

**DEKSAMETASONIN JA TRIAMSIKOLONIN
KUSTANNUSVAIKUTTAVUUS
DIABEETTISEN MAKULATURVOTUKSEN HOIDOSSA
Markov-mallinnus**

Mari Pesonen

Pro gradu -tutkielma

Terveystaloustiede

Itä-Suomen yliopisto

Sosiaali- ja terveysjohtamisen laitos

Helmikuu 2020

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, yhteiskuntatieteiden ja kauppatieteiden tiedekunta,

Sosiaali- ja terveystieteiden laitos, terveystaloustiede

PESONEN, MARI: Deksametasonin ja triamsinolonin kustannusvaikuttavuus diabeettisen makulaturvotuksen hoidossa. Markov-mallinnus.

Pro gradu -tutkielma, 61 sivua, 4 liitettä (11 sivua)

Tutkielman ohjaajat:

FT Eila Kankaanpää

LT, TtM, silmätautien erikoislääkäri Pasi Vottonen

Helmikuu 2020

Avainsanat: kustannusvaikuttavuus, Markov-mallintaminen, diabeettinen makulaturvotus, deksametasoni, triamsinoloni

Diabeteksen komplikaatio, diabeettinen makulaturvotus, aiheuttaa potilaalle näkökyvyn heikentymistä ja jopa sen menetyksen. Sairauden toisen linjan hoitona käytetään kortikosteroideja. Tässä tutkielmassa toteutettiin kustannus-vaikuttavuusanalyysi triamsinoloni-injektioille ja deksametasoni-implantille. Tarkoituksena oli selvittää, kumpi hoito on kustannusvaikuttavampi diabeettisen makulaturvotuksen toisen linjan hoitona, ja millainen budjettivaikutus syntyy, jos triamsinoloni-injektioiden käytöstä siirryttäisiin deksametasoni-implanttiin. Tavoitteena oli tuottaa tietoa sairaalalle resurssien tehokkaan allokoimnin tueksi.

Tutkimuksen otoskoko oli 12 180 potilasta, joka kuvaa suomalaisia diabeettista makulaturvotusta sairastavia potilaita, jotka saavat kortikosteroidihoitoa. Taloudellisen arvioinnin menetelmänä käytettiin Markov-mallintamista, jonka avulla kustannusvaikuttavuutta tarkasteltiin kahden ja viiden vuoden seuranta-ajalla.

Kustannus-vaikuttavuusanalyysin mukaan inkrementaalinen kustannusvaikuttavuusuhde ICER oli kahden vuoden seurannassa 54 774 €/QALY ja viiden vuoden seurannassa -1 130 972 €/QALY. Näiden tulosten perusteella triamsinolonia voidaan pitää kustannusvaikuttavana molemmissa seurannoissa, ja lisäksi viiden vuoden seurannassa dominoivana hoitovaihtoehtona. Herkkyysanalyysit muuttivat tuloksia etenkin kahden vuoden seurannan osalta. Niissä deksametasoni osoittautui kustannusvaikuttavaksi. Budjettivaikutusanalyysissä todettiin, että siirtyminen triamsinolonista deksametasoniin aiheuttaisi Suomen sairaaloille 2,8 miljoonan euron vuosittaiset lisäkustannukset.

Koska herkkyysanalyysit vaikuttavat merkittävästi analyysin tuloksiin, niitä tulisi tarkastella jatkotutkimuksessa laajemminkin. Huomioimalla herkkyysanalyysien tulokset tämän kustannus-vaikuttavuusanalyysin perusteella olisi suositeltavaa kokeilla deksametasonia kahden vuoden ajan ja siirtyä sen jälkeen triamsinoloniin. Tämä tukee olemassa olevaa eurooppalaista hoitosuositusta diabeettisen makulaturvotuksen hoidosta.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Social Sciences and Business Studies,

Department of Health and Social Management, health economics

PESONEN, MARI: Cost-effectiveness of dexamethasone and triamcinolone as a second-line treatment for diabetic macular edema. A Markov-modelling.

Master's thesis, 61 pages, 4 appendices (11 pages)

Thesis Supervisors:

PhD (Health Sciences), Eila Kankaanpää

MD, PhD, MsC, Pasi Vottonen

February 2020

Keywords: cost-effectiveness, Markov-modelling, diabetic macular edema, dexamethasone, triamcinolone

Diabetic macular edema (DME), a complication of diabetes, causes severe vision loss and blindness. Corticosteroids are used as a second-line treatment for DME. The aim of this study was to analyse the cost-effectiveness of triamcinolone injections and dexamethasone implant and provide information for effective resource allocation for hospitals. A budget impact analysis was also conducted.

The sample size in this study was 12 180, which represents the Finnish patients with diabetic macular edema, who are receiving corticosteroid treatment. Markov-modelling was used for economic evaluation. Time horizons of a two and five years were considered in the model.

According to this cost-effectiveness analysis, the incremental cost-effectiveness ratio ICER was 54 774 €/QALY for a two-year follow-up and -1 130 972 €/QALY for a five-year follow-up. Based on these results, triamcinolone seems to be cost-effective in both time horizons and in five-year follow-up it is also a dominant treatment. Sensitivity analyses changed the results, especially in two-year time horizon in which dexamethasone turned out to be the cost-effective one. If triamcinolone was replaced with dexamethasone in general practice, it would cause an additional 2,8 million € cost per year for hospitals in Finland.

Since the sensitivity analyses have significant impact on the results, they should be investigated more. Considering the results of the sensitivity analyses, dexamethasone would be recommended during the first two years as the second-line treatment and triamcinolone would be a convenient treatment after that. This recommendation is in line with the guidelines for the management of diabetic macular edema by the European society of Retina Specialist (EURETINA).

SISÄLTÖ

1 JOHDANTO	5
2 TALOUDELLINEN ARVIOINTI	7
2.1 Taloudellisen arvioinnin lähtökohdat	7
2.2 Mallintaminen Markov-mallilla	8
2.3 Kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) ja budjettivaikutusanalyysi.....	10
3 DIABEETTINEN MAKULATURVOTUS JA KORTIKOSTEROIDIHOITO .	13
3.1 Diabeettinen retinopatia ja diabeettinen makulaturvotus	13
3.2 Diabeettisen makulaturvotuksen hoito	15
3.3 Kortikosteroidit diabeettisen makulaturvotuksen hoidossa	16
3.3.1 <i>Deksametasoni</i>	18
3.3.2 <i>Triamsinoloni</i>	19
4 AINEISTO JA MENETELMÄT	21
4.1 Lähtökohdat kortikosteroidien kustannus-vaikuttavuusanalyysille.....	21
4.2 Populaatio	21
4.3 Näkökulma ja diskonttaus.....	23
4.4 Aikahorisontti.....	24
4.5 Mallien rakenne.....	24
4.6 Syklin pituus	27
4.7 Siirtymätodennäköisyydet.....	27
4.8 Kustannukset	32
5 VAIKUTTAVUUS	43
6 TULOKSET	47
6.1 Kustannus-vaikuttavuusanalyysin tulokset.....	47
6.2 Budjettivaikutus	49
6.3 Herkkyysanalyysit.....	50
7 POHDINTA	53
7.1 Tulosten tarkastelua	53
7.2 Tutkimuksen luotettavuus.....	55
7.3 Johtopäätökset.....	59
LÄHTEET	62
LIITE 1 Tutkimukset, jotka on huomioitu deksametasonin siirtymätodennäköisyyksien laskemisessa (n=12)	65

LIITE 2 Tutkimukset, jotka on huomioitu triamsinolonin siirtymätodennäköisyyksien laskemisessa (n=9).....	70
LIITE 3 Deksametasonin populaatio-osuudet sykleittäin Markov-mallissa (n=12 180).....	74
LIITE 4 Triamsinolonin populaatio-osuudet sykleittäin Markov-mallissa (n=12 180).....	75

KUVIOT

KUVIO 1 Lääketaloudellisen arvioinnin vaiheet (Martikainen ym. 2006, 291.).....	8
KUVIO 2 Mallin rakenne	26
KUVIO 3 Kortikosteroidihoitojen vuosittaiset kokonaiskustannukset per potilas 2 vuoden aikahorisontilla	39

TAULUKOT

TAULUKKO 1 Taloudelliseen mallintamiseen liittyvät elementit.....	9
TAULUKKO 2 Populaation ominaisuudet (vaihteluväli).....	23
TAULUKKO 3 Markov-mallin tilat.....	25
TAULUKKO 4 Paremmiin näkevän silmän siirtymämatriisit deksametasonille.....	31
TAULUKKO 5 Paremmiin näkevän silmän siirtymämatriisit triamsinolonille.....	31
TAULUKKO 6 Lääkekustannukset (yksikkökustannukset)	33
TAULUKKO 7 Lääkkeenantoon liittyvät yksikkökustannukset.....	33
TAULUKKO 8 Kortikosteroidihoidon seurantakustannukset yhtä potilasta kohden	34
TAULUKKO 9 Haittavaikutusten hoidon yksikkökustannukset	37
TAULUKKO 10 Haittavaikutuksien syklikohtaiset esiintyvyydet	37
TAULUKKO 11 Kuntoutuskustannukset	38
TAULUKKO 12 Kortikosteroidihoitojen kokonaiskustannukset per potilas	40
TAULUKKO 13 Mallin tilojen syklikohtaiset kustannukset per potilas	42
TAULUKKO 14 Brown ym. 2000 ja 2001 utiliteetit sovellettuna mallin tiloihin	44
TAULUKKO 15 Haittavaikutusten aiheuttamat disutiliteetit	46
TAULUKKO 16 Odotetut kustannukset ja hyödyt kahden ja viiden vuoden seuranta-ajalla 1000 potilaan kohortille	47
TAULUKKO 17 Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde kahden ja viiden vuoden seuranta-ajalla 1000 potilaan kohortille.....	48

TAULUKKO 18 Vuosittainen budjettivaikutus kustannus-vaikuttavuusanalyysin kahden vuoden seuranta-ajan tuloksilla (n=1351).....	49
TAULUKKO 19 Toteutetut herkkyysanalyysit ja niiden tulokset (2 vuoden seuranta)	51
TAULUKKO 20 Toteutetut herkkyysanalyysit ja niiden tulokset (5 vuoden seuranta)	51
TAULUKKO 21 Markov-mallin oletukset ja rajoitukset.....	55

1 JOHDANTO

Diabeettinen retinopatia (DR) eli silmän verkkokalvosairaus on yleinen ja usein ensimmäisiä komplikaatioita diabetespotilailla. Sairaus aiheuttaa merkittävää näkökyvyn menetystä ja heikentymistä erityisesti työikäisessä väestössä. Yleisin syy DR:n aiheuttamalle näkökyvyn menetykselle on diabeettinen makulaturvotus (Diabetic Macular Edema, DME), jossa verkkokalvo paksuuntuu epänormaalisti silmän veri-verkkokalvoesteen hajoamisen vuoksi, jolloin verkkokalvon läpäisevyys vähenee turvotuksen vuoksi. Tämä johtaa näkökyvyn heikentymiseen tai jopa sen menettämiseen. (Miller & Fortun 2018.) Silmänsisäinen lääkitys on tällöin tarpeellinen näön heikentymisen estämiseksi. Aiemmin ensilinjan hoitona käytettiin laser-hoitoa, mutta uudempien suositusten mukaan anti-vaskulaarista endoteelista kasvutekijää (anti-VEGF) sisältävät injektiot ovat DME:n hoidossa vaikuttavampia ensilinjan hoitona. Koska DME:n puhkeamiseen vaikuttavat monet tekijät, anti-VEGF -hoito ei välttämättä tuo toivottua hoitovastetta. Toisen linjan hoitona käytetään pääasiassa kortikosteroideja, vaikkakin niitä on myös mahdollista käyttää ensilinjan hoitona. (Cicinelli, Cavalleri, Querques, Rabiolo, Bandello & Querques 2017; Miller & Fortun 2018; Rajendran & Badole 2018.)

Koska yhteiskunnan terveydenhuoltoon käytettävissä olevat resurssit ovat rajalliset, joudutaan tekemään valintoja siitä, miten nämä niukat resurssit allokoidaan. Lääkkeen laajempaan käyttöönnottoon ja korvattavuuden saamiseen ei riitä vain lääkkeen teho, laatu ja turvallisuus, vaan lääkkeen on myös annettava vastinetta rahalle. Lääkkeiden taloudellisella arvioinnilla pyritäänkin selvittämään, millä tavoin resurssit tulisi kohdentaa, jotta väestön terveys maksimoituisi. (Martikainen, Hallinen & Soini 2006.) Taloudellisella arvioinnilla mitataan, arvioidaan ja vertaillaan sairauden ehkäisyyn tai hoitoon tarkoitettujen menetelmien kustannuksia ja terveysvaikutuksia, jolloin saadaan tietoa hoitojen kustannusvaikuttavuudesta (Räsänen & Sintonen 2013). Tieto hoitojen kustannusvaikuttavuudesta tuo näkyväksi päätöksentekijälle menetelmien väliset erot ja ohjaa tekemään tehokkaita valintoja resurssien kohdentamisessa.

DME:n kortikosteroidihoito voidaan toteuttaa silmän sisään pistettävien triamsinoloni-injektoiden avulla tai silmään laitettavilla deksametasoni- ja fluosinoloni-implanteilla. (Al Dhibi & Arevalo 2013; Regillo, Callanan, Do, Fine, Holekamp, Kuppermann, Singer

& Singh 2017). Anti-VEGF -hoidon ja kortikosteroidien kustannusvaikuttavuutta on vertailtu keskenään (Pershing, Enns, Matesic, Owens & Goldhaber-Fiebert 2014), mutta kaikille kortikosteroidihoidoille taloudellista arviointia ei ole tehty. Fluosinolonin ja deksametasonin kustannusvaikuttavuutta on vertailtu vain rajatulla populaatiolla (Pochopien, Beiderbeck, McEwan, Zur, Toumi & Aballéa 2019), mutta triamsinoloni-injektioista ei näytä olevan kustannusvaikuttavuustietoa muihin kortikosteroideihin verrattuna. Kortikosteroidien keskinäiseen taloudelliseen arviointiin on siis olemassa selkeä tarve.

Tässä taloudellisessa arvioinnissa vertaillaan triamsinoloni-injektioiden ja deksametasoni-implantin kustannuksia ja vaikutuksia eli toteutetaan kustannus-vaikuttavuusanalyysi DME:n hoidossa käytettäville kortikosteroideille. Tarkoituksena on selvittää, kumpi hoidoista on kustannusvaikuttavampi vaihtoehto DME:n toisen linjan hoitona. Mallinnuksessa käytetään Markov-tilasiirtymämallia. Lisäksi selvitetään, millainen budjettivaikutus syntyisi, jos DME:n hoidossa siirryttäisiin triamsinoloni-injektioiden sijasta deksametasoni-implanttiin. Pääasiallisena tavoitteena on tuottaa kustannusvaikuttavuustietoa päätöksentekijöille, jotta resurssien allokointi olisi mahdollisimman tehokasta ja kannattavaa.

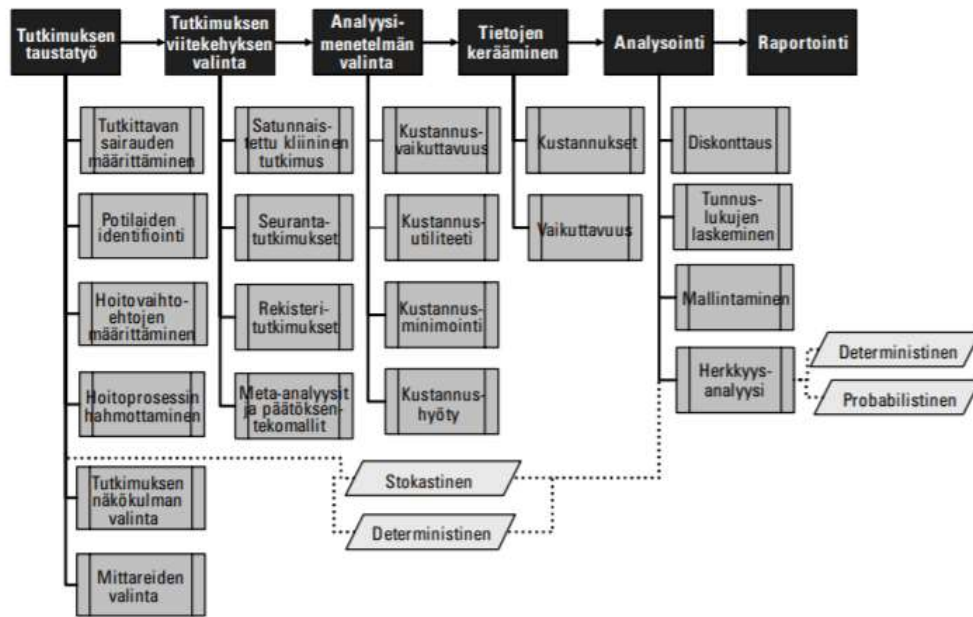
Tämän raportin luvussa 2 johdatellaan taloudellisen arvioinnin pääpiirteisiin. Taloudellisen arvioinnin toteuttaminen lähtee kuitenkin liikkeelle siitä, että sairauden kokonaisuus ymmärretään. On siis tarpeen selvittää tutkittavan sairauden epidemiologiaa, hoidon vaikutuksia sekä hoidon käytännön toteutusta. (Martikainen ym. 2006.) Luvussa 3 esitellään DME sairautena sekä sen hoitovaihtoehdot. Tämän jälkeen siirrytään varsinaiseen mallintamiseen luvuissa 4 ja 5. Luvussa 6 esitetään taloudellisen arvioinnin tulokset, ja tulosten tulkintaa toteutetaan luvussa 7. Tästä Pro gradu -tutkielman käsikirjoituksesta on tarkoituksena julkaista myös artikkeli.

2 TALOUDELLINEN ARVIOINTI

2.1 Taloudellisen arvioinnin lähtökohdat

Taloudellisen arvioinnin avulla tutkitaan terveydenhuollon tehokkuutta. Sen tavoitteena on tuottaa tietoa päätöksenteon tueksi olosuhteissa, joissa niukat resurssit eivät riitä tyydyttämään kaikkia olemassa olevia tarpeita. (Räsänen & Sintonen 2013.) On siis tarpeen saada tietoa, jotta tarpeita pystytään priorisoimaan tehokkaasti ja oikeudenmukaisesti. Tavoitteena on löytää menetelmät, jotka tuottavat mahdollisimman paljon terveyttä annetuilla voimavaroilla. Allokatiivinen tehokkuus toteutuu silloin, kun resurssit on käytetty siten, että väestössä ei voida saavuttaa parempaa terveyttä kohdentamalla voimavarat eritavoin. Lääkkeiden kohdalla tämä tarkoittaa sitä, että lääkkeen hyötyjä arvioidaan aina sen vaatimia kustannuksia vasten. (Martikainen ym. 2006.)

Taloudellisen arvioinnin neljä eri menetelmätapaa ovat kustannusten minimointianalyysi, kustannus-hyötyanalyysi, kustannus-vaikuttavuusanalyysi ja kustannus-utiliteettianalyysi. Kaikissa menetelmissä kustannusten arvioiminen toteutetaan samalla tavalla, mutta eroja on vaikuttavuuden mittaamisessa ja arvottamisessa. Kustannusten minimointianalyysi tuottaa tietoa siitä, mikä menetelmä saa aikaan tietyn lopputuloksen pienimmillä kustannuksilla eli sitä voidaan soveltaa menetelmille, joilla on sama vaikuttavuus. Kustannus-hyötyanalyysi arvottaa terveyshyödyt rahamääräisenä ja kuvaa siten tietyn menetelmän hyväksyttävyyttä eli ovatko kustannukset kohtuulliset sen tuomaan hyötyyn nähden. Jotta kahta eri hoitomenetelmää voitaisiin vertailla keskenään, tarvitaan kustannus-vaikuttavuusanalyysiä tai sen erikoistapausta, kustannus-utiliteettianalyysiä. Kustannus-vaikuttavuusanalyysissä vaikuttavuutta mitataan luonnollisina yksiköinä, esimerkiksi verenpaine- ja kolesterolimuutoksena. Luonnolliset yksiköt antavat kuitenkin varsin kapean kuvan terveydentilasta eikä eri sairauksia voida vertailla keskenään, minkä vuoksi menetelmäksi valitaan usein kustannus-utiliteettianalyysi. Kustannus-utiliteettianalyysissä vaikuttavuutta mitataan laatu-painotettuina lisäelinvuosina eli QALY:ina, jolloin eri sairauksia voidaan vertailla keskenään. QALY:t huomioivat sekä elämän pituudessa että elämänlaadussa tapahtuvat muutokset, jotka yhdistetään yhdeksi mittaluvuksi eli elämänlaatu-arvoksi. (Martikainen ym. 2006; Räsänen & Sintonen 2013.) Martikainen ym. (2006, 291) selventävät taloudellista arviointia jakamalla arvioinnin vaiheisiin ja kuvaamalla eri vaiheiden sisältöä (kuvio 1).



