti tautien ja väestörakenteiden vaihtelevuus. Esimerkiksi influenssa leviää vanhainkodissa eri tavoin kuin veren välityksellä tarttuva hepatiitti B -infektio huumeiden käyttäjien keskuudessa. Näin ollen mallintaminen on tehtävä maa- ja rokotekohtaisesti, eikä valmiita malleja voida soveltaa sellaisenaan.

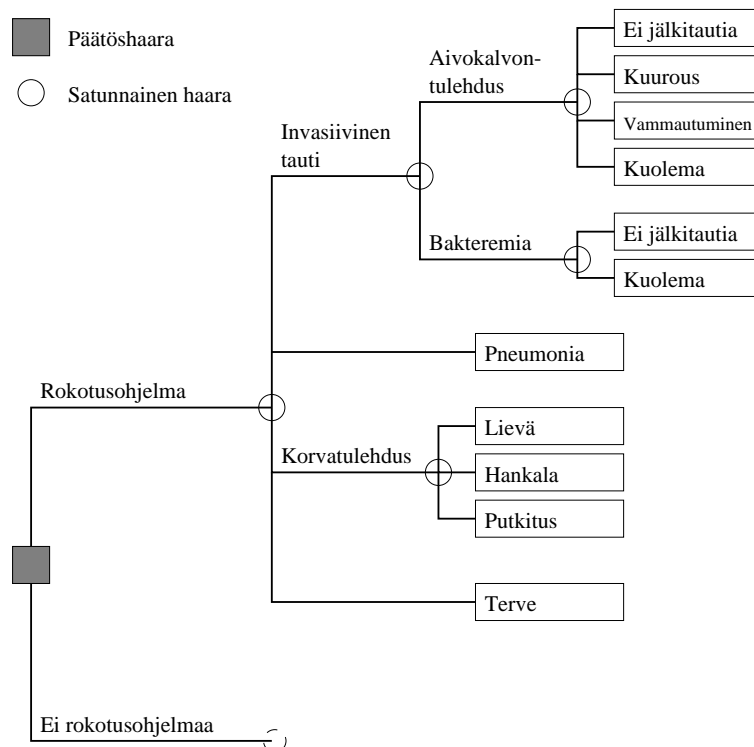
Eri tyyppiset mallit on mahdollista luokitella usealla tavalla. Tavallisesti mallit jaetaan dynaamisiksi ja staattisiksi sen mukaan, millaisia ajallisia riippuvuuksia niissä on. Epidemiologiassa dynaamisuudella on kuitenkin yksityiskohtaisempi merkitys. Mallia kutsutaan dynaamiseksi, jos se ottaa huomioon tartuntariskin taudin aiheuttajan yleisyyden perusteella (Edmunds ym. 1999). Staattisissa malleissa yksilön tartuntariski voi riippua muista tekijöistä, kuten iästä, mutta aiheuttajan yleisyyden suhteen riski on vakio. Tämän vuoksi staattisilla malleilla ei välttämättä pystytä kuvaamaan laumaimmunitetin vaikutusta (Beutels 2001). Valtaosa käytetyistä malleista on kuitenkin staattisia, eikä niissä käytännössä huomioida rokottamisen ulkoisvaikutuksia. Dynaamisen mallintamisen vähäisyyteen on monia syitä. Sen lisäksi että se on teknisesti vaativaa, tarvitaan taudin biologisen taustan tarkka tuntemus. Kliiniset rokotetutkimukset ovat yleensä pieniä suhteessa koko väestöön, jolloin laajan rokottamisen vaikutuksia ei saada selville (Edmunds ym. 1999). Monissa tilanteissa staattinen malli voikin olla käytännössä parempi kuin runsaasti oletuksia ja arvauksia sisältävä dynaaminen malli. Tartuntariskin dynaaminen mallintaminen todennäköisesti yleistyy tulevaisuudessa, mutta tässä yhteydessä keskitytään ainoastaan staattisten mallien tarkasteluun.

Toisen luokittelun mukaan mallit voidaan jakaa epävarmuuden kuvaamisen suhteen deterministisiin ja stokastisiin malleihin. Deterministisissä mallissa parametrit olete-

taan kiinteiksi, eikä mahdollista epävarmuutta oteta huomioon. Stokastisessa mallissa simuloidaan yksilön käyttäytymistä, jolloin tulokset ovat satunnaisia. Satunnaisuutta voidaan liittää myös mallin parametreihin, jolloin voidaan esittää parametreihin liittyvää epävarmuutta. Edellistä kutsutaan toisinaan ensimmäisen asteen ja jälkimmäistä toisen asteen stokastiseksi simulaatioksi (Mandelblatt ym. 1996). Parametrien epävarmuuden kuvaamiseen palataan jaksossa 3.5. Seuraavassa tarkastellaan yleisimpiä mallintamistekniikoita.

4.3.1 Päätöspuumallit

Kenties tyypillisin KVA:ssa käytetty mallintamismenetelmä on päätöspuumalli (decision tree model). Sen avulla rokotamisen vaikutus kuvataan sarjana tapahtumia. Puun haaroilla esitetään tapahtumat ajallisessa järjestyksessä, ja haarojen päässä olevat tilat ovat vaihtoehtoisia seurauksia.



Kuva 2: Päätöspuu: lasten pneumokokkirokotteen vaikutukset (Lieu ym. 2000). ”Ei rokotusohjelmaa”-haara on vastaava kuin ”rokotusohjelma”-haara, jonka vuoksi se on jätetty kuvasta pois.

Kuvassa 2 on pneumokokkirokotteen KVA:ssa käytetty päätöspuu. Puuta luetaan

vasemmalta oikealle. Ensimmäinen haara kuvaa vertailtavia vaihtoehtoja, jotka ovat ”rokotusohjelma” ja ”ei rokotusohjelmaa”. Seuraaviin ympyrällä merkittyihin haaroihin on liitetty todennäköisyydet, joilla lapset päätyvät niihin: osa lapsista sairastuu ja osa ei saa tartuntaa. Toisessa haarassa on esitetty taudit, joita pneumokokkibakteerin on mallinnettu aiheuttavan. Jatkohaarat kertovat millaisiin seurauksiin taudit voivat johtaa.

Päätöspuumalli sopii hyvin kuvaamaan ilmiöitä, jotka tapahtuvat vain kerran. Esimerkiksi influenssarokotteen vaikutus kestää vain vuoden, ja näin ollen päätöspuumalli on riittävä rokotteen vaikutuksen kuvaamiseen. Sen sijaan kuvan 2 pneumokokkirokotteen vaikutus kestää useamman vuoden, ja mallinnetut sairaudet voivat toistua. Tällaisien ajassa muuttuvien ja toistuvien ilmiöiden kuvaamiseen päätöspuumalli on huonosti soveltuva väline (Mandelblatt ym. 1996). Ongelma voidaan ratkaista laajentamalla päätöspuumalli Markov-malliksi.

4.3.2 Markov-mallit

Markov-mallilla tarkoitetaan peräkkäisistä periodeista koostuvaa tilojen välillä liikkuvaa stokastista prosessia. Prosessin muistia rajoitetaan siten, että ainoastaan nykyinen tila vaikuttaa seuraavaan. Siirtymätodennäköisyyksillä kuvataan periodien väleillä tapahtuvaa liikettä tilasta toiseen. Homogeenisessa prosessissa todennäköisyydet ovat vakioita ja ei-homogeenisessa prosessissa ne muuttuvat ajassa. Markov-mallien matemaattinen esitys on liitteessä B.

Päätöspuumalli kuvassa 2 esittää yhden periodin pneumokokkirokotteen vaikutuksen mallista. Lieun ym. (2000) tutkimuksessa periodin pituus oli yhden kuukauden mittainen. Mallissa lapsella on siirtymätodennäköisyyksien mukaiset todennäköisyydet päätyä päätöspuuhun suorakulmiolla merkittyihin tiloihin. Siirtymien todennäköisyydet muuttuvat eri periodeilla rokotteen tehon laskiessa. Yleensä lapset ovat tilassa ”terve”, koska sairastuminen on suhteellisen harvinaista. Tiloja, joista ei voi päätyä muihin haaroihin, kutsutaan absorboiviksi. Näitä ovat päätöspuussa kuolemaan ja vammautumiseen johtavat haarat – luonnollisesti edellisellä periodilla kuollut pysyy kuolleena myös seuraavalla periodilla. Kun kaikki periodit on käyty läpi, lasketaan kuinka monta periodia kussakin tilassa on vietetty, jolloin saadaan selvitettyä taudista syntyvä rasitus.

4.3.3 Parametrien estimointi

Markov-malli voidaan kuvata siirtymätodennäköisyyksien avulla, joten mallintamisessa keskitytään niiden estimoimiseen (Liite B). Anderson ja Goodman (1957) esittävät siirtymätodennäköisyyksille suurimman uskottavuuden estimaattorit¹². Tarkastellaan todennäköisyyttä siirtyä periodilla t , $t = 1, \dots, T$ tilasta i tilaan j , $i, j = 1, \dots, m$, $p_{ij}(t)$. Koska yksilön on siirryttävä johonkin tilaan, pätee luonnollisesti $\sum_{j=1}^m p_{ij}(t) = 1$. Merkitään periodilla t havaittujen siirtymien lukumäärää $n_{ij}(t)$. Tällöin siirtymätodennäköisyyden estimaatiksi saadaan

$$\hat{p}_{ij}(t) = \frac{n_{ij}(t)}{\sum_{k=1}^m n_{ik}(t)}.$$

Käytännössä on kyse tilaan j siirtyneiden lukumäärän suhteesta periodin t alussa tilassa i olleiden lukumäärään. Formaalisti tilanne voidaan esittää $\sum_{j=1}^m n_{ij}(t)$ (periodin alussa tilassa i olleiden lukumäärä) kappaleena multinomikokeita, kun multinomijakauma on määräytynyt todennäköisyyksien $p_{ij}(t)$ mukaan.

Estimoitaessa siirtymätodennäköisyyksiä joudutaan usein nojautumaan useaan eri aineistoon. Esimerkiksi tutkittaessa uuden rokotteen kustannus-vaikuttavuutta käytössä ovat yleensä valtakunnalliset rekisteriaineistot sairauksien ilmaantuvuudesta. Rokotteen teho on tyypillisesti arvioitu kliinisessä kokeessa suppealle populaatiolle. Tällöin KVA:ssa joudutaan yhdistämään valtakunnallinen aineisto kliinisen tutkimuksen tuloksiin ja liittämään tulokseen vielä kustannustiedot. Ongelmalliseksi muodostuu etenkin parametrien välisen riippuvuuden tutkiminen, minkä vuoksi ne oletetaan usein riippumattomiksi. Näin ollen siirtymätodennäköisyyksien estimointi ei ole käytännössä kovinkaan yksinkertaista, ja mallintamisen yhteydessä joudutaan tekemään paljon oletuksia.

4.3.4 Markov-mallin simulointi

Markov-mallin tulokset voidaan laskea usealla eri tavalla. Homogeeninen malli on yksinkertaista ratkaista matriisiesityksen avulla, kuten liitteessä B osoitetaan. Eihomogeenisen mallin matriisiratkaisu on jo huomattavasti monimutkaisempi. Tavalli-

¹² Suurimman uskottavuuden estimaatti saadaan maksimoimalla pistetodennäköisyyttä ehdolla havaitut arvot $L(\{p_{ij}(t)\}; \{n_{ij}(t)\}) = \prod_{t=1}^T \prod_{i,j} p_{ij}(t)^{n_{ij}(t)}$, jolloin saadaan suurimman uskottavuuden estimaatit $\{\hat{p}_{ij}(t)\}$ (Anderson–Goodman 1957).

sesti Markov-malli ratkaistaankin simulaation avulla (Sonnenberg–Beck 1993). Yleisesti käytetty menetelmä on Monte Carlo -simulaatio, jossa liike tilojen välillä on satunnaista. Simulointi tehdään yksilökohtaisesti ja lopputuloksena saadaan yksilön historia simuloitujen periodien ajalta. Kun simulointi suoritetaan tarpeeksi suurelle kohortille, lähestyy kussakin tilassa vietetyn ajan osuus suurten lukujen lain mukaan matriisiratkaisun tulosta (Lange 1998, 286–298). Monte Carlo -simulaation etuna on sen joustavuus, koska siinä on helpompi muuntaa siirtymätodennäköisyyksiä kuin matriisiratkaisussa (Sonnenberg–Beck 1993).

4.4 Epävarmuuden esittäminen kustannus-vaikuttavuusanalyysissä

Tutkimustulosten epävarmuuden raportointi on saanut yllättävän vähän huomiota KVA:n yhteydessä. Manning ym. (1996) toteavatkin, että se on yksi vähiten painotettu KVA:n osa-alue. Teoreettinen keskustelu aiheen ympärillä on ollut kuitenkin viime vuosina vilkasta ja KVA:iin on sovellettu uusia tilastollisia menetelmiä.

4.4.1 Epävarmuuden lähteitä

KVA:iin liittyvä epävarmuus voidaan jakaa malliin ja parametreihin liittyvään epävarmuuteen (Manning ym. 1996). Yleensä tarkastelun painopiste on parametrien epävarmuudessa, koska malliin liittyvää epävarmuutta on hankala tutkia. Esimerkiksi rokottamisen ulkoisvaikutukset jätetään usein kokonaan mallintamatta, koska niiden vaikutusta ei tunneta tarpeeksi hyvin. Tämän tyyppinen epävarmuus on joskus mahdollista esittää parametrien avulla, mutta usein mallin epävarmuuden analyysi jää vain maininnan tasolle.

Parametreihin liittyvään epävarmuuteen vaikuttavat monet eri tekijät. Seuraavassa syitä on listattu Manningia ym. (1996) mukaillen:

1. Parametria ei voida havaita tai koko prosessi on osin tuntematon. Esimerkkejä ovat teoreettiset ja tulevaisuuteen liittyvät suureet, kuten yhteiskunnan diskonttokorko tai myöhemmin markkinoille tulevan rokotteen hinta. Mallinnettava prosessi voi olla tuntematon, kuten rokottamisesta syntyvä laumaimmunititeetti.

2. Aineisto ei ole välttämättä edustava otos kiinnostuksen kohteena olevasta populaatiosta. Aineistoa voi olla kerätty esimerkiksi yhdestä sairaalasta ja se halutaan yleistää koskemaan koko maata. Lisäksi välillä joudutaan käyttämään ulkomaista aineistoa, jos sitä ei ole saatavissa kotimaasta.
3. Aineisto perustuu edustavaan otokseen, mutta siihen liittyy otantavaihtelua. Tämä on tyypillisin epävarmuuden lähde tilastollisessa tarkastelussa.

Analyysin tulos, kustannus-vaikuttavuussuhde (KVS), raportoidaan tyypillisesti piste-estimaattina. Parametrin epävarmuutta ei siis pystytä esittämään luottamusvälin avulla, kuten yleensä tilastollisessa analyysissä. Syynä tähän on todennäköisesti KVA:n luonne, sillä analyysissä yhdistetään usein tietoa eri lähteistä. Kaikista mallin parametreista ei ole välttämättä saatavissa kunnollista aineistoa, jolloin tilastollinen analyysi on hankalaa.

Parametrien epävarmuuden tarkastelu voidaan jakaa herkkyysanalyysiin ja tilastollisiin menetelmiin (Manning ym. 1996). Herkkyysanalyysillä tarkoitetaan KVA:n yhteydessä yksittäisen parametriarvon vaihtelun vaikutusta. Sitä voidaan soveltaa, vaikka aineisto olisi puutteellista, joten se soveltuu epävarmuuden esittämiseen tilanteissa 1 ja 2. Joustavuuden ja yksinkertaisuuden vuoksi se on muodostunut vakiintuneeksi menetelmäksi epävarmuuden raportoinnissa. Tilastollisilla menetelmillä tarkoitetaan eri tapoja, joilla voidaan kohdan 3 tapauksessa estimoida KVS:lle luottamusväli.

4.4.2 Herkkyysanalyysi

Herkkyysanalyysi perustuu siihen, että valittuja parametriarvoja muutellaan mielekkäissä rajoissa ja selvitetään, miten ne vaikuttavat KVS:seen. Jos estimoitu tulos on herkkä jonkin parametrin muutoksille, eivät tuloksen pohjalta tehtävät päätelmät ole robusteja (Manning ym. 1996). Herkkyysanalyysi voidaan tehdä useammalla eri tavalla. Briggs ym. (1994) jaottelee analyysit seuraavasti.

Tavanomainen herkkyysanalyysi voidaan erotella yksi- ja moniulotteiseen tapaukseen. Yksiulotteinen (one-way) analyysi perustuu yhden parametrin tarkasteluun kerrallaan. Tavallinen sovellus on diskonttokoron vaihtelun vaikutuksen tutkiminen. Yksiulotteinen analyysi sopii tapauksiin, joissa parametrilla ei ole mallissa yhteisvaikutusta muiden parametrien kanssa. Kerrannaisvaikutuksen vuoksi yksiulotteinen herk-

kyysanalyysi tyypillisesti aliarvioi epävarmuuden määrää (Manning ym. 1996). Moniulotteisessa (multi-way) herkkyysanalyysissa vaihdellaan useampia parametreja samaan aikaan. Tällöin parametrien riippuvuussuhteet tulevat esille ja mallin epävarmuudesta saadaan parempi kuva. Laskennallisesti menetelmä on tietysti työlämpi, koska vaihtoehtojen lukumäärä kasvaa nopeasti parametrien lukumäärän myötä. Tavanomainen herkkyysanalyysi on käyttökelpoinen väline kun aineisto on huonoa tai sitä ei ole saatavilla.

Kynnysarvoanalyysissa (threshold analysis) ollaan haetaan muuttujan kriittistä arvoa, jolla analyysin tulokset muuttuvat. Käyttökelpoinen sovellus on tilanteessa, jossa hoitomuodon hinta on tuntematon ja halutaan ratkaista millä hinnalla hoito on vielä kannattavaa. Tämänkaltaisen analyysin tulokset esitetään usein graafisesti. Ääriarvoanalyysilla tarkoitetaan menetelmää, jonka avulla tutkija tekee analyysin valitsemillaan huonoimmilla ja suotuisimmilla parametriarvoilla. Tällöin tulevat myös esille parametrien väliset riippuvuussuhteet. Ääriarvoanalyysia voidaan käyttää lähinnä mallin robustisuuden osoittamiseen. Koska valittujen parametrien ajatellaan kuvaavan epätodennäköistä tilannetta, ei niillä saatua tulosta voi tulkita järkevästi. Jos tulos ei muutu lähtötilanteesta, voidaan analyysin tulosta pitää luotettavana.

4.4.3 Tilastolliset menetelmät

Epävarmuuden analysointi tilastollisin menetelmin poikkeaa edellä esitetystä herkkyysanalyysista siten, että menetelmissä nojaututaan aineiston käyttöön. Herkkyysanalyysissa on vaarana, että tutkijan subjektiiviset arviot epävarmuudesta ovat liian pieniä, koska ihmisillä on taipumuksena aliarvioida epävarmuuden määrää (Manning ym. 1996). Parhaassa tapauksessa aineistoa on kaikkien mallin parametrien estimointiin, jolloin tutkimuksen objektiivisuus paranee.

Tilastotieteessä estimaattien epävarmuutta kuvataan luottamusvälien avulla. KVA:iin on sovellettu useita menetelmiä KVS:n luottamusvälin laskemiseksi. Menetelmät voidaan jakaa parametrisiin, ei-parametrisiin ja simulointiin perustuviin menetelmiin (Manning ym. 1996; Briggs–Fenn 1998). Parametristen ja ei-parametristen tekniikoiden soveltuvuutta eri tilanteisiin on tutkittu simulaatiokokeiden avulla (esim. Polsky ym. 1997; Briggs ym. 1999; Heitjan ym. 1999b). Kokeissa ovat toimineet parhaiten Fiellerin menetelmä ja bootstrap-menetelmä, joita tarkastellaan seuraavassa.

Parametrisen luottamusvälin laskemiseksi täytyy tehdä olettamuksia estimoitavan parametrin otosjakaumasta. KVS:n $R = \Delta C / \Delta E$ ongelmana on se, että sen jakauma on epäjatkua kohdassa $\Delta E = 0$. KVS lähestyy $\pm\infty$, kun ΔC on kiinteä ja ΔE lähestyy nollaa (Heitjan ym. 1999a). Tämän vuoksi yleisesti käytetty parametrin asymptoottinen normaalisuusoletus ei sovellu KVS:lle.

Parametriset menetelmät perustuvat oletukseen, että keskimääräinen kustannus ja vaikuttavuus on asymptoottisesti normaalijakautunut (Briggs–Fenn 1998). Oletus on perusteltavissa keskeisen raja-arvolauseen nojalla. Parhaiten normaalijakaumaoletukseen pohjautuvista menetelmistä on todettu toimivan Fiellerin teoreemaan perustuva menetelmä. Fieller (1932) on osoittanut, että kun kustannuksien ja vaikuttavuuden yhteisjakauma on multinormaalinen, on muunnos $\Delta\bar{C} - R\Delta\bar{E}$ normaalijakautunut. Kun muunnos jaetaan sen keskihajonnalla, noudattaa se standardoitua normaalijakaumaa

$$\frac{\Delta\bar{C} - R\Delta\bar{E}}{\sqrt{\text{var}(\Delta\bar{C}) + R^2\text{var}(\Delta\bar{E}) - 2R\text{cov}(\Delta\bar{E}, \Delta\bar{C})}} \sim N(0, 1).$$

KVS:n luottamusväli saadaan toisen asteen yhtälön ratkaisuna.¹³ (Briggs–Fenn 1998.)

