

<https://helda.helsinki.fi>

Vaikuttavuustieto jalostuu havainnollistamalla

Ryynänen, Olli-Pekka

2022

Ryynänen , O-P , Roine , R P , Räsänen , P , Maksimow , A & Sintonen , H 2022 , ' Vaikuttavuustieto jalostuu havainnollistamalla ' , Suomen lääkärilehti , Vuosikerta. 77 , Nro 15-16 , Sivut 683-685 . < <https://www.laakarilehti.fi/pdf/2022/SLL15-16-2022-683.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/346247>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Vaikuttavuustieto jalostuu havainnollistamalla

Tavanomaisesta potilasaineistosta saadun vaikuttavuustiedon havainnollistaminen voi avata merkittäviä näköaloja kliinisen toiminnan ymmärtämiseen ja kehittämiseen.

VAIKUTTAVUUSTIETOA, kuten sairauskohtaisten mittarien tuloksia, voidaan havainnollistaa ja analysoida useilla menetelmillä. Tässä esimerkkeinä ovat geneerinen 15D-mittari ja Bayesin verkkomalli. Esimerkit ovat joko kuvitteellisia tai esimerkkejä datan jatkojalostuksen mahdollisuuksista, eikä niitä siis pidä tulkita varsinaisiksi vaikuttavuustuloksiksi.

15D-data sirontakuviona

15D-elämänlaatumittarin potilaskohtaisten lukemien erotusta voidaan havainnollistaa sirontakuviolla. Sirontakuviota mahdollistaa sellaisten potilaiden tunnistamisen, joilla hoidon tulos poikkeaa ennakoitusta. Silloin voidaan porautua potilaan tietoihin tarkemmin poikkeavan hoitotuloksen syyn selvittämiseksi.

Kuviossa 1 vaaka-akselilla ovat 15D-lukemien potilaskohtaiset erotukset ennen hoitoa ja hoidon jälkeen. Pystyakselilla on potilaan ikä, mutta siinä voidaan käyttää myös muita jatkuvia muuttujia, kuten 15D-lukemaa ennen hoitoa. Tällöin sirontakuviota havainnollistaa sairauden vaikeusasteen vaikutuksen hoidon tuloksiin.

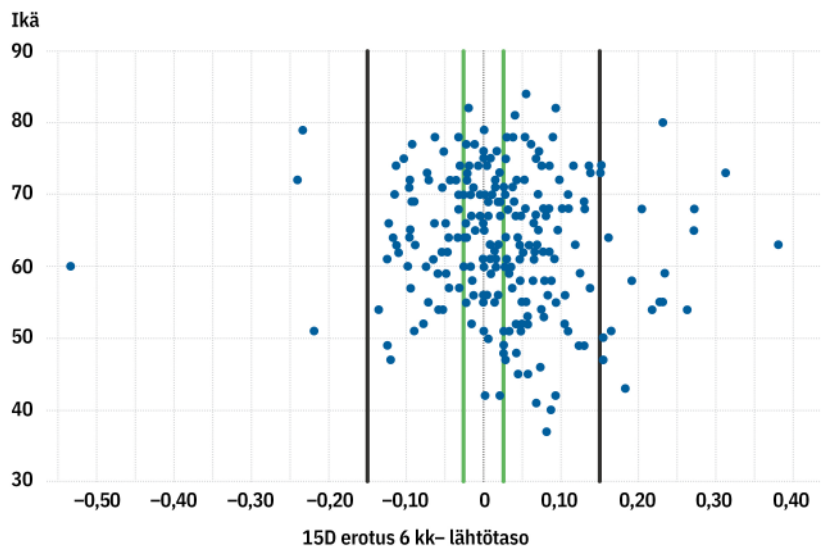
Kaksi vihreää pystyviivaa rajaa alueen, jossa 15D-lukema on pysynyt suurin piirtein samana eli hoito ei ole tuottanut kliinisesti merkitsevää muutosta. Vasemmalla ovat potilaat, joiden 15D-lukema on kliinisesti merkitsevästi huonontunut, ja oikealla potilaat, joiden tilanne on parantunut.