KUVIO 1 Lääketaloudellisen arvioinnin vaiheet (Martikainen ym. 2006, 291.)

Tässä taloudellisessa arvioinnissa vertaillaan deksametasoni-implantin ja triamsinoloni-injektioiden kustannusvaikuttavuutta kustannus-utiliteettianalyysin keinoin.

2.2 Mallintaminen Markov-mallilla

Taloudellinen arviointi toteutetaan päätösanalyttisellä mallintamisella silloin, kun hoitoista voidaan käyttää jo olemassa olevia tietoja (Räsänen & Sintonen 2013). Päätösanalyttinen mallintaminen mahdollistaa erilaisten aineistojen yhdistämisen eri tutkimuksista ja tutkimusten tulosten ekstrapoloinnin pidemmälle seuranta-ajalla (Martikainen ym. 2006). Taulukkoon 1 on koottu taloudelliseen mallintamiseen liittyviä elementtejä, jotka tulevat esiin myös myöhemmin tässä taloudellisen arvioinnin raportissa.

TAULUKKO 1 Taloudelliseen mallintamiseen liittyvät elementit

Elementti	Kuvaus
Mallin valinta	Kohorttimalli vai mikrosimulaatiomalli? (kts. luvut 2.2 ja 4.5)
Todennäköisyydet	Mallintaminen perustuu todennäköisyyksiin, jotka saadaan kirjallisuuden avulla. Tässä yhteydessä tutkimuksen viitekehys on oleellinen. (kts. luku 4.7)
Vaikuttavuuden mittari	QALY vai luonnollinen yksikkö? (kts. luku 5)
Näkökulma	Yhteiskunnan näkökulma, terveydenhuollon näkökulma, maksajan näkökulma? (kts. luku 4.3)
Aikahorisontti	Ekstrapolointiaika (kts. luku 4.4)
Odotetut arvot	Kustannukset, vaikutukset ja ICER, joka perustuu odotettujen arvojen vertailuun (kts. luvut 4.8, 5 ja 6)
Epävarmuus	Epävarmuus odotetuissa arvoissa, jota pyritään vähentämään herkkyyksianalyysillä. (kts. luku 6.3)

Briggs ym. 2006, 20 - 23

Kustannusvaikuttavuuden arviointiin voidaan käyttää esimerkiksi Markov-tilasiirtymämallia. Markov-malli on esimerkki kohorttimallista, jossa populaatio oletetaan keskimääräiseksi eli yksilöiden välillä ei ole eroja. Toinen mahdollinen kohorttimalli olisi päätöspuu-malli. Markov-mallilla on kuitenkin mahdollista mallintaa pidempää ajanjaksoa ja ottaa huomioon sairauden eteneminen ja siihen liittyvä vaihtelu. (Briggs, Claxton & Sculpher 2006, 22 - 23, 30.)

Markov-malli perustuu terveydentiloihin, joihin potilas päätyy eri ajanhetkinä. Terveydentilat kuvaavat hoidon lopputulemia, jotka ovat aina poissulkevia toisiinsa nähden. Potilaat siirtyvät tilasta toiseen tietyllä todennäköisyydellä, joita arvioidaan sopivan ajanjakson eli syklin kuluessa. Siirtymätodennäköisyydet kuvaavat siis sitä nopeutta, jolla potilaat siirtyvät mallin tilojen välillä. Usein siirtymätodennäköisyydet ovat vakioisia ajan suhteen, mutta on myös mahdollista rakentaa malli siten, että siirtymätodennäköisyydet muuttuvat ajan kuluessa. Syklin pituus riippuu sairaudesta ja arvioitavan hoidon annosteluprotokollasta. (Briggs ym. 2006, 30 - 32; Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart & Torrance 2015, 332 - 333.)

Jokaiseen tilaan liittyy kustannuksia ja jokin elämänlaatupaino eli utiliteetti. Odotetut kustannukset ja hyödyt saadaan laskettua painottamalla tiloihin liittyviä kustannuksia ja utiliteetteja tilassa vietetyllä ajalla. Elämänlaatua kuvataan usein QALY:ina eli laatu-painotettuina lisäelinvuosina. Ne huomioivat sekä elämän pituudessa että laadussa tapahtuvat muutokset. Odotetuista kustannuksista ja hyödyistä saadaan laskettua inkrementaalinen kustannus-vaikuttavuussuhde ICER, joka vertaa hoitojen kustannusten erotusta vaikutusten erotukseen ja kertoo, kuinka paljon lisäkustannuksia syntyy yhdestä saavutetusta laatu-painotetusta lisäelinvuodesta. (Briggs ym. 2006, 31; Drummond ym. 2015, 334.)

Vaikka Markov-malli on päätöspuu-malliin verrattuna monikäyttöisempi, myös siihen liittyy oleellisia heikkouksia. Markov-malli on ”muistamaton” eli kun siirtymä on tapahtunut, Markov-malli ei enää muista, mistä tiloista kukin kyseiseen tilaan tullut on alun perin lähtöisin. On siis mahdollista, että yhdessä tilassa on potilaita, joiden tila on parantunut verraten edelliseen tilaan ja potilaita, joilla tila on huonontunut. Tämä Markov-mallin ominaisuus on varsin ongelmallinen silloin, kun menneisyys vaikuttaa tuleviin tapahtumiin. Ongelmaa on kuitenkin mahdollista korjata esimerkiksi luomalla malliin lisää tiloja. (Briggs ym. 2006, 36 - 37.)

Tässä taloudellisessa arvioinnissa mallintamiseen käytetään Markov-mallia. Mallin rakenne on molemmilla hoidoilla sama, mutta syklin pituudet vaihtelevat hoidosta riippuen. Myös siirtymätodennäköisyydet ovat hoitokohtaisia, koska ne kuvaavat hoidon tehoa.

2.3 Kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) ja budjettivaikutusanalyysi

Lääketaloudellisissa arvioinneissa tulosten tulkinta voidaan toteuttaa inkrementaalisen kustannusvaikuttavuussuhteen (ICER) avulla. Mikäli kumpi tahansa vertailtavista hoidoista on vaikuttavampi ja sillä on alemmat kustannukset, on selvää, että kyseinen hoito dominoi toiseen nähden eli se on selkeästi kustannusvaikuttavampi hoitovaihtoehto. Tällöin ICER ei ole päätöksenteon kannalta kovinkaan mielenkiintoinen. Mikäli toinen hoito on vaikuttavampi, mutta kalliimpi tai toisaalta vähemmän vaikuttava, mutta edullisempi, ICER on tarpeen laskea. (Martikainen ym. 2006; Räsänen & Sintonen 2013.)

ICER saadaan suhteuttamalla hoitojen välinen kustannuksien erotus vaikutusten eroon. ICER kertoo siis, kuinka paljon yksi saavutettu lisäelinvuosi aiheuttaa lisäkustannuksia,

kun siirrytään hoidosta A hoitoon B eli tässä mallissa triamsinolonista deksametasoniin. Uusi hoito kannattaa valita siinä vaiheessa, jos lisähyöty on sen saavuttamiseen liittyvien lisäkustannuksien arvoinen. Tämän ratkaisee viimekädessä päätöksentekijän maksuhalukkuus. (Räsänen & Sintonen 2013.) Deterministinen päätöksenteko perustuukin ICER:n ja päätöksentekijöiden maksuhalukkuuden vertaamiseen: jos ICER on pienempi kuin päätöksentekijöiden maksuhalukkuus saavutetusta lisähyödystä, uusi lääke on kustannusvaikuttava ja se kannattaa ottaa käyttöön. Suomessa ei ole määritelty selkeää rajaa maksuhalukkuudelle, mutta Iso-Britanniassa NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) on määritellyt maksuhalukkuuden kynnyksarvoksi seuraavat:

- 1) $ICER = 30\,000\text{ €/QALY}$; uusi hoito tullaan hyväksymään hyvin todennäköisesti käyttöön
- 2) $ICER = 50\,000\text{ €/QALY}$; näyttö uuden hoidon kustannusvaikuttavuudesta on oltava hyvä, hoidon hyväksyttävyyteen voi vaikuttaa sen innovatiivisuus ja sairauden vaikeus, johon lääke on kehitetty.
- 3) $ICER > 50\,000\text{ €/QALY}$; näyttö uuden hoidon kustannusvaikuttavuudesta on oltava erittäin vahva. Korkean ICER:n hoito voidaan hyväksyä käyttöön muun muassa oikeudenmukaisuussyistä. (Martikainen ym. 2006.)

Maksuhalukkuuden rajassa voidaan ottaa huomioon sairauden aiheuttama taakka yhteiskunnalle sekä sairauden laaja sosiaalinen vaikutus. Nykyisin esimerkiksi harvinaissairauksille maksuhalukkuuden rajana voidaan käyttää $100\,000 - 350\,000\text{ €/QALY}$. (Paulden 2017.)

Arvioon inkrementaalista kustannusvaikuttavuudesta liittyy paljon epävarmuutta, koska mallintamisessa joudutaan tekemään oletuksia ja yhdistelemään aineistoja eri lähteistä (Martikainen ym. 2006). Tuloksien epävarmuutta voidaan tuoda esille herkkyysanalyysien avulla. Parametripävarmuutta voidaan hallita determinististen ja probabilististen herkkyysanalyysien avulla. Deterministisessä yksinkertaisessa herkkyysanalyysissä vaihdellaan yhden, kahden tai kolmen muuttujan arvoja niiden todennäköisen vaihteluvälin puitteissa ja pidetään muiden muuttujien arvot ennallaan. Näin nähdään tiettyjen muuttujien arvojen vaihtelun merkitys analyysin tulokseen. Deterministinen herkkyysanalyysi olisi mahdollista toteuttaa myös äärimmäisten skenaarioiden analyysinä eli yhdistämällä hoitovaihtoehtoon kaikkein optimistisimmat ja pessimistisimmät muuttujien

arvot, tai kynnyksanalyysinä eli etsimällä muuttujien kriittiset arvot, joilla analyysin lopputulos muuttuisi oleellisesti. Probabilistisen herkkyysanalyysin avulla voidaan tutkia useiden muuttujien yhteisen epävarmuuden vaikutusta. Erityisesti probabilistista herkkyysanalyysiä on tarpeen käyttää silloin, kun yksityiskohtaista tietoa kustannuksista tai vaikuttavuudesta ei ole saatavilla. Probabilistinen herkkyysanalyysi vaatii usein tietokonehallinnusta, ja on siinä mielessä deterministisiä herkkyysanalyysijä vaativampi toteuttaa. (Räsänen & Sintonen 2013.)

Kustannus-vaikuttavuusanalyysin rinnalle on hyvä toteuttaa myös budjettivaikutusanalyysi, joka tässä työssä on toteutettu kappaleessa 6.2. Esimerkiksi lääkkeiden korvattuushakemuksissa vaaditaan usein budjettivaikutusanalyysi kustannus-vaikuttavuusanalyysin rinnalle. Budjettivaikutusanalyysi kuvaa odotettavissa olevia muutoksia terveydenhuollon menoissa uuden hoidon käyttöönoton jälkeen. Analyysiä voidaan käyttää apuna suunniteltaessa tulevaa resurssien allokointia, ja siinä budjettivaikutusta tarkastellaan aina maksajan näkökulmasta. Vain budjetoijan kannalta relevantit kustannuksen otetaan huomioon. Kustannusestimaatit on mahdollista saada suoraan kustannus-vaikuttavuusanalyysistä, mutta budjettivaikutusanalyysissä käytettyjä odotettuja kustannuksia ei yleensä diskontata. Tämä johtuu siitä, että budjetoijan intressi on tietää odotettu vaikutus kullakin ajanhetkenä sellaisenaan, jolloin aikapreferenssillä ole erityistä merkitystä. (Sullivan, Mauskoph, Augustovski, Caro, Lee, Minchin, Orlewska, Penna, Rodriguez Barrios & Shau 2014.)

Toisin kuin kustannus-vaikuttavuusanalyysissä, budjettivaikutusanalyysi huomioi populaation koon, minkä vuoksi budjettivaikutusanalyysissä populaation määrittely on erityisen tärkeää. Tämän taloudellisen arvioinnin budjettivaikutusanalyysissä vertaillaan triamsinolonin aiheuttamia kustannuksia deksametasonin vastaaviin kustannuksiin kaikilla vuosittain kortikosteroidihoitoon siirtyvillä potilailla (1351 potilasta), josta nähdään, kuinka paljon lisäkustannuksia (tai säästöjä) deksametasonin käyttöönotto aiheuttaisi vuositasolla. Myös budjettivaikutusanalyysissä on mahdollista tehdä herkkyysanalyysijä, mutta tässä raportissa ne jätetään tekemättä, koska budjettivaikutustieto tuo vain lisätietoa kustannus-vaikuttavuusanalyysin rinnalle.

3 DIABEETTINEN MAKULATURVOTUS JA KORTIKOSTEROIDIHOITO

3.1 Diabeettinen retinopatia ja diabeettinen makulaturvotus

Diabetes on nopeimmin yleistyviä sairauksia Suomessa ja maailmassa. Diabeteksessa plasman glukoosipitoisuus on kroonisesti koholla johtuen insuliinin puutoksesta ja/tai insuliinin heikentyneestä tehosta. Diabetes voidaan jakaa eri tyyppeihin, joista tavallisimpia ovat tyyppi 1 ja tyyppi 2. Tyypin 1 diabetesta esiintyy yleensä myös nuorilla ihmisillä, ja siinä haiman solut eivät tuota insuliinia ollenkaan. Sekä perintö- että ympäristötekijät vaikuttavat tyypin 1 diabeteksen puhkeamiseen. Suomessa tyypin 1 diabeetikoiden osuus kaikista diabeetikoista on noin 10 - 15 %. Tyypin 2 diabetes kehittyy usein vasta aikuisiällä, ja sille on tyypillistä haiman tuottaman insuliinin tehon heikentyminen ja insuliinin puutos. Ympäristötekijät sekä psykososiaaliset tekijät ovat tyypin 2 diabeteksen kohdalla erityisen merkittäviä, vaikkakin myös perintötekijät vaikuttavat tyypin 2 diabeteksen puhkeamiseen. (Insuliinipuutosdiabetes: Käypä hoito -suositus 2018.)

Diabeettinen retinopatia (DR) on globaalisti yksi merkittävimmistä sokeutumisen ja näön heikentymisen syistä. Kehittyneissä maissa diabeettisen retinopatian osuus kaikista näön menetyksistä voi olla jopa 15 - 17 %:a, ja maailmanlaajuisesti osuus on noin 2,6 %. (Leasher, Bourne, Flaxman Jonas, Keeffe, Naidoo, Pesudovs, Price, White, Wong, Resnikoff & Taylor 2016.) Suomessa diabeettisen retinopatian osuus näkövammaisuudesta on työikäisessä väestössä 7 % ja ikääntyneessä väestössä (yli 65-vuotiaat) 3 % (Ojamo 2018). On arvioitu, että noin 10 % diabeettista retinopatiaa sairastavista kokee jossain vaiheessa sairauttaan merkittävän näön heikentymisen ja noin 2 % heistä sokeutuu molemmilta silmiltään (Leasher ym. 2016). Suomessa diabeetikot käyvät silmänpohjan valokuvaseulonnassa säännöllisesti. Seulonnalla pyritään havaitsemaan aikaisessa vaiheessa diabeettisen retinopatian eteneminen ja ehkäisemään siten tehokkaasti näkövammaisuutta. (Diabeettinen retinopatia: Käypä hoito -suositus 2014.) Diabeettisen retinopatian ilmaantuvuus onkin ollut laskusuuntainen viimeisten vuosikymmenien aikana, koska uudet hoitomuodot ovat parantaneet diabeteksen hallintaa (Liew, Wong & Ho 2017). On kuitenkin huomattava, että lähes puolet diabetespotilaista ei saavuta hoitotasapainoa edelleenkään (American Diabetes Association 2019), minkä vuoksi komplikaatioiden riski on yhä merkittävä. Lisäksi ikääntyneen väestön kasvu tulevaisuudessa lisää todennäköisesti näkövammaisuutta aiheuttavien sairauksien esiintyvyyttä (Ojamo 2018).

Diabeettinen retinopatia jaetaan taustaretinopatiaan (ei-proliferatiivinen retinopatia) ja proliferatiiviseen retinopatiaan. Taustaretinopatiaa ovat esimerkiksi mikroaneurysmat, verkkokalvon sisäiset verenvuodot ja verkkokalvon turvotus. Proliferatiivinen retinopatia ilmenee uudissuonina, jotka voivat vuotaa verkkokalvon pinnalle tai lasiaiseen. Uudissuonten kasvaessa niihin kehittyy arpikalvoa, joka saattaa aiheuttaa verkkokalvoon reikiä tai vetoirtauaman. Taustaretinopatian ilmaantuminen ennustaa proliferatiivisen retinopatian ilmaantumista. Näiden välissä esiintyy usein vaikeaa taustaretinopatiaa eli preproliferatiivista retinopatiaa. (Diabeettinen retinopatia: Käypä hoito -suositus 2014.)

Diabeettisen retinopatian yksi tärkeimmistä alaryhmistä on diabeettinen makulaturvotus (DME), joka on yleisin syy diabeettisen retinopatian aiheuttamalle näkökyvyn menetykselle. Makulaturvotusta voi esiintyä kaikissa retinopatian vaiheissa, niin taustaretinopatiassa kuin proliferatiivisessa retinopatiassakin (Diabeettinen retinopatia: Käypä hoito -suositus 2014). DME on verkkokalvon neurovaskulaarisen yksikön sairaus, jonka kehittymisen pääasiallisena syynä on diabetekseen liittyvä hyperglykemia. Hyperglykemia johtaa veri-verkkokalvoesteen hajoamiseen, joka pitää yllä neste-homeostasiaa säätelemällä nesteiden ja proteiinien kulkeutumista verisuonista verkkokalvolle. Esteen hajoamisen vuoksi nesteitä, elektrolyyttejä ja proteiineja vuotaa verkkokalvon hermosoluille, mikä aiheuttaa verkkokalvon epänormaalin paksuuntumisen ja tarkan näön alueen rakkulamaista turvotusta. Tämä johtaa näkökyvyn menetykseen, koska verkkokalvon läpinäkyvyys vähenee. (Duh, Sun & Stitt 2017; Miller & Fortun 2018.)

DME on monitekijäinen sairaus eli useat eri solutyypit vaikuttavat yhdessä verkkokalvon toiminnan häiriintymiseen. Hyperglykemian aiheuttama verkkokalvon hapenpuute aktivoi myös tulehdussignaaleita. Tulehdussignaalit puolestaan aktivoivat vaskulaarisia endoteelisiä kasvutekijöitä (VEGF), jotka lisäävät veri-verkkokalvoesteen hajoamista ja pahentavat siten diabeettista makulaturvotusta. Veri-verkkokalvo esteen hajoamiseen vaikuttavat siis sekä VEG-tekijät että tulehdussignaalit. Tulehdussignaalit ovat keskeisessä asemassa diabeettisen makulaturvotuksen kehittymisessä etenkin kroonistuneessa sairauudessa. Verisuonien epänormaaliin toimintaan vaikuttaa myös hermosolujen rappeutuminen. (Stewart 2012; Miller & Fortun 2018.)

3.2 Diabeettisen makulaturvotuksen hoito

DME:n hoidon tavoitteena on pysäyttää näön heikentyminen ja parhaimmillaan myös palauttaa näkökykyä (Pershing ym. 2014). Komplikaatioita on mahdollista estää sairauden varhaisella havaitsemisella ja hoidolla (Liew ym. 2017). Oikea-aikaisella hoidolla näön heikentymistä voidaan ehkäistä jopa 60 %:lla potilaista (Leasher ym. 2016).

Diabeettisen makulaturvotuksen preventio sisältää pitkäaikaissokerin, verenpaineen ja rasva-arvojen seurannan, joilla pyritään ehkäisemään DME:n riskiä tai sen etenemistä (American Diabetes Association 2019). Nämä keinot ovat riittämättömiä hoitamaan diabeettista makulaturvotusta (Liew, Gillies & Wang 2008). Silmän sisäisten lääkehoitojen vaihtoehtoisissa on huomioitava, että diabeettista makulaturvotusta aiheuttavat verisuoniin, hermotukikudokseen ja hermosoluihin liittyvät tekijät. Näin ollen myös lääkehoitovaihtoehtojen vaikutusmekanismit voivat olla toisistaan poikkeavia. Tavallisimpia hoitovaihtoehtoja diabeettiselle makulaturvotukselle ovat lääkehoito monoterapiana tai yhdistettynä laser-hoitoon tai laser-hoito monoterapiana. Joissakin tapauksissa hoitona voidaan käyttää myös leikkaushoitoa. (Duh ym. 2017; Schmidt-Erfurth, Garcia-Arumi, Bandello, Berg, Chakravarthy, Gerendas, Jonas, Larsen, Tadayoni & Loewenstein 2017.)