Jos kustannuksille ja vaikuttavuudelle ei ole järkevää tehdä jakaumaoletusta, voidaan luottamusväli laskea Bootstrap-menetelmällä (Briggs ym. 1997). Se vaatii ainoastaan kahden otantaa ja estimaattia koskevan asymptoottisen tuloksen olevan voimassa¹⁴. Parametrin luottamusväli saadaan laskettua toistamalla otantaa takaisinpanolla alkuperäisestä otantajakaumasta. Estimaatti lasketaan jokaiselle toistolle, ja näin saadaan jakauma, jonka avulla voidaan määrittää luottamusvälit. Bootstrap-luottamusvälin laskemiseen on useita menetelmiä. Luottamusväli voidaan laskea joko olettamalla otantajakauma normaaliseksi tai suoraan empiirisestä otantajakaumasta, jolloin kyseessä on ei-parametrinen menetelmä. Niin sanottu bootstrap-harha ja otantajakauman vinous voivat kuitenkin aiheuttaa ongelmia luottamusvälin määrittämiselle. Ongelmien välttämiseksi on kehitetty menetelmiä harhan korjaamiseksi ja

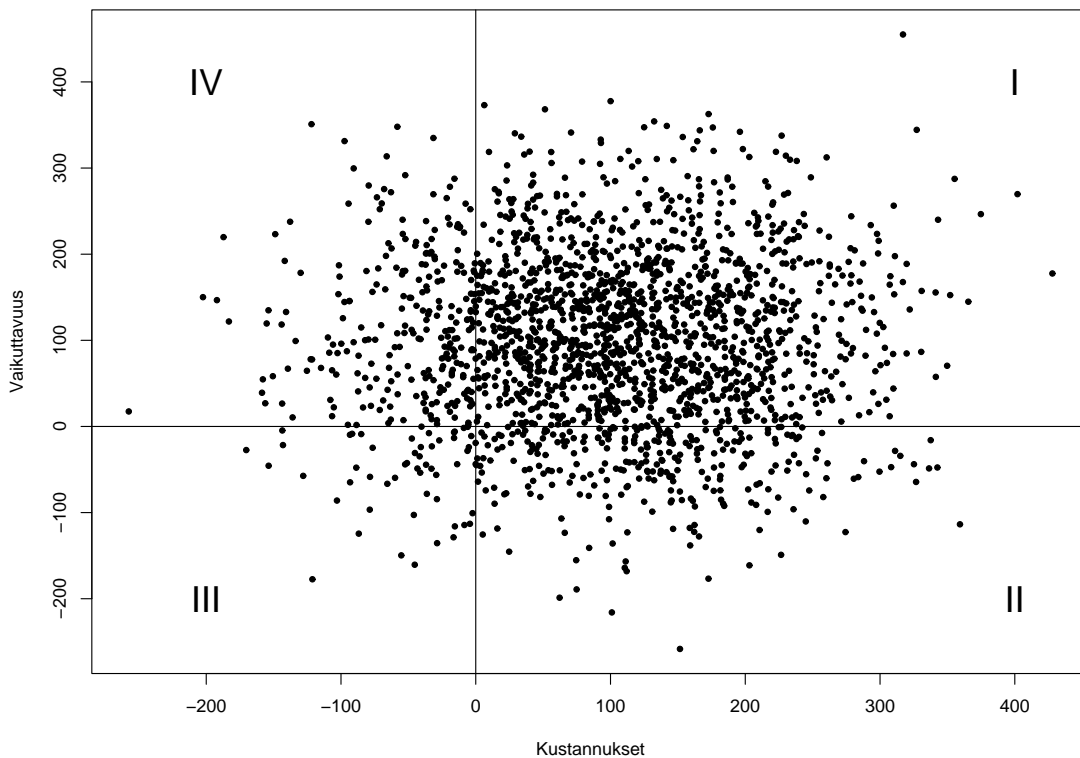
¹³ Merkitään KVS:n estimaatti $\hat{R} = \frac{\Delta\bar{C}}{\Delta\bar{E}}$, variaatiokerrointa $\hat{c}v(x) = \sqrt{\hat{v}ar(x)}/\hat{E}(x)$ ja korrelaatiota $\hat{\rho} = \text{cor}(\Delta\bar{C}, \Delta\bar{E})$. Kun $z_{\alpha/2}$ on normeeratun normaalijakauman prosenttipiste, $1 - \alpha$ luottamusväliksi saadaan

$$\hat{R} \frac{1 - z_{\alpha/2}^2 \hat{\rho} \hat{c}v(\Delta\bar{C}) \hat{c}v(\Delta\bar{E})}{1 - z_{\alpha/2}^2 \hat{c}v(\Delta\bar{E})^2} \pm \hat{R} \frac{z_{\alpha/2}^2 \sqrt{\hat{c}v(\Delta\bar{C})^2 + \hat{c}v(\Delta\bar{E})^2 - 2\hat{\rho} \hat{c}v(\Delta\bar{C}) \hat{c}v(\Delta\bar{E})} - z_{\alpha/2}^2 (1 - \hat{\rho}^2) \hat{c}v(\Delta\bar{C})^2 \hat{c}v(\Delta\bar{E})^2}{1 - z_{\alpha/2}^2 \hat{c}v(\Delta\bar{E})^2}.$$

¹⁴1. Kun otoskoko kasvatetaan, otosjakauma lähestyy populaatiojakaumaa. 2. Bootstrap-toistojen määrän kasvaessa otantajakauman bootstrap-estimaatti lähestyy todellista otantajakaumaa.

niitä on käsitelty tarkemmin Briggsin ym. (1997) artikkelissa.

Luottamusväli on mahdollista laskea myös simulaation avulla. Simulaatiossa KVS:lle saadaan estimoitua jakauma, jonka perusteella luottamusväli määrätään. Menetelmää kutsutaan myös probabilistiseksi herkkyyksianalyysiksi (Manning ym. 1996). Oletetaan, että taustalla olevan mallin parametreille on havaittuun aineistoon pohjautuvat jakaumat. Jakaumista poimitaan parametrille realisaatiot, jonka jälkeen laskeaan kustannuksien ΔC ja vaikuttavuuden ΔE estimaatit. Käytännön syistä mallin parametrien oletetaan usein olevan riippumattomia toisistaan, koska parametrien välisien riippuvuuksien estimoimiseen on harvoin luotettavaa aineistoa (mt.). Toistamalla poimintaa saadaan useita realisaatioita kustannuksille ja vaikuttavuudelle, jotka muodostavat kaksiulotteisen yhteisjakauman. Jakauma voidaan esittää kustannus-vaikuttavuustasossa, joka on havainnollistettu kuvassa 3.



Kuva 3: Kustannus-vaikuttavuustaso. Aineisto on simuloitu kaksiulotteisesta normaali-jakaumasta $N\left(\begin{bmatrix} 100 \\ 100 \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} 100 & 0 \\ 0 & 100 \end{bmatrix}\right)$.

Heitjan ym. (1999a) nostavat esiin luottamusvälien tulkintaongelman, joka aiheutuu KVS:n epäjatkuvuudesta. Kuten jaksossa 2.3 todettiin, KVS saa aivan eri tulkinnan

riippuen kustannuksien ja vaikuttavuuden etumerkistä. Näin ollen jos luottamusväli lasketaan jakaumasta, jossa estimaatin osoittajan ja nimittäjän arvot vaihtelevat, voi luottamusvälin tulkinta olla epäselvä tai väli voi olla jopa väärin määritelty. Esimerkiksi jos vaikuttavuuden arvo ΔE on lähellä nollaa, tuottaa Fiellerin menetelmä äärettömiä välejä. Bootstrap-menetelmän ja simulaation ongelmana on, että niistä saatu jakauma järjestää KVS-pisteet väärin. Kuvan 3 II-neljänneksen $\Delta C > 0$ ja $\Delta E < 0$ sekä IV-neljänneksen $\Delta C < 0$ ja $\Delta E > 0$ pisteet saavat kaikki negatiivisen arvon, vaikka niiden tulkinta on aivan erilainen. Vastaava ongelma on I- ja III-neljänneksen välillä, jossa estimaatti saa positiivisen arvon (Heitjan ym. 1999b).¹⁵

Edellisten hankaluuksien lisäksi luottamusvälien tulkinta on epäselvä, jos ne sisältävät negatiivisia arvoja. Koska KVS kuvaa terveyshyödyn yksikköhintaa, ei negatiivisella KVS:lla ole järkevää tulkintaa. Voidaan ainoastaan todeta, että hoitomuoto on kustannuksia säästävä tai kannattamaton riippuen estimaatista. Ongelmien ratkaisemiseksi Heitjan ym. (1999a) ehdottavat bayesilaista lähestymistapaa KVS:n tulkinnassa. KVS-estimaatti voidaan esittää kaksiulotteisena parametrina: estimaatti tulkitaan ehdollistettuna sen osoittajan ja nimittäjän etumerkeille. Käytännössä tämä tarkoittaa, että lasketaan todennäköisyydet, jolla parametri sijoittuu jokaiseen neljännekseen. I- ja III-neljänneksen parametreille voidaan laskea jakauman prosenttipisteiden avulla todennäköisyysvälit, jotka tulkitaan yhdessä neljännekseen sijoittumisen todennäköisyyden kanssa. Kuvan 3 esimerkkiaineistolle on esitetty bayesilainen tulkinta taulukossa 2.

Taulukko 2: Kustannus-vaikuttavuussuhteen bayesilainen tulkinta.

Neljännes	Todennäköisyys %	95 % todennäköisyysväli
I	70	(0.07, 15.76)
II	14	kannattamaton
III	3	(24.67, 0.01)
IV	13	kustannuksia säästävä

Taulukon 2 esimerkin perusteella hoitomuoto on kalliimpi ja parempi kuin vertailukohta 70 prosentin todennäköisyydellä, jolloin sen KVS:n 95 prosentin todennä-

¹⁵On paikallaan huomauttaa, että edellä esitetyt Fiellerin menetelmä ja bootstrap-menetelmä soveltuvat tiettyihin tilanteisiin hyvin. Jos KVS:n jakauma sijaitsee pääosin yhdessä neljänneksessä, ei niihin liity ongelmia. Käyttökelpoisimpia ne ovat silloin, kun KVA tehdään kliinisen tutkimuksen pohjalta. Tällöin on usein helpompaa johtaa KVS:n luottamusvälit ilman jakauman simulointia (esim. Briggs–Fenn 1998).

köisyysväli on (0.07, 15.76). Vertailuhoitomuoto dominoi 14 prosentin todennäköisyydellä ja tutkittava hoitomuoto on kustannuksia säästävä 13 prosentin todennäköisyydellä. Hoitomuoto on halvempi ja huonompi kuin vertailukohta 3 prosentin todennäköisyydellä, jolloin sen käänteisesti tulkittava todennäköisyysväli on (24.67, 0.01).

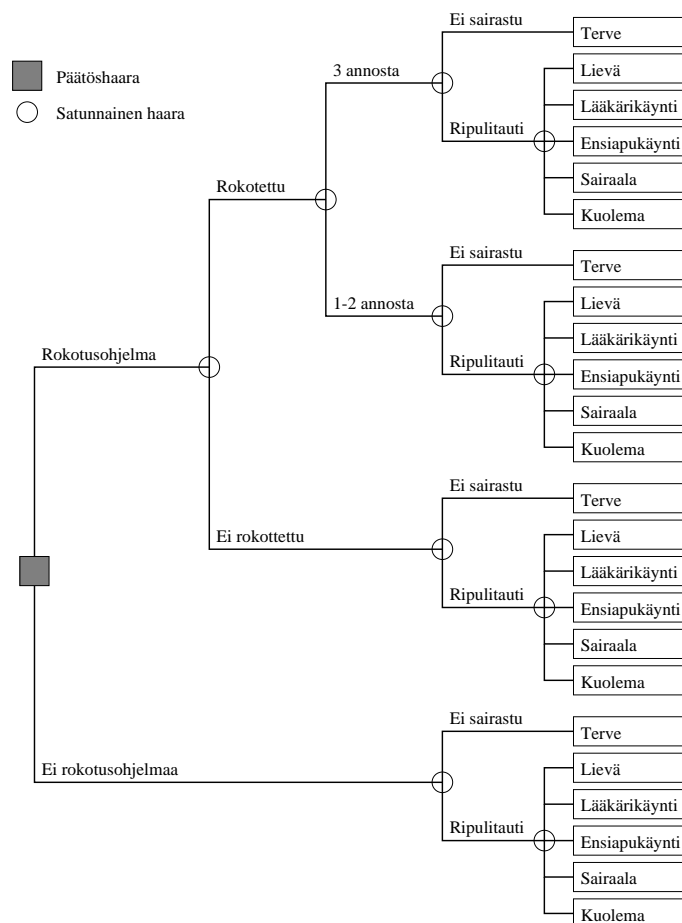
4.5 Katsaus rokottamisen kustannus-vaikuttavuusanalyysiin

Seuraavassa käsitellään kahta rokottamisen KVA:a. Tutkimusten tarkastelu havainnollistaa rokottamisen KVA:n tekemistä ja esitettyjen mallinnusmenetelmien soveltamista. Ensimmäinen analyysi käsittelee rotavirusrokotteen kustannus-vaikuttavuutta Yhdysvalloissa. Siihen perehtyminen pohjustaa seuraavassa luvussa käsiteltävää Suomeen sovellettua vastaavaa analyysia. Toinen KVA on tehty myös Yhdysvalloissa lasten rokottamisesta pneumokokkikonjugaattirokotteella. Rokote on ajankohtainen Suomessa, koska sen sisällyttämistä rokotusohjelmaan on tutkittu. Analyysi on havainnollinen myös siksi, että siinä on käytetty Markov-mallia. Molempien tutkimuksien kohdalla tulee ilmi, kuinka heikolla tasolla epävarmuuden esittäminen on yleensä KVA:eissa, vaikka ne ovat hyvin tehtyjä moniin kaltaisiinsa verrattuna.

4.5.1 Rotavirusrokote Yhdysvalloissa

Rotavirus on yleisin vakavan ripulitaudin aiheuttaja pienillä lapsilla. Kehityksessä rotavirusripuli on tavallinen kuolinsyy, kun taas teollisuusmaissa se johtaa lähinnä sairaalahoitoon. Rotavirukseen ja rokotteeseen palataan tarkemmin jaksossa 5.1. Tucker ym. (1998) tekivät KVA:n rotavirusrokotteen liittämistä Yhdysvaltojen rokotusohjelmaan. Analyysi pohjautuu aikaisempaan Smithin ym. (1995) samasta aiheesta tekemään tutkimukseen.

Tutkimuksen lähtökohtana on 3.9 miljoonan lapsen kohortti, joka vastaa likimain Yhdysvalloissa vuoden aikana syntyvien lasten lukumäärää. Analyysissa mallinnettiin lapsille rotaviruksesta aiheutuvat sairaudet viidenteen ikävuoteen asti käyttäen päätöspuumallia. Mallissa verrattiin vallitsevaa rokotusohjelmaa tilanteeseen, jossa lapsia rokotettaisiin 2, 4 ja 6 kuukauden ikäisenä rotavirusrokotteella.



Kuva 4: Päättöpuu: rotavirusrokotteen vaikutukset (Tucker ym. 1998).

Kuvassa 4 on esitetty mallin päätöspuu. Ensimmäisen tason haarat kuvaavat rokotekattavuutta, jota arvioitiin vastaavassa iässä annettavan DTP-rokotteen¹⁶ avulla. Yhdysvalloissa 61 prosenttia lapsista saa kaikki DTP-annokset ja 3 prosenttia lapsista ei saa yhtään annosta puolen vuoden ikään mennessä. Seuraava haara kuvaa sairastumista ripulitautiin. Seurantatutkimuksien perusteella arvioitiin, että ilman rokottamista 70 prosenttia lapsista sairastuu rotaviruksen aiheuttamaan ripulitautiin viiden ensimmäisen ikävuoden aikana. Jos lapsi sairastuu mallissa, seurauksena voi olla lievä, hoitoa vaativa tai kuolemaan johtava ripulitauti. Sairaalahoittoa vaativat tapaukset aiheuttavat suurimman suoran kustannuserän, vaikka niiden osuuden arvioitiin olevan vain noin prosentin luokkaa tapauksista. Kuolemaan johtavia tapauksia arvioitiin olevan 20 vuodessa, joten niiden taloudellinen merkitys ei ole suuri. Rokotteen teho eri vakavuutta olevia rotavirusripuleita vastaan valittiin kompromissina eri tutkimusten tuloksista.

¹⁶DTP-yhdistelmärokote sisältää kurkkumätä-, jäykkäkouristus- ja hinkuyskärokotteet.

Sairauksiin ja rokottamiseen liittyvät kustannukset kerättiin eri lähteistä. Kustannusarviot perustuvat pääosin tutkimuksiin ja aineistoon, mutta niiden laatua on hankala arvioida ilman perusteellista selvitystä. Kustannukset diskontattiin 3 prosentin korolla. Koska rokotetta ei ollut markkinoilla, Tucker ym. arvioivat sen hinnaksi 20 euroa annokselta. Mallin perusteella rokottamisen arvioitiin säästävän yhteiskunnan kustannuksia 296 miljoonaa euroa. Tämä tarkoittaisi 30 prosentin laskua rotaviruksen aiheuttamissa kokonaiskustannuksissa. Suurin säästö syntyi vanhempien tuotannon menetysten vähenemisestä. Terveystenhuollon osalta suurimmat säästöt johtuivat vältetyistä sairaalahoidoista. Kustannuksia tuli eniten rokotteen hankkimisesta. Koska rokottaminen todettiin kustannuksia säästäväksi, esitettiin KVS vain terveydenhuollon näkökulmasta, jolloin se oli 103 euroa vältettyä tapausta kohti.

Tutkimuksessa tehtiin yksisuuntainen herkkyysanalyysi useimpien parametrien suhteen. Lisäksi tehtiin vielä ääriarvoanalyysi huonolle ja suotuisalle skenaariolle ja kynnysarvoanalyysi rokotteen hinnalle. Yksisuuntaisessa herkkyysanalyysissä ja ääriarvoanalyysissä rokottaminen pysyi aina yhteiskunnan kannalta kustannuksia säästävänä. Merkittävä puute on kuitenkin, että vanhempien menettämän työajan kustannuksen arviota ei muutettu.

Tuckerin ym. (1998) KVA on huolellisesti tehty ja siinä on käytetty enemmän aineistoa kuin sen pohjana olleessa Smithin ym. (1995) tutkimuksessa. Analyysissä käytetty päätöspuumalli on yksinkertainen tapa analysoida rokotteen vaikutusta – ehkä jopa liiankin yksinkertainen. Mallin taustalle piiloutuu monia oletuksia, koska siinä lasketaan kaikki vaikutukset yhdellä kerralla. Esimerkiksi rokotetehon oletettiin olevan tasainen viiden vuoden ajan ja lapsien ei ollut mahdollista sairastaa toistuvia rotavirusinfektioita. Oletukset ovat rajoittavia, sillä rokoteteho alkaa vasta lapsen saatua riittävän monta rokoteannosta, eikä se kestä välttämättä viiden vuoden ajan. Lisäksi etenkin lievät rotavirusinfektiot saattavat toistua. Päätöspuumallissa onkin hankalaa ottaa huomioon mallinnettavan ilmiön muutoksia ajassa, jonka vuoksi se soveltuu tämän tyyppiseen analyysiin huonosti. Herkkyysanalyysin osalta tutkimusta voi kritisoida, koska se oli puutteellinen etenkin vanhempien tuotannon menetysten osalta. Terveysten vaikutuksia ei myöskään diskontattu eikä koron muutoksen vaikutuksia tutkittu.

4.5.2 Pneumokokkrokote Yhdysvalloissa

Pneumokokkikonjugaattirokote on kehitetty erityisesti pienten lasten korvatulehdusta vastaan. Pneumokokkibakteeri aiheuttaa myös vakavampia tauteja, jotka voivat johtaa vammautumiseen tai jopa kuolemaan. Lieu ym. (2000) ovat tehneet KVA:n terveiden lasten rokottamisesta pneumokokkrokotteella Yhdysvalloissa.

Tutkimuksen asetelma oli hyvin samankaltainen kuin Tuckerin ym. (1998) tutkimuksessa. Analyysissa mallinnettiin 3.8 miljoonan lapsen kohortin sairastamat pneumokokkitaudit viiden ensimmäisen ikävuoden aikana. Rokoteannoksia annettiin neljä noin vuoden ikään mennessä. Käytetyn Markov-mallin päätöspuu ja lyhyt kuvaus on esitetty jaksossa 4.3. Mallissa lapset voivat sairastua pneumokokkibakteerin aiheuttamaan aivokalvontulehdukseen, bakteremiaan, keuhkokuumeeseen tai korvatulehdukseen. Aivokalvontulehdus ja bakteremia voivat johtaa kuolemaan tai pysyviin vammoihin. Korvatulehdus voi olla lievä tai vaatia toimenpiteitä. Yhteiskunnallisten kustannuksien kannalta korvatulehdus on merkittävin sairaus, sillä vakavat taudit ovat siihen verrattuna hyvin harvinaisia.

Mallin siirtymätodennäköisyydet ovat peräisin pääosin kliinisestä tutkimuksesta. Lisäksi harvinaisten tautien kohdalla hyödynnettiin valtakunnallisia rekistereitä. Asiantuntijapaneelia käytettiin korvatulehduksen aiheuttajien määrittämisessä. Rokotteen tehon oletettiin laskevan viiteen ikävuoteen mennessä, joten taustalla oleva Markov-malli on ei-homogeeninen.

Kustannuksien estimoinnissa käytettiin hyväksi kliinisen tutkimuksen yhteydessä kerättyä tietoa. Lisäksi hyödynnettiin muita kustannuksista julkaistuja tutkimuksia. Kustannukset ja terveyshyödyt diskontattiin 3 prosentin korolla yhdysvaltalaisien suositusten mukaisesti (Gold ym. 1996b). Mallissa suurin osa säästöistä aiheutui sairauksien hoitokustannusten laskusta, mutta vanhempien tuotannon menetysten väheneminen oli lähes yhtä tärkeää.

Tutkimuksen tuloksena saatiin KVS:ksi 80 000 euroa lisäelinvuotta kohti, kun rokoteannoksen hintana oli valmistajan ilmoittama 58 euroa. Tuloksen perusteella hoitomuotoa ei voi pitää kovin kilpailukykyisenä. Jos rokoteannoksen hinta laskisi 46 euroon annokselta, arvioitiin rokottamisen muuttuvan kustannuksia säästäväksi. Tulokset laskettiin myös terveydenhuollon ja kuluttajan näkökulmasta.