Useimmat potilaat sijoittuvat kahden tummemman pystyviivan väliin,

KUVIO 1.

Sirontakuviota

Sirontakuviota 15D-lukemien erotuksesta potilaan iän mukaan eräässä kardiologisessa aineistossa. Kuva: Risto P. Roine, HUS elämänlaatuprojekti.



jossa 15D-lukeman muutos on korkeintaan 0,15 pistettä parempaan tai huonompaan. Viivojen ulkopuolella on muutamia tapauksia, joissa muutos on ollut huomattavan suuri joko parempaan tai huonompaan. Esitystapa huomioi vain muutoksen, mutta ei kuvaa esimerkiksi lumevaikutuksen osuutta paranemiseen.

Potilaiden enemmistöllä 15D-lukema on parantunut, mutta huomattavan suurella määrällä tilanne on ennallaan tai huonontunut. Ikä ei näytä olevan yhteydessä hoidon tulokseen.

15D-data hoidon aiheiden ja tulosten kuvaamisessa

15D mahdollistaa eri hoitojen vertailun. Myös kustannusvaikuttavuutta voidaan arvioida jakamalla hoidon kustannukset 15D-lukeman erotuksella. Alaryhmiä tutkimalla voidaan havainnollistaa erilaisten hoitovaihtoehtojen vaikutusta lopputulokseen. Näin voidaan esimerkiksi selvittää hoitoviiveen vaikutusta lopputulokseen.

Taulukossa 1 esitetään eräiden toimenpiteiden tulosten vaihtelua sairaloittain. Alkutilanteen 15D-lukema

TAULUKKO 1.

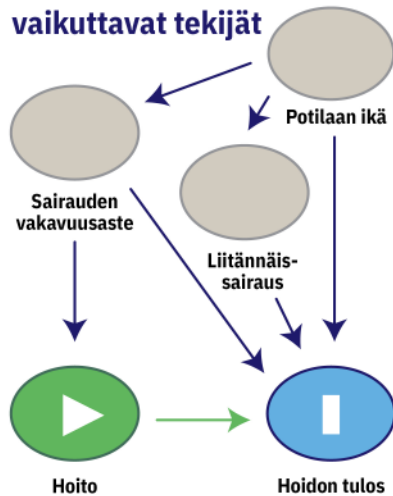
Hoidon vaikuttavuusvertailu

Keskimääräiset 15D-lukemat ennen hoitoa ja niiden muutokset (vaikuttavuus) hoidon jälkeen eräissä sairaaloissa ohitusleikkauksissa, pallolaajennuksissa ja lonkkaproteesileikkauksissa. Taulukko Risto P. Roine, HUS elämänlaatuoprojekti.

	Keskimääräinen 15D-lukema ennen hoitoa	Vaikuttavuus (ero: hoidon jälkeen – ennen hoitoa)
Ohitusleikkaus (Sairaala A)	0,752	0,106
Ohitusleikkaus (Sairaala B)	0,829	0,044
Ohitusleikkaus (Sairaala C)	0,827	0,033
Pallolaajennus (Sairaala A)	0,730	0,094
Pallolaajennus (Sairaala B)	0,820	0,031
Lonkkaproteesileikkaus (Sairaala B)	0,810	0,060
Lonkkaproteesileikkaus (Sairaala D)	0,828	0,050

KUVIO 2.

Bayesin verkkomalli Sairauden hoitoon vaikuttavat tekijät



osoittaa, että esimerkiksi sairaalassa A ohitusleikkauspotilaat ovat lähtötilanteessa sairaampia kuin sairaaloissa B ja C. Yleensä sairaimmat henkilöt hyötyvät vaikuttavista hoidoista eniten. Tämä näkyy 15D-lukemien erotuksessa ennen ja jälkeen hoidon.