Lääkehoidossa ensilinjan hoitona käytetään tyypillisesti anti-VEGF -valmisteita, joita ovat ranibitsumabi, aflibersepti ja bevasitsumabi. Bevasitsumabia käytetään Suomessa off-label -hoitona. Toisen linjan hoitona myös kortikosteroidit ovat mahdollisia. (Miller & Fortun 2018; Rajendran & Badole 2018; Ung, Moussa & Yonekawa 2018; Virgili, Parravano, Evans, Gordon, Lucenteforte 2018.) Anti-VEGF -valmisteiden on todettu olevan vaikuttavampi ja kustannusvaikuttavampi hoitomuoto kuin laser-hoito monoterapiana, eikä näiden yhdistelmähoitokaan juuri eroa anti-VEGF-monoterapiasta. Tämän vuoksi anti-VEGF on korvannut laser-hoidon ensisijaisena hoitomuotona. (Heier, Korobelnik, Brown, Schmidt-Erfurt, Do, Midena, Boyer, Terasaki, Kaiser, Marcus, Nguyen, Jaffe, Slakter, Simader, Schmelter, Vitti, Berliner, Zeitz, Metzsig & Holz 2016; Schmidt-Erfurth ym. 2017; Rajendran & Badole 2018.) Anti-VEGF -hoito (ranibitsumabi) on myös kustannusvaikuttavampi ensilinjan hoitomuoto kuin kortikosteroidit (Pershing ym. 2014).

3.3 Kortikosteroidit diabeettisen makulaturvotuksen hoidossa

Ensilinjan hoitona kortikosteroidit eivät ole yleensä suositeltavia, koska niihin liittyy todennäköisemmin haittavaikutuksia verrattuna anti-VEGF -hoitoihin. Kortikosteroidien tyypillisiä haittavaikutuksia ovat muun muassa kaihi ja silmänpaineen kohoaminen (ks. luku 4.8, taulukko 10). Nykyisin selvittelyn alla oleva anti-VEGF:n ja kortikosteroidien yhdistelmähoito voisi tuoda joitakin etuja verrattuna anti-VEGF -hoitoon monoterapiana. Esimerkiksi verkkokalvon turvotusta saadaan merkittävästi vähennettyä verrattuna anti-VEGF -monoterapiaan, vaikkakaan yhdistelmähoito ei tuo huomattavaa lisätehoa näkökyvyn parantumiseen. Yhdistelmähoito ei kuitenkaan ole Suomessa yleisesti käytössä. Haittavaikutusten yleistyminen kortikosteroidihoidon myötä ja vähäiset vaikutukset näkökyvyn parantumiseen verrattuna muihin hoitomuotoihin perustelevat kortikosteroidien asemaa vasta toisen linjan hoitomuotona. (Maturi, Glassman, Liu, Beck, Bhavsar, Bressler, Jampol, Melia, Punjabi, Salehi-Had & Sun 2018; Mehta, Hennings, Gillies, Nguyen, Campaign & Fraser-Bell 2018.) Ensilinjan hoitona kortikosteroideja suositellaan käytettäväksi vain, jos anti-VEGF -hoito on vasta-aiheinen tai potilaan hoitomyöntyvyys kärsii anti-VEGF -hoitoon liittyvistä toistuvista injektioista (Lazic, Lukic, Boras, Draca, Vlastic, Gabric & Tomic 2014; Rajendran & Badole 2018). Usein kortikosteroideja käytetään erityisesti kroonistuneen DME:n hoitoon (Schmidt-Erfurth ym. 2017).

Hoitovasteen puuttuminen anti-VEGF -hoidolla on huomattavan yleistä, sillä jopa 30 - 50 % potilaista ei saa täyttä vastetta anti-VEGF-hoidolla (Cicinelli ym. 2017; Duh ym. 2017; Shah, Yonek, Boyawa, Todorich, Laere, Hussain, Woodward, Abbey & Wolfe 2017.), jolloin tarve myös muille hoitovaihtoehdoille on ilmeinen. Pseudofaakkisille silmille eli silmille, joille on tehty kaihileikkaus, kortikosteroideja voisi suositella myös ensilinjan hoitona, mutta faakkisille silmille, joille ei ole tehty kaihileikkausta, kortikosteroideja on suositeltavaa käyttää vasta toisen linjan hoitona (Dewan, Lambert, Edler, Kymes & Apte 2012; Fraser-Bell, Lim, Campaign, Mehta, Aroney, Bryant, Quin, McAllister & Gillies 2016). Tämä johtunee siitä, että pseudofaakkisille silmille ei voi kehittyä enää kaihia, mikä laskee kortikosteroidihoidon kokonaisriskiä. Toisaalta on myös näyttöä siitä, ettei silmän faakkisuus/pseudofaakkisuus vaikuttaisi hoidon lopputulokseen pidemmällä seuranta-ajalla (Malclés, Dot, Voirin, Agard, Vié, Belloq, Denis & Kodjikian 2017; Moon, Lee, Yu, Song, Park, Kim, Ji, Chang, Lee & Chung 2016; Pareja-Rios, Ruiz-de la

Fuente-Rodríguez, Bonaque-González, López-Gálvez, Lozano-López & Romero-Aroca. 2018).

Anti-VEGF -hoidon puuttuvaa vastetta selittävät muiden sytokiinien kuin VEGF:n aktivoituminen. Lisääntyvät injektiot vasteen toivossa lisäävät merkittävästi hoidon kustannuksia ja komplikaatoriskiä. Potilaille, jotka eivät saa anti-VEGF -hoidolla vastetta, olisi kannattavaa muuttaa hoitoa heti, kun ensilinjan hoidon tehottomuus huomataan (Busch, Zur, Fraser-Bell, Láíns, Santos, Lupidi, Cagini, Gabrielle, Couturier, Mané-Tauty, Giancipoli, Ricci, Cebecil, Rodríguez-Valdés, Chaikitmongkol, Amphornphruet, Hindi, Agrawall, Chhablani, Loewenstein, Igllicki & Rehak 2017). Kortikosteroidit kohdistuvat muihin DME:n kehittymiseen vaikuttaviin molekyyliin mahdollistaen kokonaisvaltaisemman hoidon. Niiden on todettu sekä vähentävän verisuonien läpäisevyyttä että hillitsevän kroonista tulehdusta, sillä kortikosteroideilla on sekä tulehdussignaaleita hillitseviä ominaisuuksia että anti-VEGF -aktiivisuutta. Kortikosteroidit vähentävät silmän tulehdusaineita huomattavan tehokkaasti (Shin, Hong, Lim, Kang, Seong & Cho 2017) ja pysyvät stabiloimaan ja muodostamaan uudelleen veri-verkkokalvoestettä. (Lazic ym. 2014; Miller & Fortun 2018.) Tämä vaikuttaa suotuisasti sekä näkökykyyn että verkkokalvon turvotuksen laskemiseen. On mahdollista, että niillä potilailla, joilla ei saada aikaan vastetta anti-VEGF-hoidolla, kortikosteroidit voivat saada aikaan hoitovasteen (Boyer, Yoon, Belfort, Bandello, Maturi, Augustin, Li, Cui, Hashad & Whitcup 2014; Busch ym. 2017; Lazic ym. 2014; Jeon & Lee 2014).

Kortikosteroidihoitoa voidaan toteuttaa silmänsisäisenä triamsinoloni-injektiohoitona (off-label -käyttö) tai deksametasoni- tai fluosinoloni-implanteilla (Al Dhibi & Arevalo 2013; Regillo ym. 2017; Schmidt-Erfurt ym. 2017). Turvallisuusongelmien vuoksi fluosinoloni-implantti on vedetty pois myynnistä esimerkiksi USA:ssa. (Kiddee, Trope, Sheng, Beltran-Agullo, Smith, Baath & Buys 2013.) Myöskään Suomessa fluosinoloni-implantti ei ole enää kaupan (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2019). Koska fluosinoloni-implantit ovat harvinaisempia kliinisessä käytössä, tässä taloudellisessa arvioinnissa tarkastellaan vain deksametasoni-implanttia ja triamsinoloni-injektioita.

3.3.1 Deksametasoni

Deksametasoni (Ozurdex 0,7 mg) on silmään asetettava implantti, joka on tarkoitettu diabeettisesta makulaturvotuksesta tai verkkokalvon laskimotukoksesta johtuvan näön heikkenemisen hoitoon. Valmistetta käytetään myös niille potilaille, jotka eivät saa riittävää hoitovastetta muilla kuin kortikosteroideilla tai joilla hoito muilla lääkkeillä kuin kortikosteroideilla ei sovellu. Deksametasoni-implantilla voidaan lisäksi hillitä silmän takaosan tulehdusta. (Ozurdex pakkausseloste 2019.) Deksametasonin antaminen injektioina on ongelmallista sen lyhyen vaikutusajan vuoksi, mutta implantti mahdollistaa lääkeaineen vapautumisen pidemmälle ajalle (Chang-Lin, Attar, Acheampong, Robinson, Whitcup & Kuppermann 2010). Implanttihoidon on todettu olevan yhteydessä parempaan hoitomyöntyvyyteen (Lazic ym. 2014), koska silmän sisälle asetettavat implantit vapauttavat lääkeainetta silmään hallitusti ja hitaasti harventaen injektioiden tarvetta (Miller & Fortun 2018). Implantti asetetaan hoidettavan silmän lasiaiseen. Implantti hajoaa silmän sisälle, joten sitä ei tarvitse vaihtaa eikä poistaa. Uusintahoido voidaan antaa aikaisintaan neljän kuukauden päästä (Ramu, Yang, Menon, Bailey, Narendran, Bunce, Quartilho, Prevost, Hykin & Sivaprasad 2015), jos hoidolla saavutettu hoitovaste alkaa heikentyä. Hoitoa ei tule jatkaa, jos deksametasoni-implantti ei anna toivottua vastetta. (Ozurdex pakkausseloste 2019.)

Deksametasonin on todettu olevan hyvä vaihtoehtoinen hoitomuoto krooniselle diabeettiselle makulaturvotukselle, jossa ei saada vastetta anti-VEGF -hoidolla. Intravitreaalisen deksametasonin käyttö on yhteydessä merkittävään parannukseen näkökyvyssä ja verkkokalvon ohentamisessa. (Chang-Lin ym. 2010; Pareja-Rios ym. 2018.) Deksametasoni voi saavuttaa yhtä hyvän tai jopa paremman näkökyvyn parannuksen kuin anti-VEGF-injektiot (Busch ym. 2017; He, Ren, Hu, Lam & Li 2018). Deksametasonin maksimitehokkuus näkökyvyn parantumisessa on huipussaan noin kolmen kuukauden kohdalla, jonka jälkeen lääkkeen vaikutus alkaa heikentyä. Vaikutus voi kestää jopa yhdeksään kuukauteen asti. (Mathew, Pearce, Muniraju, Abdul-Hay & Sivaprasad 2014.) Deksametasoni implantin käytön on todettu olevan turvallista, vaikka se aiheuttaa joitakin haittavaikutuksia (Malclés ym. 2017; Pareja-Rios ym. 2018). Silmänpaineen kohoamista voi esiintyä, mutta se ei useinkaan vaadi leikkaushoitoa. Pidemmällä, yli vuoden pituisella seuranta-ajalla myös kaihia voi kehittyä (Mehta ym. 2018; Pareja-Rios ym. 2018.), mikä vaikuttaa näkökyvyn alentavasti. Implantin asennukseen voi myös liittyä joitakin

harvinaisia haittavaikutuksia, kuten endoftalmiittia eli silmän sisäistä tulehdusta (Stem, Todorich, Yonekawa, Capone, Williams & Ruby 2017). On tutkittu, että deksametasoni aiheuttaa useamman vuoden seuranta-ajalla haittavaikutuksia jopa 96 %:lla potilaista (Boyer ym. 2014) ja lyhyemmällä, vuoden pituisella seuranta-ajalla haittavaikutuksien osuus olisi 39 % potilaista. Silmänpainelääkityksen on arvioitu olevan tarpeellinen 22,8 %:lle potilaista. (Singer, Dugel, Fine, Capone & Maltman 2018.) Haittavaikutuksista huolimatta deksametasonin on todettu olevan tehokkuudeltaan ja turvallisuudeltaan hyvä hoitomuoto myös pidemmällä seuranta-ajalla ja tosielämän olosuhteissa (Bucolo, Gozzo, Longo, Mansueto, Vitale & Drago 2018; Iglicki, Zur, Busch, Okada & Loewenstein 2018; Singer ym. 2018).

3.3.2 Triamsinoloni

Triamsinoloni-injektiot ovat yksi mahdollinen kortikosteroidihoito. Ensimmäiset tulokset triamsinolonin käytöstä laserhoidon sijaan ovat vuodelta 2001, jonka jälkeen triamsinolonista on toteutettu useita tutkimuksia 2000-luvun alkupuolella (Loewenstein & Goldstein 2006). Tyypillisin annos triamsinolonia on 4 mg:n injektio. Triamsinolonista on myös kehitelty implanttia, mutta kehitystyö keskeytettiin, koska havaittiin, ettei triamsinoloni-implantti tarjoaisi pitkäaikaista etua laseriin nähden. (Beck, Edwards, Aiello, Bressler, Ferris, Glassman, Hartnett, Ip, Kim & Kollman 2009.) Triamsinolonin käyttö on off-label-käyttöä (Regillo ym. 2017), sillä sitä ei ole lisensoitu DME:n hoitoon, vaikkakin sitä käytetään sen hoidossa (Maniadakis & Konstantakopoulou 2019).

Tutkimuksissa on todettu, että triamsinoloni voi parantaa näkökykyä DME:ssä erityisesti niillä potilailla, joilla anti-VEGF -hoito ei ole tehonnut. Triamsinolonin vaikutus näkökykyyn ja verkkokalvon paksuuteen voi olla joissakin tapauksissa jopa suotuisampi kuin anti-VEGF -injektioilla. (Zhang, Ma, Meng, Li & Qu 2013; Liu, Hu, Yuan, Hu, Atik, Guan, Li & Tang 2015.) Toisaalta on myös tutkittu, että komplikaatioiden ja niistä aiheutuvien kustannuksien vuoksi triamsinolonihoito on kustannusvaikuttavuudeltaan huonompi vaihtoehto kuin ei hoitoa ollenkaan (Pershing ym. 2014). Verrattuna laserhoitoon triamsinolonin on todettu olevan tehokkaampi lyhyellä, muutaman kuukauden pituisella seuranta-ajalla, mutta pidemmällä seuranta-ajalla tehottomampi ja vähemmän turvallinen (Beck ym. 2009). Verrattuna deksametasoniin triamsinolonin vaikutus näkökykyyn on samalla tasolla, mutta injektioita joudutaan laittamaan tiheämmin suotuisten vaikutusten

ylläpitämiseksi (Dang, Mu, Li, Mu, Liu, Zhang, Zhu & Xu 2014). Triamsinoloni voi kuitenkin laskea verkkokalvon turvotusta tehokkaammin kuin deksametasoni (Mylonas, Georgopoulos, Malamos, Georgalas, Koutsandrea, Brouzas, Sacu, Perisanidis 2017 & Schmidt-Erfurth 2017) tai anti-VEGF -valmisteet (Penha, Maia, Cardillo, Arevalo, Wu, Rodriguez, Berrocal & Farah 2012) sekä vähentää silmän tulehdusaineita nopeammin kuin deksametasoni (Shin ym. 2017).

Triamsinolonin haittavaikutukset ovat samanlaisia kuin muillakin kortikosteroidihoidoilla. Merkittävin triamsinolonin komplikaatio on silmänpaineen väliaikainen kohoaminen (Yuksel-Elgin & Elgin 2016), lisäksi hoidon myötä esiintyy glaukoomaa eli silmänpainetautiä sekä pidemmän ajan kuluessa kaihia. Endoftalmiitti ja verkkokalvon irtoaminen ovat harvinaisempia komplikaatioita. (Sampat & Garg 2010.) Haittavaikutukset ovat usein hoidettavissa olevia (Gillies, Sutter, Simpson, Larsson, Ali & Zhu 2006), mutta siitä huolimatta triamsinolonia suositellaan käytettäväksi varoen sen haittavaikutusten vuoksi (Fernandez, Alonso, Gil & Villa 2010).

4 AINEISTO JA MENETELMÄT

4.1 Lähtökohdat kortikosteroidien kustannus-vaikuttavuusanalyysille

Kortikosteroidien kustannusvaikuttavuutta DME:n hoidossa on tutkittu aiemmin anti-VEGF -hoitoihin ja laserhoitoon verraten (mm. Dewan ym. 2012; Pershing ym. 2014). Myös anti-VEGF-hoitojen kustannusvaikuttavuutta DME:n hoidossa on tutkittu toisiinsa verraten (mm. Régnier, Malcolm, Haig & Xue 2015; Ross, Hutton, Stein, Bressler, Jampol & Glassman 2016), laseriin verraten (mm. Mitchell, Annemans, Gallagher, Hasan, Thomas, Gairy, Knudsen & Onwordi 2012) ja lumehoitoon verraten (Brown G, Brown M, Turpcu & Rajput 2015). DME:n toisen linjan hoidossa on vertailtu deksametasonin ja fluosinolonin kustannusvaikuttavuutta pseudofaakkisilla silmillä (Pochopien ym. 2019), mutta triamsinolonista ei näyttäisi olevan kustannusvaikuttavuustietoa muihin kortikosteroideihin verrattuna. Tässä työssä luodaan malli, jonka avulla vertaillaan deksametasoni-implanttien ja triamsinoloni-injektioiden kustannusvaikuttavuutta diabeettista makulaturvotusta sairastavilla ihmisillä. Triamsinoloni-injektioita on käytetty DME:n hoitoon pidemmän aikaa kuin deksametasoni-implanttia. Koska triamsinoloni-injektioita joudutaan laittamaan tiheästi ja haittavaikutukset ovat todennäköisiä, on kehitelty uusia annostelumenetelmiä, joista deksametasoni-implantti on yksi vaihtoehto (Sarao, Veritti, Boscia & Lanzetta 2014). Triamsinolonia ajatellaan tässä mallissa alkuperäisenä hoitona, johon deksametasoni-implanttia verrataan. Eurooppalaisen silmälääkäriyhdistyksen suosituksen mukaan deksametasonia kannattaisi kokeilla ensisijaisesti ja siirtyä vasta tarvittaessa triamsinoloniin (Schmidt-Erfurt ym. 2017), mutta käytännössä deksametasonin kallis hinta johtaa kuitenkin siihen, että triamsinolonia kokeillaan ensin ja vasta sitten siirrytään deksametasoniin.

4.2 Populaatio

Suomessa diabetesta sairastavia potilaita oli vuonna 2010 yli 500 000 (Koski 2011), ja edelleen diabetesta sairastaa yli 500 000 potilasta (Diabetes: Käypä hoito -suositus 2018). Potilaista erityiskorvattavaan (100 % korvattavuus) lääkitykseen ovat oikeutettuja 145 000 potilasta (Kansaneläkelaitos 2019). Voutilainen-Kannisto, Teräsvirta, Uusitupa & Niskanen (2001) ovat tutkineet, että 10 vuoden aikana 21 %:lle tyyppin 2 diabetesta

sairastavista potilaista kehittyä diabeettista makulaturvotusta eli vuonna 2020 erityiskorvattavaan lääkitykseen oikeutetusta populaatiosta diabeettista makulaturvotusta sairastaa arviolta 30 450 potilasta. Ensilinjan hoitona käytetään anti-VEGF-injektioita, mutta 30 - 50 %:lla potilaista haluttua vastetta ei saada aikaan (Cicinelli ym. 2017; Duh ym. 2017), joten nämä potilaat siirtyvät kortikosteroidihoitoon. Diabeettiseen makulaturvotukseen sairastuneista keskimäärin siis 40 % jatkaa kortikosteroidihoitoon, jolloin populaation koko on tässä mallissa 12 180. Markov-mallissa mallintamisen aikana populaatiokokona käytetään kuvitteellista 1000 henkilön kohorttia, koska pienemmällä populaatiolla mallintamista on yksinkertaisempaa tehdä. Markov-mallissa populaation koolla ei ole kustannusvaikuttavuuden lopputuloksen kannalta merkitystä (Drummond ym. 2015, 334), mutta budjettivaikutusta laskettaessa populaatio huomioidaan.