Mallin epävarmuuden selvittämiseen käytettiin yksisuuntaista herkkyysanalyysia oleellisten parametrien suhteen sekä ääriarvoanalyysia. Sairauksien yleisyys todettiin merkittäväksi tekijäksi rokottamisen kustannus-vaikuttavuuden arvioimisessa, ja sen vuoksi paremman aineiston kerääminen olisi tärkeää. Pneumokokkisairauksien diagnosointi on vaikeaa, mikä hankaloittaa luotettavan aineiston kokoamista. Ääriarvoanalyysissa tulokset vaihtelivat rajusti, jonka vuoksi mallia voidaan pitää herkkänä parametrien vaihtelulle.

Edellä tarkastellut Tuckerin ym. ja Lieun ym. tutkimukset ovat hyviä esimerkkejä rokottamisen KVA:sta. Niissä mallintaminen on tehty lääketieteellisestä näkökulmasta huolellisesti, mutta analyysien epävarmuuden esittäminen on hyvin heikkotasoisia. Tutkimukset tarjoavat kuitenkin hyvän lähtökohdan seuraavassa luvussa käsiteltävään Suomeen sovelletun rotavirusrokotteen käyttöönoton KVA:iin. Analyysi on lähtökohdaltaan samankaltainen, mutta poikkeaa olennaisesti mallinnustekniikan ja epävarmuuden esityksen osalta.

5 Rotavirusrokotteen kustannus-vaikuttavuus

Rotaviruksen aiheuttamista ripulitaudeista syntyy merkittäviä kustannuksia yhteiskunnalle. Tuckerin ym. (1998) tutkimuksessa lasten rokottamisesta rotavirusta vastaan todettiin, että etenkin sairaalahoitojen määrän lasku tuottaa säästöjä terveydenhuollolle. Yhteiskunnan kannalta suurimmat säästöt syntyivät kuitenkin vanhempien vähentyneistä töistä poissaoloista. Yhdysvaltojen tutkimustuloksia ei voida kuitenkaan yleistää koskemaan Suomea, koska maiden terveydenhuoltojärjestelmät poikkeavat selvästi toisistaan. Myös vanhempien poissaolojen merkitys saattaa olla Suomessa hyvin erilainen muun muassa vanhempainlomien ja naisten työssäkäynnin yleisyyden vuoksi. Suomessa Takala ym. (1998) ovat tutkineet rotavirusrokotteen taloudellisia vaikutuksia Tampereella tehdyn kliinisen rokotetutkimuksen yhteydessä kerätyllä aineistolla. Tutkimus ei kuitenkaan selvitä rokottamisen kattavia yhteiskunnallisia vaikutuksia analyysin ajanjakson lyhyiden vuoksi. Näin ollen ei rotavirusta vastaan rokottamisen kustannus-vaikuttavuudesta ole Suomessa kuin suuntaa-antavaa tietoa ja paremman tiedon saamiseksi tässä työssä asiaa on tutkittu tarkemmin.

Tässä luvussa käsitellään rotavirusrokotteella rokottamisen kustannus-vaikuttavuus-analyysi (KVA). Analyysissä tutkitaan rotavirusrokotteen Suomen rokotusohjelmaan liittämisen vaikutuksia ja yhteiskunnallista kannattavuutta. Analyysi on luonteeltaan empiiriseen aineistoon pohjautuva esimerkki menetelmien soveltamisesta, mutta samalla se on paras mahdollinen kuvaus rotavirusrokotteen kustannus-vaikuttavuudesta saatavilla olevan aineiston pohjalta. Tutkimus on tehty kokonaisuudessaan tätä työtä varten. Aineisto on saatu käyttöön Kansanterveyslaitokselta ja se on peräisin Tampereen yliopiston tekemästä rotavirusrokotetutkimuksesta. Lisäksi aineistoa on täydennetty valtakunnallisen tartuntatautirekisterin tiedoilla. Aineiston analyysiin sovelletaan epidemiologiassa käytettyjä tilastollisia menetelmiä. Mallintamisen lähtökohtana ovat edellisessä luvussa esitetyt tekniikat. Koska aineisto on parempaa kuin KVA:eissa yleensä, voidaan jaksossa 4.4.3 tarkasteltuja menetelmiä käyttää epävarmuuden esittämiseen. Mallin ja tulosten kuvaamiseen sovelletaan bayesilaista tulkintaa, koska se tarjoaa perinteistä lähestymistapaa joustavamman sekä monipuolisemman esityksen. Siltä osin kyseessä on täysin uusi sovellus rokottamisen KVA:n yhteydessä.

Aluksi tutustutaan lyhyesti rotavirukseen ja muihin ripulitautien aiheuttajiin, jonka jälkeen esitellään Tampereen rotavirusrokotetutkimuksen sekä tartuntatautirekisterin

aineistot. Lopuksi raportoidaan analyysin malli ja tulokset. Esityksen painopiste on mallintamisessa ja tilastollisten menetelmien kuvaamisessa. Aineisto ja Tampereen tutkimus on esitetty tarkemmin muissa julkaisuissa (ks. Joensuu ym. 1997; Joensuu ym. 1998; Takala ym. 1998; Joensuu 1999).

5.1 Rotavirukset ja muut gastroenteriitin aiheuttajat

Rotavirus löydettiin ripuliulosteesta vuonna 1973. Pian tämän jälkeen ilmeni, että se on yleisin ripulitaudin eli gastroenteriitin aiheuttaja lapsilla. Myös muut virukset aiheuttavat ripulitautia, mutta niiden merkitys on vähäisempi sekä niiden aiheuttamat infektiot ovat keskimäärin lievempiä. Raju rotavirustauti aiheuttaa pienillä lapsilla sekä oksentamista että ripulia. Tautiin voi liittyä myös korkea kuume ja se saattaa vaatia sairaalahoitoa. Hoitona käytetään pääasiassa nesteytystä, eikä ripulilääkkeitä yleensä määrätä lapsille. (Vesikari 2000.) Virusten lisäksi ripulitautia aiheuttavat myös bakteerit, kuten salmonella ja kampilobakteeri. Niiden tartunta on yleensä peräisin lihatuotteista ja lähtöisin ulkomailta. Bakteeriripulien osuus sairaalahoitoa vaativista tapauksista on alle 10 prosenttia. (Baer-Mäki 2000.)

5.1.1 Rotaviruksen esiintyvyys

Rotavirus esiintyy epidemioina influenssan tapaan. Suomessa rotaviruskausi on joulukuusta kesäkuuhun. Kausivaihtelun syytä ei tunneta, mutta se muistuttaa muiden virustautien vaihtelua maissa, joissa on selvä kylmän ja lämpimän vuodenaajan ero. Useimmat suomalaiset lapset sairastavat rotavirusinfektion kolmeen ikävuoteen mennessä. Suurin osa infektioista on oireettomia, mutta hoitoa tarvitsee 20–30 prosenttia lapsista. Kerran sairastettu infektio suojaa myöhempiä tartuntoja vastaan, minkä vuoksi sama lapsi ei juuri koskaan sairastu uudestaan vakavaan rotavirustautiin. Lievät ripulitaudit sen sijaan voivat toistua. (Vesikari 2000.)

Vuonna 1996 arvioitiin, että kehitysmaissa kuolee 3–3.2 miljoonaa lasta vuosittain ripuliin. Huolimatta vuosikymmenien työstä kuolemien ehkäisemiseksi, on ripuli edelleen yleisimpiä lasten kuolinsyitä. Rotavirus on yleisin vakavien ripulien aiheuttaja myös kehitysmaissa. (Glass ym. 1996b.) Teollisuusmaissa lasten ripuli ei ole yleinen kuolinsyy, mutta se vaatii toisinaan sairaalahoitoa. Esimerkiksi Yhdysvalloissa rotavi-

ruksen on arvioitu aiheuttavan vuosittain 3.5 miljoonaa ripulitapausta, joista 55 000 vaatii hoitoa sairaalassa (Glass ym. 1996a). Englannissa ja Walesissa rotaviruksen on arvioitu olevan syynä 43 prosentissa sairaalahoitoon johtaneista ripulitapauksista (Ryan ym. 1996).

5.1.2 Rotavirusrokote

Lapsille kehittyvä luonnollinen immuniteetti rotavirusta vastaan ensimmäisien ikävuo- sien kuluessa. Rotavirusrokote on kehitetty suojaamaan lapsia vakavilta infektiolta ennen immuniteetin kehittymistä. Kehitystyö aloitettiin jo 1970-luvulla ja useiden kokeilujen jälkeen tulokseksi saatiin RRV-TV-rokote. Ensimmäisen kerran rokotetta tutkittiin vuonna 1989 Yhdysvalloissa. (Joensuu 1999, 29–46.) Rekisteröinnin kannalta ratkaiseva tutkimus toteutettiin Suomessa Tampereella vuosina 1993–1995. Rokote todettiin tutkimuksessa tehokkaaksi ja turvalliseksi. Vuonna 1999 rokotteen havaittiin kuitenkin aiheuttavan harvinaisena sivuvaikutuksena suolentuppeumia, minkä vuoksi se poistettiin markkinoilta. (Vesikari 2000.) Uusi vastaava rokote on jo valmiina, mutta sen rekisteröintiin vaadittavat kliiniset tutkimukset ovat vielä kesken.

5.2 Rotavirustutkimus Tampereella

Syyskuussa 1993 käynnistyi kliininen rotavirusrokotetutkimus Tampereen alueella. Tutkimuksessa oli mukana yhteensä 2 398 lasta, joista 1 191 sai RRV-TV-rokotetta ja 1 207 plaseborokotetta. Rokotteita annettiin 2, 3 ja 5 kuukauden iässä. (Joensuu ym. 1997.) 95 prosenttia lapsista sai kaikki rokoteannokset suunnitellussa aikataulussa. Lasten seuranta aloitettiin ensimmäisen rokotuksen yhteydessä kahden kuukauden iässä ja se päättyi kesäkuussa 1995, jolloin lapset olivat 0.9–2.1 vuotiaita. (Joensuu 1999, 48–90.) Seurantaa jatkettiin sairaalahoitoa vaativien ripulitautien osalta vielä kesäkuuhun 1997 asti. Osa lapsista oli jatkoseurannassa lähes neljään ikävuoteen saakka, jolloin saatiin tietoa rokotteen suojan kestosta. (Joensuu ym. 1998.)

5.2.1 Kliinisen tutkimuksen tulokset

RRT-TV-rokote todettiin tutkimuksessa turvalliseksi, eikä vakavia sivuvaikutuksia havaittu. Rokote aiheutti kuitenkin lieviä sivuvaikutuksia. Esimerkiksi ensimmäisen annoksen jälkeen kolmasosalla lapsista kuume nousi yli 38 asteeseen. Kliinisen seurantaajakson aikana oli kaksi rotaviruskautta, joiden aikana rokoteryhmässä todettiin 65 ja plaseboryhmässä 191 tehoanalyysiin kuuluvaa rotavirustapausta. Rokotteen teho¹⁷ rotaviruksen aiheuttamaa ripulitautia vastaan oli 66 prosenttia ja mitä tahansa vakavaa ripulitautia vastaan 64 prosenttia. Jatkoseurannan perusteella rokotteen teho pysyy hyvänä ainakin neljän vuoden ajan. (Joensuu 1999, 63–101.) Vaikka rokote on suunniteltu ainoastaan rotaviruksen ehkäisemiseen, on sillä mahdollisesti vaikutuksia myös muiden virusten aiheuttamiin ripulitauteihin. Lisäksi rotaviruksen diagnostiikka saattaa tuoda epävarmuutta tehon arviointiin. (Pang 2000, 105–119.)

5.2.2 Rotaviruksen kustannustiedot

Kliinisen rokotetutkimuksen rinnalla kerättiin kattavasti tietoa lasten ripulitaudin yhteiskunnalle aiheuttamista kustannuksista. Tutkimusasetelma on erinomainen kustannusten keräämisen kannalta. Tutkimusryhmien satunnaistaminen ja tutkijoiden sekä hoidettavien sokkouttaminen varmistaa, että tulokset ovat mahdollisimman harhattomia. Lisäksi tiedot kerättiin välittömästi seurannan aikana eli prospektiivisesti, joten tautitapausten vaikutukset olivat tuoreessa muistissa.

Suoriksi kustannuksiksi luokiteltiin tarvittu sairaalahoito, lääkärikäynnit, käytetyt lääkkeet, matkakustannukset ja ylimääräisen lastenhoidon kustannukset. Lisäksi arvioitiin vanhempien tuotannon menetys eli poissaolo töistä. Markkinahintoja käytettiin aina kun se oli mahdollista. Julkisten palvelujen kohdalla käytettiin organisaatioiden sisäisen laskutuksen hintoja. Kerätyt kustannukset jakautuvat kolmeen ryhmään: rokottamisen, sivuvaikutusten ja ripulitautien kustannuksiin. (Takala ym. 1998.) Tätä tutkimusta varten kustannukset on muunnettu vuoden 1993 markoista euroiksi ja nykyarvoon¹⁸. Takalan ym. (1998) tutkimuksessa on julkaistu kustannustiedot yksityiskohtaisesti jaoteltuna. Seuraavassa on niistä yhteenveto.

¹⁷Teho (efficacy) tarkoittaa tapauksien osuutta, jonka rokote ehkäisee.

¹⁸Vuoden 1993 markat muunnettiin nykyarvoon käyttämällä kerrointa 1.156614, joka on laskettu kuluttajahintaindeksin vuosien 1993–2002 perusteella (Tilastokeskus 2002).

Rokotuskustannuksia kerättiin 961 rokotuskäynnin yhteydessä. Rokote annettiin tavallisesti normaalien neuvolakäyntien yhteydessä, joten ainoastaan rokottamiseen käytetty lisäaika otettiin huomioon. Kuluihin lisättiin tarvittu materiaali, rokotteen jakelu ja ylimääräiset rokotuskäynnit. Keskimääräinen rokotuskustannus oli 5 euroa annosta kohti.

Kustannukset rokottamisen sivuvaikutuksista kerättiin kaikkien raportoitujen tapausten osalta. Rokoteryhmässä ylimääräisiä kuluja aiheutui 390 tapauksessa ja plaseboryhmässä 252 tapauksessa. Merkittävimmät kustannukset aiheutuivat kahdeksasta sairaalahoitoa vaatineesta tapauksesta, jotka jakautuivat ryhmien välille jokseenkin tasaisesti. Lääkärikäyntejä ja lääkitystä oli rokoteryhmässä jonkin verran enemmän, kuten myös matkakustannuksia ja tuotannon menetyksiä. Sivuvaikutusten kulut olivat rokoteryhmässä 17.3 euroa ja plaseboryhmässä 14.5 euroa lasta kohti. Koska sivuvaikutuksiksi luokiteltiin kaikki rokotuksesta viiden päivän sisällä ilmenneet oireet, on niiksi kirjattu paljon myös rokotuksesta riippumattomia oireita. Varsinaisesti rokotteen aiheuttamien oireiden kustannukset tulee arvioida rokote- ja plaseboryhmän kustannuksien erotuksena.

Ripulitaudeista aiheutuvat kulut kerättiin todettujen tapausten yhteydessä. Tapauksia oli yhteensä 1 484, joista 689 oli rokoteryhmässä ja 795 plaseboryhmässä. Ylimääräistä vaivaa vanhemmille aiheutui hieman yli 80 prosentissa tapauksista. Sen lisäksi, että rokotetuilla lapsilla oli vähemmän ripulitautia, olivat taudit myös lievempiä. Rokoteryhmässä 43 prosenttia tapauksista aiheutti kustannuksia, kun plaseboryhmässä osuus oli 53 prosenttia. Keskimääräinen kustannus lasta kohti oli rokoteryhmässä 41.2 euroa ja plaseboryhmässä 78.0 euroa. Merkittävin kustannuserä ripulitautien hoidossa syntyi sairaalahoidosta. Seuraavaksi suurimmat kustannukset tulivat lääkärikäynneistä ja tuotannon menetyksistä. Lääkityksen ja matkakustannuksien merkitys oli pienempi.

5.2.3 Kustannus-seuraamusanalyysi

Takala ym. (1998) julkaisivat kustannus-hyötyanalyysin Tampereen rotavirusrokotteen kliinisen tutkimuksen yhteydessä kerättyistä kustannustiedoista. He ottivat huomioon kuitenkin ainoastaan ripulitaudeista koituvan taloudellisen rasitteen, eivätkä arvioineet terveyshyötyjä rahallisesti. Tuloksien perusteella ei myöskään tehty johtopäätöksiä rokottamisen kannattavuudesta. Näiden syiden vuoksi kustannus-seuraa-

musanalyysi on parempi nimitys tutkimukselle.

Analyysi tehtiin vertaamalla keskimääräisiä kustannuksia lasta kohti rokote- ja plaseboryhmissä. Analyysin tulokset ovat tiivistettynä taulukossa 3. Tulokseksi saatiin, että rokottaminen aiheuttaa säästöä keskimäärin 19.3 euroa lasta kohti, kun rokotteen hintaa ei ole huomioitu. Yksisuuntaisessa herkkyysoanalyysissä tutkittiin tärkeimpien parametriarvojen muutosten vaikutusta, jolloin summa vaihteli 1.9–30 euron välillä lasta kohti.

Taulukko 3: Keskimääräiset kustannukset (euroa) lasta kohti (Takala ym. 1998).

Kustannukset	Rokoteryhmä	Plaseboryhmä
Rokottaminen	14.8	0
Sivuvaikutukset	17.3	14.6
Ripulitauti	41.2	78.0
Yhteensä	73.3	92.6
Erotus		19.3

Kustannus-seuraamusanalyysin tulkintaa vaikeuttaa sen taustalla olevan seuranta-tutkimuksen luonne. Lapsia seurattiin keskimäärin yhden vuoden ajan iässä, jossa rotavirus on yleisimmillään (Takala ym. 1998). Rokotteen vaikutus kestää kuitenkin kauemmin, joten tutkimus ei ota huomioon rokottamisen kaikkia yhteiskunnallisia vaikutuksia. Lisäksi analyysissä oli poikkeuksellisesti käytössä yksilökohtaista aineistoa. Se olisi mahdollistanut otokseen sisältyvän vaihtelun huomioimisen analyysissä. Analyysi tehtiin kuitenkin käyttäen ainoastaan keskiarvosuureita.

5.3 Analyysin tavoitteet

Rotavirusrokotteen on arvioitu maksavan 20 euroa annokselta (Tucker ym. 1998). Takalan ym. (1998) analyysin perusteella rokottamisen voitaisiin olettaa olevan yhteiskunnan kustannuksia säästävää, jos annoksen hinta olisi alle 6 euroa. Tosin tulokseen sisältyvästä epävarmuudesta ei ole kunnollista tietoa. Koska analyysi koski niin lyhyttä ajanjaksoa, on luultavaa, että rokottamisen yhteiskunnalliset hyödyt ovat suuremmat kuin mitä Takala ym. arvioivat. Tässä tutkimuksessa laajennetaan Takalan ym. analyysia kuvaamaan rotavirusrokotteen kokonaisvaltaiset yhteiskunnalliset vaikutukset rokottamisen kustannus-vaikuttavuuden selvittämiseksi. Lisäksi analyysissä

otetaan huomioon aineistoon sisältyvät epävarmuuden lähteet olennaisilta osilta.

Takalan ym. analyysi perustui kliinisen tutkimuksen ryhmien vertailuun. Sama lähestymistapa ei ole mahdollinen, jos analyysia halutaan laajentaa, vaan on siirryttävä rokotteen vaikutuksen mallintamiseen. Lähtökohdaksi soveltuu hypoteettisen syntymäkohortin mallinnus, jota käyttivät analyysissään muun muassa Tucker ym. sekä Lieu ym. (2000). Tucker ym. käyttivät rotavirusrokotteen vaikutuksien mallintamiseen päätöspuumallia, joka on kuitenkin liian yksinkertainen, jotta se soveltuisi ilmiön riittävän tarkkaan kuvaamiseen. Sen sijaan Lieun ym. käyttämä Markov-malli tarjoaa analyysiin tarpeeksi joustavan kehikon. Markov-malli on helpointa estimoida simulomalla, jolloin mallin parametrien epävarmuus voidaan esittää käyttämällä jaksossa 4.4.3 esiteltyjä tilastollisia menetelmiä.

Kuten jaksossa 5.2.1 todettiin, rotaviruksen diagnostiikan tarkkuus vaikuttaa tehon arviointiin ja rotavirusrokotteella on mahdollisesti vaikutuksia myös muiden virusten aiheuttamiin ripulitauteihin. Toisaalta muut virukset saattavat yleistyä rotavirusta vastaan rokotetuilla lapsilla ja ikään kuin korvata rotaviruksen. Näin ollen rotavirusrokotteen kokonaisvaikutuksen selvittämiseksi mallinnetaan sen vaikutus kaikkiin ripulitauteihin. Analyysin laajuuden rajaamiseksi mallinnetaan ainoastaan vältettyjen ripulitapausten lukumäärää. Tapausten vakavuutta tai vaikutusta elämänlaatuun ei tutkita. Analyysin tulokseksi saadaan tällöin kustannus-vaikuttavuusuhde, joka kertoo yhden ripulitapausten välttämisen kustannukset.

Tutkimusaineistoa ei ole kaikilta osin riittävästi saatavilla analyysia varten. Etenkään ripulitautien ilmaantuvuudesta ei ole tarkkaa tietoa Suomessa eikä muuallakaan. Ongelmaa pyritään lieventämään mallintamalla ripulitautien ilmaantuvuutta Kansanterveyslaitoksen ylläpitämän tartuntatautirekisterin tietojen avulla. Lisäksi rotavirusrokotteen analysoinnin mielekkyyttä vähentää se, että rokote on vedetty pois markkinoilta. Kehitteillä on kuitenkin uusi rokote, joka saattaa olla ominaisuuksiltaan hyvinkin samanlainen kuin tässä tutkittu RRV-TV-rokote.