Sairaala A saa ohitusleikkauksissa paremmat hoitotulokset, oletettavas-

ti siksi, että hoidettaessa sairaampia potilaita on paranemisen varaa enemmän kuin vähemmän sairaita hoidettaessa. Ilmiö näkyy sekä ohitusleikkauksissa että pallolaajennuksissa, samoin ilmiö lonkkaproteesileikkauksissa, mutta vähäisempänä.

Taulukon 1 esittämällä tavalla voidaan tunnistaa hoitojen toteutumisen ja lopputuloksen eroja hoitoyksiköiden välillä. Menetelmä ei voi suoraan vastata siihen, pitäisikö sairaaloissa A ja B hoidon aiheet saada samalle tasolle. Ei voida myöskään tietää, pitäisikö sairaalan A leikata herkemmin vai sairaalan B kiristää perusteita. Tämä pohdinta jää kliinikoille. Mutta jos eroja hoitokäytännöissä ja lopputuloksissa ei ole osoitettu, ei oikeaa tasoa päästä määrittämään.

Bayesin verkkomallit

Verrattuna satunnaistetuissa tutkimuksissa kerättyihin aineistoihin tavallisissa olosuhteissa kerätty vaikuttavuusdata (arkivaikuttavuusdata) voi olla haastavaa. Aineistoissa voi olla kaikenikäisiä ja monisairaita potilaita ja epävarmoja diagnooseja. Usein myös tietoja puuttuu, merkinnöissä on virheitä, osa-aineistot jäävät liian pieniksi, riippuvuussuhteet ovat epälineaarisia tai hoidot toteutuneet monimutkaisesti. Aineiston siivoaminen analyysikelpoiseksi vaatii usein enemmän työtä kuin satunnaistettujen tutkimusten aineistot.

Bayesin verkkomallit soveltuvat myös vaikean datan hallitsemiseen. Niitä voidaan käyttää vaikuttavuusaineiston ilmiöiden havaitsemiseen ja selittämiseen, yksittäisten potilaiden hoitotuloksen ennustamiseen sekä tietyin rajoituksin kausaalisten yhteyksien toteamiseen. Bayesilaiset menetelmät voivat korvata satunnaistetun koeasetelman erityisesti silloin, kun satunnaistaminen ei ole mahdollista.

Aineisto voidaan analysoida käyttämällä valmiita Bayes-ohjelmia. Aineiston muuttujat kuvataan solmujen välillä olevilla nuolilla (kuvio 2). Nuolien suunta voi osoittaa kausaalista riippuvuutta, mutta ei välttämättä. Nuolien ja solmujen muodostama

verkko voidaan muodostaa koneoppimista käyttäen, mutta verkko voidaan rakentaa myös asiantuntijoiden näkemyksen mukaan manuaalisesti.

Jokaiseen solmuun liittyy todennäköisyysfunktio, joka kuvaa muuttujan arvojen jakauman. Verkko voidaan kiinnittää analysoijan haluamalle arvolle tai niiden yhdistelmälle, jolloin verkon kaikkien solmujen todennäköisyysjakauma muuttuu kiinnitystä vastaavaksi. Verkko voidaan esimerkiksi kiinnittää arvolle ”potilaan ikä = yli 65 vuotta”, jolloin se esittää kaikkien muuttujien todennäköisyysjakauman annetussa ikäluokassa.

Kuviossa 2 esitetään kuvitteellinen tilanne, jossa sairautta hoidetaan kahdella vaihtoehdoisella menetelmällä, jotka liittyvät muuttujan ”hoito” todennäköisyysjakaumaan. Hoidon lopputulokseen vaikuttavat myös sekoittavat tekijät, joita kuvassa ovat potilaan ikä, sairauden vaikeusaste ja liitännäissairaus. Hoito on valittu harkinnan mukaan ilman satunnaistamista. Todellisessa mallissa voi olla kymmeniä muuttujia.