Populaatio-ominaisuudet perustuvat tässä mallissa käytettyjen tutkimuksien populaatio-ominaisuuksien keskiarvoihin. Markov-malli, kuten kaikki muutkin kohorttimallit, perustuu nimenomaan keskimääräisen potilaan tarkasteluun ja jättää potilaiden yksilölliset ominaisuudet tarkastelun ulkopuolelle (Briggs ym. 2006, 22; Drummond ym. 2015, 334). Tässä mallissa populaation keski-ikä on 65 vuotta. Populaatiossa on sekä tyypin 1 että tyypin 2 diabeetikoita, joista tyypin 2 diabetes on selvästi yleisempi (91,6 %). Suurin osa (59,6 %) silmistä on faakkisia eli silmiä, joille ei ole tehty kaihi-leikkausta. Populaatiosta miehiä on 56,4 % ja naisia 43,6 %. Populaatio-ominaisuudet kuvaavat keskimääräistä potilasta, ja ne on esitelty taulukossa 2.

Diabeteksen tyypillä ei ole todettu olevan merkittävää vaikutusta hoidon tehoon (Cicinelli ym. 2017), vaikkakin lähtötilanteen pitkäaikaisveren sokerin arvo voi korreloida diabeettisen makulaturvotuksen etenemisen kanssa (Voutilainen-Kannisto ym. 2001). Tässä mallissa pitkäaikaisveren sokerin vaikutus jätetään tarkastelun ulkopuolelle, koska sillä ei välttämättä ole merkitystä hoidon tehokkuuteen. On myös tutkittu, etteivät esimerkiksi ikä, sukupuoli, aiemmin saatu hoito tai silmien faakkisuus vaikuta kortikosteroidihoidon lopputulokseen. (Malclés ym. 2017.) Myöskään leikattujen ja leikkaamattomien silmien vertailussa kortikosteroidihoidon tehokkuudessa ei ole merkittäviä eroja (Cevik, Yilmaz, Cevik, Akalp & Avci 2018). Keskiarvoisen populaation käyttö on siis perusteltua tilanteessa, jossa populaatio-ominaisuuksilla ei näyttäisi olevan huomattavaa merkitystä hoidon tehokkuuteen.

TAULUKKO 2 Populaation ominaisuudet (vaihteluväli)

Populaation koko (henk.)	12 180
Ikä (keskiarvo, vuodet)	65 (62 – 70)
Miehet (%)	56,4 (45 – 80)
Naiset (%)	43,6 (20 – 55)
Tyypin 1 diabetes (%)	8,4 (0 – 13,3)
Tyypin 2 diabetes (%)	91,6 (86,7 – 100)
Pseudofaakkiset silmät (%)	39,3 (3,3 – 75,5)
Faakkiset silmät (%)	59,6 (24,5 – 96,7)
Näkökyky	>0.5
DME status	DME toisessa silmässä

Populaatio-ominaisuuksiin käytetyt tutkimukset: Boyer ym. 2014; Callanan ym. 2017; Cicinelli ym. 2017; Dang ym. 2014; Beck ym. 2009; Fernandez ym. 2010; Fraser-Bell ym. 2016; Gillies ym. 2006; Malclés ym. 2017; Mathew ym. 2014; Ockrim ym. 2008; Ramu ym. 2015; Singer ym. 2018.

4.3 Näkökulma ja diskonttaus

Tässä kustannus-vaikuttavuusarvioinnissa käytetään sairaalan näkökulmaa. Koska DME:tä hoidetaan erikoissairaanhoidossa, päätös valittavasta hoidosta on sairaalalla. Mallissa huomioidaan vain ne kustannukset ja vaikutukset, jotka katsotaan kustannuksiksi ja vaikutuksiksi sairaalan näkökulmasta. Epäsuoria kustannuksia, kuten aika- ja tuotavuuskustannuksia, tämä näkökulma ei huomioi eli yhteiskunnalle koituvat tuottavuuskustannukset jäävät tarkastelun ulkopuolelle. Tämä on perusteltua esimerkiksi siksi, että potilaan sairaalakäyntien lukumäärä ei juurikaan eroa hoitojen välillä. Esimerkiksi kahden vuoden aikana pistoskäyntejä tulee deksametasonilla viisi kertaa ja triamsinolonilla kuusi kertaa. Hoitoihin liittyy myös seurantakäyntejä, joten molemmissa hoidoissa potilas käy sairaalassa noin kerran kuukaudessa joko hoidon tai seurannan takia. Erot epäsuorissa kustannuksissa eivät siis olisi kovinkaan merkittäviä. Myöskään potilaalle koituvia kustannuksia ei sairaalan näkökulmasta katsottuna huomioida.

Terveystieteiden menetelmiä arvioitaessa kustannuksia ja vaikuttavuutta syntyy välittömästi, mutta myös myöhemmin tulevaisuudessa. Yksilöiden ja yhteiskunnan aikapreferenssin vuoksi välittömästi saatavaa hyötyä arvostetaan enemmän kuin myöhemmin saatavaa hyötyä ja välittömästi koituvia kustannuksia pidetään suurempina kuin myöhemmin koituvia kustannuksia. Tulevaisuudessa syntyvät kustannukset ja vaikuttavuus muunnetaan ajallisesti vertailukelpoisiksi diskonttaamalla. (Räsänen & Sintonen 2013.) Tässä

mallissa kustannukset ja vaikutukset diskontataan 3 %:n diskonttokorolla, ja tulokset esitetään myös 0 %:n diskonttauksella, kuten Suomen viranomaisohjeiden mukaan kuuluu toimia (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2012).

4.4 Aikahorisontti

Suomessa eliniänodote miehille, jotka ovat vuonna 2017 saavuttaneet 65 vuoden iän, on 18,4 vuotta ja naisille puolestaan 22,1 vuotta. Näin ollen tässä populaatiossa miesten eliniänodotteen mediaani oli 83,4 vuotta ja naisten 87,1 vuotta. (Eurostat Tables 2017.) Kun näitä eliniänodotteiden mediaaneja painotetaan miesten ja naisten osuuksilla (56,4 % ja 43,6 %), saadaan eliniänodotteen mediaaniksi 85,1 vuotta. Siten 65-vuotiaalla olisi vielä 20 vuotta elinikää jäljellä. Kuitenkin, mikäli vastetta ei saada aikaan, hoito on syytä lopettaa (Ozurdex pakkausseloste 2019). Toisaalta, jos hoito tehoaa, hoitoa ei ole myöskään tarpeen enää jatkaa. Kortikosteroidihoitoa ei siis jatketa potilaan koko loppuelämää. Kortikosteroidihoitoja koskevien tutkimuksien seuranta-aika on pisimmillään viisi vuotta (esim. Gillies, Simpson, Gaston, Hunt, Ali, Zhu & Sutter 2009), joten päädytään toteuttamaan Markov-mallintaminen tutkimuksien seuranta-aikojen perusteella kahdelle eri aikahorisontille: kahdelle ja viidelle vuodelle.

4.5 Mallien rakenne

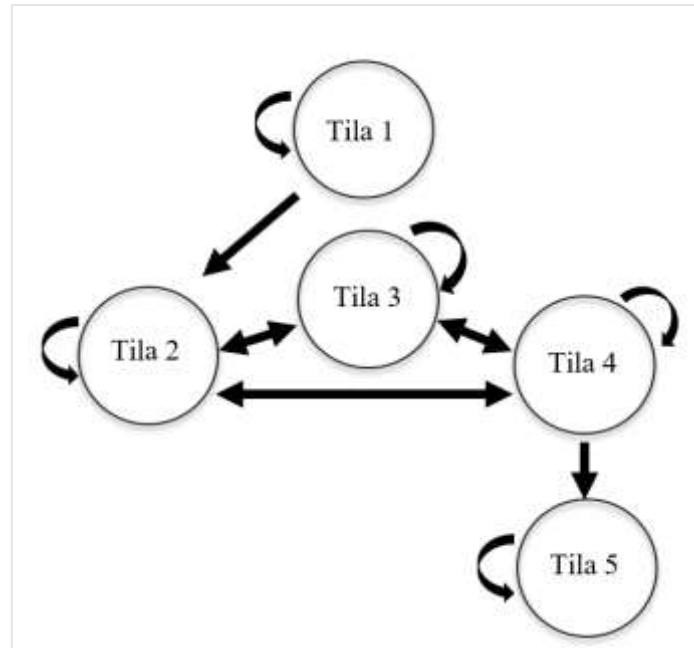
Rakennettavat Markov-mallit ovat kahden silmän malleja, jotka ottavat huomioon sen, että DME voi kehittyä myös toiseen silmään. Malli ottaa siis huomioon sen, että DME:tä voi esiintyä vain toisessa tai molemmissa silmissä. Usein silmäsairauksissa toisen silmän näkökyky on parempi kuin toisen. Puhutaan siis paremman näön ja huonomman näön silmästä. Se, kummalla silmällä sentraalinen näkökyky on parempi, on yleensä katsottu olevan paremman näön silmä. Näkökykyyn liittyvän elämänlaadun arviointi perustuu yleensä paremmin näkevän silmän näkökykyyn. (Brown, Sharma, Brown & Kistler 2000; Hirneiss 2014.) Tästä johtuen tämä Markov-malli perustuu paremmin näkevän silmän näkökykyyn, mutta se ottaa huomioon tilanteet, joissa on tarpeen hoitaa myös toista silmää. Toisen silmän hoitamisen vaikutus näkyy mallin tiloihin liittyvissä kustannuksissa ja utiliteeteissa.

Hirneiss (2014) on tutkinut, millaisissa tilanteissa olisi tarpeen hoitaa molempia silmiä sen sijaan, että hoidettaisiin vain paremmin näkevää silmää. Hän toteaaakin tutkimukseensa, että paremmin näkevän silmän näkökyvyn ollessa hyvä, potilaan elämänlaatu paranee huomattavasti, jos myös toista silmää hoidetaan. Tämä perustuu siihen, että elämänlaadussa on eroa riippuen siitä, onko vain toisessa vai molemmissa silmissä hyvä näkö (Brown M, Brown G, Sharma, Busbee & Brown H 2001). Kun myös paremmin näkevän silmän näkökyky on heikentynyt tai huono, molempien silmien hoitaminen ei enää nosta elämänlaatua. Tällöin merkittävä elämänlaadun parannus saadaan hoitamalla vain paremmin näkevää silmää. Kliinisissä olosuhteissa voisi kuitenkin olla epäeettistä olla hoitamatta myös toista silmää, jos molemmissa silmissä on todettu DME. Näin ollen tässä mallissa silmää hoidetaan aina, kun siinä on todettu DME riippumatta siitä, millainen näkökyky toisessa silmässä on.

Tässä kahden silmän mallissa on viisi tilaa, joissa potilailla on eriasteista diabeettista makulaturvotusta. Mallin pohjana on Vottonen & Kankaanpää (2016) kustannusvaikutavuusmallin rakenne, jota on muokattu tämän arvioinnin hoidoille sopivaksi. Mallin tilat on esitetty taulukossa 3 ja mallin rakenne kuviossa 2. Kuvion nuolet osoittavat, miten mallissa edetään tilasta toiseen.

TAULUKKO 3 Markov-mallin tilat

Terveydentila	Terveydentilan kuvaus	Paremmin näkevän silmän näkökyky (Snellen)
1	Yhdessä silmässä DME, toinen silmä on terve. Näkökyky on hyvä.	≥ 0.5
2	Molemmissa silmissä DME. Näkökyky on hyvä.	≥ 0.5
3	Molemmissa silmissä DME. Lievä näkökyvyn heikennys.	< 0.5 mutta ≥ 0.3
4	Molemmissa silmissä DME. Keskipaikea tai vaikea näkökyvyn heikennys.	< 0.3 mutta ≥ 0.05
5	Molemmissa silmissä DME. Sokeus.	< 0.05



KUVIO 2 Mallin rakenne

Ensimmäisellä syklillä kaikki potilaat ovat tilassa 1, jossa kortikosteroidihoitoa annetaan yhdelle silmälle. Kliinisesti olisi mahdollista, että potilas voisi parantua tilaan, jossa DME:tä ei ole kummassakaan silmässä, mutta tutkimusnäytön perusteella vaikuttaa, ettei DME välttämättä parannu kokonaan, koska pidemmän seuranta-ajan tutkimuksissa kortikosteroidien vaikutus ei ole ollut niin hyvä, että hoito olisi voitu lopettaa kesken seurannan (mm. Beck ym. 2009; Boyer ym. 2014). Tämän vuoksi malliin ei sisällytetä parantumista eli terveydentilaa, jossa kummassakaan silmässä ei ole DME:tä. DME voi edetä myös toiseen silmään, jolloin siirrytään tilaan 2. Mallissa oletetaan, että jos silmään on aloitettu hoito, sitä ei enää lopeteta. Näin ollen tilasta 2 ei voida palata tilaan 1. Tiloissa 2, 3 ja 4 DME:tä esiintyy molemmissa silmissä, jolloin myös hoito kohdistuu molemmille silmille. Tilassa 2 näkökyky on hyvä, tilassa 3 se on lievästi heikentynyt ja tilassa 4 merkittävästi heikentynyt. Useamman syklin jälkeen potilas voi edetä mallin päätepisteeseen eli tilaan 5, jossa potilaat ovat sokeita. Tähän tilaan päädyttyään potilas ei voi enää parantua mallin muihin tiloihin. Mallissa kortikosteroideja käytetään ensilinjan hoitona, vaikka kliinisesti niiden käyttö on useimmiten toisessa hoitolinjassa. Jos kortikosteroideja käytettäisiin mallissa vasta toisen linjan hoitona, jouduttaisiin malliin lisäämään anti-VEGF-injektioita, jolloin malli menisi liian monimutkaiseksi. Tällä oletuksella ei pitäisi olla vaikutusta mallin siirtymätodennäköisyyksiin, koska aiemmin saatu hoito ei muuta hoidon tehoa merkittävästi (Malclés ym. 2017).

4.6 Syklin pituus

Markov-mallin syklin pituus vaihtelee hoidon mukaan. Deksametasoni-implantilla syklin pituudeksi valittiin viisi kuukautta, koska useissa lähteissä kliinisen tehon todettiin rajoittuvan 3 - 4 kuukauteen (Lazic ym. 2014; Moon ym. 2016; Maniadakis & Konstantakopoulou 2019) ja uusintahoidon ajankohdaksi suositeltiin viittä kuukautta (Mathew ym. 2014; Ramu ym. 2015; Singer ym. 2018). Bucolo ym. (2018) toteavat ajankohtaisessa kirjallisuuskatsauksessaan deksametasonin keskimääräisen uusintainjektion ajankohdan olevan nykyisin 5,3 kuukautta, mikä vahvistaa malliin valitun syklin pituuden sopivuutta.

Triamsinolonia koskevissa tutkimuksissa on todettu, että sen vaikutukset ovat parhaimmillaan kolmen kuukauden kohdalla, ja kuuden kuukauden kohdalla vaikutukset eivät enää ole merkittäviä (Ciardella ym. 2004; Fernandez ym. 2010). Näyttöä on myös siitä, että triamsinolonin vaikutukset eivät kestä kolmea kuukautta pidemmälle ajalle (Beer, Bakri, Singh, Liu, Peters & Miller 2003; Jeon & Lee 2014). Toisaalta on todettu, että uuden injektioajan ajankohta tulisi olla aikaisintaan kolmen kuukauden päästä edellisestä (Sonmez & Ozturk 2012). Verrattuna deksametasoniin triamsinolonin hoito joudutaan toteuttamaan tiheämmällä annosvälillä (Dang ym. 2014). Tässä mallissa triamsinolonin syklin pituudeksi valittiin näiden tietojen pohjalta neljä kuukautta. Näin ollen joka neljäs kuukausi potilas saa uuden triamsinoloni-injektion seurannan aikana. Herkkyysanalyysissä tarkastellaan tilannetta, jossa triamsinolonin syklin pituus on kolme kuukautta. Sekä deksametasonille että triamsinolonille rakennetaan omat Markov-mallinsa, joiden rakenne on sama, mutta syklin pituus on erilainen. On tutkittu, että usein uusintahoidon tarve harvenee ajan kuluessa (Malclés ym. 2017), mutta tässä mallissa oletetaan, että annosväli säilyy vakiona. Tämä tarkoittaa käytännössä sitä, että mallissa syklin pituus pysyy vakiona koko seuranta-ajan.

4.7 Siirtymätodennäköisyydet

Siirtymätodennäköisyydet kuvaavat nopeutta, jolla potilaat siirtyvät mallin tilojen välillä yhden syklin aikana (Drummond ym. 2015, 332). Mallin tilojen väliset siirtymätodennäköisyydet on saatu kliinisistä tutkimuksista ja seurantatutkimuksista (prospektiiviset ja retrospektiiviset tutkimukset). Usein suositellaan, että siirtymätodennäköisyydet laskettaisiin satunnaistettujen kliinisten tutkimuksien eli RCT-tutkimuksien avulla, koska näiden tutkimuksien sisäinen validiteetti on hyvä. Tällöin siis havaittu vaikutus johtuu hyvin

todennäköisesti vain ja ainoastaan tutkittavasta hoidosta. Seurantatutkimuksien käytössä ongelmana on esimerkiksi satunnaistamisen puute, mikä heikentää sisäistä validiteettia. (Drummond ym. 2015, 267 - 269.) Toisaalta RCT-tutkimuksien ongelmana ovat esimerkiksi lyhyt seuranta-aika, pienet otoskoot, tiukat mukaanotto- ja poissulkukriteerit, kliiniset olosuhteet ja poikkeuksellisen hyvä hoitomyöntyyvyys. Paras tiedonlähde olisi tavanomaiseen potilasjoukkoon kohdistuva satunnaistettu kliinis-taloudellinen koeasetelma (Räsänen & Sintonen 2013), mutta näitä on harvemmin saatavilla.

Tässä mallissa siirtymätodennäköisyydet perustuvat tietoon hoidon tehokkuudesta eli hoidon vaikutuksesta näkökykyyn. Tutkimuksia sovelletaan sopivaan mallin tilaan ja niiden tulokset muunnetaan sykleille sopiviksi. Siirtymätodennäköisyyksiä hyödynnetään kohorttisimulaatio -metodissa, jolla lasketaan se osuus populaatiosta, joka on kussakin tilassa kullakin syklillä. Tämän avulla pystytään myöhemmin painottamaan kunkin tilan kustannuksia ja vaikutuksia. (Drummond ym. 2015, 334.)

Kirjallisuudessa diabeettisen makulaturvotuksen hoidon tehokkuuden mittaamiseen on käytetty yleisimmin näkökyvyn parantumista. Näkökyvyn parantumista mitataan ETDRS-kirjaimilla tai Snellenin asteikolla. Kun näkö paranee ETDRS-asteikolla 10 tai 15 kirjainta, kyse on merkittävästä näkökyvyn parannuksesta. (Wong, Mwamburi, Klein, Larsen, Flynn, Hernandez-Medina, Ranganathan, Wirstko, Pleil & Mitchell 2009; Boyer, Nguyen, Brown, Basu, Ehrlich & the RIDE and RISE Research Group 2015; Lam, Albiani, Yoganathan, Chen, Kherani, Maberley, Oliver, Rabinovitch, Sheidow, Tourville, Wittenberg, Sigouin & Baptiste 2015.) Snellenin asteikolla vähintään kahden viivan parannus lasketaan näkökyvyn merkittäväksi parannukseksi ja yhden viivan parannus näkökyvyn parannukseksi (Hirneiss 2014). Muita tavallisesti käytettyjä hoidon vaikuttavuuden mittareita ovat esimerkiksi verkkokalvon turvotuksen laskeminen (Lazic ym. 2014) ja tulehdusaineiden vähentyminen (Shin ym. 2017). Ohentunut verkkokalvon paksuus ei välttämättä korreloi paremman näkökyvyn kanssa (Larsson, Zhu, Sutter & Gillies 2005), minkä vuoksi verkkokalvon paksuuden arviointi ei yksistään riittäisi arvioimaan näkökykyä eikä elämänlaatua diabeettisessa makulaturvotuksessa (Beck ym. 2009; Ung ym. 2018). Näkökyky onkin yleisimmin käytetty silmäsairauksien hoidon tehokkuuden mittari, ja sillä on todettu olevan merkittävä yhteys elämänlaatuun (Brown ym. 2000; Sharma, Brown, Brown, Shah, Snow, Brown & Hollands 2000; Brown ym. 2001).