5.4 Aineiston kuvaaminen

Jotta rotavirusrokotteen vaikutusta voidaan mallintaa, tarvitaan aineistoa ripulitautien yleisyydestä ja seurauksista sekä rokottamisen kustannuksista. Epidemiologiassa

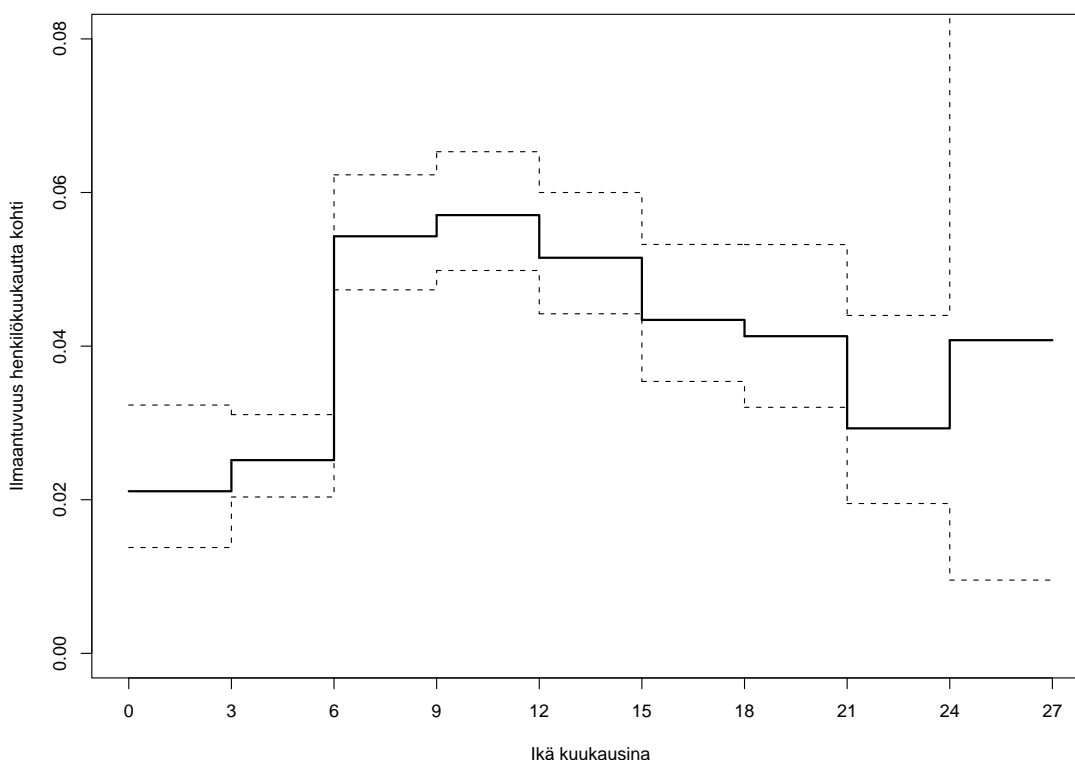
tautien yleisyyttä kuvataan ilmaantuvuudella eli insidenssillä, joka kertoo sairastumisen todennäköisyyden valitun ajanjakson aikana. Luotettavinta tietoa ripulitautien ilmaantuvuudesta Suomessa on kerätty Tampereen rotavirusrokotetutkimuksessa. Prospektiivisen seurannan vuoksi tapaukset todettiin välittömästi. Plaseborokotetta saaneiden lasten ripulitautien sairastavuus on paras arvio ripulitautien yleisyydestä koko Suomessa. Tutkimuksessa saatiin kuitenkin tietoa ilmaantuvuudesta vain 2–30 kuukauden iässä. Koska rokote vaikuttaa pidempään, käytettiin tartuntatauti-rekisterin tietoja ilmaantuvuuden arvioimiseen muilla ajanjaksoilla.

Ripulitautien, sivuvaikutusten ja rokottamisen kustannuksista parasta ja käytännössä ainoaa aineistoa on niin ikään kerätty Tampereen tutkimuksessa. Takalan ym. (1998) analyysin esittelyn yhteydessä käytiin läpi tautitapausten keskimääräiset kustannukset. Tässä analyysissä kuitenkin aineiston informaatiota hyödynnetään perusteellisemmin, minkä vuoksi kustannusaineistot kuvataan tarkemmin. Seuraavissa jaksoissa esitettävä aineiston analyysi sekä mallin muodostaminen, parametrien estimointi ja simulointi on tehty tätä työtä varten.

5.4.1 Ripulitautien ilmaantuvuus

Tampereen tutkimuksen seuranta kesti yhteensä 1 484 henkilövuotta plaseboryhmässä ja sen aikana todettiin 795 ripulitautitapausta. Seuranta painottui 3–20 kuukauden ikään, jolloin havaittiin suurin osa tapauksista (Joensuu 1999, 84–85). Seurantajakson alussa ja lopussa oli tapauksia sekä lapsia seurannassa vähemmän. Tällöin ilmaantuvuuden estimointiin liittyy enemmän epävarmuutta.

Kuvassa 5 esitetään ripulitautien estimoitu ilmaantuvuus henkilökuukautta kohti. Estimointi on tehty kolmen kuukauden jaksoissa, koska lyhyempien aikavälien käyttö olisi vaatinut enemmän aineistoa. Toistuvien tapausten ei-parametrisella hasardiestimoinnilla laskettu 95 prosentin luottamusväli on merkitty katkoviivalla (Stukel ym. 1994). Kuvasta nähdään, että ilmaantuvuus on suurinta 6–15 kuukauden iässä, jolloin noin 5 prosenttia lapsista sairastaa ripulitaudin kuukausittain. Ilmaantuvuuden estimaattia voidaan pitää suhteellisen luotettavana 3–24 kuukauden välillä. Alle 3 kuukauden estimaatti on huono, koska aineistoa ei käytännössä ole alle 2 kuukauden ikäisiltä. Ajanjakso 24–27 kuukautta on taas epäluotettava, koska seurannassa olleiden lasten osuus on liian pieni.

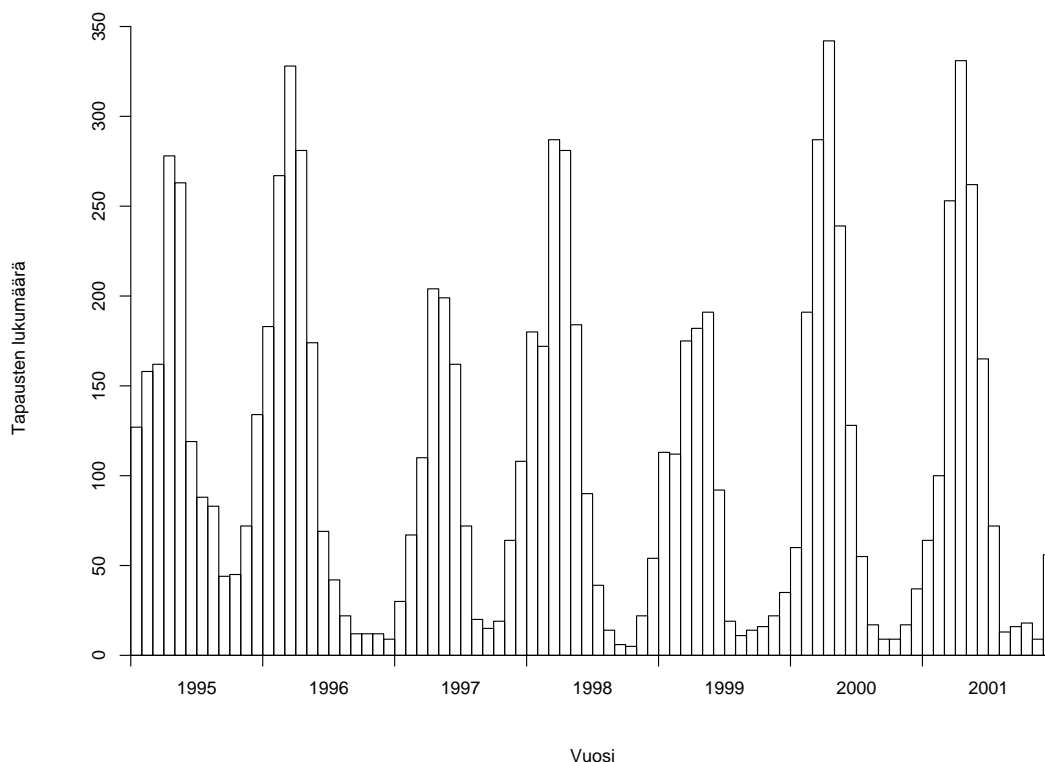


Kuva 5: Ripulitautien ilmaantuvuus Tampereen tutkimuksessa. 95 prosentin luottamusväli on merkitty katkoviivalla.

5.4.2 Tartuntatautirekisterin tiedot

Tartuntatautirekisteri on Kansanterveyslaitoksen ylläpitämä valtakunnallinen seurantajärjestelmä. Se on toiminut täysipainoisesti vuodesta 1995 alkaen ja siihen kerätään ilmoitukset tärkeimmistä tartuntataudeista. Rekisteriin raportoidaan myös todetut rotavirusripulitapaukset, jonka vuoksi sitä voi hyödyntää ilmaantuvuuden arvioinnissa. Koska tartuntatautirekisterissä on vain murto-osa rotavirustartunnoista, ei sen käyttö ole ongelmaton. Ilman kattavaa seurantaan vain harvoista rotavirus-tapauksista otetaan näytteet. Tätä analyysia varten on saatu tartuntatautirekisterin tiedot lasten rotavirustapausten osalta vuosilta 1995–2001. Vastaavat tiedot on julkaistu Kansanterveyslaitoksen julkaisusarjassa (2000; 2001) ajanjaksolta 1995–2000 ilman ikäjaottelua.

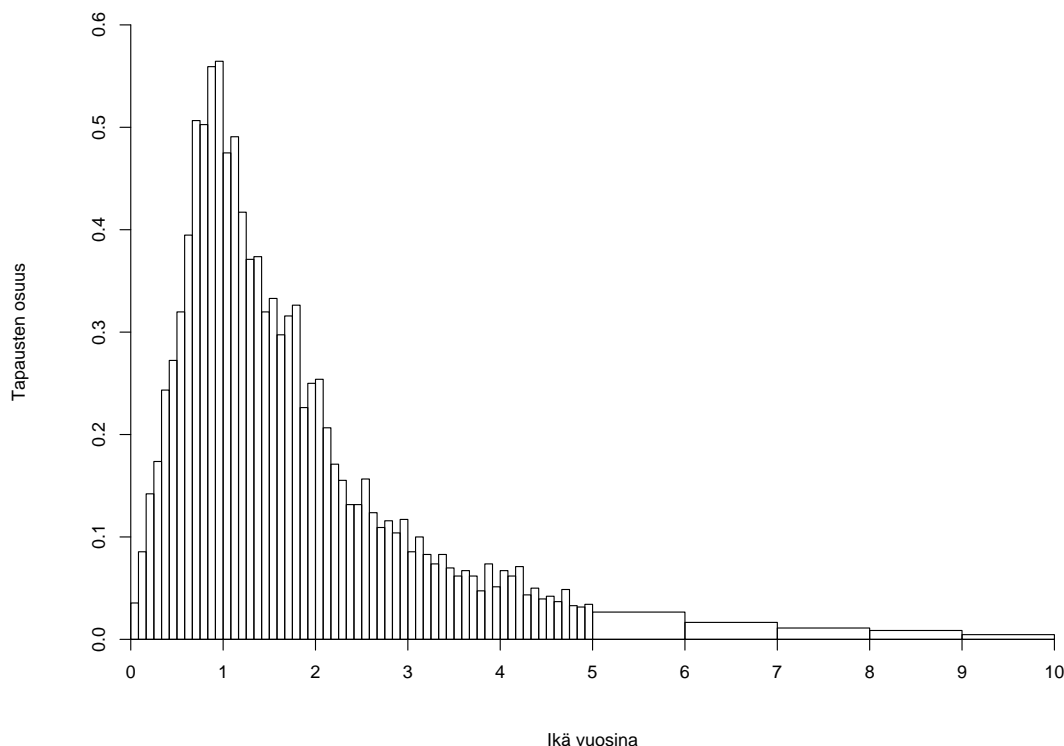
Kuvassa 6 esitetään tartuntatautirekisteriin raportoidut alle 10-vuotiaiden rotavi-



Kuva 6: Tartuntatautirekisteriin raportoitujen alle 10-vuotiaiden rotavirusinfektioiden kuukausittainen vaihtelu.

rusinfektiot. Siitä näkyy hyvin rotavirusripulien kausivaihtelu. Epidemian huippu ajoittuu maalis–toukokuulle, kun taas loppuvuodesta esiintyy huomattavasti vähemmän tapauksia. Kausivaihtelun lisäksi myös vuosien välinen vaihtelu on voimakasta. Vuosina 1997 ja 1999 rotavirustapausten määrä oli selkeästi alhaisempi kuin muina vuosina. Vuosittaiseen vaihteluun saattaa tosin vaikuttaa myös muuttuneet diagnostimenetelmät ja näytteenottokriteerit. Lisäksi Suomessa tehdyillä rotavirusrokotetutkimuksilla voi olla jonkin verran vaikutusta.

Tartuntatautirekisteristä saadussa aineistossa on kuukausikohtaiset ikätiedot vain alle 5-vuotiaista lapsista. Vanhemmista lapsista tiedot on vain vuoden tarkkuudella, minkä vuoksi kuvan 7 histogrammassa rotavirusinfektioiden ikäjakauman jaottelun tarkkuus muuttuu. Rekisterin tapausten ikäjakauman profiili on jokseenkin samanlainen kuin Tampereen tutkimuksen perusteella estimoitu ilmaantuvuus. Näyttää myös siltä, että kolmen kuukauden jaksot huomioivat ikävaihtelun riittäväällä tarkkuudella. Kuvan perusteella voidaan todeta myös, että rotavirusripuleiden osuus on alhainen



Kuva 7: Tartuntatautirekisteriin raportoitujen alle 10-vuotiaiden rotavirusinfektioiden ikäjakauma vuosina 1995–2001.

ensimmäisinä kuukausina ja viiden ikävuoden jälkeen. Ikäjakaumaa todennäköisesti vääristää hieman näytteenoton yleisyyden lasku iän myötä, mutta ilmiön suuruutta on vaikea arvioida.

5.4.3 Kustannusten jakaumat

Seuraavassa tarkastellaan Tampereen tutkimuksessa kerätyn aineiston tunnuslukuja ja jakaumia rokottamisen kustannus-vaikuttavuuden mallintamista ajatellen. Kustannusjakaumat pyritään kuvaamaan tiiviisti ja havainnollisesti. Jakaumien vinouden vuoksi joudutaan välillä käyttämään histogrammoissa logaritmista asteikkoa tai turvautumaan pelkkään taulukkoesitykseen.

Taulukon 4 perusteella rokotuskustannusten keskiarvot eivät poikkea tutkimusryh-

Taulukko 4: Rokotuskustannukset (euroa) annosta kohti.

	Rokoteryhmä	Plaseboryhmä
N	470	491
Keskiarvo	5.1	5.0
Mediaani	3.5	3.5
Keskihajonta	4.5	4.0

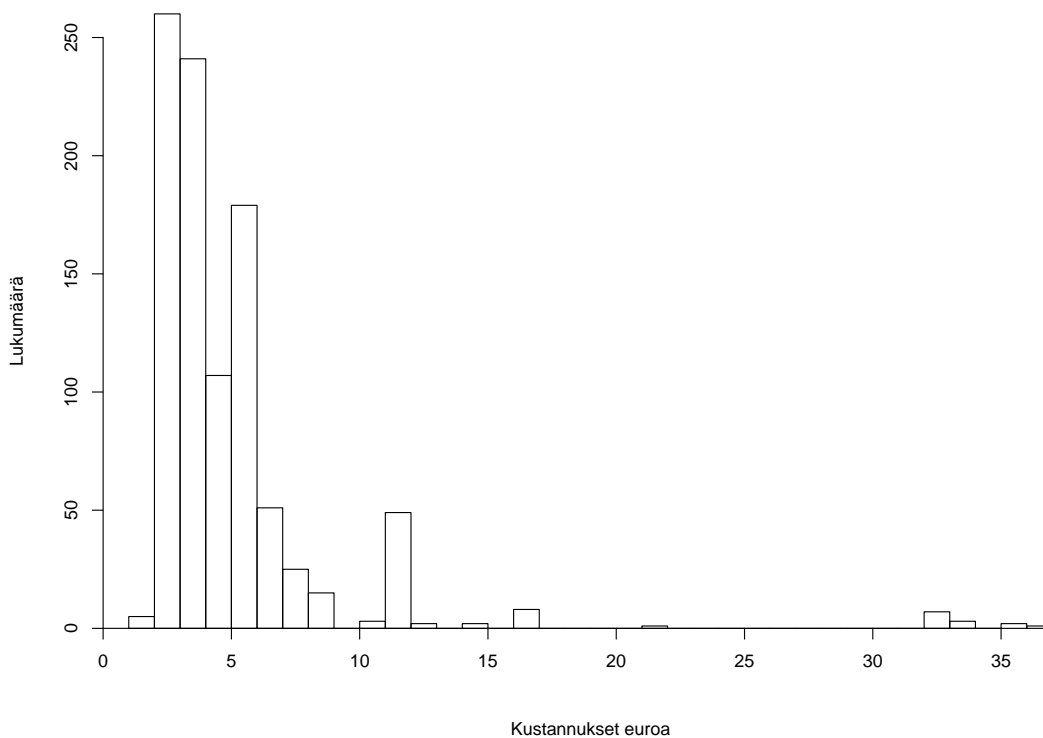
mien välillä. Tällöin molemmista ryhmistä kerättyjä tietoja voidaan käyttää rokottamisen kustannuksien mallintamiseen, kuten on tehty myös Takalan ym. (1998) analyysissä. Kuvassa 8 esitetään kustannusaineiston jakauma, josta näkyy jakauman vinous. Rokoteannoksen antaminen yhteiskunnalle maksaa aineiston perusteella keskimäärin 5 euroa, mutta toisinaan kustannukset voivat nousta yli 16 euroon. Kustannukset ovat korkeammat, jos rokotusta ei ole tehty normaalin neuvolakäynnin yhteydessä.

Taulukko 5: Sivuvaikutusten kustannukset (euroa) rokotusta kohti.

	Rokoteryhmä	Plaseboryhmä
N	3 481	3 532
Keskiarvo	5.9	5.0
85. prosenttipiste	0	0
95. prosenttipiste	0.6	0.2
Maksimi	4 391	4 987

Sivuvaikutuksien kustannuksista on tietoa 7 013 rokotuksen tapauksessa. Taulukossa 5 on kustannusaineiston tunnuslukuja rokoteryhmittäin. Rokottaminen aiheutti merkittäviä sivuvaikutuksia molemmissa ryhmissä harvoin, minkä vuoksi kustannusjakauma on niin vino, että histogrammana sitä ei ole havainnollista esittää. Kummasakaan ryhmässä yli 85 prosentissa tapauksista sivuvaikutuksia ei havaittu. Toisaalta kun niitä esiintyy, ne saattavat aiheuttaa suuria kustannuksia. Molemmissa ryhmissä suurimmat kustannukset tapausta kohti olivat yli 4 000 euroa. Rokotteen aiheuttamat sivuvaikutukset saadaan ryhmien keskiarvojen erotuksena, joka on 0.9 euroa.

Ripulitautien aiheuttamat kustannukset ovat tärkein tekijä rotavirusrokotteen vaikutusten arvioinnissa. Tämän vuoksi on tärkeää, että tautien kustannusaineisto on riittävän suuri. Ongelma korostuu etenkin rokoteryhmässä, koska rotaviruksen aiheuttamien ripulitapausten määrä laskee rokotteen muodostaman suojan vuoksi. Tam-



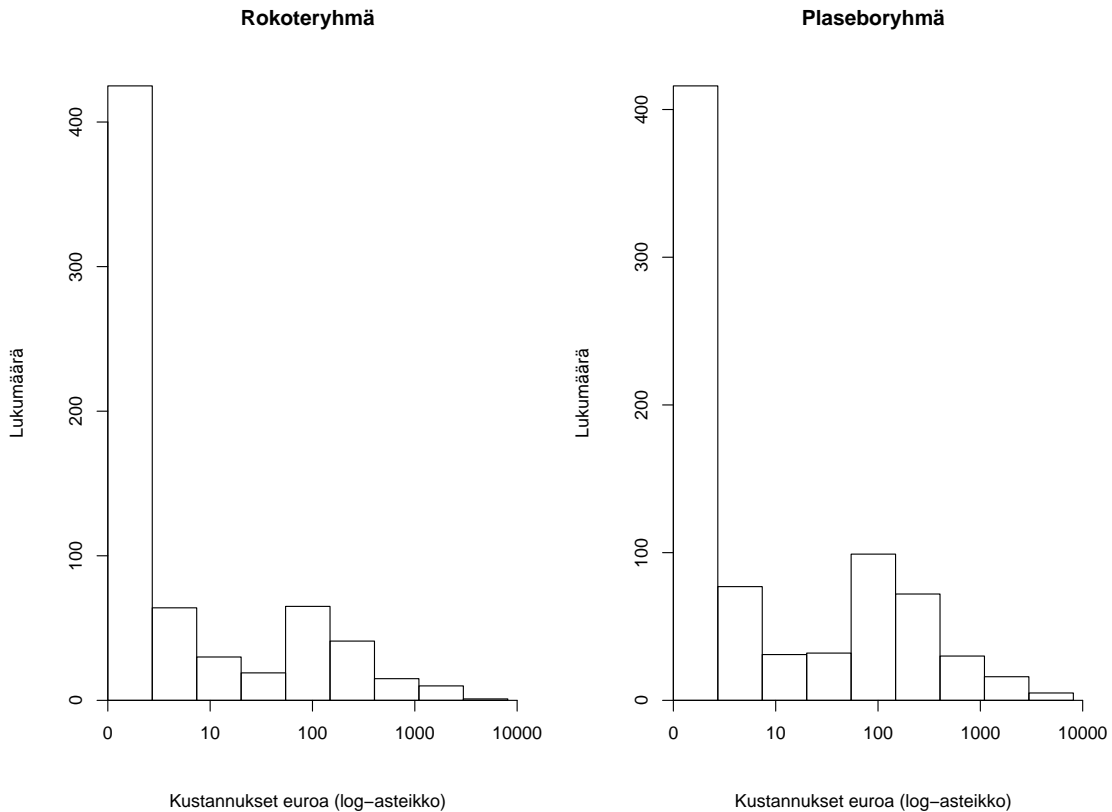
Kuva 8: Rokotuskustannusten jakauma.

pereen kustannusaineistossa on rotavirustapauksia rokoteriymässä 59 ja plaseboryhmässä 188, joten se on tarpeeksi suuri rokotteen vaikutuksen mallintamiseen.