Tässä mallissa nuolten suunta on oletettu kausaaliseksi. Hoidon vaikutus lopputulokseen saadaan eristämällä hoitoa kuvaava muuttuja muusta mallista, jolloin mallin kiinnittäminen eri hoitovaihtoehtoilta antaa suoraan tiedon hoidon vaikuttavuudesta (1).

Käytännössä muuttujien välistä kausaalisuutta ei useinkaan pystytä tunnistamaan. Tällöin mallissa on nuolia, joiden suunta ei kuvaa kausaalisuutta. Tilanteessa voidaan käyttää VanderWeelen ja Shpitserin (2,3) kuvaamia kriteereitä sekoittavien tekijöiden hallintaan. Malli edellyttää, että mukana ei ole hoitopäätöksen jälkeen mitattuja muuttujia, mukana ovat joko hoidon valintaan tai lopputulokseen vaikuttavat muuttujat, eikä tutkittavassa asiassa ole tuntematonta (mallin ulkopuolista, mittaamatonta) muuttujaa, joka vaikuttaa joko hoitovalintaan tai lopputulokseen.

Malli voidaan rakentaa myös ennustamaan päätemuuttujan arvoa. Tällöin usein käytetään ns. naiivia Bayesin mallia, jossa tunnistetaan vain päätemuuttujan yhteydessä olevat muuttujat. Ennustaa voidaan hoidon loppu-

tulosta tai mitä tahansa muuta asiaa, esimerkiksi komplikaatorisista.

Apotin kaltainen korkea-asteisesti rakenteinen tietojärjestelmä mahdollistaa suurten arkivaikuttavuusdatojen keräämisen. Vaikuttavuustiedon huomioiminen lääketieteessä saavuttaa täysin uuden ulottuvuuden, kun aineistot kootaan suoraan potilastietojärjestelmistä.

Käytännön esimerkkejä Bayesin mallien soveltamisesta löytyy esimerkiksi kausaalista mallinnuksesta (4), terveystaloustieteellisestä analyysistä (5) sekä pienen aineiston analyysistä (6). Aiheesta tehty väitöskirja tarjoaa laajan esityksen menetelmän perusasioihin, vaikkei liitykään lääketieteeseen (7). •

Olli-Pekka Ryyänen

professori emeritus

Itä-Suomen yliopisto, kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö, Pohjois-Savon sairaanhoitopiiri, perusterveydenhuollon yksikkö

Risto P. Roine

professori emeritus

Itä-Suomen yliopisto

Pirjo Räsänen

dosentti, FT, esh, arviointijohtaja

Helsingin yliopisto ja Hus Helsingin yliopistollinen sairaala, Ulkoinen tarkastus

Anu Maksimov

dosentti, anestesiolegian ja tehohoidon erikoislääkäri, executive MBA, vs. hallintoylilääkäri

Hus Yhtymähallinto

Harri Sintonen

VTT, professori emeritus

Helsingin yliopisto, lääketieteellinen

tiedekunta, Clinicum, kansanterveystieteen osasto

KIRJALLISUUTTA

- 1 Pearl J, Mackenzie D. Miksi, syyn ja seurauksen uusi tiede. Alkuteos: The Book of Why. Terra Cognita 2018.
- 2 VanderWeele TJ. Principles of confounder selection. Eur J Epidemiol 2019;34:211–9.
- 3 VanderWeele TJ, Shpitser I. A new criterion for confounder selection. Biometrics 2011;67:1406–13.
- 4 Ryyänen OP, Leppänen T, Kekolahti P ym. Bayesian network model to evaluate the effectiveness of continuous positive airway pressure treatment of sleep apnea. Health Inform Res 2018;24:346–58.
- 5 Rautiainen E, Ryyänen OP, Laatikainen T ym. Factors associated with 5-year costs of care among a cohort of alcohol use disorder patients: A Bayesian network model. Health Inform Res 2020;26:129–45.
- 6 Laukkanen E, Kuosmanen L, Louheranta O ym. A Bayesian network model to identify the associations between the use of seclusion in psychiatric care and nursing managers' attitudes towards containment methods. J Psychiatr Ment Health Nurs 2021;28:815–28.
- 7 Kekolahti P. Bayesian Network Analysis of Mobile Service and Device Usage. Aalto University, Department of Communications and Networking. Doctoral dissertations 201/2019.