Tässä mallissa hoidon tehokkuuden mittaamiseen käytetään näkökykyä, ja mallin terveydentilojen näkökykyä kuvataan Snellenin asteikon mukaisilla desimaaleilla. Kun näkökyky on ≥ 0.5 , näkökyky on hyvä. Jos näkökyky on pienempi kuin 0.5, mutta suurempi kuin 0.3, näkökyky on lievästi heikentynyt. Jos näkökyky on alle 0.3, näkökyvyn heikentyminen on keskivaikea tai vaikea, ja alle 0.05 näkökyvyllä potilas on sokea. (Finger, Fenwick, Hirneiss, Hsueh, Gaymer, Lamoureux & Keeffe 2013.) Näkökyvyn muutoksia eli siirtymiä tiloista toiseen kuvataan mallissa ETDRS-kirjaimien muutoksina tai Snellenin viivojen muutoksina. Potilas, jonka näkökyky paranee 15 kirjainta voi lukea samankokoiset kirjaimet kaksi kertaa pidemmältä etäisyydeltä kuin ennen parantumista. Esimerkiksi alle 0,25 desimaalin näkökykyiselle 15 kirjaimen parannus nostaisi näkökyvyn 0,5 desimaaliin eli hyvään näkökykyyn. (Kuppermann, Blumenkranz, Haller, Williams, Weinberg, Chou & Whitcup 2007.) Näin ollen 15 kirjaimen parannus kuvaa merkittävää muutosta näkökyvyssä, joka voi tässä mallissa johtaa siirtymään yhden tilan yli. Seuraavaan tilaan siirtymistä kuvaa 10 kirjaimen näkökyvyn muutos. Snellenin viivoilla ≥ 3 viivan parannus näkökyvyssä vastaa ≥ 15 kirjaimen parannusta (Lam, Chan, Mohamed, Lai, Li, Li, Tsang, Chan & Shanmugam 2007), jolloin ≥ 2 viivan parannuksen ajatellaan tässä mallissa vastaavan ≥ 10 kirjaimen parannusta.

Mallin tilojen siirtymien laskemisessa pyritään käyttämään sellaisia tutkimuksia, joissa otoksen lähtötilanteen näkökyky on vastannut kyseistä tilaa. Eri tilojen siirtymiin on siis käytetty osittain eri tutkimuksia, ja osittain samojakin tutkimuksia on voitu käyttää useiden tilojen siirtymien laskemiseen. Tutkimukset, joiden perusteella siirtymätodennäköisyydet on laskettu, on esitelty deksametasonille liitteessä 1 ja triamsinolonille liitteessä 2. Tilaan 2 sovelletaan samoja tutkimuksia kuin tilaan 3, koska kortikosteroidien tehokkuudesta ei ole juurikaan tietoa tilanteissa, joissa näkökyky olisi hyvä, kuten tilassa 2. Esimerkiksi Bucolo ym. (2018) kirjallisuuskatsauksesta huomataan, ettei yhdessäkään deksametasonia koskevassa tutkimuksessa lähtötilanteena ole hyvää näkökykyä. Tämä johtuu oletettavasti siitä, että kortikosteroideja aletaan usein antaa vasta toisen linjan hoitona silloin, kun ensimmäisen linjan hoito ei ole tehonnut. Tällöin näkökyvyn alentumista on jo oletettavasti ehtinyt tapahtua ennen kuin toisen linjan hoito otetaan käyttöön.

Siirtymätodennäköisyyksien laskemiseen käytetyt tutkimukset ovat pääosin RCT-tutkimuksia, mutta mukana on myös retrospektiivisiä ja prospektiivisiä tutkimuksia. Pelkillä

RCT-tutkimuksilla ei saataisi laskettua kaikkia tarvittavia siirtymiä ja osa siirtymistä saataisi perustua vain hyvin pienen otoskoon tutkimukseen, joten RCT-tutkimuksia on tarpeen täydentää muilla tutkimuksilla. Valituissa tutkimuksissa $n > 50$, lukuun ottamatta yhtä siirtymää, joka joudutaan rakentamaan pienemmän otoskoon tutkimuksilla, koska suuren otoksen tutkimukset eivät tarjoa tähän tarvittavaa tietoa.

Usein Markov-malleissa siirtymätodennäköisyydet pysyvät vakiona ajan kuluessa (Briggs ym. 2006, 32). Siirtymätodennäköisyyksissä pitäisi kuitenkin ottaa huomioon, jos ensimmäiset hoitoannokset ovat tehokkaampia kuin seuraavat (Chan, Mohamed, Shanmugam, Tsang, Lai & Lam 2006). Tämä ilmiö näkyy kortikosteroideja koskevissa tutkimuksissa, joissa lyhyellä seuranta-ajalla saadaan parempia hoitotuloksia kuin pidemmällä seuranta-ajalla. Tässä mallissa siirtymät jaetaan kahteen siirtymämatriisiin; toinen matriisi on ensimmäiselle vuodelle (ns. tehokkuusmatriisi) ja toinen sitä seuraaville vuosille (ns. ylläpitomatriisi). Ensimmäisen vuoden syklien siirtymät saadaan tutkimuksista, joissa seuranta-aika on < 12 kuukautta eli tehokkuusmatriisista, ja tämän jälkeen siirtymät lasketaan tutkimuksista, joiden seuranta-aika on ≥ 12 kuukautta, eli kyseessä on silloin ylläpitomatriisi. Näin ollen siirtymätodennäköisyydet poikkeavat toisistaan ensimmäisen vuoden ja sitä seuraavien vuosien välillä.

Tutkimuksista saatavat esiintyvyydet ovat tarpeen muuttaa syklikohtaiseksi esiintymiseksi. Vuosittainen esiintymisaste ja syklikohtainen esiintymisaste lasketaan seuraavilla Markov-mallinnuksessa usein käytetyillä kaavoilla:

$$1) r = -[\ln(1-P)]/T$$

$$2) p = 1 - \exp(-rt)$$

r = vuosittainen esiintymisaste
 P = tutkimuksesta saatu esiintymisaste
 T = syklien lkm tutkimuksen seuranta-aikana
 t = syklin pituus (vuosissa)
 p = syklikohtainen siirtymätodennäköisyys
 (Lähde: Briggs ym. 2006, 51.)

Taulukoissa 4 ja 5 on esitetty paremmin näkevän silmän siirtymätodennäköisyysmatriisit deksametasonille ja triamsinolonille.

TAULUKKO 4 Paremmen näkevän silmän siirtymämatriisit deksametasonille

Tehokkuusmatriisi	TILA 1	TILA 2	TILA 3	TILA 4	TILA 5
TILA 1	0,997	0,003	0,000	0,000	0,000
TILA 2	0,000	0,960	0,040	0,000	0,000
TILA 3	0,000	0,233	0,559	0,208	0,000
TILA 4	0,000	0,053	0,049	0,803	0,095
TILA 5	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000
Ylläpitomatriisi	TILA 1	TILA 2	TILA 3	TILA 4	TILA 5
TILA 1	0,997	0,003	0,000	0,000	0,000
TILA 2	0,000	0,972	0,013	0,015	0,000
TILA 3	0,000	0,343	0,530	0,127	0,000
TILA 4	0,000	0,205	0,179	0,493	0,124
TILA 5	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000

TAULUKKO 5 Paremmen näkevän silmän siirtymämatriisit triamsinolonille

Tehokkuusmatriisi	TILA 1	TILA 2	TILA 3	TILA 4	TILA 5
TILA 1	0,998	0,002	0,000	0,000	0,000
TILA 2	0,000	0,987	0,013	0,000	0,000
TILA 3	0,000	0,115	0,770	0,115	0,000
TILA 4	0,000	0,015	0,073	0,899	0,012
TILA 5	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000
Ylläpitomatriisi	TILA 1	TILA 2	TILA 3	TILA 4	TILA 5
TILA 1	0,998	0,002	0,000	0,000	0,000
TILA 2	0,000	0,990	0,006	0,004	0,000
TILA 3	0,000	0,099	0,822	0,079	0,000
TILA 4	0,000	0,062	0,051	0,878	0,042
TILA 5	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000

Näiden siirtymämatriisien avulla toteutetaan kohorttisimulaatiota, jossa populaatio siirtyy siirtymien mukaisesti tilasta toiseen. Siirtymätodennäköisyyksien matriiseista huomataan, että tilaan 1 ei voi enää palata, ja tilaan 5 voidaan päätyä vain tilan 4 kautta. Kahden silmän mallin eri tilojen populaatio-osuudet (12 180 henkilön populaatio) sykleittäin on esitetty sekä kahden vuoden että viiden vuoden aikahorisontilla deksametasonille liitteessä 3 ja triamsinolonille liitteessä 4.

4.8 Kustannukset

Diabeettisen makulaturvotuksen ja siitä mahdollisesti aiheutuvan sokeuden aiheuttamat kustannukset ovat suuri taloudellinen tautitaakka yksilöille, perheille ja yhteiskunnalle. Suurin osa sokeuden aiheuttamista kustannuksista liittyy epäsuoriin kustannuksiin. (World Health Organization 2007.) Epäsuorat kustannukset kuvaavat sairauden takia menetettyjen resurssien arvoa, kuten kotiapua, tuottavuuden menetyksiä ja kuntoutusta. Suorat kustannukset liittyvät suoraan sairauden hoitoon. (Martikainen ym. 2006.) Esimerkiksi DME:n hoito-, seuranta- ja lääkkeenantokustannukset sekä haittavaikutuksien hoitoon liittyvät kustannukset ovat hoidosta aiheutuvia suoria kustannuksia. Diabeettisen makulaturvotuksen hoito on suhteellisen kallista, ja se vaatii silmäsairauksien erikoisosaaajia. Koska tämän arvioinnin näkökulmana on sairaalan näkökulma, epäsuorat kustannukset sekä potilaalle koituvat kustannukset jätetään tarkastelun ulkopuolelle. Ainoastaan kuntoutuskustannukset otetaan mallissa huomioon epäsuorien kustannuksien osalta, koska Suomessa sairaalan näkökulmasta kuntoutus on heille kustannuserä. Tiloissa 1, 2, 3 ja 4 annetaan kortikosteroidihoitoa, joten tiloihin liittyvät kustannukset sisältävät lääkekustannukset, annostelukustannukset, seurantakustannukset ja haittavaikutusten hoidosta aiheutuvat kustannukset. Mikäli molempia silmiä hoidetaan, tilan kustannuksiin lisätään toisen silmän hoidosta aiheutuvat kustannukset. Tilan 5 eli sokeuden kustannukset liittyvät näkövammaan kuntoutuskustannuksiin. Kuntoutuskustannukset huomioidaan myös tilassa 4.

Kustannustietoja voidaan kerätä esimerkiksi sairaaloiden hinnastoista, laskutustiedoista ja kustannuslaskennasta (DRG-hinnat). Yleensä kustannuksia arvotetaan markkinahinnoilla, vaikka teoreettisesti oikea tapa olisi arvottaa kustannukset vaihtoehtokustannuksella eli parhaan menetety vaihtoehdon arvolla. (Martikainen ym. 2006.) Tässä mallissa yksikkökustannuksien laskemiseen käytetään pääasiassa Kuopion yliopistollisen sairaalan klinikkahinnastoa (2019) sekä Lääkkeiden hintalautakunnan vahvistamia lääkkeiden hintoja eli kustannukset ovat markkinahinnalla arvotettuja. Hintojen indeksointia ei toteuteta, koska hinnat ovat vuodelta 2019.

Lääkekustannukset

Lääkekustannukset kuvaavat deksametasoni-implantista ja triamsinoloni-injektioista koituvia kustannuksia. Deksametasoni-implantti uusitaan viiden kuukauden välein, ja triamsinoloni-injektio uusitaan neljän kuukauden välein. Yksi deksametasoni-implantti maksaa 1075 euroa ja yksi triamsinoloni-injektio maksaa 207 euroa (Kuopion yliopistollinen sairaala 2019). Lääkekustannusten yksikkökustannukset on esitetty taulukossa 6. Tiloissa 2, 3 ja 4 hoidetaan molempia silmiä eli lääkekustannus on näissä tiloissa kaksinkertaisena.

TAULUKKO 6 Lääkekustannukset (yksikkökustannukset)

Valmiste	Yksikkökustannus, €
Deksametasoni (Ozurdex 0,7 mg)	1075
Triamsinoloni (Triesence 40 mg/ml)	207

Lähde: Kuopion yliopistollinen sairaala (2019)

Lääkekustannuksista nähdään, että deksametasoni-implantti on yli viisi kertaa kalliimpi kuin yksi triamsinoloni-injektio. Vuosittainen ero kustannuksessa ei ole näin suuri, koska triamsinolonia joudutaan laittamaan hiukan tiheämmin kuin deksametasonia.

Lääkkeenantokustannukset

Implantin tai injektion laitto toteutetaan sairaalassa. Deksametasoni-implantin laittaa lääkäri ja triamsinoloni-injektion sairaanhoitaja. Mallissa käytetään Kuopion yliopistollisen sairaalan klinikkahinnaston (2019) mukaisia hintoja lääkärikäynnille tai sairaanhoitajan käynnille silmäsairauksien poliklinikalla. Taulukossa 7 on esitetty lääkkeenantoon liittyvät yksikkökustannukset.

TAULUKKO 7 Lääkkeenantoon liittyvät yksikkökustannukset

Kustannuslaji	Yksikkökustannus, €
Lääkärikäynti (deksametasoni)	90,00
Sairaanhoitajakäynti (triamsinoloni)	76,00

Lähteet: Kuopion yliopistollinen sairaala (2019)

Sykliskohtaisissa annostelukustannuksissa deksametasonin annostelukustannus on hiukan kalliimpi kuin triamsinolonin, mutta vuosittainen kustannus on kuitenkin triamsinoloniin verrattuna matalampi johtuen triamsinolonin tiheämmästä annosteluprotokollasta.

Seurantakustannukset

Kortikosteroidihoidon aikainen seuranta sisältää silmänpaineen mittauksia sairaanhoitajan vastaanotolla, silmänpohjan kuvauksia lääkärin vastaanoton yhteydessä ja verkkokalvon varjoainekuvan. Silmänpaineen mittaus on toteutettava säännöllisesti (Schmidt-Erfurt ym. 2017), noin kuukausittain (Diabeettinen retinopatia: Käypä Hoito -suositus 2014). Koska kortikosteroidihoidossa kohonneen silmänpaineen riskin on merkittävä, tulee silmänpainetta seurata etenkin ensimmäiset kolme kuukautta injektiosta, mutta aiheellista seuranta on usein myös 6 - 12 kuukauden ajan (Bashsur, Terro, Haibi, Halawi, Schakal & Nouredin 2008). Kiddee ym. (2013) suosittelevat mittausten jatkamista kuuden kuukauden ajan. Tässä mallissa silmänpaineen mittaus toteutetaan kuukausittain koko seurantajakson ajan eli kahden tai viiden vuoden ajan.

Verkkokalvon varjoainekuva (FAG) on tärkeä työkalu verkkokalvon muutoksien arvioimisessa. Nykyisin se saatetaan korvata kokonaan silmänpohjan kuvauksella eli optisella koherenssi tomografialla (OCT), jolla voidaan myös arvioida verkkokalvon paksuutta ja rakenteiden muutoksia (Duh ym. 2017). Menetelmät ovat kuitenkin toisiaan täydentäviä, minkä vuoksi on edelleen suositeltavaa käyttää molempia. FAG toteutetaan tavallisesti ennen hoidon aloitusta, ja se voidaan toistaa tarvittaessa ja ennen uuden hoidon aloitusta. Tässä mallissa FAG toteutetaan vain diagnosointi vaiheessa. OCT olisi optimaalisinta toteuttaa kuukausittain, vaikka hoitoa ei annettaisi. (Schmidt-Erfurt ym. 2017.) Mallissa OCT toteutetaan 2 kuukauden välein ja FAG otetaan vain diagnosointivaiheessa. Kortikosteroidihoidon syklikohtaiset seurantakustannukset yhtä potilasta kohden on koottu taulukkoon 8.

TAULUKKO 8 Kortikosteroidihoidon seurantakustannukset yhtä potilasta kohden

Toimenpide	Deksametasoni; €/5 kk sykli	Triamsinoloni; €/4 kk sykli
Silmänpaineen mittaus (sairaanhoitajan käynti)	412	329
OCT	125	100
Lääkärin vastaanotto	163	130
FAG	32	26
YHTEENSÄ:	731	585

Lähde: Kuopion yliopistollinen sairaala (2019)

Vaikka deksametasonihoidolla syklikohtainen seurantakustannus on suurempi kuin triamsinolonilla, koska syklit ovat eri mittaiset, vuosittaiset seurantakustannukset ovat molemmilla hoidoilla samat (1755 €).

Haittavaikutukset

Kortikosteroidit lisäävät haittavaikutusten esiintyvyyttä verrattuna lumehoitoon. Haittavaikutuksista osa liittyy kortikosteroideihin ja osa injektioina toteutettavaan antotapaan. Kortikosteroidien käyttö voi aiheuttaa kaihia ja kohonnutta silmänpainetta, joka voi johtaa glaukoomaan. Injektioihin tai implantin laittoon liittyviä harvinaisempia haittavaikutuksia ovat esimerkiksi endoftalmiitti, verkkokalvon repeäminen ja verenvuoto. (Ozurdex pakkausseloste 2019; Sonmez & Ozturk 2012.) Suuremmaksi osaksi haittavaikutukset pystytään hoitamaan lääkehoidolla tai ne eivät vaadi aktiivista hoitoa ollenkaan. (Boyer ym. 2014; Sarao ym. 2014.)

Tässä mallissa huomioidaan kortikosteroidihoitoon liittyvistä haittavaikutuksista kohonnut silmänpaine ja glaukooma sekä kaihi, ja injektioon liittyvistä haittavaikutuksista endoftalmiitti ja verkkokalvon irtauma. Kohonnut silmänpaine on yleisin kortikosteroidihoidon haittavaikutus (mm. Mehta ym. 2018) ja se normalisoituu usein itsestään, kun kortikosteroidihoito lopetetaan. Joissakin tapauksissa kohonnut silmänpaine johtaa glaukooman kehittymiseen, jolloin tarvitaan silmänpainetta alentavaa lääkitystä ja mahdollisesti laser- tai leikkaushoitoa. (Phulke, Kaushik, Kaur & Panday 2017.) Silmänpainetta alentavana lääkityksenä käytetään usein prostaglandiini-analogeja ja mahdollisesti niiden lisäksi timololia sisältäviä silmätippoja (mm. Chan ym. 2006; Glaukooma: Käypä hoito -suositus 2014). Esimerkiksi Ganfort -silmätipat sisältävät bimatoprostia ja timololia, ja niiden tukkuhinta on 12,55 € pakkaukselta. Pakkaus säilyy kuukauden ajan avaamisesta. (Ganfort pakkausseloste 2019.) Deksametasonin viiden kuukauden syklillä pakkauksia menee siis viisi kappaletta ja triamsinolonin neljän kuukauden syklillä neljä kappaletta. Lisäksi kohonneen silmänpaineen lääkehoidon aloitus vaatii lääkärikäynnin, johon käytetään Kuopion yliopistollisen sairaalan klinikkahinnaston (2019) mukaista hintaa, 65 euroa. Samassa hinnastossa laser-hoidon (trabekuloplastia) yksikkökustannus on keskimäärin 82 euroa ja leikkaushoidon (syväsklerektomia) 1195 euroa.

Kaihia ei yleensä esiinny heti hoidon alussa (Fraser-Bell ym. 2016), mutta hoidon jatkuessa se on varsin yleinen (mm. Boyer ym. 2014; Ramu ym. 2015). Kaihin hoitokeinona on kaihileikkaus, jonka on todettu olevan kustannusvaikuttava hoitomuoto (World Health Organization 2007). Kaihileikkauksen yksikkökustannus on keskimäärin 1373 euroa (Kuopion yliopistollinen sairaala 2019). Kaihileikkauksen todennäköisyys painotetaan faakkisten silmien osuudella (51 %), koska kaihia esiintyy vain faakkisilla, leikkaamattomilla silmillä, joissa on vielä oma mykiö tallella (Lee, Fos, Sun, Amy, Zuniga, Lee & Kim 2005). Pseudofaakkisilla silmillä jälkikaihin kehittyminen on mahdollista, mutta tätä ei ole useinkaan tutkittu kortikosteroidihoidon haittavaikutuksia käsittelevissä tutkimuksissa, joten tässä mallissa jälkikaihia ei huomioida.