Taulukko 6: Ripulitautien kustannukset (euroa) tapausta kohti.

	Rokoteriymä	Plaseboryhmä
N	670	778
Keskiarvo	72.4	120.0
Mediaani	0	0.6
Keskihajonta	289.0	406.5

Taulukossa 6 on kuvattu ripulitautien kustannusaineistoa. Puuttuvien havaintojen vuoksi kustannustietoja on vain 1 448 tapauksesta. Tautitapauksien kustannukset ovat rokoteriymässä alhaisemmat kuin plaseboryhmässä. Myös ripulitautien kustannukset ovat vinosti jakautuneet ja hajonta on suurta, mikä näkyy kuvasta 9, jossa esitetään kustannusten histogrammat. Logaritminen akseli normalisoi jakauman



Kuva 9: Ripulitautien kustannusjakaumat.

muodon kohtuullisesti, jos nollassa olevaa atomia ei oteta huomioon.

5.5 Malli

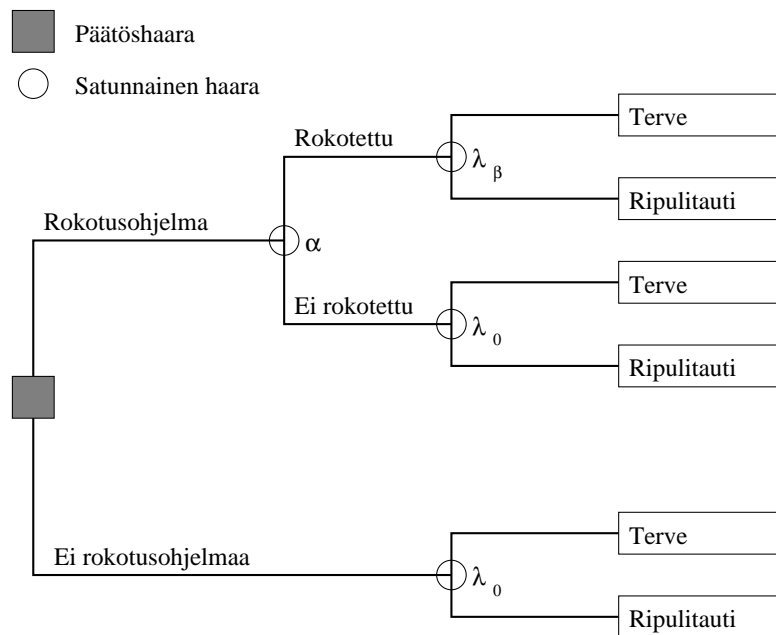
Mallintamisen tavoitteena on kuvata tutkittava ilmiö riittävällä tarkkuudella. Taloudellisten ja epidemiologisten ilmiöiden täydellinen kuvaaminen on yleensä mahdotonta, minkä vuoksi mallintaminen sisältää aina todellisuutta yksinkertaistavia piirteitä. Mallin sisältämät yksinkertaistukset eivät kuitenkaan saa olla liian suuria, jotta se pysyy käyttökelpoisena tutkimusongelman tarkastelun kannalta. Käytännössä mallin tarkkuuden ja hyödyllisyyden määrittelee pitkälti käytössä oleva aineisto.

Rotavirusrokote on suunniteltu pienten lasten ripulitautien ehkäisemiseksi. Rokotamisen vaikutuksien mallintaminen on mielekästä vain ajanjaksolla, jolla rokote on tehokas. Tampereen tutkimuksessa rokotteen tehon todettiin kestävän lähes neljävu-

tiaaksi asti. Lisäksi tartuntatautirekisterin tietojen pohjalta tiedetään, että valtaosa tapauksista aiheutuu alle viisivuotiaille (ks. kuva 7). Näin ollen ripulitautien mallinnus 0–5 vuoden iässä vaikuttaa riittävältä. Myös Tucker ym. (1998) tarkastelivat samaa aikaväliä.

Markov-mallin todettiin soveltuvan analyysiin. Siinä kuvataan peräkkäisillä periodeilla mallinnettava ajanjakso. Periodien pituus voidaan valita vapaasti, mutta liian lyhyiden jaksojen käyttö lisää ainoastaan laskennallista raskautta eikä lisää tulosten tarkkuutta. Käytännössä valinta tehdään ilmiön luonteen sekä aineiston tarkkuuden perusteella. Ripulitautien toistumisen ja ilmaantuvuuden muutosten kuvaamiseen riittää yhden kuukauden pituiset periodit. Tällöin pystytään kuvaamaan myös jokainen rokotuskerta erikseen. Rokotetta oletetaan annettavan kolme annosta 2, 3, ja 5 kuukauden iässä, kuten Tampereen tutkimuksessa tehtiin.

5.5.1 Mallin rakenne



Kuva 10: Mallin kuukausisykli esitettynä päätöspuuna.

Analyysia varten muodostetun Markov-mallin rakenne on havainnollistettu päätöspuuna kuvassa 10, jossa on esitetty mallin yhden kuukauden periodi. Ensimmäinen haara vasemmalla kuvaa rokotusstrategian valintaa. Verrattavat vaihtoehdot ovat valitseva tilanne, jossa rokote ei ole käytössä, ja tilanne, jossa rotavirusrokote on muka-

na yleisessä rokotusohjelmassa. Koska rokotusohjelman kattavuus ei ole täydellinen, kuvaa toinen haara mahdollisuutta, että lasta ei rokoteta lainkaan. Vähintään yhden rokoteannoksen saamisen todennäköisyyttä kuvaa parametri α . Viimeinen haara kuvaa riskiä sairastua ripulitautiin. Rokotetun lapsen todennäköisyys sairastua on λ_β ja vastaavasti rokottamattoman lapsen todennäköisyys on λ_0 . Sairastumisen riski on ajan funktio, koska ilmaantuvuus on estimoitu kolmen kuukauden jaksoissa.

Kuvan 10 päätöspuun oikean reunan laatikot kuvaavat seurauksia. Jos lapsi pysyy terveenä, ei kustannuksia synny. Sairastuneen lapsen aiheuttamia kustannuksia kuvaa rokotetulle lapselle parametri μ_β ja rokottamattomalle μ_0 . Tämä lähestymistapa poikkeaa tavallisesta rokotteen vaikutuksen mallinnuksesta. Esimerkiksi Tucker ym. (1998) erittelevät eri vakavuuden sairaudet omiksi haaroikseen. Erittely on tarpeen, jos ollaan kiinnostuneita jokaisen haaran tuloksista erikseen. Nyt kuitenkin halutaan tietää vain vältettyjen ripulitapausten lukumäärä. Kustannusaineisto sisältää eri vakavuusasteisia infektioita, joten parametrien μ_β ja μ_0 estimoiminen aineistosta poistaa tarpeen jaotella sairauksien vakavuuksia. Suomessa lapset kuolevat ripulitautiin niin harvoin, että tätä vaihtoehtoa ei mallinnettu.

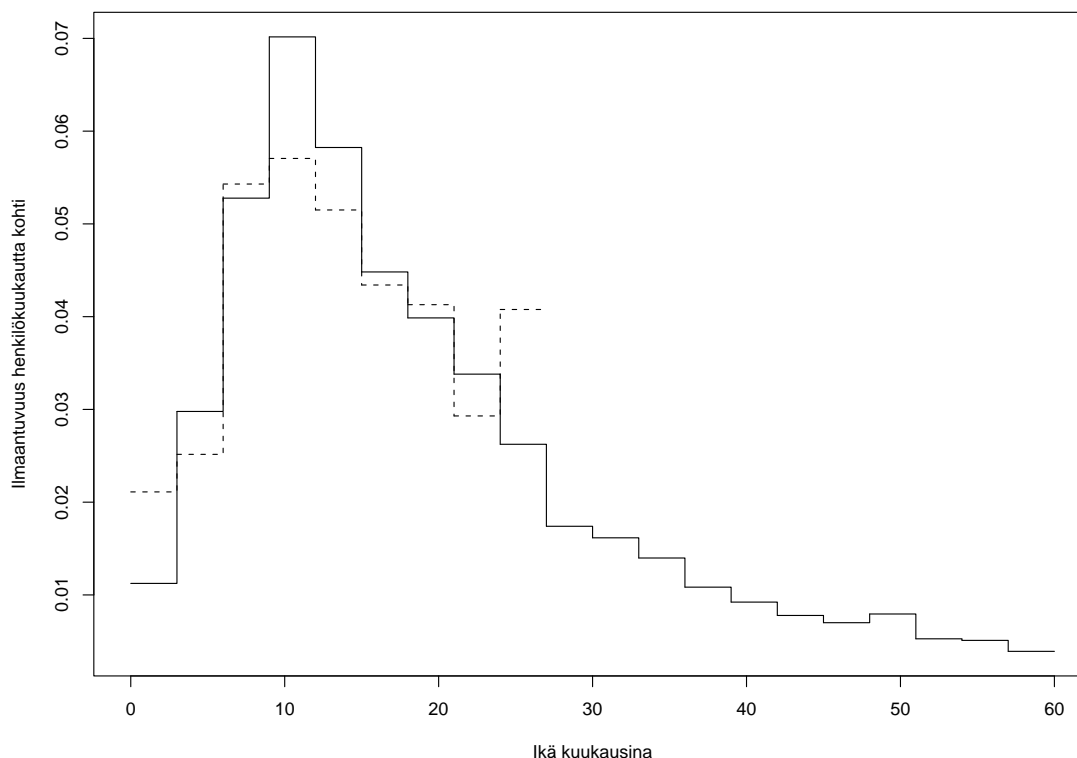
Päätöspuussa ei ole havainnollistettu rokottamista eikä sen sivuvaikutuksia, koska ne liittyvät vain 2, 3 ja 5 kuukauden ikään. Rokottamisen kustannusta kuvataan parametrilla μ_v . Sivuvaikutusten todelliset kustannukset saadaan Tampereen tutkimuksen rokote- ja plaseboryhmien kustannusten erotuksena. Sivuvaikutuksia rokotetuilla kuvaa parametri $\mu_{s\beta}$ ja muilla μ_{s0} .

5.5.2 Parametrien estimointi

Tärkeimmät ja samalla ongelmallisimmat mallin parametrit ovat todennäköisyydet sairastua ripulitautiin λ_β ja λ_0 . Tampereen seuranta-aineiston avulla saadaan hyvät arviot ilmaantuvuudesta 2–24 kuukauden ikäisille lapsille. Tartuntatautirekisterin rotavirustietoja on mahdollista käyttää ilmaantuvuuden estimoinnin apuna, jos oletetaan niiden muodostavan vakio-osuuden eri ikäisten lasten ripulitaudeista.

Kuvassa 11 on laskettu tartuntatautirekisterin perusteella rotaviruksen keskimääräinen ilmaantuvuus¹⁹ ja kerrottu se luvulla, joka kuvaa tartuntatautirekisteriin ilmoi-

¹⁹Ilmaantuvuus on laskettu jakamalla vuosien 1995–2001 rotavirustapausten kuukausittaiset lukumäärät kyseisen ikäluokan koolla. Tämän jälkeen on laskettu vuosien ilmaantuvuuksien keskiarvot.



Kuva 11: Kertoimella korjattu tartuntatautirekisteristä kolmen kuukauden jaksoissa estimoitu ilmaantuvuus. Tampereen aineiston perusteella laskettu ilmaantuvuus on merkitty katkoviivalla.

tettujen rotavirustapausten osuutta kaikista ripulitautitapauksista. Kerrointa varten on laskettu Tampereen aineiston ja tartuntatautirekisterin perusteella laskettujen ilmaantuvuuksien suhteet aikavälille 0–30 kuukautta. Tämän jälkeen on laskettu suhteiden painotettu keskiarvo. Painona on käytetty Tampereen tutkimuksen ilmaantuvuuden varianssia, jotta luotettavimmat ilmaantuvuusestimaatit korostuisivat. Kertoimeksi saatiin noin 70. Tämä perusteella rekisterin rotavirustapaukset edustavat noin puoltatoista prosenttia kaikista ripulitautitapauksista. Tartuntatautirekisteristä laskettua korjattua ilmaantuvuutta käytetään ripulitautiin sairastumisen todennäköisyytenä aikavälille 0–2 ja 24–60 kuukautta.

Jos lapsia rokotetaan rotavirusrokotteella, ripulitautien ilmaantuvuus laskee. Rokotteen teho ripulitauteja vastaan on estimoitu Tampereen tutkimuksen seuranta-aineistosta yleistetyllä Coxin verrannollisten hasardien mallilla. Malli ottaa huomioon yksilölliset seuranta-ajat sekä toistuvien tapahtumien riippuvuudet (Statistical Sciences

1995). Tehon estimaatiksi saatiin 12.7 prosenttia (95 prosentin luottamusväli 0.029, 0.215). Rokotteen tehon oletetaan olevan vasta-ainemittausten perusteella ensimmäisen ja kolmannen annoksen välillä 75 prosenttia täydestä (Joensuu ym. 1997). Vaikutuksen mallinnetaan kestävän 45 kuukauden ikään, koska seurannassa ei saatu tietoa pidemmästä kestosta. Tässä iässä pidennetyssä seurannassa oli enää alle 25 prosenttia lapsista. Rokotettujen lasten todennäköisyys sairastua ripulitautiin saadaan korjaamalla kyseisten kuukausien ilmaantuvuutta rokotteen teholla

$$\lambda_{\beta}(t) = \begin{cases} \lambda_0(t), & t = 1, 2, 46, \dots, 60 \\ (1 - 0.095)\lambda_0(t), & t = 3, 4, 5 \\ (1 - 0.127)\lambda_0(t), & t = 6, \dots, 45. \end{cases}$$

Kustannusparametrit μ_v , μ_{β} ja μ_0 on estimoitu Tampereen tutkimuksen aineistosta. Tämän perusteella parametreille on asetettu jakaumat olettaen normaalisuutta. Parametreille asetettujen jakaumien normaalisuus on perusteltavissa keskeisen raja-arvolauseen nojalla. Kun riippumattomien satunnaismuuttujien lukumäärä n kasvaa, on niiden keskiarvo asymptoottisesti normaalijakautunut $\bar{X} \xrightarrow{d} N(E(X), var(X)/n)$ (Rao 1965, 88–109). Jakaumat on esitetty taulukossa 7.

Taulukko 7: Kustannusparametrien keskiarvojen jakaumat.

Kustannus	Jakauma
Rokottaminen	$\mu_v \sim N(5, 0.02)$
Rokotetun ripulitauti	$\mu_{\beta} \sim N(72, 125)$
Rokottamattoman ripulitauti	$\mu_0 \sim N(120, 212)$

Sivuvaikutusten keskimääräisille kustannuksille $\mu_{s\beta}$ ja μ_{s0} ei keskeinen raja-arvolause sovellu, koska kustannusten otosjakauma on liian vino. Vaikka havaintojen lukumäärä on suuri, sisältää kustannusten keskiarvon normaalijakauma negatiivisia arvoja liian suurella todennäköisyydellä.²⁰ Näille parametreille asetut jakaumat on ratkaistu poimimalla sivuvaikutusten kustannusjakaumasta takaisinpalauttaen niiden koon verran havaintoja, jolle on laskettu keskiarvot. Toistamalla tätä saadaan estimoitua sivuvaikutusten keskiarvolle molemmissa ryhmissä ei-parametrinen jakauma. Kyse on tavallaan bootstrap-menetelmän sovelluksesta (ks. jakso 4.4.3).

²⁰Tilanne vastaa binomijakauman $BIN(p, n)$ normaaliapproksimaatiota, kun p on liian pieni suhteessa parametriin n .

Rokotuskattavuuden estimaatti α on peräisin Joensuun ym. (2002) rokotuskattavuustutkimuksesta. Rotavirusrokotteen kattavuuden otetaan olevan sama kuin DTP-rokotteella, joka annetaan 3, 4 ja 6 kuukauden iässä. Myös Tucker ym. (1998) käyttivät kattavuuden arviossaan Yhdysvaltojen DTP-rokotuksia. Joensuun ym. tutkimuksen mukaan Suomessa 98.8 prosenttia lapsista saa vähintään yhden annoksen DTP-rokotetta. Jos lapsi saa yhden annoksen, on todennäköistä, että hän saa loputkin annokset. Tutkimuksessa rokotetuista lapsista ainoastaan 0.7 prosenttia jää ilman kolmatta annosta, jonka vuoksi vaihtoehtoa ei mallinnettu. Tutkimus perustuu 987 lapsen otokseen, joten parametrin jakaumaksi asetetaan beta-jakauma $\alpha \sim \text{Beta}(976, 13)$, jonka odotusarvo on 0.988 (Gelman ym. 1995).

5.5.3 Simulointi

Mallin tulokset laskettiin käyttämällä toisen asteen stokastista simulointia. Sillä tarkoitetaan Monte Carlo -simulaation ja probabilistisen herkkyysanalyysin yhdistelmää. Monte Carlo -simulaatiossa jokaisen lapsen sairastamat taudit määräytyvät satunnaisesti ja probabilistisessa herkkyysanalyysissä toistetaan Monte Carlo -simulaatiota satunnaisilla mallin parametreilla, jolloin saadaan mallille useita realisaatioita. Simuloitavaksi populaatioksi valittiin 55 200 lapsen syntymäkohortti, joka on Suomessa vuoden aikana syntyvien lasten keskiarvo vuosien 2000–2010 ennusteesta (Tilastokeskus 2001). Simulaatio-ohjelma on tehty R-ohjelmistolla (Ihaka–Gentleman 1996). Ohjelmakoodi on liitteessä C.

Monte Carlo -simulaatiota voidaan havainnollistaa tarkastelemalla kuvassa 10 esitettyä mallin päätöspuuta haaran ”rokote rokotusohjelmassa” osalta. Simulaation alussa arvotaan satunnaisluku p_1 tasajakaumasta väliltä $[0, 1]$, joka ratkaisee, saako lapsi rokotetta. Oletetaan, että $p_1 < \alpha$, jolloin lapsi saa rokotetta ja päätyy haaraan ”rokotettu”. Tämän jälkeen arvotaan toinen satunnaisluku p_2 ja jos $p_2 < \lambda_\beta$, lapsi sairastuu ripulitautiin. Seuraavilla periodeilla lapsi pysyy haarassa ”rokotettu” ja liikkuu tilojen ”terve” sekä ”ripulitauti” välillä. Monte Carlo -simulaatiosta seuraa mallin ensimmäisen asteen satunnaisuus.

Stokastisuuden toinen aste tulee mallin parametrien satunnaisuudesta. Edellä kuvattiin, miten mallin parametrille on määritetty jakaumat, jotka heijastavat otannasta lähtöisin olevaa epävarmuutta. Kun poimitaan parametreille satunnaiset arvot niiden jakaumista ja tehdään Monte Carlo -simulaatio, saadaan tulokseksi yksi kustannus-

ten ja vaikuttavuuden realisaatio. Toistamalla parametrien poimintaa ja Monte Carlo -simulaatiota saadaan aikaiseksi KVS:n jakauma.

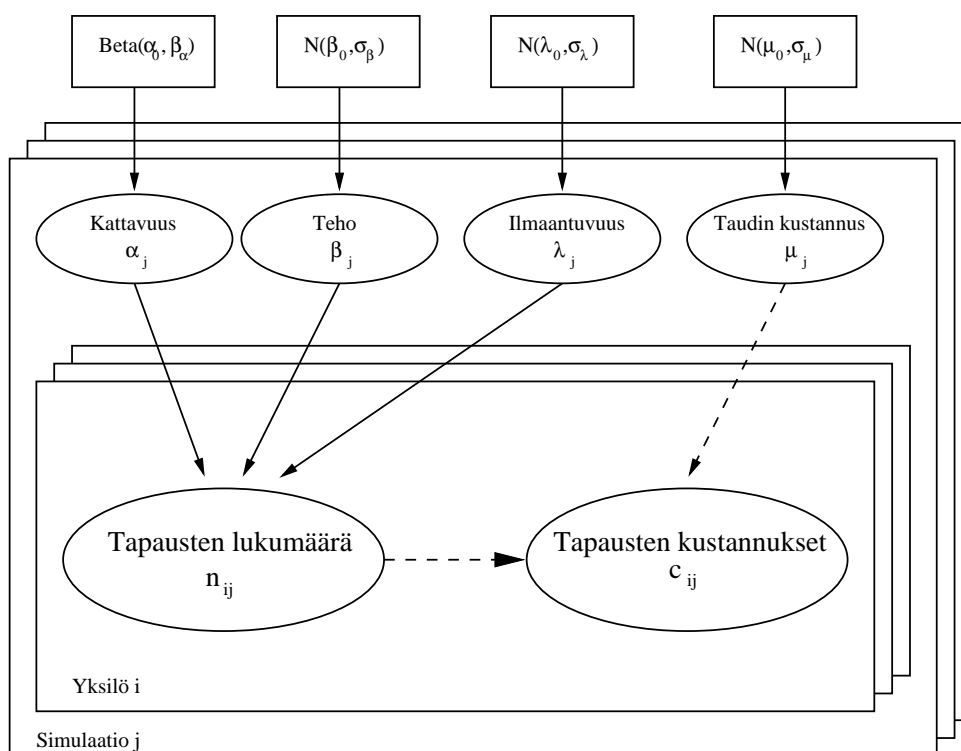
Monte Carlo -simulaatio on 60 kuukauden mittaisen periodin pituinen. Sen tuloksena saadaan, kuinka monta kertaa lapset ovat olleet tilassa ”ripulitauti”. Estimoitujen ripulitautien kustannukset saadaan kertomalla tapausten määrä keskimääräisellä kustannuksella. Kuukausina 2, 3 ja 5 lasketaan rokotuskustannukset, jotka saadaan vastaavasti kertomalla rokotteen saaneiden määrä keskimääräisellä rokotuskustannuksella. Lapsille aiheutuneiden sivuvaikutuksien kustannukset lasketaan rokotuskuukausina käyttämällä keskimääräistä kustannusta. Kustannusten keskiarvo poimitaan jokaista Monte Carlo -simulaatiota varten jakaumasta kuten muillekin parametreille.