VALMISTEYHTEENVETOLYHENNELMÄ

Forxiga®, dapaglifloksiini 5 mg ja 10 mg kalvopäällysteiset tabletit. **Käyttöaiheet:** Tyypin 2 diabeteksen (T2D) hoitoon aikuisille ja vähintään 10 vuotiaalle lapsipotilailla ruokavalion ja liikunnan lisäksi, kun sairaus ei ole riittävässä hoitotasapainossa: monoterapiana, kun metformiinin käyttöä ei voida pitää tarkoituksenmukaisena sietokyvyyttömyyden takia, tai yhdistettynä muihin T2D hoitoon käytettäviin lääkevalmisteisiin. Sydämen oireisen kroonisen vajaatoiminnan hoitoon aikuisille potilailla, kun vajaatoimintaan liittyy pienentynyt ejektiofraktio. Kroonisen munuaistaudin hoitoon aikuisille potilailla. **Annostus ja antotapa T2D, sydämen vajaatoiminta ja krooninen munuaistauti:** Suositeltu hoitoannos on 10 mg kerran vuorokaudessa suun kautta mihin aikaan vuorokaudesta tahansa joko ruoan kanssa tai tyhjän mahaan. Tabletit on nieltävä kokonaisuina. Annosta ei tarvitse muuttaa munuaistoiminnan tai iän perusteella. Dapaglifloksiinihoidon aloittamista ei suositella, jos potilaan GFR-arvo on < 25 ml/min. Forxiga 10 mg -valmisteen käyttöä ei suositella sydämen vajaatoiminnan eikä kroonisen munuaistaudin hoitoon tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla. Potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan 5 mg aloitusannosta. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. **Varoitukset:** Diabetespotilailla dapaglifloksiinin glukoosipitoisuutta pienentävä teho on alentunut, jos glomerulusten suodatusnopeus (GFR) on < 45 ml/min, ja todennäköisesti puuttuu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Diabetespotilaiden kohdalla on tällöin harkittava jotakin glukoosipitoisuutta pienentävää lisähoitoa, mikäli glukoositasapainon parantaminen edelleen on tarpeen. Jos potilaalla on sairaus, joka saattaa johtaa nestehukkaan, suositellaan nestetasapainon huolellista seuranta. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joille dapaglifloksiinin aiheuttama verenpaineen lasku saattaa olla riski. Harvinaisia diabeettisen ketoasidoosin tapauksia, myös henkeä uhkaavia ja kuolemaan johtaneita, on ilmoitettu potilailla, joita on hoidettu SGLT2:n estäjillä, dapaglifloksiini mukaan lukien. Dapaglifloksiinihoito on lopetettava välittömästi, jos potilaalla epäillään olevan tai todetaan diabeettinen ketoasidoosi. Diabeettisen ketoasidoosin riski täytyy ottaa huomioon, jos potilaalla on epäspesifisiä oireita ja potilas on tutkittava tässä tapauksessa ketoasidoosin varalta veren glukoosipitoisuudesta riippumatta. Dapaglifloksiinihoito on tilapäisesti keskeytettävä potilailla, jotka joutuvat sairaalahoitoon suuren kirurgisen toimenpiteen tai äkillisen vakavan sairauden takia. Näillä potilailla suositellaan ketonien seuranta. Dapaglifloksiinia ei pidä käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoitoon. Välihuonon nekrotisoivan faskiitin (nk. Fournier'n gangreeni) tapauksista on ilmoitettu potilailla, jotka käyttävät SGLT2:n estäjiä. Tämä on harvinainen, mutta vakava ja