Verkkokalvon irtauma on harvinainen, injektioon liittyvä vaarallinen komplikaatio, joka vaikuttaa hoitamattomana merkittävästi näkökykyyn ja elämänlaatuun (Zhu, Huang, Zhu, Sun, Xu, Miao & Zou 2015). Verkkokalvon irtauman hoito vaatii verkkokalvon toimenpiteen, jonka yksikkökustannuksena käytetään Kuopion yliopistollisen sairaalan klinikkahinnaston (2019) mukaista hintaa, 2706 euroa. Silmätoimenpiteiden seurauksena voi myös esiintyä endoftalmiittia, joka on vaarallinen ja harvinainen silmänsisäinen tulehdus. Endoftalmiitti voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Kortikosteroidit voivat lisätä silmän alttiutta tulehdukselle. (Sheu 2017.) Endoftalmiitin hoito vaatii antibioottihoitoa (Sampat & Garg 2010; Sheu 2017) sairaalan osastolla (Stem ym. 2017). Tarvittaessa voidaan tehdä leikkaus. Äkillisen, vakavan silmän infektion yksikkökustannus on Kuopion yliopistollisen sairaalan klinikkahinnaston (2019) mukaan keskimäärin 3101 euroa, ja tätä hintaa käytetään tässä mallissa endoftalmiitin hoidolle.

Taulukossa 9 on koottu haittavaikutusten hoidon yksikkökustannukset. Malliin sisällytetävien haittavaikutusten syklikohtaiset esiintyvyydet on listattu taulukkoon 10. Esiintyvyydet on otettu tutkimuksista, joissa seuranta-aika on pääasiassa yli 2 vuotta (ks. taulukko 10 alaviite). Syklikohtaiset esiintymisasteet on laskettu Briggs ym. (2006, 51), kaavoilla, jotka on esitelty aiemmin tässä työssä kappaleessa 4.6.3. Näiden tutkimuksien syklikohtaisista esiintymisosuuksista on otettu keskiarvo tätä mallia varten.

TAULUKKO 9 Haittavaikutusten hoidon yksikkökustannukset

Kohonnut silmänpaine, lääkitys	3,87 €/kk (silmatipat) + 65 € (lääkärin vastaanotto)
Kohonnut silmänpaine, laser	82 €
Kohonnut silmänpaine, leikkaus	1195 €
Kaihileikkaus	1373 €
Endoftalmiitti	3101 €
Verkkokalvon irtauma	2706 €

Lähde: Kuopion yliopistollinen sairaala (2019)

TAULUKKO 10 Haittavaikutuksien syklikohtaiset esiintyvyydet

Haittavaikutus	Esiintymisaste (deksametasoni)	Esiintymisaste (triamsinoloni)
Kohonnut silmänpaine, lääkehoito	0,1195	0,1483
Kohonnut silmänpaine, laser	0,0010	0,0097
Kohonnut silmänpaine, leikkaus	0,0005	0,0381
Kaihileikkaus	0,1145	0,1678
Endoftalmiitti	0,0010	0,0030
Verkkokalvon irtauma	0,0010	0,0000

* Haittavaikutuksien esiintymisten laskemiseen käytetyt tutkimukset: Boyer ym. 2014; Beck ym. 2009; Callanan ym. 2013; Fraser-Bell ym. 2016; Gillies ym. 2006; Gillies ym. 2009; Maia, Farah, Belfort, Penha, Lima, Acacio, Aggio & Belfort 2007; Malclés ym. 2017

Syklikohtaisten haittavaikutusten kustannusten laskemisessa on huomioitu, että kohonneen silmänpaineen lääkitystä sekä endoftalmiitin ja verkkokalvon irtauman hoitoa voidaan toteuttaa kaikilla sykleillä, mutta kaihileikkaus sekä kohonneen silmänpaineen leikkaus- ja laserhoito toteutetaan vain kerran per potilas. Tämä tarkoittaa sitä, että seuranta-ajalla kohonneen silmänpaineen lääkityksen, endoftalmiitin ja verkkokalvon irtauman esiintyvyydet toistuvat joka sykli, kun taas kaihileikkauksen ja silmänpaineen leikkaus- ja laserhoidon esiintyvyydet toteutuvat vain kertaalleen seuranta-ajalla. Viiden vuoden seurannassa kaihileikkauksen ja silmänpaineen leikkaus- ja laserhoidon kustannukset jakautuvat siis useammalle vuodelle kuin kahden vuoden seurannassa, minkä vuoksi viiden vuoden seuranta-ajalla haittavaikutusten aiheuttamat vuosittaiset ja syklikohtaiset kustannukset ovat pienemmät kuin kahden vuoden seuranta-ajalla.

Kuntoutuskustannukset

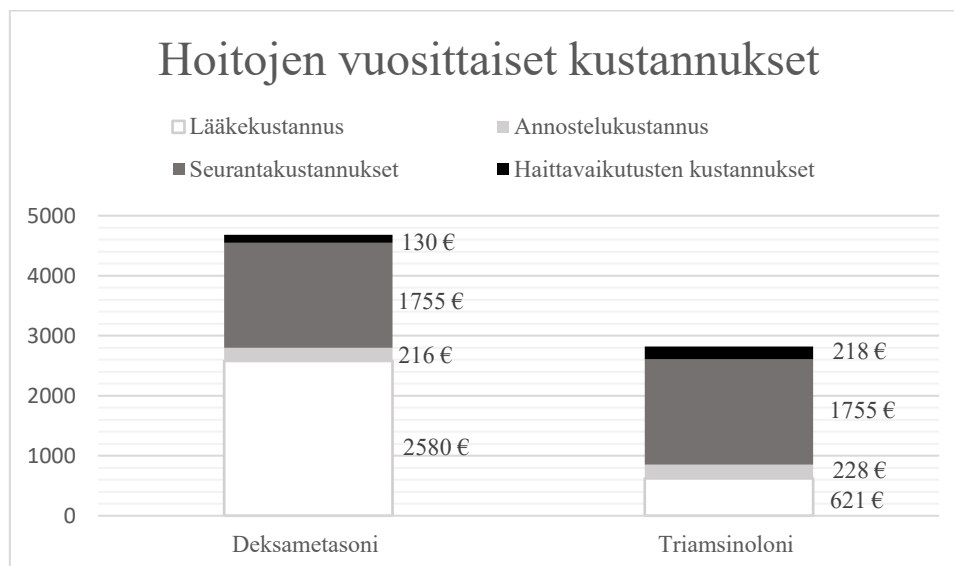
Tilassa 5 ei anneta kortikosteroidihoitoa, mutta siihen liittyy sokeuden kuntoutuksesta aiheutuvia kustannuksia. Kuntoutuskustannukset otetaan huomioon myös tilassa 4, koska alle 0.3 näön tarkkuutta paremmin näkevässä silmässä käsitellään näkövammaisuutena (Sosiaali- ja terveysministeriö 2019, 311). Kuntoutuskustannukset arvioidaan Kansaneläkelaitoksen KELASTO-tietokannan avulla. Ammatillinen kuntoutus pitää sisällään mm. apuvälineet, kuntoutusselvityksen ja tutkimuslausunnot. Vaikka iältään yli 65-vuotiaat eivät useinkaan saa ammatillista kuntoutusta, vaan ennemminkin heidän saamansa kuntoutus on harkinnanvaraista, ammatillinen kuntoutus huomioidaan, koska se kattaa apuvälineistä aiheutuneet kustannukset. Harkinnanvaraiseen kuntoutukseen näitä ei ole sisällytetty. Taulukossa 11 kuvataan vuosittaisen kuntoutuskustannuksen muodostuminen.

TAULUKKO 11 Kuntoutuskustannukset

Kuntoutuskustannus	Saajat	Vuosittaiset kuntoutuskustannukset, €	Kustannus/potilas, €	Painotus*	Painotettu kustannus/potilas, €
Ammatillinen kuntoutus	441	1 101 629	2496	100 %	2496
Harkinnanvarainen kuntoutus	231	960 574	4166	52 %	2176
Lääkinnällinen kuntoutus	175	1 168 994	6680	40 %	2648
* % osuus ammatillisen kuntoutuksen potilaista				YHT.	7320

Vuosina 2014 - 2018 keskimäärin 441 potilasta sai ammatillista kuntoutusta silmän ja sen apuelinten sairauksiin. Kuntoutuksen kokonaiskustannukset olivat keskimäärin 1 101 629 euroa, josta saadaan yhden potilaan ammatillisen kuntoutuksen kustannukseksi 2496 euroa. Ammatillisen kuntoutuksen lisäksi 51 % potilaista oli saanut harkinnanvaraista kuntoutusta, jonka vuosittainen kustannus potilasta kohden oli 2176 euroa. Lääkinnällistä kuntoutusta oli saanut 40 %, jolloin potilaskohtainen vuosittainen kustannus oli 2648 euroa. Yhteensä kuntoutuksen vuosittaiseksi kustannukseksi saadaan 7320 euroa per potilas. (Kelasto 2018a; Kelasto 2018b; Kelasto 2018c.)

Taulukossa 12 on kuvattu eriteltyinä kortikosteroidihoitojen kokonaiskustannukset yhtä potilasta kohden sekä syklikohtaisesti että vuosikohtaisesti. Vuosittaisia kokonaiskustannuksia havainnollistetaan lisäksi kuviossa 3. Mikäli myös toista silmää hoidetaan, lääkekustannus tuplaantuu.



KUVIO 3 Kortikosteroidihoitojen vuosittaiset kokonaiskustannukset per potilas 2 vuoden aikahorisontilla

Deksametasonilla implantin kustannukset ovat huomattavasti kalliimmat kuin triamsinoloni-injektiolla, mutta annostelu- ja seurantakustannukset sekä haittavaikutuksista aiheutuvat kustannukset ovat hiukan pienemmät. Tästä huolimatta deksametasoni-hoidon kokonaiskustannus on vuositasolla korkeampi kuin triamsinolonilla. Deksametasonin vuosittaiset kustannukset ovat 4633 - 4681 euroa ja triamsinolonilla vastaavasti 2739 - 2822 euroa, riippuen aikahorisontista. Nähdään siis, että deksametasoni-implantin kallis hinta on pääasiallinen syy sen kalliimpaan kokonaiskustannukseen. Syklikohtaiset ja vuosittaiset kustannukset poikkeavat kahden ja viiden vuoden aikahorisonteilla hiukan toisistaan johtuen siitä, että osa haittavaikutusten hoidosta toteutetaan vain kerran seurantaajalla, osa jokaisella syklillä. Näin ollen viiden vuoden aikahorisontilla syklikohtainen haittavaikutusten kustannus on pienempi kuin kahden vuoden aikahorisontilla.

TAULUKKO 12 Kortikosteroidihoitojen kokonaiskustannukset per potilas

Lääkekustannus	Yksikkökustannus		Vuosittainen kustannus	
	Deksametasoni-implantti	Triamsinoloni-injektio	Deksametasoni	Triamsinoloni
	1 075,00 €	207,00 €	2 580,00 €	621,00 €
Annostelukustannukset	Yksikkökustannus		Vuosittainen kustannus	
	Deksametasoni	Triamsinoloni	Deksametasoni	Triamsinoloni
Lääkärin vastaanotto (DEX)	90,00 €	-	216,00 €	-
Sairaanhoitajan vastaanotto (TA)	-	76,00 €	-	228,00 €
	90,00 €	76,00 €	216,00 €	228,00 €
Seurantakustannukset	Kustannus per sykli		Vuosittainen kustannus	
	Deksametasoni	Triamsinoloni	Deksametasoni	Triamsinoloni
Optinen koherenssi tomografia + Ivo*				
Yksikkökustannus	50 € + 65 €	50 € + 65 €		
Lkm per ajanjakso	2,5	2	6	6
Kustannus per sykli	287,50 €	230,00 €	690,00 €	690,00 €
Silmänpaineen mittaus				
Yksikkökustannus	76,00 €	76,00 €		
Lkm per ajanjakso	5,4	4,3	13	13
Kustannus per sykli	411,67 €	329,33 €	988,00 €	988,00 €
Varjoainekuvaukset (FAG)				
Yksikkökustannus	77,00 €	77,00 €		
Lkm per ajanjakso	0,42	0,33	1	1
Kustannus per sykli	32,00 €	26,00 €	77,00 €	77,00 €
	731,25 €	585,00 €	1 755,00 €	1 755,00 €

Haittavaikutusten kustannukset	Kustannus per sykli				Vuosittainen kustannus			
	Deksametasoni		Triamsinoloni		Deksametasoni		Triamsinoloni	
	2 vuoden aikahorisontti	5 vuoden aikahorisontti	2 vuoden aikahorisontti	5 vuoden aikahorisontti	2 vuoden aikahorisontti	5 vuoden aikahorisontti	2 vuoden aikahorisontti	5 vuoden aikahorisontti
Silmänpaineen nousu ja glaukooma **	15,41 €	15,32 €	24,80 €	20,17 €	36,97 €	36,77 €	74,40 €	60,51 €
Kaihi **	32,75 €	13,10 €	38,40 €	15,36 €	78,61 €	31,44 €	115,20 €	46,08 €
Endoftalmiitti	3,24 €	3,24 €	9,42 €	9,42 €	7,77 €	7,77 €	28,25 €	28,25 €
Verkkokalvon irtauma	2,71 €	2,71 €	0,00 €	0,00 €	6,50 €	6,50 €	0,00 €	0,00 €
	54,11 €	34,37 €	72,62 €	44,95 €	129,85 €	82,48 €	217,85 €	134,84 €

Kokonaiskustannukset	Kustannus per sykli				Vuosittainen kustannus			
	Deksametasoni		Triamsinoloni		Deksametasoni		Triamsinoloni	
	2 vuoden aikahorisontti	5 vuoden aikahorisontti	2 vuoden aikahorisontti	5 vuoden aikahorisontti	2 vuoden aikahorisontti	5 vuoden aikahorisontti	2 vuoden aikahorisontti	5 vuoden aikahorisontti
	1950,36 €	1930,62 €	940,62 €	912,95 €	4 680,85 €	4 633,48 €	2 821,85 €	2 738,84 €

* Ivo = lääkärin vastaanotto

** laser- ja leikkaushoidot tehdään vain kerran, lääkitys on jatkuva jokaisella syklillä

Taulukossa 13 kuvataan mallin jokaisen tilan vuosittaiset kustannukset ja syklikohtaiset kustannukset deksametasonille ja triamsinolonille.

TAULUKKO 13 Mallin tilojen syklikohtaiset kustannukset per potilas

Syklikohtaiset kustannukset					
2 vuoden aikahorisontti					
	Tila 1	Tila 2	Tila 3	Tila 4	Tila 5
Deksametasoni, 5 kk sykli	1950 €	3 079 €	3 079 €	6 129 €	3 050 €
Triamsinoloni, 4 kk sykli	941 €	1 220 €	1 220 €	3 660 €	2 440 €
5 vuoden aikahorisontti					
	Tila 1	Tila 2	Tila 3	Tila 4	Tila 5
Deksametasoni, 5 kk sykli	1 931 €	3 040 €	3 040 €	6 090 €	3 050 €
Triamsinoloni, 4 kk sykli	913 €	1 165 €	1 165 €	3 560 €	2 440 €

Taulukosta nähdään, että tilassa 1 kustannukset ovat pienimmät, koska vain toista silmää hoidetaan. Tiloissa 2 ja 3 kustannukset tulevat molempien silmien hoidosta. Tilassa 4 kustannukset ovat korkeimmat, koska siinä hoidetaan molempia silmiä ja lisäksi tilaan 4 kuuluvat myös kuntoutuskustannukset. Tilassa 5 hoitoa ei enää anneta. Tämän tilan kustannukset tulevat pelkästään kuntoutuskustannuksista.

5 VAIKUTTAVUUS

Sopivan vaikuttavuusmittarin tulee olla sellainen, jolla voidaan vastata tutkimuskysymyksiin (Martikainen ym. 2006). Tässä taloudellisessa arvioinnissa vaikuttavuutta kuvataan laatupainotettuina lisäelinvuosina (QALY), joka kuvaa sekä elämän pidentymistä että elämänlaatua. QALY onkin monipuolinen mittari kuvaamaan hoidon vaikuttavuutta ja yhdistettynä kustannuksiin myös hoidon kustannusvaikuttavuutta.

Kustannus-utiliteettianalyyseissä terveyteen liittyvää elämänlaatua mitataan elämänlaatumittareilla. Käytännössä nämä mittarit perustuvat usein vakioituihin ja validoituihin kyselylomakkeisiin, joihin potilaat vastaavat joko itse tai heidän puolestaan vastaukset antaa omainen tai hoitohenkilökunta. Mittareissa terveys määritellään perusulottuvuuksina, joita ovat esimerkiksi liikkuminen, kipu ja henkinen hyvinvointi. Nämä perusulottuvuudet tuottavat terveysprofiilin ja/tai indeksiluvun. Elämänlaatumittarit voivat olla sairausspesifisiä tai yleisiä. Sairausspesifinen mittari huomioi tarkasti tietyn sairauden, mutta vertailu muihin sairauksiin on mahdollista vain yleisen elämänlaatumittarin avulla. (Martikainen ym. 2006.) Tässä taloudellisessa arvioinnissa elämänlaatua kuvataan indeksiluvulla. Elämänlaadun arvo eli utiliteetti vaihtelee yleensä 0 (= kuollut) ja 1 (= täydellinen terveys) välillä, ja joillakin mittareilla se voi olla myös negatiivinen.

Näkökyky ei itsessään kuvaa elämänlaatua, joten on tarpeen löytää yhteys näkökyvyn ja elämänlaadun välille. Lähestymistapa tähän on sairausspesifinen. Sharma ym. (2000) ovat todenneet yleisesti silmäsairauksissa utiliteetin ja paremmin näkevän silmän näkökyvyn välillä olevan tilastollisesti merkittävä lineaarinen yhteys. Linearisessa regressiomallissa hyödynnetään ”Time Trade-Off” -menetelmää, jossa potilaita haastatteleamalla arvioidaan, kuinka paljon potilas olisi valmis luopumaan elinvuosistaan, jotta saisi tilalle elämää täydellisessä elämänlaadussa. Esimerkiksi jos potilas olisi valmis luopumaan 6 elinvuodesta 12:sta jäljellä olevasta elinvuodestaan saadakseen täydellisen näkökyvyn, utiliteetti laskettaisiin seuraavasti: $1,0 - 6/12 = 0,5$. Sharma ym. (2000) arvioima matemaattinen tulkinta utiliteetin ja näkökyvyn väliselle yhteydelle on seuraava:

$$U = 0,374 * VA + 0,514$$

VA = paremmin näkevän silmän näkökyky

Myös Brown ym. (2000) ovat arvioineet utiliteetteja paremmin näkevän silmän näkökyvyn mukaan silmän ikärappeuman hoidossa. Paremmin näkevää silmää käytetään yleisimmin elämänlaatuarvojen määrittämiseen (Butt, Tufail & Rubin 2017). Brown ym. (2001) ovat kuitenkin huomioineet myös huonomman näkökyvyn silmän vaikutuksen elämänlaatuun, kun paremmin näkevän silmän näkökyky on hyvä. Brown ym. (2000) ja Brown ym. (2001) tutkimuksien mukaisia utiliteetteja voidaan soveltaa tämän DME:tä koskevan kustannusvaikuttavuusmallin terveydentiloihin, koska on tutkittu, että silmänpohjan ikärappeuman elämänlaatuarvot vastaavat suurimmaksi osaksi diabeettisen makulaturvotuksen elämänlaatuarvoja tyypin 2 diabetes potilailla. Utiliteetit pienenevät näön heikentymisen asteesta johtuen, eivät niinkään sairaudesta johtuen. (Brown 1999; Brown M, Brown G, Sharma, Landy & Bakal 2002.) Sharma ym. (2000) yhtälöllä lasketut utiliteetit perustuvat yleisiin silmäsairauksiin, joiden utiliteetit voivat jonkin verran poiketa diabeettisen makulaturvotuksen utiliteeteista. (Hariprasad, Mieler, Grassi, Green, Jager & Miller 2008.) Tämän vuoksi Sharma ym. (2000) tutkimuksen mukaisia utiliteetteja hyödynnetään vain herkkyysanalyysissä.

Taulukossa 14 kuvataan tämän Markov-mallin terveydentilat ja niihin liittyvät elämänlaatuarvot. Luottamusvälit kuvaavat QALY-arvoihin liittyvää epävarmuutta. Elämänlaatuarvot laskevat näkökyvyn laskiessa. Näkökyvyn heikentymisen vaikutus elämänlaatuun heikentävästi johtuu esimerkiksi siitä, että potilaalla on vaikeuksia tehdä päivittäisiä toimiaan, esimerkiksi lukea tai hahmottaa ympäristöään. Ongelmat johtavat usein sosiaaliin eristäytymiseen ja mielenterveyden ongelmiin. (Hariprasad ym. 2008.)