Vertailtavat tilanteet ”rokote rokotusohjelmassa” ja ”nykyinen rokotusohjelma” simuloidaan rinnakkain. Molemmille ryhmille lasketaan kokonaiskustannuksien ja sairastettujen ripulitautien lukumäärän nykyarvo. Sekä kustannukset että tautien lukumäärä diskontataan analyysissä 3 prosentin vuosikorolla. Simulaatiokierroksen päätteeksi lasketaan kokonaiskustannuksien erotus $\Delta\hat{C}$ ja tautitapausten lukumäärän erotus $\Delta\hat{E}$. Tuloksena saadaan yksi kustannus-vaikuttavuussuhteen (KVS) realisaatio $\Delta\hat{C}/\Delta\hat{E}$. Kun simulaatiota on toistettu tarpeeksi monta kertaa, saadaan aikaiseksi $\Delta\hat{C}$:n ja $\Delta\hat{E}$:n realisaatioiden muodostama kustannus-vaikuttavuustaso, jonka pohjalta voidaan määrittää KVS:lle jakauma. Simulaatiota toistettiin 10 000 kertaa, jotta jakauma olisi riittävän tarkasti estimoitu.

5.5.4 Hierarkkinen esitys

Mallin rakennetta on edellä kuvattu intuitiivisesti perinteisessä kontekstissa. Sille saadaan kuitenkin täsmällisempi ja hienostuneempi esitys tulkitsemalla se hierarkkisenä mallina. Mallia kutsutaan hierarkkiseksi, jos sen parametrien välillä on rakenteellisia riippuvuuksia (Gelman ym. 1995). Simulaatiossa mallin parametrit ovat satunnaisia ja ne noudattavat niille estimoituja jakaumia. Bayesilaisittain tulkittuna parametreille on estimoitu prioritodennäköisyysjakaumat. Prioritodennäköisyyksien avulla mallille simuloidaan kustannus-vaikuttavuuden ennustejakauma.

Kuvassa 12 esitetään mallin hierarkkinen kuvaus, jota kutsutaan DAG-esitykseksi (directed acyclic graph). Kuvaus on tehty simuloitavan yksilön näkökulmasta ja se havainnollistaa, miten tapausten lukumäärä n ja kustannukset c riippuvat mallin pa-



Kuva 12: Mallin hierarkkinen esitys.

rametreista. Rokottamisen ja sivuvaikutuksien kustannukset on jätetty pois kuvasta, jotta se pysyisi selkeänä. Yläreunan laatikot esittävät havaittuja aineistoja, joista parametrien priorijakaumat on estimoitu. Ellipsit havainnollistavat tuntemattomia suureita ja nuolet kuvaavat riippuvuussuhteita mallin osien välillä. Tavallinen nuoli esittää parametrien satunnaista riippuvuussuhdetta ja katkoviivalla piirretty nuoli tarkoittaa determinististä riippuvuutta. Mallin toistuvat rakenteet ovat esityksessä päällekkäisinä lomakkeina.

Kuvasta 12 nähdään, että mallin ensimmäisellä tasolla poimitaan parametrit $(\alpha_j, \beta_j, \lambda_j, \mu_j)$ niiden priorijakaumista. Indeksillä $j, j = 1, \dots, 10000$, on simulaation järjestysnumero. Toisella tasolla on yksilön $i, i = 1, \dots, 55200$, Monte Carlo -simulaatio, josta saadaan yksilön alle 5-vuotiaana sairastamien ripulitautien lukumäärä n_{ij} ja niiden kustannukset c_{ij} . Nuolien perusteella nähdään, että sairastettujen ripulitautien lukumäärä riippuu satunnaisesti rokotekattavuudesta, rokotteen tehosta ja ilmaantuvuudesta. Jos analysoidaan tilannetta ”ei rokotusohjelmaa”, niin ripulitautien lukumäärä riippuu vain ilmaantuvuudesta, koska rokotekattavuus on silloin 0. Analysoitavasta tilanteesta riippuu myös käytetty kustannusaineisto. Kustannukset ovat keskimääräisen ripulitaudin hinnan ja sairastettujen tautien lukumäärän tulo. Hie-

rarkkisen mallin parametrien yhteisjakauman eksakti esitys on liitteessä C .

5.5.5 Mallin oletusten tarkastelu

Kuten edellä todettiin, kaikki mallit ovat todellisuuden yksinkertaistuksia. Näin ollen myös tässä analyysissä käytetty malli sisältää monia oletuksia. Suurin osa niistä koskee Tampereen tutkimuksen ulkopuolella olevaa ajanjaksoa, koska siltä ei ole kunnollista aineistoa.

Ongelmallisin yksinkertaistus jouduttiin tekemään ripulitautien ilmaantuvuuden estimoinnin yhteydessä, kun ilmaantuvuus laskettiin tartuntatautirekisterin avulla 0–2 ja 24–60 kuukauden ajanjaksoille. Rekisteriin ilmoitettujen rotavirustapausten oletettiin muodostavan iästä riippumattoman vakio-osuuden kaikista ripulitaudeista. Oletuksen tueksi ei ole tutkimukseen perustuvaa tietoa. Kuukausien 0–2 ja 24–60 painoarvo analyysissä on kuitenkin vähäisen ilmaantuvuuden vuoksi pieni.

Ripulitautien kustannusaineisto koostuu lähinnä 0–2 vuoden iässä sairastetuista tapauksista. Aineisto yleistettiin koskemaan koko tutkimusjaksoa. Vanhempien lasten sairastamien tapausten voisi olettaa aiheuttavan vähemmän kustannuksia, koska vanhemmat eivät ole niistä yhtä huolestuneita kuin lasten ollessa nuorempia. Rotavirusripulit ovat kuitenkin vakavampia yli kaksivuotiailla lapsilla, jonka vuoksi ne saattavat itse asiassa aiheuttaa enemmän kustannuksia (Vesikari 2000). Lisäksi vanhemmat saattavat joutua jäämään useammin pois töistä vanhempainloman loputtua. Näin ollen on mahdollista, että aineisto itse asiassa aliarvioi ripulitautien kustannusten todellista määrää.

Rokotteen tehon oletettiin kestävä 45 kuukauden ikään asti. On mahdollista, että se kestää pidempään, mutta koska tutkittua tietoa ei ole, päädyttiin varovaiseen arvioon. Rokotteen vaikutuksen ajateltiin kuitenkin lieventävän ripulitapausten vakavuutta aina viiteen ikävuoteen saakka käyttämällä rokotettujen lasten kustannusaineistoa. Jälleen tämän oletuksen vaikutus on pieni, koska 45 kuukauden jälkeen esiintyy vain vähän tapauksia.

Markov-mallin periodin pituus valittiin kuukauden mittaiseksi. Tällöin malli mahdollistaa vain yhden ripulitaudin sairastamisen kuukaudessa. Oletus ei ole kuitenkaan kovin rajoittava, sillä ripulitautien ilmaantuvuus on sen verran alhainen, että

niin tiheään toistuvat taudit ovat epätodennäköisiä. Mallissa ei huomioitu myöskään laumaimmunitietin mahdollista vaikutusta, minkä vuoksi rokotteen teho saattaa olla aliarvioitu. Laumaimmunitietin suuruudesta ei ole kuitenkaan minkäänlaista tietoa. Lisäksi on mahdollista, että muut ripulitautien aiheuttajat yleistyvät rokottamisen myötä, jolloin laumaimmunitietin vaikutus saattaa kumoutua.

Viimeisenä mainittava analyysin puute liittyy tutkimusajankohtaan. Vuosina 1993–1995 työttömyys oli Suomessa korkea ja julkisen sektorin talous oli tiukalla, joten tutkimuksessa kerätyt kustannusaineistot voivat vähätellä nykyisiä kustannuksia. Taloudellisissa arvioissa pyritään yleensä varovaisuuden vuoksi konservatiiviseen analyysiin, minkä vuoksi lievä harha rokottamista vastaan ei ole ongelmallinen.

5.6 Analyysin tulokset

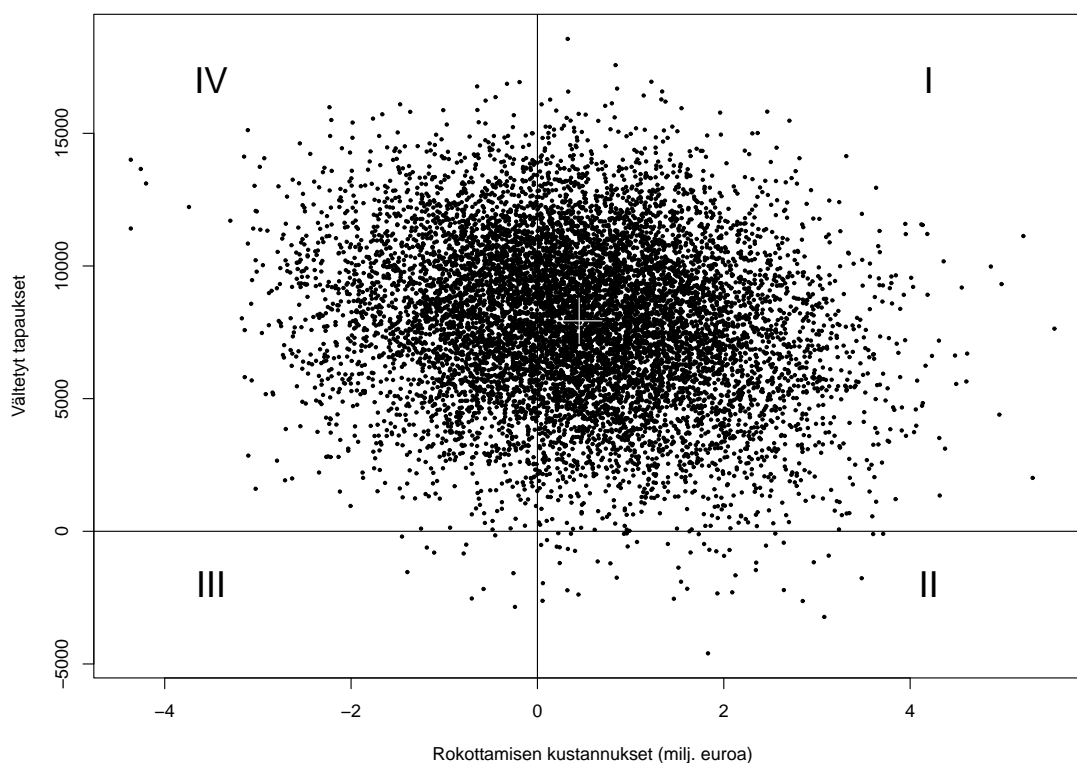
Simulaation tuloksena saatiin 10 000 kustannus- ja vaikuttavuusrealisaatiota, jotka on esitetty kuvassa 13. Rokottamisen kustannus-vaikuttavuudesta ei ole mielekäs-tä puhua, jollei mukana ole rokotteen hintaa. Analyysissa rokoteannoksen hinnaksi oletettiin 20 euroa ja diskonttokoroksi 3 prosenttia. Tulokset esitetään ensimmäisen kerran tässä työssä.

Kuvasta 13 nähdään, että jakauman hajonta on hyvin suurta. Rokottamisen kus-tannukset vaihtelevat jopa -4 ja 4 miljoonan euron välillä. KVS:n estimaatti on 56 euroa vältettyä tapausta kohti. Vastaava piste on merkitty kuvaan valkoisella ”+”-merkillä. Pisteparvessa on havaittavissa lievä negatiivinen riippuvuus, joka johtuu rokotteen tehon vaikutuksesta sekä kustannuksiin että vaikuttavuuteen. Korrelaatio-kerroin kustannuksien ja vaikuttavuuden välillä on -0.17.

Taulukko 8: Kustannus-vaikuttavuussuhteen bayesilainen tulkinta.

Neljännes	Todennäköisyys %	95 % todennäköisyysväli
I	63.6	(6, 908)
II	0.5	kannattamaton
III	0.1	ei määritetty
IV	35.8	kustannuksia säästävä

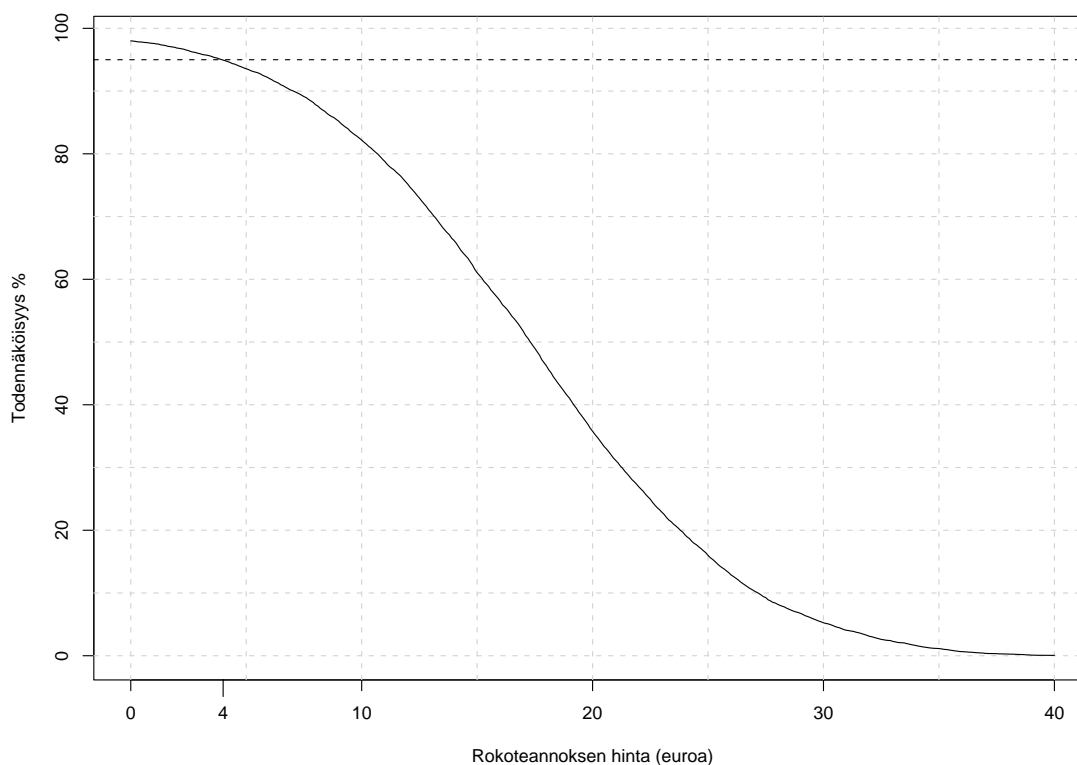
Jakauma ulottuu sekä positiivisiin että negatiivisiin arvoihin, joten epävarmuuden



Kuva 13: Kustannus-vaikuttavuustaso.

esittämiseen soveltuu parhaiten Heitjanin ym. (1999a) ehdottama bayesilainen tulkinta (ks. jakso 4.4.3). Taulukossa 8 on jaoteltu mallin realisaatiot koordinaattiakselien mukaan. Todennäköisyys, että rokottaminen aiheuttaa sekä kustannuksia että terveyshyötyjä, on 63.6 prosenttia. Tällöin KVS on bayesilaisen tulkinnan mukaan 95 prosentin todennäköisyydellä välillä 6 ja 908 euroa vältettyä ripulitautia kohti. Todennäköisyys, että rokottaminen lisää ripulitauteja on vain 0.6 prosentin luokkaa. Analyysin perusteella rokottaminen on kustannuksia säästävää 35.8 prosentin todennäköisyydellä. Näin ollen tuloksen perusteella voidaan olettaa, että rokottamisella vältetään ripulitautitapauksia ja että siitä aiheutuu yhteiskunnalle kustannuksia. Todennäköisyysväli on tällöin kuitenkin niin laaja, että KVS:n todennäköisestä arvosta ei oikeastaan voida sanoa mitään.

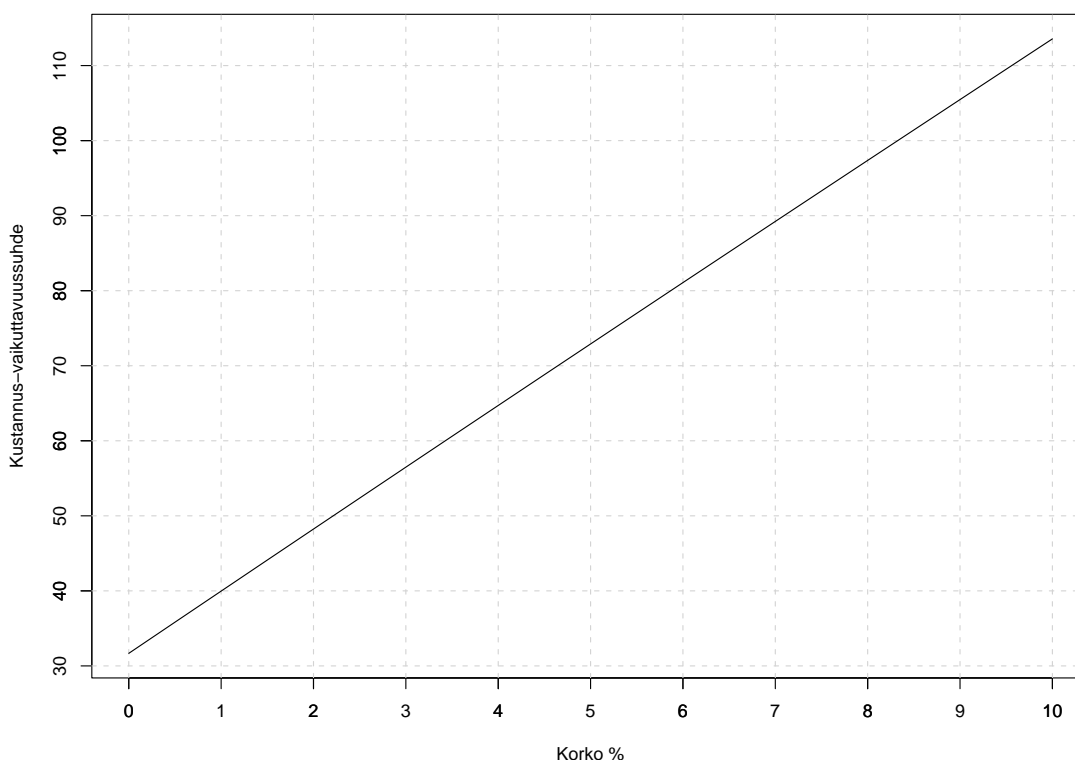
Rokottamisen kustannukset ovat suoraan riippuvaisia rokotteen hinnasta. Tämän vuoksi on kiinnostavaa tarkastella, miten KVA:n tulokset muuttuvat rokotteen hinnan vaihdellessa. Vaikutusta on selvitetty tekemällä herkkyyshanalyysi, kun rokoteannoksen hinta vaihtelee 0–40 euron välillä. Kuvassa 14 on esitetty todennäköisyys, että ro-



Kuva 14: Rokottamisen kustannussäästävyden todennäköisyys rokotteen hinnan funktiona.

kottaminen on kustannuksia säästävää rokotteen hinnan funktiona. Hinnan vaikutus todennäköisyyteen on epälineaarinen, ja todennäköisyys muuttuu nopeimmin 10–25 euron kohdalla. Kuvaan on merkitty kynnyisarvo, jolla kustannussäästävyden todennäköisyys on suurempi kuin 95 prosenttia. Eli jos rokoteannoksen hinta on alhaisempi kuin 4 euroa, rokottaminen todennäköisesti säästää yhteiskunnan kustannuksia.

Toinen analyysin tulokseen suoraan vaikuttava parametri on diskonttokorko. Kuvassa 15 on esitetty keskimääräisen KVS:n riippuvuus diskonttokorosta. Koska merkittävä osa rokottamisen hyödyistä syntyy vasta muutaman vuoden päästä rokottamisesta, on diskonttokoron suuruudella lineaarinen vaikutus kustannus-vaikuttavuuteen. Esimerkiksi todellisen koron ollessa 5 prosenttia, nousee keskimääräinen KVS 73 euroon vältettyä tapausta kohti. Analyysin tulos on siis jonkin verran herkkä koron muutoksille, sillä yhden korkoyksikön muutos kasvattaa KVS:ta noin 8.2 eurolla tapausta kohti.



Kuva 15: Kustannus-vaikuttavuussuhde diskonttokoron funktiona.

Keskimääräiseksi KVS:ksi saatiin 56 euroa vältettyä tapausta kohti. Koska lapsen ripulitauti kesti Tampereen tutkimuksessa tyypillisesti noin 3 päivää, saadaan yhden vältetyn ripulitautipäivän kustannukseksi noin 19 euroa. On kohtuullista olettaa, että vanhempien maksuhalukkuus ylittää tämän summan, jolloin rotavirusrokotteen käyttöönotto olisi yhteiskunnan kannalta kustannus-vaikuttava toimenpide. Analyysin perusteella tällaista päätelmää ei voida kuitenkaan tehdä. Ensinnäkin KVS:lle laskettu todennäköisyysväli on niin laaja, että rokottamisen kustannus-vaikuttavuudesta ei analyysin perusteella voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä. Toiseksi analyysin tulos riippuu voimakkaasti rokotteen hinnasta, jonka vuoksi tulevalla myyntihinnalla on ratkaiseva merkitys rokottamisen kustannus-vaikuttavuuteen.

6 Päätelmät

Tehokkuus muodostuu yhä tärkeämmäksi vaatimukseksi terveydenhuollossa. Kun tehdään valinta hoitomenetelmän käyttöönotosta, on olennaista, että päätöksenteko perustuu tutkimuksiin sen vaikutuksista. Etenkin jos kyseessä on laaja-alaisempi ohjelma, kuten väestön rokottaminen, ei vaikutuksia ole mahdollista arvioida ilman kattavaa selvitystä. Yleisin terveydenhuollon taloudellinen arviointimenetelmä on kustannus-vaikuttavuusanalyysi (KVA), jonka vuoksi on ensisijaisen tärkeää, että analyysit tehdään käyttäen luotettavia ja yhdenmukaisia menetelmiä.