mahdollisesti hengenvaarallinen tapahtuma, joka edellyttää kiireellistä leikkausta ja antibioottihoitoa. Potilailla on kehoitettava käyntymään lääkärin puoleen, jos heillä on kipua, aristusta, punoitusta tai turvotusta genitaal- tai perineaalialueella ja tähän liittyy kuumetta tai huonovointisuutta. Kokemusta kliinisistä tutkimuksista NYHA-luokan IV potilailla on vain vähän. Dapaglifloksiinin käytöstä kroonisen munuaistaudin hoidossa ei-diabeetikoilla, joilla ei ole albuminuriaa, ei ole kokemusta. SGLT2:n estäjillä tehdyissä pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa T2D sairastavilla tutkitavilla on havaittu alaraaja-amputaatioiden (pääasiassa varvasamputaatioiden) määrän lisääntymistä, eikä tiedetä, onko kyseessä luokkavaikutus. On tärkeää antaa potilaalle ohjeita rutiinomaisesti ennaltaehkäisevästä jalkojenhoidosta. Tabletit sisältävät laktoosia. Harvinaista perinnöllistä galaktoosi-intoleranssia, saamelaisilla esiintyvää laktasipuutosta tai glukoosi-galaktoosi-imetyshäiriötä sairastavien potilaiden ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta. Dapaglifloksiinin toimintamekanismin vuoksi potilaiden virtsan glukoosimääritys on positiivinen. **Yhteisvaikutukset:** Dapaglifloksiini voi lisätä tiatsidi- ja loop-diureettien diureettisia vaikutuksia, ja nestehukan ja hypotension riski voi kohota. Insuliiniin ja insuliiniin erityistä lisäävien lääkeaineiden, kuten sulfonyyliureat, annosta voidaan joutua pienentämään hypoglykemiariskin vähentämiseksi yhdistelmähoidossa dapaglifloksiinin kanssa. **Raskaus ja imetus:** Dapaglifloksiinihoito on keskeytettävä raskauden havaitsemisen jälkeen eikä sitä tule käyttää rintaruokinnan aikana. **Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn:** Forxigalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilailla on varoitettava hypoglykemian riskistä, kun dapaglifloksiinia käytetään samanaikaisesti sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa. **Haittavaikutukset:** Yleisimminkin ilmoitettu haittavaikutus oli hypoglykemia, joka oli yleisempää yhdistelmähoidoissa sulfonyyliurean ja insuliinin kanssa. Muita yleisiä haittavaikutuksia ovat genitaal- ja virtsatieinfektio, huimaus, ihottuma, selkikipu, dysuria, polyuria, pienentynyt kreatiniinin munuaispuhdistuma hoidon alussa, hematokriitin kohoaminen ja dyslipidemia. Muut kts. valmisteyhteenveto. **Pakkaukset ja hinnat (vmh + alv) 1.3.2020 alkaen: 5 mg ja 10 mg 28 tabl. 52,65 €, 98 tabl. 157,12 €.** **Korvattavuus: Forxiga 5 mg ja 10 mg: peruskorvattavuus (40%) valmisteen kustannuksista, alempi erityiskorvattavuus (65%), sairaudessa diabetes, muu kuin insuliinihoito (215) ja oireinen systolinen sydämen vajaatoiminta, johon liittyy alentunut ejektiofraktio (250).** Kts. tarkemmat tiedot Pharmacia Fennica Forxiga valmisteyhteenvetosta. **Pohjautuu 15.11.2021 päivättyyn valmisteyhteenvetoon. Lisätietoja** AstraZeneca Oy, Itsehallintokuja 6, 02600 Espoo, puh. 010 23 010, www.astrazeneca.fi. FI-8054-11-21-FO