TAULUKKO 14 Brown ym. 2000 ja 2001 utiliteetit sovellettuna mallin tiloihin

Terveydentila	Terveydentilan kuvaus	Näkökyky	Utiliteetti
Terveydentila 1	Näkökyky hyvä; vain toisessa silmässä DME	≥ 0.5 desimaalia	0,97 (CI 0,96-0,98)
Terveydentila 2	Näkökyky hyvä; molemmissa silmissä DME	≥ 0.5 desimaalia	0,89 (CI 0,81-0,97)
Terveydentila 3	Näkökyky hiukan heikentynyt	≤ 0.5 mutta ≥ 0.3	0,81 (CI 0,73-0,89)
Terveydentila 4	Näkökyky huomattavasti heikentynyt	< 0.3 mutta ≥ 0.05	0,55 (CI 0,47-0,67)
Terveydentila 5	Sokeus	< 0.05 desimaalia	0,40 (CI 0,29-0,50)

On huomattava, että utiliteettien arvot eri näkökyvyille voivat vaihdella riippuen lähestymistavasta (Brown ym. 2000). Esimerkiksi TTO-menetelmä on herkempi pienille muutosille näkökykyyn liittyvissä utiliteeteissa verrattuna esimerkiksi EQ-5D ja VisQol -mittareihin. Lisäksi TTO-menetelmä on sairausspesifinen mittari, joka pystyy huomioimaan sairauden ominaispiirteet, mutta vertailu muihin sairauksiin resurssien allokointiseksi voi olla haastavampaa. On todettu, että alkutilanteen hyvä näkökyky voi ennustaa parempia utiliteetteja myöhemmille terveydentiloille, kun taas alun huono näkökyky vaikuttaa seuraavien tilojen utiliteetteihin heikentävämmiin. (Czoski-Murray, Carlton, Brazier, Young, Papo & Kang 2009). Tämän mallin utiliteetteihin potilaan lähtötilanteen näkökyvyllä ei ole vaikutusta, vaan tilojen utiliteetit perustuvat suoraan sen hetkiseen näkökykyyn. On myös tutkittu, etteivät potilaan sukupuoli, ikä tai liitännäissairaudet vaikuta näköön liittyvään elämänlaatuun tilastollisesti merkittävästi (Brown ym. 2001), vaikkakin myös päinvastaisia tuloksia on olemassa (Hariprasad ym. 2008). Tässä mallissa näitä taustatekijöitä ei huomioida terveydentilojen elämänlaatuarvoissa, kuten ei muissakaan mallin parametreissa.

Joissakin kortikosteroidihoitoja koskevissa taloudellisissa arvioinneissa on huomioitu haittavaikutusten aiheuttamat heikennykset elämänlaadussa eli disutiliteetit (mm. Pershing et al, 2014). Elämänlaatu heikkenee, koska haittavaikutus heikentää näkökykyä. Esimerkiksi vaikeat haittavaikutukset, kuten kaihi, endoftalmiitti ja verkkokalvon irtauma, heikentävät näkökykyä huomattavasti. (Lee ym. 2005; Zhu ym. 2015; Sheu 2017). Tämän taloudellisen arvioinnin perusanalyysissä disutiliteetteja ei kuitenkaan huomioida, koska voidaan ajatella, että kortikosteroidihoidon komplikaatioiden aiheuttama näön alenema on jo huomioitu mallin tiloissa, joissa näkökyvyn alentuminen johtaa elämänlaadun heikentymiseen. Toisaalta voidaan tehdä toisenlainenkin tulkinta, jossa haittavaikutukset eivät siirrä potilasta tilasta toiseen, jolloin niiden vaikutukset näkökyvyn heikentymiseen ja sitä kautta elämänlaatuun eivät välttämättä näy mallin tilojen elämänlaatuarvoissa. On myös hyvä tiedostaa, että disutiliteettien merkitys ei liity vain näkökyvyn alentumiseen, vaan ne aiheuttavat potilaalle myös kipua, epämukavuutta ja ylimääräistä vaivaa haittavaikutuksen hoitamiseksi, jotka luonnollisesti vaikuttavat potilaan kokemaan elämänlaatuun. Näiden seikkojen vuoksi haittavaikutuksista aiheutuvat disutiliteetit huomioidaan herkkyyksanalyysissä. Taulukossa 15 esitellään arviot kunkin haittavaikutuksen aiheuttamasta disutiliteetista.

TAULUKKO 15 Haittavaikutusten aiheuttamat disutiliteetit

Haittavaikutus	Disutiliteetti
Silmänpaineen nousu ja glaukooma	-0,100
Kaihi	-0,142
Endoftalmiitti	-0,300
Verkkokalvon irtauma	-0,270

Disutiliteettien arviointi perustuu haittavaikutuksen aiheuttamaan näkökyvyn heikentymiseen. Tietoa haittavaikutusten aiheuttaman muun epämukavuuden yhteydestä elämänlaatuun on vaikea löytää. Pershing ym. (2014) arvioivat diabeettisen makulaturvotuksen kustannusvaikuttavuusmallissaan lievän haittavaikutuksen disutiliteetiksi -0,05. Lieviä haittavaikutuksia, kuten silmäkipua tai kuivaa silmää, ei kuitenkaan huomioida tässä mallissa. Silmänpaineen kohoaminen ja glaukooma luetaan keskivaikeiksi haittavaikutuksiksi, jotka eivät hoidettuina vaikuta merkittävästi näkökykyyn tai näkökykyyn liittyvään elämänlaatuun (Hagman 2013). Glaukooman vaikutusta elämänlaatuun on arvioitu samaksi kuin muillakin kroonisilla sairauksilla (Mills, Law, Walt, Buchholz & Hansen 2009), ja Pershing ym. (2014) käyttävät kustannus-vaikuttavuusarvioinnissaan glaukooman disutiliteetina -0,1. Vaikeat haittavaikutukset, kuten kaihi, endoftalmiitti ja verkkokalvon irtauma, heikentävät näkökykyä huomattavasti ja vaativat usein jopa sairaalahoitoa (Stem ym. 2017). Näiden haittavaikutuksien disutiliteetit saatiin tutkimuksesta, jossa hyödynnettiin TTO-menetelmää potilaille, jotka olivat kokeneet kyseiset haittavaikutukset (Brown G, Brown M, Brown H, Kindemann & Sharma 2007). Kaihin disutiliteetti olisi siten -0,142, endoftalmiitin -0,3 ja verkkokalvon irtauman -0,270.

6 TULOKSET

6.1 Kustannus-vaikuttavuusanalyysin tulokset

ICER:n laskemiseksi tarvitaan tietoa molempien hoitojen odotetuista kustannuksista ja odotetuista vaikutuksista, jotka saadaan laskettua aiemmin esitellyn Markov-mallin avulla. Odotetut kustannukset syklille saadaan painottamalla jokaisen tilan kustannuksia sillä populaatio-osuudella, joka on kyseisessä tilassa kullakin syklillä ja laskemalla tilojen painotetut kustannukset yhteen. Sama periaate soveltuu myös odotettujen vaikutusten laskemiseen: tilaan liittyvä utiliteetti painotetaan kyseisessä tilassa olevalla populaatio-osuudella ja syklin eri tilojen utiliteetit lasketaan yhteen. Lopuksi odotetut kustannukset ja hyödyt diskontataan sykleittäin. (Drummond ym. 2015, 334.) Laskemalla yhteen kaikkien syklien odotetut diskontatut utiliteetit ja kustannukset saadaan odotetut utiliteetit ja kustannukset koko mallille. Taulukossa 16 on kuvattu deksametasonin ja triamsinolonin odotetut kustannukset ja odotetut vaikutukset (lisäelinvuodet ja laatupainotetut lisäelinvuodet) ilman diskonttausta ja diskontattuna 3 %:n diskonttokorolla sekä kahden että viiden vuoden pituisilla seurantajaksoilla 1000 henkilön populaatiolle.

TAULUKKO 16 Odotetut kustannukset ja hyödyt kahden ja viiden vuoden seuranta-ajalla 1000 potilaan kohortille

	Odotetut kustannukset (€)		Odotetut vaikutukset (QALY)	
	Deksametasoni	Triamsinoloni	Deksametasoni	Triamsinoloni
2 vuoden seuranta-aika				
Ei diskonttausta	9 807 821	5 656 259	2019,11	1938,82
Diskonttaus, 3 %	9 453 027	5 465 196	1946,18	1873,37
5 vuoden seuranta-aika				
Ei diskonttausta	23 460 036	13 765 536	4840,24	4842,88
Diskonttaus, 3 %	21 668 523	12 732 044	4472,12	4480,02

Taulukosta huomataan, että kahden vuoden seuranta-ajalla deksametasonin odotetut kustannukset ovat kalliimmat kuin triamsinolonilla. Hoitojen välinen kustannusten erotus kahden vuoden seuranta-ajalla on ilman diskonttausta 4,15 miljoonaa euroa ja diskontattuna 4,00 miljoonaa euroa. Deksametasonin odotettu vaikuttavuus on myös parempi kuin triamsinolonilla. Vaikutusten erotus ilman diskonttausta on 80,29 QALY:a ja diskonttat-

tuna 72,81 QALY:a. Kahden vuoden seuranta-ajalla inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde on ilman diskonttausta 51 706 euroa/QALY ja diskontattuna 54 774 euroa/QALY.

Myös viiden vuoden seuranta-ajalla deksametasonin odotetut kustannukset ovat suuremmat kuin triamsinolonilla. Odotettujen kustannusten erotus ilman diskonttausta on 9,69 miljoonaa euroa ja diskontattuna 8,94 miljoonaa euroa. Deksametasonin vaikuttavuus on kuitenkin hiukan pienempi kuin triamsinolonin. Vaikutusten erotus ilman diskonttausta on -2,64 QALY:a ja diskontattuna -7,90 QALY:a. Viiden vuoden seuranta-ajalla deksametasoni on kalliimpi kuin triamsinoloni ja vaikuttavuudeltaan hiukan triamsinolonia huonompi. Viiden vuoden inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde on ilman diskonttausta -3 673 560 euroa/QALY ja diskontattuna -1 130 972 euroa/QALY. Inkrementaaliset kustannusvaikuttavuussuhteet molemmille seurantajaksoille on kuvattu taulukossa 17. Vaikka populaationa on edelleen 1000 henkilön kohortti, se ei vaikuta ICER-arvoon; ICER on sama riippumatta populaation koosta (Drummond ym. 2015, 334).

TAULUKKO 17 Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde kahden ja viiden vuoden seuranta-ajalla 1000 potilaan kohortille

Aikahorisontti	Kustannusten erotus, €	Vaikutusten erotus, QALY	ICER, €/QALY
2 vuotta			
Diskonttaus, 0 %	4 151 562	80,29	51 706
Diskonttaus, 3 %	3 987 831	72,81	54 774
5 vuotta			
Diskonttaus, 0 %	9 694 501	-2,64	-3 673 560
Diskonttaus, 3 %	8 936 479	-7,90	-1 130 972

Jos maksuhalukkuuden kynnsarvoksi ajatellaan 30 000 €/QALY, voidaan todeta, että kahden vuoden seuranta-ajalla triamsinoloni on kustannusvaikuttavampi kuin deksametasoni, koska ICER on maksuhalukkuuden rajan yläpuolella. Jotta deksametasoni olisi kahden vuoden seuranta-ajalla kustannusvaikuttava, maksuhalukkuuden rajan tulisi olla noin 55 000 €/QALY. Viiden vuoden seuranta-ajalla triamsinoloni on selkeästi dominoiva hoitomuoto deksametasoniin nähden, koska se on reilusti halvempi ja hiukan vaikuttavampi kuin deksametasoni. Tämän näkyy tuloksissa siten, että viiden vuoden seuranta-ajalla ICER-arvot ovat negatiivisia.

6.2 Budjettivaikutus

Budjettivaikutuksella tarkastellaan, millainen vaikutus uuden lääkehoidon käyttöönotolla on päätöksentekijän vuosibudjettiin. Tarkoituksena on siis arvioida, kuinka paljon siirtyminen triamsinolonista deksametasoniin tulisi maksamaan kaikille Suomen sairaaloille yhteensä vuositasona. Koska viiden vuoden seuranta-ajalla on selvää, että triamsinoloni on kustannusvaikuttavampi, budjettivaikutuksen tarkastelu toteutetaan vain kahden vuoden seuranta-ajan tuloksilla. Jos triamsinolonia käytettäisiin deksametasonin sijaan viiden vuoden ajanjaksolla, säästettäisiin noin 2,6 miljoonaa euroa.

Voutilainen-Kannisto ym. (2001) arvioivat tutkimuksessaan, että 10 vuoden aikana 21 % diabetespotilaista sairastuu diabeettiseen makulaturvotukseen. Vuosittainen esiintymisaste olisi tällöin 2,3 % Briggs ym. (2006, 51) kaavalla laskettuna (ks. luku 4.7.3). Aiemmin arvioitiin, että Suomessa erityiskorvattavuuden piirissä olevia diabetespotilaita on 145 000, jolloin vuosittain diabeettiseen makulaturvotukseen sairastuisi 3378 potilasta. Näistä potilaista noin 40 % ei saa vastetta anti-VEGF-hoidolla eli 1351 potilasta siirtyy kortikosteroidihoitoon. Tässä kohtaa on hyvä huomata, että budjettivaikutusmallissa populaation kokoa määrittää DME:n insidenssi, kun taas kustannus-vaikuttavuusarvioinnissa käytettyä populaatiota määrittää DME:n prevalenssi. Budjettivaikutusarvioinnin tulokset esitetään taulukossa 18.

TAULUKKO 18 Vuosittainen budjettivaikutus kustannus-vaikuttavuusanalyysin kahden vuoden seuranta-ajan tuloksilla (n=1351)

	Deksametasoni, €	Triamsinoloni, €	Budjettivaikutus (erotus), €
Vuosittainen odotettu kustannus (2 vuoden aikahorisontti)	6 626 172	3 821 373	2 804 799

Siirtyminen triamsinolonista deksametasoniin aiheuttaisi sairaalalle 2,8 miljoonan euron lisäkustannukset yhden vuoden aikana, kun odotetut kustannukset perustuvat kustannus-vaikuttavuusanalyysin diskonttaamattomiin kustannuksiin kahden vuoden aikahorisontilta. Luonnollisesti tulos koskee kaikkia Suomen sairaaloita yhteensä, ei vain yksittäistä sairaalaa. On hyvä ottaa huomioon, että tässä budjettivaikutusanalyysissä DME:n insi-

denssin oletetaan pysyvän vakiona. Ajan myötä insidenssissä tapahtuu vähintäänkin pieniä muutoksia, ja suunta on DME:n epidemiologisen tiedon valossa todennäköisempi insidenssin kasvua kuin pienentymistä kohti.

6.3 Herkkyysanalyysit

Tässä taloudellisessa arvioinnissa herkkyysanalyysit toteutettiin deterministisillä, yksinkertaisilla herkkyysanalyysillä muuttamalla yhden tai kahden parametrin arvoja kerrallaan muiden muuttujien arvojen ollessa vakioita. Ensimmäisessä herkkyysanalyysissä muutettiin triamsinolonin annosteluprotokollaa neljän kuukauden annosvälistä kolmeen kuukauteen. Tämä toteutettiin siksi, että triamsinolonin vaikutukset voivat kestää vain kolmeenkin kuukauteen saakka (Beer ym. 2003; Jeon & Lee 2014), joten on mahdollista, että neljän kuukauden annosteluväli yliarvioi triamsinolonin tehokkuutta. Näin ollen mallissa syklin pituus muutettiin triamsinolonin osalta. Toisessa herkkyysanalyysissä deksametasoni-implantin kustannusta laskettiin 20 %:lla pitäen muut parametrin arvot ennallaan. Koska ICER-arvon perusteella deksametasonia ei voida pitää selkeästi kustannusvaikuttavana, voisi sen hinnan alentaminen mahdollisesti muuttaa tilannetta. Kolmannessa herkkyysanalyysissä muutettiin sekä triamsinolonin syklin pituus kolmeen kuukauteen että alennettiin deksametasonin kustannuksia 20 %:lla. Tässä huomioitiin siis se, että triamsinoloni ei välttämättä ole niin tehokas kuin malli olettaa ja lisäksi otettiin huomioon deksametasonin mahdollinen hinnanalennus deksametasonin kustannusvaikuttavuuden parantamiseksi. Neljännessä herkkyysanalyysissä utiliteetit laskettiin yleisten silmäsaiteiden mukaan Sharma ym. (2000) kaavalla, joka on esitelty aiemmin luvussa 5. Tilan utiliteetti on keskiarvo kunkin tilan näkökyvyn ylä- ja alarajoilla lasketuista tuloksista. Utiliteettiarvoihin liittyy aina epävarmuutta, minkä vuoksi mallissa kokeiltiin erilaista tapaa arvioida tiloihin liittyvät elämänlaatupainot. Viidennessä herkkyysanalyysissä otettiin huomioon haittavaikutusten aiheuttamat disutiliteetit, joita käsitellään tarkemmin luvussa 5. Toteutetut herkkyysanalyysit ja niiden tulokset on esitelty kahden vuoden seuranta-ajalle taulukossa 19 ja viiden vuoden seuranta-ajalle taulukossa 20.

TAULUKKO 19 Toteutetut herkkyyssanalyysit ja niiden tulokset (2 vuoden seuranta)

ANALYYSI	ICER (€/QALY)
Perusanalyysi	54 774
Triamsinolonilla 3 kk sykli	32 093
Deksametasonin kustannus -20 %	34 583
Triamsinolonilla 3 kk sykli ja deksametasonin kustannus -20 %	17 188
Vaihtoehtoiset utiliteettipainot (Sharma ym. 2000)	51 071
Disutiliteetit	31 039

TAULUKKO 20 Toteutetut herkkyyssanalyysit ja niiden tulokset (5 vuoden seuranta)

ANALYYSI	ICER (€/QALY)
Perusanalyysi	-1 130 972
Triamsinolonilla 3 kk sykli	-314 561
Deksametasonin kustannus -20 %	-823 338
Triamsinolonilla 3 kk sykli ja deksametasonin kustannus -20 %	-154 762
Vaihtoehtoiset utiliteettipainot (Sharma ym. 2000)	-1 182 072
Disutiliteetit	107 841

Herkkyyssanalyysien avulla huomataan, että erityisesti triamsinolonin syklin pituus ja deksametasonin kustannus vaikuttavat ICER-arvoon merkittävästi. Näiden tekijöiden merkitys on erityisen suuri kahden vuoden seuranta-ajalla. Jos triamsinolonia joudutaan laittamaan kolmen kuukauden välein, näyttäisi siltä, että ICER-arvo on lähellä maksuhalukkuuden rajaa (30 000 €) eli olisi mahdollista, että deksametasonia pidettäisiin kustannusvaikuttavana. Jos triamsinolonia laitetaan neljän kuukauden välein, triamsinoloni on todennäköisesti kustannusvaikuttava. Mikäli deksametasonin kustannus olisi 20 % alhaisempi, olisi mahdollista, että deksametasonia pidettäisiin kustannusvaikuttavana hoitovaihtoehtona triamsinoloniin nähden kahden vuoden seurannassa, koska ICER on maksuhalukkuuden rajan tuntumassa. Deksametasoni on kallis lääke, minkä vuoksi sen hinnalla on arvioinnin kannalta suuri merkitys. ICER alittaisi 30 000 euron rajan, jos deksametasonin hinta laskisi 27 % eli yhden implantin hinta putoaisi 1075 eurosta 785 euroon.

Jos triamsinolonin syklin pituus olisi kolme kuukautta ja deksametasonin kustannus laskisi 20 %, deksametasoni olisi hyvin selkeästi kustannusvaikuttavampi hoito kuin triamsinoloni kahden vuoden aikahorisontilla. Utiliteettien lähteellä (Brown ym. 2000 ja Brown ym. 2001 vs. Sharma ym. 2000) ei puolestaan näyttäisi olevan merkitystä arvioinnin tuloksessa, mutta disutiliteettien huomioiminen vaikuttaa merkittävästi ICER:iin sekä kahden että viiden vuoden seuranta-ajalla. Disutiliteetit huomioiden deksametasoni olisi kustannusvaikuttavampi kuin triamsinoloni kahden vuoden aikahorisontilla. Viiden vuoden aikahorisontilla esiintyvä dominanssitilanne häviää pois, mitä ei tapahdu missään muussa herkkyyssanalyysissä.