Terveystaloustieteen kirjallisuudessa esiintyy hyvin vaihtelevia näkemyksiä siitä, miten KVA tulisi tehdä. Erilaisien menetelmien soveltaminen KVA:ssa vaarantaa arvioiden vertailukelpoisuuden sekä oikeellisuuden, jolloin analyysija ei voi hyödyntää kunnolla. Meltzerin (1997) tekemä analyysi on merkittävä virstanpylväs KVA:n metodologian kehittämisessä. Hän osoitti, että KVA:a on mahdollista käsitellä edustavan kuluttajan hyödynmaksimoinnin kehikossa. Tarkastelu oikeuttaa kustannus-vaikuttavuuden käyttämisen tehokkuuden synonyymina. Lisäksi analyysin perusteella nähdään, mitkä tekijät tulee sisällyttää KVA:iin.

Meltzerin analyysin tärkein tulos koskee tulevien kustannusten huomioimista KVA:ssa. Analyysin tuloksena nähtiin, että maksimoitaessa yhteiskunnan hyötyä, kaikki kustannukset pitää ottaa huomioon, vaikka ne eivät johtuisi suoraan arvioitavasta hoitomuodosta. Meltzerin arvion mukaan monien KVA:ien tulokset sisältävät merkittävän harhan, koska niissä ei ole huomioitu tulevia kustannuksia. Harhan vuoksi elämänlaatua tai nuorten elinikää parantavat hoitomuodot vaikuttavat vähemmän tehokkailta kuin ne todellisuudessa ovat. Tulevien kustannusten huomioon ottaminen tekee joistain vanhusten hoitomuodoista hyvin kalliita yhteiskunnalle, jonka vuoksi asiassa on myös eettinen näkökulma.

Vaikka yhteisöllistä näkökulmaa on nostettu esiin, lääkärin etiikka vaatii kuitenkin ihmiselämän ylläpitämistä (Lääkäriliitto 2000, 7–12) – hinnalla millä hyvänsä. Kysymys voidaankin tiivistää muotoon ”antaako lääkäri parasta mahdollista hoitoa vai kustannusvaikutukseltaan parasta hoitoa” (mts. 44). Ensisijaista onkin ymmärtää jatkuvasti vallitseva vaihtosuhde koko väestön ja yksilön terveyden välillä. Jos yksilöä hoidetaan tehottomasti, ovat resurssit pois muilta. Tätä taloudellista tosiasiaa ei olla vielä hyväksytty, minkä vuoksi väestön keskimääräinen terveys on tarpeettoman

huono. Viime kädessä kyse on toki yhteiskunnan arvovalinnasta.

Tulevien kustannusten huomioon ottaminen ei ole rokottamisen arvioinnin yhteydessä aina kovin merkittävä kysymys. Esimerkiksi rotavirusrokotteen analyysissä tulevia kustannuksia ei tarvinnut arvioida, koska Suomessa lasten ripulitauteihin ei juuri koskaan kuolla. Kuitenkin jos tutkittava rokote on suunnattu vanhuksille ja vaikuttavuutta mitataan laatukorjatuilla elinvuosilla, täytyy tulevat kustannukset ottaa huomioon. Tämä asia tulee pitää mielessä, sillä vanhuksille suunnatut rokotteet yleistyvät. Esimerkiksi yli 65-vuotiaiden influenssarokotukset on aloitettu Suomessa ja muitakin rokotteita tutkitaan.

Rokottamisen KVA:iin liittyy kiinteästi toinen analyysien luotettavuuteen vaikuttava asia. Arrow nosti esiin epävarmuuden terveydenhuollon erityispiirteenä jo vuonna 1963. Onkin selvää, että deterministiset mallit soveltuvat huonosti hoitomuotojen ja etenkin rokottamisen vaikutuksien mallintamiseen. Työssä käsitelty Markov-malli soveltuu joustavasti eri tilanteisiin. Tutkittavan ilmiön satunnainen luonne voidaan ottaa huomioon simuloitavan yksilön ja mallin parametrien osalta.

Esitettyjä simulointimenetelmiä sovelletaan kuitenkin KVA:ien yhteydessä hyvin harvoin ja ne ovat mukana lähinnä teoreettisissa tarkasteluissa. Toistaiseksi monet analyysit tehdään hyvin heikon aineiston pohjalta, minkä vuoksi ne ovat epäluotettavia. Analyyseissa epävarmuutta ei kuitenkaan tuoda esiin, ja näin tulokset saadaan vaikuttamaan uskottavilta. Tässä työssä esiteltiin kaksi huolella tehtyä ja arvostetussa lehdessä julkaistua KVA:a, joiden epävarmuuden esitys on hyvin rajoittunutta. Syyinä heikkoon tilanteeseen on todennäköisesti aineistojen ja menetelmien osaamisen puutteet.

Työn tärkein osuus on analyysi rotavirusrokotteen kustannus-vaikuttavuudesta. Siinä mallinnettiin rokotteen käyttöönoton vaikutukset Suomessa. Mallintamiseen käytettiin ei-homogeenista Markov-mallia, jonka parametrit laskettiin Tampereen rotavirus-tutkimuksen sekä tartuntatautirekisterin aineistoista. Malli estimoitiin toisen asteen stokastisen simulaation avulla. Simulointi toteutettiin analyysia varten R-kielellä kirjoitetuilla funktioilla. Näitä simulointimenetelmiä on kuvailtu kirjallisuudessa, mutta Suomessa niitä ei ole tiettävästi sovellettu aikaisemmin minkäänlaiseen terveydenhuollon taloudelliseen arviointiin.

Analyysissä käytetty malli ja simulointimenetelmä voidaan parhaiten kuvata hierark-

kisena mallina. Bayesilaisen paradigman avulla mallin parametreille saadaan vielä luonteva todennäköisyystulkinta. Bayesilaisesta esityksestä on myös hyötyä tulosten tulkinnan yhteydessä, koska silloin vältetään kustannus-vaikuttavuussuhteen kaksiulotteisesta luonteesta johtuvat tulkintaongelmat. Lisäksi rokotteen hinnalle voitiin tehdä kynnysarvoanalyysi todennäköisyystulkintaa hyödyntäen. Vastaavaa ei ole luultavasti esitetty aikaisemmin taloudellisen arvioinnin kirjallisuudessa.

Rotavirusrokotteen kustannus-vaikuttavuudesta saadun tuloksen hyödyllisyys on rajallinen, koska tutkittu rokote on vedetty pois markkinoilta. Samankaltaista rokotetta kuitenkin tutkitaan jälleen Suomessa ja maailmalla, joten analyysia voidaan mahdollisesti hyödyntää uuden rokotteen kustannus-vaikuttavuuden arvioinnissa. Lisäksi tuloksen hyödyllisyyttä rajoittaa se, että käytössä ollut aineisto sisältää liikaa epävarmuutta, jotta tuloksista olisi mahdollista tehdä kovin vahvoja päätelmiä. Päätöksentekijän kannalta käyttökelpoisin tulos on, että rokottaminen on todennäköisesti yhteiskunnan kustannuksia säästävää, jos rokoteannoksen hinta laskee alle 10 euron (ks. kuva 14).

Rotavirusrokotteen analyysia on mahdollista parantaa käyttämällä tartuntapaineen suhteen dynaamista mallia. Tällöin voidaan ottaa huomioon laumaimmunitetin vaikutukset. Se ei ole kuitenkaan mahdollista ennen kuin laumaimmunitetin suuruus selvitetään epidemiologisissa tutkimuksissa. Uuden rokotteen tutkimuksien ja todennäköisen rekisteröinnin myötä rotavirusrokotteen liittäminen rokotusohjelmaan tulee jälleen ajankohtaiseksi. Tässä tutkimuksessa käytetyn kustannusaineiston päivittäminen olisikin hyvin tarpeellista. Samalla aineiston kokoa kannattaisi kasvattaa, jotta mallin tuloksien epävarmuus vähenisi. Analyysia voisi myös parantaa tutkimalla ripulitautien vaikutusta perheiden elämänlaatuun. Sitä voisi mitata joko laatukorjatuilla elinvuosilla tai perheiden maksuhalukkuuden perusteella, jolloin voidaan siirtyä tekemään kustannus-hyötyanalyysia. Luotettavien tulosten saaminen vaatii tosin elämänlaadun sekä maksuhalukkuuden mittaamisen menetelmien kehittämistä.

Työn analyysin tärkein tulos on osoittaa, kuinka olennaista epävarmuuden huomioon ottaminen on taloudellisissa arvioinnissa. Rotavirusrokotteen analyysi havainnollisti, että taloudelliselle arvioinnille välttämätön aineistojen yhdistäminen voi johtaa tulosten suureen epävarmuuteen. Taloudellisia arviointeja tulisikin tehdä jatkossa vain tilastollisia menetelmiä käyttäen, jotta päätöksentekijät saisivat realistisen kuvan arvioinnin luotettavuudesta. Tässä työssä on kuvattu epäkohdan korjaamiseen tarvittavat menetelmät ja tehty niitä havainnollistava empiirinen esimerkki.

7 Lähteet

- Abel, A. B. (1985): Precautionary savings and accidental bequests. *American Economic Review* 75, 777–791.
- Anderson T. W. – Goodman, L. A. (1957): Statistical inference about Markov chains. *Annals of Mathematical Statistics* 28, 89–110.
- Arrow, K. J. (1963): Uncertainty and the welfare economics of medical care. *American Economic Review* 53, 941–973.
- Baer, M. – Mäki, M. (2000): Bakteriripulit. Teoksessa Ruuskanen, O. – Peltola, H. – Vesikari, T. (toim.): *Lasten infektiosairaudet*. Pfizer, Helsinki.
- Beutels, P. (2001): Economic evaluations of hepatitis B immunization: a global review of recent studies (1994–2000). *Health Economics* 10, 751–774.
- Bleichrodt, H. – Quiggin, J. (1999): Life-cycle preferences over consumption and health: when is cost-effectiveness analysis equivalent to cost-benefit analysis? *Journal of Health Economics* 18, 681–708.
- Blomqvist, Å. (2002): QALYs, standard gambles, and the expected budget constraint. *Journal of Health Economics* 21, 181–195.
- Boadway, R. B. – Bruce, N. (1984): *Welfare Economics*. Blackwell, New York.
- Briggs, A. – Fenn, P. (1998): Confidence intervals or surfaces? Uncertainty on the cost-effectiveness plane. *Health Economics* 7, 723–740.
- Briggs, A. H. – Mooney, C. Z. – Wonderling, D. E. (1999): Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. *Statistics in Medicine* 18, 3245–3262.
- Briggs, A. H. – O’Brien, B. J. (2001): The death of cost-minimization analysis? *Health Economics* 10, 179–184.
- Briggs, A. – Sculpher, M. – Buxton, M. (1994): Uncertainty in the economic evaluation of health care technologies: the role of sensitivity analysis. *Health Economics* 3, 95–104.

- Briggs, A. H. – Wonderling, D. E. – Mooney, C. Z. (1997): Pulling cost-effectiveness analysis up by its bootstraps: a non-parametric approach to confidence interval estimation. *Health Economics* 6, 327–340.
- Brouwer, W. B. F. – Koopmanschap, M. A. (2000): On the economic foundations of CEA. Ladies and gentlemen, take your positions! *Journal of Health Economics* 19, 439–459.
- Brzeźniak, Z. – Zastawniak, T. (1998): *Basic Stochastic Processes*. Springer, Berlin.
- van Damme, P. – Beutels, P. (1996): Economic evaluating of vaccination. *Pharmacoeconomics* 9 (suppl 3), 8–15.
- Dasgupta, A. J. – Pearce, D. W. (1972): *Cost-benefit Analysis: Theory and Practice*. Macmillan, London.
- Drummond, M. F. – O'Brien, B. J. – Stoddart, G. L. – Torrance, G. W. (1997): *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press, Oxford.
- Edmunds, W. J. – Medley, G. F. – Nokes, D. J. (1999): Evaluating the cost-effectiveness of vaccination programmes: a dynamic perspective. *Statistics in Medicine* 18, 3263–3283.
- Fieller E. C. (1932): The distribution of index in a normal bivariate population. *Biometrika* 24, 428–440.
- Fuchs, V. R. (1987): Health economics. Teoksessa Eatwell, J. – Milgate, M. – Newman, P. (toim.): *New Palgrave Dictionary of Economics, Volume 2*. Macmillan, London.
- Garber, A. M. (2000): Advances in cost-effectiveness analysis of health interventions. Teoksessa Culyer, A. J. – Newhouse, J. P. (toim.): *Handbook of Health Economics, Volume 1*. Elsevier, Amsterdam.
- Garber, A. M. – Phelps, C. E. (1997): Economic foundations of cost-effectiveness analysis. *Journal of Health Economics* 16, 1–31.
- Garber, A. M. – Weinstein, M. C. – Torrance, G. W. – Kamlet, M. S. (1996): Theoretical foundations of cost-effectiveness analysis. Teoksessa Gold, M. R. – Siegel, J. E. – Russel, L. B. – Weinstein, M. C. (toim.): *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. Oxford University Press, Oxford.

- Gelman, A. B. – Carlin, J. S. – Stern, H. S. – Rubin, D. B. (1995): *Bayesian Data Analysis*. Chapman & Hall, Boca Raton.
- Glass, R. I. – Kilgore, P. E. – Holman, R. C. – Shaoxiong, J. – Smith, J. C. – Woods, P. A. – Clarke, M. J. – Ho, M. S. – Gentsch, J. R. (1996a): The epidemiology of rotavirus diarrhea in the United States: surveillance and estimates of disease burden. *Journal of Infectious Diseases* 174 (suppl 1), S5–S11.
- Glass, R. I. – Lang, D. R. – Ivanoff, B. N. – Compans, R. W. (1996b): Introduction: rotavirus – from basic research to a vaccine. *Journal of Infectious Diseases* 174 (suppl 1), S1–S2.
- Gold, M. R. – Patrick, D. L. – Torrance, G. W. – Fryback, D. G. – Hadorn, D. C. – Kamlet, M. S. – Daniels, N. – Weinstein, M. C. (1996a): Identifying and valuing outcomes. Teoksessa Gold, M. R. – Siegel, J. E. – Russel, L. B. – Weinstein, M. C. (toim.): *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. Oxford University Press, Oxford.
- Gold, M. R. – Siegel, J. E. – Russel, L. B. – Weinstein, M. C. (toim.) (1996b): *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. Oxford University Press, Oxford.
- Grossman, M. (1972): On the concept of health capital and the demand for health. *Journal of Political Economy* 80, 223–255.
- Heitjan, D. F. – Moskowitz, A. J. – Whang, W. (1999a): Bayesian estimation of cost-effectiveness ratios from clinical trials. *Health Economics* 8, 191–201.
- Heitjan, D. F. – Moskowitz, A. J. – Whang, W. (1999b): Problems with interval estimates of the incremental cost-effectiveness ration. *Medical Decision Making* 19, 9–15.
- Howard, R. A. (1971): *Dynamic Probabilistic Systems. Volume I: Markov Models*. Wiley, New York.
- Honkapohja, S. (2001): Terveystenhuolto ja kansantaloudellinen ajattelutapa. *Duodecim* 117, 2381–2388.
- Hurley, J. (2000): An overview of the normative economics of the health sector. Teoksessa Culyer, A. J. – Newhouse, J. P. (toim.): *Handbook of Health Economics, Volume 1*. Elsevier, Amsterdam.
- Ihaka, R. – Gentleman, R. (1996): R: a language for data analysis and graphics. *Journal of Computational Graphics and Statistics* 5, 299–314.

- Joensuu, J. (1999): Evaluation of rhesus-human reassortant tetravalent (RRV-TV) oral rotavirus vaccine for prevention of childhood diarrhea. Academic dissertation. University of Tampere.
- Joensuu, J. – Koskenniemi, E. – Hulkko, T. – Kilpi, T. (2002): Pikkulasten rokotusohjelman toteutuminen Suomessa. *Suomen Lääkärilehti* 22, 2407–2410.
- Joensuu, J. – Koskenniemi, E. – Vesikari, T. (1998): Prolonged efficacy of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine. *Pediatric Infectious Disease Journal* 17, 427–429.
- Joensuu, J. – Koskenniemi, E. – Xiao-Li, P. – Vesikari, T. (1997): Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe gastroenteritis. *Lancet* 350, 1205–1209.
- Johannesson, M. (1995): The relationship between cost-effectiveness analysis and cost-benefit analysis. *Social Science and Medicine* 41, 483–489.
- Johannesson, M. – Meltzer, D. (1998): Some reflections on cost-effectiveness analysis. *Health Economics* 7, 1–7.
- Jones-Lee, M. W. (1992): Paternalistic altruism and the value of statistical life. *Economic journal* 102, 80–90.
- Kansanterveyslaitos (2000): Tartuntataudit Suomessa 1995–1999. Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B 4/2000.
- Kansanterveyslaitos (2001): Tartuntataudit Suomessa 2000. Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B 8/2001.
- Laibson, D. (1997): Golden eggs and hyperbolic discounting. *Quarterly Journal of Economics* 112, 444–477.
- Lange, K. (1998): *Numerical Analysis for Statisticians*. Springer, New York.
- Lieu, T. A. – Ray, G. T. – Black, S. B. – Butler, J. C. – Klein, J. O. – Breiman R. F. – Miller, M. A. – Shinefield, H. R. (2000): Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *JAMA* 28, 1460–1468.
- Luce, B. R. – Manning, W. G. – Siegel, J. E. – Lipscomb, J. (1996): Estimating costs in cost-effectiveness analysis. Teoksessa Gold, M. R. – Siegel, J. E. – Russel, L.

- B – Weinstein, M. C. (toim.): *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. Oxford University Press, Oxford.
- Lääkäriliitto (2000): Lääkärin etiikka. Suomen Lääkäriliitto, Forssan Kirjapaino.
- Machina, M. J. (1987): Expected utility hypothesis. Teoksessa Eatwell, J. – Milgate, M. – Newman, P. (toim.): *New Palgrave Dictionary of Economics, Volume 2*. Macmillan, London.
- Mandelblatt, J. S. – Fryback, D. G. – Weinstein, M. C. – Russel, L. B. – Gold, M. R. – Hadorn, D. C. (1996): Assessing the effectiveness of health interventions. Teoksessa Gold, M. R. – Siegel, J. E. – Russel, L. B. – Weinstein, M. C. (toim.): *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. Oxford University Press, Oxford.
- Manning, W. G. – Fryback, D. G. – Weinstein, M. C. (1996): Reflecting uncertainty in cost-effectiveness analysis. Teoksessa Gold, M. R. – Siegel, J. E. – Russel, L. B. – Weinstein, M. C. (toim.): *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. Oxford University Press, Oxford.
- Meltzer, D. (1997): Accounting for future costs in medical cost-effectiveness analysis. *Journal of Health Economics* 16, 33–64.
- Meltzer, D. – Johannesson, M. (1999): Inconsistencies in the "societal perspective" on costs of the panel on cost-effectiveness in health and medicine. *Medical Decision Making* 19, 371–377.
- Nohynek, H. – Heinäsmäki, T. – Pekkanen, E. – Eskola, J. (toim.) (1999): Rokottajan käsikirja. Kansanterveyslaitos. Duodecim, Helsinki.
- O'Brien, B. – Gafni, A. (1996): When do the "dollars" make sense? Toward a conceptual framework for contingent valuation studies in health care. *Medical Decision Making* 16, 288–299.
- Olsen, J. A. – Smith, R. D. (2001): Theory versus practice: a review of 'willingness-to-pay' in health and health care. *Health Economics* 10, 39–52.
- Pang, X.-L. (2000): Viral etiology of acute gastroenteritis in young children studied by polymerase chain reaction assay. Academic dissertation. University of Tampere.
- Parkkinen, P. (2001): Terveystenhoito- ja sosiaalipalvelumenot vuoteen 2030. VATT-keskustelualoitteita 246. Valtion taloudellinen tutkimuskeskus.

- Pekurinen, M. (1994): Kuntoutuksen taloudellisen arvioinnin menetelmiä. *Duodecim* 110, 1458–1467.
- Phelps, C. E. – Mushlin A. I. (1991): On the (near) equivalence of cost-effectiveness and cost-benefit analyses. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 7, 12–21.
- Polsky, D. – Glick, H. A. – Willke, R. – Schulman, K. (1997): Confidence intervals for cost-effectiveness ratios: a comparison of four methods. *Health Economics* 6, 243–252.
- Pratt, J. W. – Zeckhauser, R. J. (1996): Willingness to pay and the distribution of risk and wealth. *Journal of Political Economy* 104, 747–763.
- Rao, C. R. (1965): *Linear Statistical Inference and Its Applications*. Wiley, New York.
- Ryan, M. J. – Ramsay, M. – Brown, D. – Gay, N. J. – Farrington, C. P. – Wall, P. G. (1996): Hospital admissions attributable to rotavirus infection in England and Wales. *Journal of Infectious Diseases* 174 (suppl 1), S12–S18.
- Sintonen, H. – Pekurinen, M. – Linnakko, E. (1997): *Terveyystaloustiede*. WSOY, Helsinki.
- Smith, J. C. – Haddix, A. C. – Teutsch, S. M. – Glass, R. I. (1995): Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *Pediatrics* 96, 609–615.
- Sonnenberg, F. A. – Beck, J. R. (1993): Markov models in medical decision making: a practical guide. *Medical Decision Making* 13, 322–338.
- Stakes (2002): Sosiaali- ja terveystieteiden tutkimus ja rahoitus Suomessa 2000. Tiedonantajapalaute 4/2002.
- Statistical Sciences (1995): S-PLUS version 3.3 supplement. StatSci division of MathSoft, Seattle.
- Stukel, T. A. – Glynn, R. J. – Fisher, E. S. – Sharp, S. M. – Lu-Yao, G. – Wennberg, J. E. (1994): Standardized rates of recurrent outcomes. *Statistics in Medicine* 13, 1781–91.

- Takala, A. K. – Koskenniemi, E. – Joensuu, J. – Mäkelä, M. – Vesikari, T. (1998): Economic evaluation of rotavirus vaccinations in Finland: randomized double-blind, placebo-controlled trial of tetravalent rhesus rotavirus vaccine. *Clinical Infectious Diseases* 27, 272–282.
- Tilastokeskus (2001): Väestöennuste kunnittain 2001–2030. Väestö 2001:10.
- Tilastokeskus (2002): Taskutilasto Suomi.
- Torrance, G. W. – Siegel, J. E. – Luce B. R. (1996): Framing and designing the cost-effectiveness analysis. Teoksessa Gold, M. R. – Siegel, J. E. – Russel, L. B. – Weinstein, M. C. (toim.): *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. Oxford University Press, Oxford.
- Tucker, A. W. – Haddix, A. C. – Bresee, J. S. – Holman, R. C. – Parashar, U. D. – Glass, R. I. (1998): Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *JAMA* 279, 1371–1376.
- Valtionvarainministeriö (2001): Talouspolitiikan lähivuosien haasteista. Taloudelliset ja talouspoliittiset katsaukset 3/2001.
- Vesikari, T. (2000): Rota- ja muut virusgastroenteriitit. Teoksessa Ruuskanen, O. – Peltola, H. – Vesikari, T. (toim.): *Lasten infektiosairaudet*. Pfizer, Helsinki.
- Warner, K. E. – Luce, B. R. (1982): *Cost-benefit and Cost-effectiveness Analysis in Health Care*. Health Administration Press, Ann Arbor.
- Weinstein, M. C. – Manning, W. G. Jr. (1997): Theoretical issues in cost-effectiveness analysis. *Journal of Health Economics* 16, 121–128.
- Weinstein, M. C. – Stason, W. B. (1977): Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *New England Journal of Medicine* 296, 716–721.
- Yaari, M. E. (1965): Uncertain lifetime, life insurance, and the theory of the consumer. *Review of Economic Studies* 32, 137–150.

A Liite

Meltzerin (1997) mallissa kuluttajan ongelmana on maksimoida yhtälö (3) kulutuksen c_t ja terveysinvestointien m_{it} suhteen budjettirajoitteena yhtälö (4). Kun kirjoitetaan optimointiongelma Lagrangen funktioksi, saadaan

$$L = \sum_{t=1}^T \beta^t S_t(\mathbf{m}_{t-1}) U_t(c_t, H_t(\mathbf{m}_{t-1})) - \lambda \left\{ \sum_{t=1}^T \left[\frac{1}{1+r} \right]^t S_t(\mathbf{m}_{t-1}) (c_t + \sum_{k=1}^K m_{kt}) - \sum_{t=1}^T \left[\frac{1}{1+r} \right]^t S_t(\mathbf{m}_{t-1}) i_t \right\}. \quad (7)$$

Derivoidaan Lagrangen funktiota kulutuksen c_t suhteen. Tällöin ensimmäisen asteen ehto on

$$\frac{\partial L}{\partial c_t} = \beta^t S_t(\mathbf{m}_{t-1}) \frac{\partial U_t(c_t, H_t(\mathbf{m}_{t-1}))}{\partial c_t} - \lambda \left\{ \left[\frac{1}{1+r} \right]^t S_t(\mathbf{m}_{t-1}) \right\} = 0, \quad \forall t = 1, \dots, T. \quad (8)$$

Yhtälö varmistaa, että kulutuksesta saatu diskontattu odotetun hyödyn lisäys on yhtä suuri kuin odotettujen kustannuksien nykyarvo. Ratkaistaan yhtälöstä (8) Lagrangen kerroin

$$\lambda = \frac{\beta^t \frac{\partial U_t(c_t, H_t(\mathbf{m}_{t-1}))}{\partial c_t}}{\left[\frac{1}{1+r} \right]^t}, \quad (9)$$

joka kertoo kulutuksen rajahyödyn.

Kun derivoidaan Lagrangen funktiota terveysinvestointien m_{it} suhteen, saadaan ensimmäisen asteen ehdoksi

$$\begin{aligned} \frac{\partial L}{\partial m_{it}} = & \sum_{\tau=t}^T \beta^\tau \left[\frac{\partial S_\tau(\mathbf{m}_{\tau-1})}{\partial m_{it}} U_\tau(c_\tau, H_\tau(\mathbf{m}_{\tau-1})) + S_\tau(\mathbf{m}_{\tau-1}) \frac{\partial U_\tau(c_\tau, H_\tau(\mathbf{m}_{\tau-1}))}{\partial m_{it}} \right] - \\ & \lambda \left\{ \left[\frac{1}{1+r} \right]^t S_t(\mathbf{m}_{t-1}) + \sum_{\tau=t}^T \left[\frac{1}{1+r} \right]^\tau \frac{\partial S_\tau(\mathbf{m}_{\tau-1})}{\partial m_{it}} \left[c_\tau \sum_{k=1}^K m_{k\tau} - i_\tau \right] \right\} = 0 \\ & \forall \tau = 1, \dots, T \quad \& \quad \forall i = 1, \dots, T. \end{aligned} \quad (10)$$

Ratkaisemalla yhtälöstä $1/\lambda$ saadaan yhtälö (5), jonka yhteydessä on esitetty tulkinta.

B Liite

Seuraavassa käsitellään Markov-mallien teoriaa Brzeźniakin ja Zastawniakin (1998) sekä Howardin (1971) teoksien pohjalta.

Olkoon S äärellinen tai numeroituva joukko ja todennäköisyyskenttä (Ω, \mathcal{F}, P) annettu. Tällöin S -arvoista jonoa satunnaismuuttujia X_n , $n \in \mathbb{N}$, kutsutaan Markov-ketjuksi, kun kaikilla $n \in \mathbb{N}$ ja $s \in S$

$$P(X_{n+1} = s | X_1, \dots, X_n) = P(X_{n+1} = s | X_n). \quad (11)$$

Joukon S alkio s ovat stokastisen prosessin X_n tiloja ja yhtälöä (11) kutsutaan Markov-oletukseksi. Markov-oletuksen perusteella prosessin tuleva tila riippuu ainoastaan sen nykyisestä tilasta eikä lainkaan prosessin historiasta. Jatkossa oletetaan, että indeksijoukko \mathbb{N} kuvaa aikaa.

Tarkastellaan prosessin siirtymistä tilasta i tilaan j hetkellä n . Merkitään siirtymätodennäköisyyttä

$$p_{ij} = P(X_{n+1} = j | X_n = i). \quad (12)$$

Siirtymätodennäköisyydet p_{ij} voidaan esittää matriisina $\mathbf{P} = [p_{ij}]$. Matriisin \mathbf{P} alkio p_{ij} ovat ei-negatiivisia ja rivisummat $\sum_{j \in S} p_{ij} = 1, \forall i \in S$. Tällöin matriisia \mathbf{P} kutsutaan stokastiseksi matriisiksi. Kun Markov-ketjulla on k tilaa, siirtymätodennäköisyyksien matriisi voidaan kirjoittaa

$$\mathbf{P} = \begin{bmatrix} p_{11} & p_{12} & \cdots & p_{1k} \\ p_{21} & p_{22} & \cdots & p_{2k} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{k1} & p_{k2} & \cdots & p_{kk} \end{bmatrix}. \quad (13)$$

Matriisi \mathbf{P} kuvaa prosessin täysin hetkellä n . Matriisin ensimmäinen rivi kertoo todennäköisyydet, jolla prosessi siirtyy tilasta 1 muihin tiloihin. Koska prosessin on aina siirryttävä johonkin tilaan, on rivisumma $\sum_{j=1}^k p_{1j} = 1$. Tällöin prosessin tuntemiseen ei tarvita kuin $k - 1$ alkioita jokaiselta riviltä.

Markov-ketjua kutsutaan homogeeniseksi, kun kaikilla $n \in \mathbb{N}$ ja $i, j \in S$

$$P(X_{n+1} = j | X_n = i) = P(X_1 = j | X_0 = i). \quad (14)$$

Seuraavassa siirrytään tarkastelemaan tilannetta, jossa Markov-ketju ei ole homogeeninen. Siirtymätodennäköisyydet vaihtelevat nyt ajan mukana. Kun prosessi siirtyy

tilasta i hetkellä m tilaan j hetkellä n , pätee

$$P(X_n = j | X_m = i) = \sum_{k \in S} P(X_r = k, X_n = j | X_m = i), \quad m \geq r \geq n. \quad (15)$$

Ehdollisen todennäköisyyden määritelmän mukaan saadaan

$$P(X_n = j | X_m = i) = \sum_{k \in S} P(X_r = k | X_m = i) P(X_n = j | X_r = k, X_m = i). \quad (16)$$

Kun merkitään todennäköisyyttä $p_{ij}(m, n)$, saadaan Markov-oletuksen perusteella

$$\begin{aligned} p_{ij}(m, n) &= \sum_{k \in S} P(X_r = k | X_m = i) P(X_n = j | X_r = k) \\ &= \sum_{k \in S} p_{ik}(m, r) p_{kj}(r, n). \end{aligned} \quad (17)$$

Kun siirtymätodennäköisyysmatriisia merkitään $\mathbf{P}(m, n) = [p_{ij}(m, n)]$, voidaan yhtälö (17) esittää matriisimuodossa

$$\mathbf{P}(m, n) = \mathbf{P}(m, r) \mathbf{P}(r, n), \quad m \geq r \geq n. \quad (18)$$

Ja tällöin täytyy päteä

$$\mathbf{P}(n, n) = \mathbf{I}. \quad (19)$$

Seuraavassa esitetään Chapman–Kolmogorov-yhtälö. Valitaan yhtälössä (18) $r = n - 1$, jolloin saadaan

$$\mathbf{P}(m, n) = \mathbf{P}(m, n - 1) \mathbf{P}(n - 1, n), \quad m \geq n - 1. \quad (20)$$

Siirtymätodennäköisyysmatriisi $\mathbf{P}(m, n)$ voidaan ratkaista Chapman–Kolmogorov-yhtälön avulla seuraavasti, kun merkitään

$$\begin{aligned} \mathbf{P}(m, m + 1) &= \mathbf{P}(m, m) \mathbf{P}(m, m + 1) = \mathbf{P}(m, m + 1) \\ \mathbf{P}(m, m + 2) &= \mathbf{P}(m, m + 1) \mathbf{P}(m + 1, m + 2) \\ &\vdots \\ \mathbf{P}(m, n) &= \mathbf{P}(m, m + 1) \mathbf{P}(m + 1, m + 2) \cdots \mathbf{P}(n - 1, n). \end{aligned} \quad (21)$$

Jos Markov-ketju on homogeeninen, eli $\mathbf{P}(m, n) = \mathbf{P}$, yhtälöstä (21) saadaan

$$\mathbf{P}(m, n) = \mathbf{P}^{n-m}, \quad m \geq n. \quad (22)$$

Yhtälön (21) perusteella nähdään, että Markov-ketju voidaan ratkaista matriisitulo-na, kun siirtymätodennäköisyydet tunnetaan.

C Liite

Hierarkkinen malli kuvaa parametrien yhteisjakauman taso kerrallaan (Gelman ym. 1995, 119–160). Ensimmäisen tason parametrien todennäköisyysjakaumiksi saadaan suoraan priorijakaumien perusteella

$$\begin{aligned} P(\alpha_i|\alpha_0, \beta_\alpha) & & P(\beta_i|\beta_0, \sigma_\beta) \\ P(\lambda_i|\lambda_0, \sigma_\lambda) & & P(\mu_i|\mu_0, \sigma_\mu). \end{aligned}$$

Malli voidaan kuvata parametrien yhteisjakaumana, joka faktoroituu ehdollisen todennäköisyyden määritelmän mukaan seuraavasti

$$P(\{n_{ij}\}, \alpha_i, \beta_i, \lambda_i, \mu_i) = \prod_{ij} P(n_{ij}|\alpha_i, \beta_i, \lambda_i) P(\alpha_i|\alpha_0, \beta_\alpha) P(\beta_i|\beta_0, \sigma_\beta) \\ P(\lambda_i|\lambda_0, \sigma_\lambda) P(\mu_i|\mu_0, \sigma_\mu).$$

```
# Rotavirusrokotteen kustannus-vaikuttavuusmallin simulaatiokoodi
# 4.10.2002 Jouko Verho
#
# Simulaatio on tehty R-ohjelmiston versiolla 1.5.1. R on vapaa ohjelmisto ja se on saatavissa
# osoitteesta [http://www.r-project.org/].
#
# Simulaatio on toteutettu jakamalla ohjelma hierarkkista mallia mukailleen useaan osaan.
# Modulaarinen rakenne tekee koodista selkeämmän. Ohjelma koostuu useasta funktiosta, jotka
# ovat toisilleen alisteisia. Simulaatio käynnistyy funktiolla ce.simulation, joka kutsuu
# funktiota ce.realisation. ce.realisation-funktio vastaa yhden kustannus-vaikuttavuuspisteen
# tuottamisesta. Mallin vaikuttavuutta koskevat satunnaiset parametrit se saa kutsumalla
# apufunktiota rand.alpha, rand.beta sekä rand.lambda.
#
# Funktio ce.simulation toteuttaa simulaation kutsumalla ce.realisation-funktiota jokaista
# simulaatiotoistoa varten. Argumenteiksi sille annetaan simulaatioiden lukumäärä n.sim sekä
# vuosittaisien diskonttokorkojen vektori r. Diskonttaus tehdään kuitenkin kuukausitasolla.
# Funktio palauttaa aineiston kustannus- ja vaikuttavuuspisteistä. Rokotteen hintaa ei ole
# vielä huomioitu kustannuksissa.
#
ce.simulation <- function(n.sim=1,r=c(0,.03,.05)) {
  cat("Starting simulation\nRounds completed: ")
# Lasketaan kuukausittainen diskonttokorko.
  r.mo <- (1+r)^(1/12)
# Kutsutaan n.sim kertaa funktiota ce.realisation ja diskonttataan sen palauttamien
# kuukausittaiset kustannus- ja vaikuttavuusrealisaatiot.
  out <- t(sapply(1:n.sim,function(i) {
    sim <- ce.realisation()
    res <- apply(sim$ce,1,function(x,r.mo)
      sapply(r.mo, function(y) sum(x/y^(1:length(x)), na.rm=T)), r.mo=r.mo)
    if(i%10==0) cat(i)
    else cat(".")
    c(apply(res,1,function(z) c("C"=z[4]+z[6]+z[7]-z[2]-z[5], "E"=z[1]-z[3])), "n.vac"=sim$n)
  })))
```

```

cat("\n\n")
# Palautetaan simulaation tulokset datamatriisina.
out <- data.frame(out)
names(out)[-length(out)] <- paste(rep(c("C","E"),length(r)),rep(r*100,rep(2,length(r))),sep="")
return(out)
}
#
# Funktio rand.alpha palauttaa rokotekattavuusestimaatin alpha. Argumenteiksi se saa beta-jakauman
# parametrit n ja k, jotka saadaan Joensuun ym. (2002) julkaisemasta rokotekattavuustutkimuksesta.
#
rand.alpha <- function(n=987,k=975) {
  return(rbeta(1,k+1,n-k+1))
}
#
# Funktio rand.beta palauttaa 60 alkion riskisuhde-estimaattivektorin (riskisuhde = 1 - teho).
# Argumenteiksi se saa Coxin verrannollisten hasardien mallin kertoimen coef ja sen varianssin var.
#
rand.beta <- function(coef=-0.1361084,var=0.002952604) {
# Poimitaan estimaatti normaalijakaumasta ja otetaan sen eksponentti, jotta saadaan riskisuhde.
  out <- exp(rnorm(1,mean=coef,sd=sqrt(var)))
# Teho on 0 kuukausina 0-2, 75 % täydestä tehosta kuukausina 2 - 5,
#   täydellinen kuukausina 5 - 45 ja 0 45 kuukaudesta eteenpäin.
  return(c(rep(1,2),rep(1-(1-out)*.75,3),rep(out,40),rep(1,(60-40-3-2))))
}
#
# Funktio rand.lambda palauttaa 60 alkion ilmaantuvuusvektorin. Argumenteiksi se saa vektoreina
# tartuntatautirekisterin avulla lasketut ilmaantuvuudet 0 - 2 kuukaudelle haz.alku sekä 24 - 60
# kuukaudelle haz.loppu. Kuukausien 2-24 ilmaantuvuuden estimaatti saadaan Tampereen tutkimuksesta
# kertoimen haz.coef ja varianssin haz.var vektorina.
#
rand.lambda <- function(haz.beg=tartu.korj2kk, haz.end=tartu.korj24kk,
  haz.coef=hazard.data$h, haz.var=hazard.data$hvar) {
# Poimitaan estimaatti normaalijakaumasta ja otetaan sen eksponentti, jotta saadaan sairastumisen
# riski.
  out <- exp(rnorm(haz.coef, mean=log(haz.coef),sd=sqrt(haz.var)))
# Sairastumisen riski saadaan 0 - 2 kuukautta vakiona tartuntatautirekisterin avulla, 2 - 24
# kuukautta satunnaisena Tampereen aineistosta, 24 - 60 kuukautta vakiona (kolmen kuukauden
# jaksoissa) tartuntatautirekisterin avulla
  return(c(rep(haz.beg,2),rep(out,c(1,rep(3,7),0)),
    rep(haz.end,rep(3,length(haz.end))))))
}
#
# Funktio ce.realisation suorittaa Monte Carlo -simulaation annetuilla mallin parametriarvoilla.
# Parametriarvot se saa vaikuttavuuden osalta apufunktiolta, mutta kustannuksien parametriarvot
# poimitaan funktion sisällä. Argumenteiksi funktio tarvitsee kustannusaineistot vacc.cost.data,
# se.cost.data ja inf.cost.data sekä simuloitavan kohortin koon n.cohort. Kustannusaineistoissa
# on oltava muuttuja vaccine, joka kertoo mitä rokotetta lapsi on saanut sekä cost, joka kertoo
# kustannuksen. Funktio palauttaa kuukausia kuvaavat 60 alkion pituiset kustannus- ja
# vaikuttavuusvektorit sekä rokotteen saaneiden lukumäärän.
#
ce.realisation <- function(vacc.cost.data=vacc.kust, se.cost.data=se.kust,
  inf.cost.data=inf.kust, n.cohort=55200) {
# Lasketaan kustannusaineistojen parametrit rokottamisen ja ripulitaudin osalta.
  par.vacc <- c(n=nrow(vacc.cost.data),mean=mean(vacc.cost.data$cost),
    var=var(vacc.cost.data$cost))
  par.inf <- tapply(inf.cost.data$cost,inf.cost.data$vaccine,function(x)

```

```

      c(n=length(x),mean=mean(x),var=var(x)) )
# Poimitaan satunnaiset parametrit insidenssille ja rokotteen teholle.
rr.vec <- rand.beta()
incidence.vec <- rand.lambda()
# Poimitaan satunnaiset parametrit rokottamis- ja ripulitautikustannuksille.
vacc.cost <- rnorm(1,par.vacc["mean"],sqrt(par.vacc["var"]/par.vacc["n"]))
inf.cost <- sapply(par.inf,function(x) rnorm(1,x["mean"],sqrt(x["var"]/x["n"]))) )
# Sivuvaikutuksien kustannuksille poimitaan kustannukset "bootstrap-jakaumasta".
se.cost <- tapply(se.cost.data$cost,se.cost.data$vaccine,function(x)
  mean(x[as.integer(runif(length(x),1,length(x)))]))
#
# Sairastumisen riski on rokotetuille insidenssi kerrottuna rokotteelle saadulla riskisuhteella.
risk <- list("placebo"=incidence.vec,"rrv"=incidence.vec*rr.vec)
# Rokotettujen lukumäärä Monte Carlo -kokeena
n.vaccinated <- sum(runif(n.cohort) <= rand.vac.cover())
#
# Lasketaan rokottamisesta ja sivuvaikutuksista tulevat kustannukset vertailtaville tilanteille.
sevac <- sapply(1:3,function(x,n.all,n.vacc,vacc.cost,se.cost) {
# "Ei rokotusohjelmaa"-tilanteelle vain sivuvaikutukset plasebo-ryhmän kustannuksista.
novac.se.cost <- n.all*se.cost["placebo"]
# "Rokotusohjelma"-tilanteelle rokotuskustannukset ja sivuvaikutukset rokotettujen osalta.
vac.cost <- n.vacc*vacc.cost
vac.se <- n.vacc*se.cost["rrv"]
# Lapsille, joita ei rokotettu ainoastaan plasebo-ryhmän sivuvaikutukset.
nocov.se <- (n.all-n.vacc)*se.cost["placebo"]
# Palautetaan kustannukset.
c("novac.se"=novac.se.cost,"vac.cost"=vac.cost,"vac.se"=vac.se+nocov.se)
},n.all=n.cohort,n.vacc=n.vaccinated,vacc.cost=vacc.cost,se.cost=se.cost)
#
# Lasketaan ripulitautien kustannukset 60 kuukauden ajalta
infcost <- sapply(1:60,function(x,n.all,n.vacc,risk,inf.cost) {
# "Ei rokotusohjelmaa"-tilanteelle sairastuneiden lukumäärä Monte Carlo
# -kokeena sekä niiden kustannukset.
novac.infected <- sum(runif(n.all) <= risk$placebo[x])
novac.cost <- novac.infected*inf.cost["placebo"]
# "Rokotusohjelma"-tilanteelle sairastuneiden lukumäärä Monte Carlo -kokeena sekä niiden
# kustannukset. Rokotteen teho alkaa vasta 3 kuukauden iässä, joten sitä ennen kustannukset
# plasebo-ryhmästä.
vac.infected <- sum(runif(n.vacc) <= risk$rrv[x])
if(x<=3) vac.cost <- vac.infected*inf.cost["placebo"]
else vac.cost <- vac.infected*inf.cost["rrv"]
# Lapsille, joita ei rokotettu, kustannukset kuten "ei rokotusohjelmaa"-tilanteessa.
nocov.infected <- sum(runif(n.all-n.vacc) <= risk$placebo[x])
nocov.cost <- nocov.infected*inf.cost["placebo"]
# Palautetaan kustannukset.
c("novac.inf"=novac.infected,"novac.cost"=novac.cost,
  "vac.inf"=vac.infected+nocov.infected,"vac.cost"=vac.cost+nocov.cost)
},n.all=n.cohort,n.vacc=n.vaccinated,risk=risk,inf.cost=inf.cost)
#
# Palautetaan tulokset 60 kuukauden ajalta oikein järjestettynä.
return("ce"=rbind(infcost,sevac[,match(1:60,c(2,3,5))]),"n"=n.vaccinated)
}

```