7 POHDINTA

7.1 Tulosten tarkastelua

Tämän kustannus-vaikuttavuusarvioinnin tavoitteena oli selvittää, kumpi vertailtavista kortikosteroidihoidoista, deksametasoni-implantti vai triamsinoloni-injektio, on kustannusvaikuttava hoitomuoto diabeettisen makulaturvotuksen toisen linjan hoidossa. Markov-mallintaminen toteutettiin kahdelle aikahorisontille, kahdelle ja viidelle vuodelle. Arvioinnin tuloksista huomataan, että aikahorisontin pituus vaikuttaa merkittävästi siihen, kumpaa hoitoa voidaan pitää kustannusvaikuttavana.

Kahden vuoden aikahorisontilla deksametasoni on kalliimpi, mutta vaikuttavampi hoitomuoto. Kustannusvaikuttavuussuhteeksi saadaan 54 774 €/QALY. Tulkinta kustannusvaikuttavuudesta riippuu päätöksentekijän maksuhalukkuudesta saatavalle paremmalle vaikuttavuudelle. Suomessa ei ole määritelty kynnyksarvoa maksuhalukkuudelle. Jos käytetään NICE:n kynnyksarvoa 30 000€/QALY, niin triamsinoloni olisi kustannusvaikuttavampi hoito kuin deksametasoni, koska ICER on reilusti yli 30 000 €/QALY. Herkkyysanalyysien avulla huomataan, että kustannusvaikuttavuussuhteeseen vaikuttavat erityisen merkittävästi triamsinolonin annostelutiheys ja deksametasoni-implantin kustannus. Jos triamsinolonia jouduttaisiin laittamaan useammin kuin neljän kuukauden välein, ICER olisi 30 000 euron rajan tuntumassa, jolloin deksametasoni olisi mahdollisesti kustannusvaikuttavampi kahden vuoden tarkastelussa. Tällainen tilanne olisi täysin realistinen ja jopa todennäköinen, koska on näyttöä siitä, etteivät triamsinolonin suotuisat vaikutukset kestä yli kolmea kuukautta (Beer ym. 2003; Jeon & Lee 2014). Triamsinolonia on suositeltavaa annostella 2 - 4 kuukauden välein riippuen annoskoosta (Bandello, Preziosa, Querques & Lattanzio 2014) eli kolmen kuukauden annosteluväli olisi keskimääräinen annosteluväli. Triamsinolonille valittu neljän kuukauden annosteluväli perustuu kliinististä tutkimuksista saatuihin tietoihin, mutta käytännön olosuhteissa voi olla, että kolmen kuukauden annosteluväli olisi lähempänä totuutta.

Toisaalta jos deksametasonin kustannus laskisi 20 %, ICER olisi kahden vuoden tarkastelussa hyvin lähellä 30 000 euron maksuhalukkuuden rajaa ja deksametasoni voisi olla kustannusvaikuttavampi. Jos arvioinnissa huomioitaisiin sekä triamsinolonin tiheämpi annosteluväli että deksametasonin alhaisempi kustannus, ICER olisi alle 20 000€/QALY,

jolloin deksametasonin kustannusvaikuttavuudesta tuskin olisi epäilystäkään. Koska ICER voi pienentyä huomattavasti huomioimalla edellä mainitut asiat, päätöksentekijä voisi hyväksyä perusanalyysin mukaisen ICER:n, vaikka sen mukaan triamsinoloni on kustannusvaikuttava hoito verrattuna deksametasoniin. Mikäli siis päätöksentekijä antaisi suuren painoarvon tehdyille herkkyyksianalyysille, voisi deksametasoni olla kustannusvaikuttavampi kahden vuoden aikahorisontilla.

Viiden vuoden aikahorisontilla deksametasonin kustannukset ovat suuremmat kuin triamsinolonilla, mutta lisäksi deksametasonin vaikuttavuus on hiukan pienempi kuin triamsinolonilla. Tämä tarkoittaa sitä, että triamsinoloni on dominoiva hoitovaihtoehto ja se pitäisi ilman muuta valita käyttöön deksametasonin sijasta. Dominanssitilanteen vuoksi viiden vuoden ICER on negatiivinen. Perusanalyysissä komplikaatiot ja niiden vaikutus elämänlaatuun oletetaan sisältyvän mallin tilojen välisiin näkökyvyn muutoksiin, mutta herkkyyksianalyysissä tämä oletus puretaan. Koska haittavaikutukset eivät saa aikaan tilasiirtymää, niiden vaikutusta näkökyvyn heikentymiseen ei ajatella sisältyvän perusanalyysin mukaiseen malliin. Tämän herkkyyksianalyysin myötä tulos muuttuu mielenkiintoiseksi, sillä ottamalla arviointiin mukaan hoidon komplikaatioista aiheutuvat disutiliteetit, triamsinoloni ei enää olekaan dominoiva hoito. Tässä tapauksessa ICER (107 841 €/QALY) olisi reilusti maksuhalukkuuden yläpuolella, jolloin triamsinoloni olisi viiden vuoden seuranta-ajalla kustannusvaikuttava hoito deksametasoniin nähden. Ottamalla siis huomioon haittavaikutuksista aiheutuvat elämänlaadun vähennykset triamsinoloni on edelleen kustannusvaikuttava hoito, mutta se ei enää ole dominoiva hoito deksametasoniin verrattuna.

Budjettivaikutusmallissa siirtyminen triamsinolonista deksametasoniin koko tarkasteltavassa populaatiossa (n=1351) tarkoittaisi noin 2,8 miljoonan lisäkustannusta vuosittain. On kuitenkin hyvä muistaa, että budjettivaikutus on vain arvio. Populaatiosta ei ole tarkkaa tietoa, vaan se perustuu karkeaan arvioon diabeettisen makulaturvotuksen ilmaantuvuudesta ja ensilinjan hoidon epäonnistumisesta. Toki tuloksista nähdään, etteivät deksametasonin aiheuttamat lisäkustannukset ole väestötasolla kovinkaan pieniä eli merkittävää lisäresursointia tarvittaisiin triamsinoloniin verraten. Vaikka deksametasoni todettaisiinkin kustannusvaikuttavaksi hoitovaihtoehdoksi, sen käyttöönottoon vaikuttaisi myös

sen aikaansaama budjettivaikutus. Siitä huolimatta, että päätöksentekijä olisi valmis maksamaan noin 55 000 euroa yhtä saavutettua lisäelinvuotta kohden, deksametasonin käyttöönotto ei välttämättä olisi väestötasolla mahdollista. Maksuhalukkuuden lisäksi lääkeshoidon käyttöönottoon vaikuttaa vahvasti myös päätöksentekijän käytettävissä oleva budjetti. Toisin kuin kuluttajan ja yrityksen teorioissa, joissa optimi löytyy vain rajoitteiden avulla, kustannus-vaikuttavuusanalyysi ei ota huomioon mahdollisia rajoitteita. Se on siis optimointia ilman rajoitteita, ja se antaa käytännössä vain suosituksen, miten toimia ottamatta kantaa siihen, onko toteuttaminen mahdollista maksajan budjetin sallimissa rajoissa.

7.2 Tutkimuksen luotettavuus

Mallintamiseen liittyy aina epävarmuustekijöitä, jotka heikentävät tutkimuksen luotettavuutta. Epävarmuutta aiheutuu muun muassa mallia koskevista oletuksista. Tässäkin Markov-mallissa on useita oletuksia, joita käsitellään ja perustellaan tämän raportin eri vaiheissa. Mallin oletukset ja rajoitukset löytyvät tiivistettynä taulukosta 21. Oletukset rajaavat tarkastelua, mikä voi heikentää tutkimuksen luotettavuutta. Malli ei myöskään huomioi yksilöiden erilaisuutta vaan käsittelee potilaita keskimääräisinä. Tämä on kohtortimallin tyypillinen ominaisuus (Briggs ym. 2006, 23.), jota ei voida muuttaa muuttamatta menetelmävalintaa.

TAULUKKO 21 Markov-mallin oletukset ja rajoitukset

Mallin oletukset ja rajoitukset:	Oletuksen merkitys mallissa:	Perustelu:
DME:stä ei voi parantua.	Mallissa ei ole olemassa tilaa, jossa silmät ovat parantuneet.	Pidemmän seuranta-ajan tutkimuksissa ei esiinny täydellistä parantumista (mm. Beck ym. 2009; Malclés ym. 2017).
Jos hoito aloitetaan silmään, sitä ei enää lopeteta.	Siirtymä tilasta 2 tilaan 1 ei ole mahdollinen.	Koska DME ei parane täysin, hoitoa ei ole syytä lopettaa.
Lievän näkökyvyn heikentymisestä ei voi suoraan sokeutua.	Siirtyminen tilaan 5 mahdollista vain tilan 4 kautta.	Seurannassa olevan potilaan näkökyky ei voi yllättäen romahtaa.
Hoitoa ei jatketa koko loppuelämä.	Aikahorisontteina kaksi ja viisi vuotta.	Jos vastetta ei saada, hoito on syytä lopettaa heti ensimmäisen pistoksen jälkeen (Ozur-dex pakkausseloste 2019).

		Jos optimaalinen vaste saadaan, hoito lopetetaan tarpeettomana.
Ensimmäisen vuoden aikana hoito on tehokkaampaa kuin seuraavina vuosina.	Ensimmäisen vuoden siirtymät perustuvat vain lyhyen seurannan tutkimuksiin, tämän jälkeen hyödynnetään pidemmän seurannan tutkimuksia.	Ensimmäiset hoitoannokset ovat tehokkaampia kuin seuraavat (Chan ym. 2006).
Jos molemmissa silmissä on DME:tä, molempia silmiä hoidetaan.	Lääkehoidon kustannukset ovat kaksinkertaiset tiloissa 2, 3 ja 4.	Eettisesti oikein hoitaa aina silmää, joka on sairastunut.
Populaation taustaominaisuuksilla ei merkitystä hoidon tehokkuuteen.	Ei toteuteta alaryhmäanalysejä.	Kortikosteroidihoidon tehoon ei vaikuta ikä, sairauden kesto, sukupuoli, silmien faakkisuus (Malclés ym. 2017), DM tyyppi (Cicinelli ym. 2017), silmäleikkaus (Cevik ym. 2018).
Epäsuoria kustannuksia ja potilaalle koituvia kustannuksia ei huomioida.	Vain sairaalan näkökulman mukaiset kustannukset huomioidaan.	Epäsuorissa kustannuksissa ei olisi hoitojen välillä suuria eroja, potilaalle koituvat kustannukset eivät oleellisia sairaalan päätöksenteon kannalta.
Uusintainjektioiden annosteluväli on vakio.	Syklin pituus pysyy samana koko seuranta-ajan.	Oletus, joka tehty malliin mallin yksinkertaistamisen vuoksi.
Mallin rakentamisessa huomioidaan vain tutkimukset, joissa $n > 50$.	Siirtymätodennäköisyydet perustuvat tutkimuksiin, joissa $n > 50$.	Karsitaan pienen otoskoon tutkimukset pois, jolloin tulokset ovat luotettavampia.
Tilan 2 siirtymien laskemiseen käytetään samoja tutkimuksia kuin tilan 3 siirtymien laskemiseen.	Tiloissa 2 ja 3 siirtymät perustuvat samoihin tutkimuksiin.	Ei ole tietoa kortikosteroidihoidon tehokkuudesta silloin, kun näkökyky on hyvä (Bucolo ym. 2018).
Mallissa kortikosteroideja annetaan ensimmäisen linjan hoitona, vaikka muutoin kortikosteroideja käsitellään toisen linjan hoitona.	Malli voidaan toteuttaa ilman anti-VEGF-injektioita.	Malli pysyy yksinkertaisena, ei vaikutusta siirtymätodennäköisyyksiin (Malclés ym. 2017).

Tämän taloudellisen arvioinnin luotettavuutta heikentää myös se, että hoitojen tehokkuuden eli mallin siirtymätodennäköisyyksien laskentaan ei tehty systemaattista kirjallisuuskatsausta. Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen toteuttaminen tekisi tästä Pro gradu -tutkielmasta liian laajan, joten tieto on kerätty perinteisellä kirjallisuuskatsauksella, joka ei ole niin luotettava tiedonkeruutapa kuin systemaattinen kirjallisuuskatsaus. Siirtymätodennäköisyyksien arvioimiseksi suositellaan käytettäväksi RCT-tutkimuksia (Drummond ym. 2015, 267 - 269), mutta tässä mallissa siirtymätodennäköisyyksien laskentaan on käytetty lisäksi sekä prospektiivisiä että retrospektiivisiä seurantatutkimuksia. Näitä tutkimuksia on hyödynnetty sen takia, että pelkät RCT-tutkimukset eivät olisi antaneet tietoa

kaikista mallin siirtymistä, ja lisäksi seurantatutkimuksissa seuranta-aika on usein pidempi kuin RCT-tutkimuksissa. RCT-tutkimuksien heikkoutena ovat myös keinotekoiset tutkimusolosuhteet, jolloin etenkin tosielämän olosuhteissa toteutetut seurantatutkimukset voivat antaa hyvinkin relevanttia tietoa hoitojen tehokkuudesta.

Hoitojen tehokkuuden arvioimisen taustalla ei siis ole meta-analyttinen viitekehys. Myöskään suoraa tai epäsuoraa vertailua ei ollut mahdollista toteuttaa deksametasonin ja triamsinolonin välillä, koska suurimmassa osassa tutkimuksista hoidoilla ei ollut vertailuhoitoa tai vertailuhoitona käytettiin lumehoitoa. Deksametasonille ja triamsinolonille on olemassa hyvin vähän suoran vertailun tutkimuksia. Tällainen on esimerkiksi Dang ym. (2014), jonka heikkoutena ovat pieni otoskoko ($n=43$) ja lyhyt seuranta-aika (6 kk). Heidän tutkimuksessaan deksametasonin ja triamsinolonin välillä ei havaittu merkittäviä eroja tehokkuudessa, vaikkakin triamsinoloni aiheutti enemmän haittavaikutuksia ja sen annosteluväli oli deksametasonia lyhempi. Mylonas ym. (2017) vertailivat deksametasonin ja triamsinolonin tehokkuutta kystisen makulaturvotuksen hoidossa, ja totesivat, ettei hoitojen välillä ole merkittävää eroa näön parantumisessa, mutta triamsinoloni näytti ohentavan verkkokalvon turvotusta tehokkaammin kuin deksametasoni. Tässä taloudellisessa arvioinnissa triamsinoloni on siirtymätodennäköisyyksien perusteella hiukan tehokkaampi ehkäisemään näön heikentymistä ja menetystä kuin deksametasoni. Esimerkiksi triamsinolonihoidolla aikana yksikään potilas ei sokeudu 12 180 potilaan populaatiosta kahden ja viiden vuoden seurannassa, mutta deksametasonilla potilaista sokeutuu viiden vuoden seurannassa seitsemän. Heikentynyttä näkökykyä esiintyy triamsinolonilla kolmella potilaalla kahden vuoden seurannassa ja 18 potilaalla viiden vuoden seurannassa. Deksametasonilla heikentynyttä näkökykyä esiintyy kahdeksalla potilaalla kahden vuoden seurannassa ja 28 potilaalla viiden vuoden seurannassa. Nämä osuudet ovat nähtävissä myös liitteissä 3 ja 4. Haittavaikutuksia triamsinolonilla esiintyy kuitenkin enemmän kuin deksametasonilla ja sen annosteluväli on deksametasonia tiiviimpi. Näiltä osin tämä taloudellinen arviointi on melko hyvin linjassaan tehtyjen suorien vertailututkimusten kanssa.

Markov-mallin muistamattomuusongelmaa pyritään mallissa korjaamaan tehokkuusmatriisin avulla. Samaa tehoa ei siis oleteta olevan koko aikaa, vaan syklin järjestysnumero otetaan huomioon. Täysin tarkkaa korjausta ei toki pystytä tässä mallissa toteuttamaan,

mutta kahden matriisin avulla muistamattomuusongelmaa voidaan jonkin verran kontrolloida.

Utiliteetteihin liittyvä epävarmuus johtuu siitä, että ne on saatu tutkimuksista, joissa on tutkittu näkökyvyn yhteyttä elämänlaatuun silmänpohjan ikärappeumaa sairastavilla potilailla (Brown ym. 2000; Brown ym. 2001) tai yleisesti silmäsairauksia sairastavilla potilailla (Sharma ym. 2000). Perusanalyysissä voidaan kuitenkin hyödyntää silmänpohjan ikärappeumaa sairastavan populaation tuloksia, koska niillä ei ole merkittävää eroa verrattuna DME:tä sairastaviin potilaisiin (Brown 1999; Brown ym. 2002). Silmäsairauksien tulokset voivat jonkin verran erota DME:tä sairastavien potilaiden tuloksista (Hariprasad ym. 2008), joten näitä utiliteetteja hyödynnetään vain herkkyysanalyysissä. Sitäkin voi pohtia, tulisiko triamsinolonin annosteluun liittää jonkinlainen elämänlaatu heikentävä vaikutus, koska tyypillisesti potilaan näkö sumentuu hetkellisesti triamsinoloni-injektion vuoksi. Tällä on ilman muuta suuri vaikutus potilaan arjessa pärjäämiseen ja sitä kautta elämänlaatuun. Tässä mallissa tämä vaikutus on jätetty tarkastelusta pois, vaikka päätellen haittavaikutuksista aiheutuvien disutiliteettien merkityksestä arvioinnin lopputulokseen, myös tämän asian huomiointi olisi tarpeellista. On myös mahdollista, ettei näkökyky ole paras kriteeri määrittämään elämänlaatuarvoja. Butt ym. (2017) totesivat tutkimuksessaan, että silmän kontrastiherkkyys saattaa korreloida voimakkaammin elämänlaadun kanssa kuin näkökyky, mutta sen hyödyntäminen taloudellisessa arvioinnissa on kuitenkin haasteellisempaa.

Taloudellisissa arvioinneissa voidaan ottaa huomioon suhteellinen annosintensiivisyys (RDI, relative dosing intensity), joka kuvaa potilaiden hoitomyöntyvyyttä eli sitä, kuinka hyvin lääkehoito toteutuu määrätyn protokollan mukaisesti. Tässä arvioinnissa on hyvä syy olettaa, että RDI on lähes 100 %, koska hoito annetaan poliklinikoilla, jolloin potilas ei voi itsenäisesti jättää hoitoa välistä. Toki annostiheyspoikkeamia varmasti on, mutta tätä ei tässä mallissa oteta huomioon niiden ollessa todennäköisesti hyvin vähäisiä. Oletuksena on, että molempia hoitoja annetaan täsmälleen niiden annosteluprotokollan mukaisesti. Hoitojen annostelutiheydet harvenevat usein ajan kuluessa (mm. Boyer ym. 2014; Malelés ym. 2017), mutta tässä mallissa annosteluprotokolla pysyy vakiona koko seuranta-ajan. Tämä oletus ei siten anna täysin totuudenmukaista kuvaa käytännön olosuhteista.

Deksametasonin ja triamsinolonin kustannusvaikuttavuudesta ei näyttäisi olevan tehty aiemmin tutkimusta, minkä vuoksi tämän taloudellisen arvioinnin tuloksia ei ole mahdollista verrata vastaaviin taloudellisiin arviointeihin. Deksametasonin ja fluosinolonin kustannusvaikuttavuutta on vertailtu (Pochopien ym. 2019), mutta tähänkään tutkimukseen ei voida tämän arvioinnin tuloksia suoraan vertailla, koska fluosinoloni poikkeaa muun muassa annosteluprotokollaltaan ja annostelumudoltaan suuresti triamsinolonista. Lisänäyttö etenkin triamsinolonin kustannusvaikuttavuudesta muihin kortikosteroideihin nähdessä olisi tarpeellista. Triamsinolonista tiedetään, että se voi jopa olla huonompi vaihtoehto kustannusvaikuttavuusmielessä kuin ei hoitoa ollenkaan (Pershing et al 2014), mikä on yllättävä tulos ottaen huomioon, että tässä taloudellisessa arvioinnissa triamsinoloni on pidemmällä seuranta-ajalla jopa dominoiva hoito deksametasoniin verraten. Näin ollen myös deksametasonin kustannusvaikuttavuutta olisi mielenkiintoista tarkastella verraten ”hoitoon”, jossa ei tehdä muuta kuin seurantaa.

Tämän taloudellisen arvioinnin luotettavuutta lisää esimerkiksi se, että käytetty Markov-malli on kahden silmän malli. Usein silmäsairauksien kustannus-vaikuttavuusarvioinneissa huomioidaan vain toinen silmä. Molempien silmien huomioiminen kuvaa paremmin kliinistä käytäntöä, jossa molempia silmiä hoidetaan, jos molemmissa silmissä esiintyy sairautta. Koska tämä taloudellinen arviointi kohdistuu silmäsairauksien terapia-alueelle, se toteutettiin yhteistyössä silmäsairauksien asiantuntijan kanssa. Tämä lisää tutkimuksen luotettavuutta, koska lääketieteelliset lähtökohdat eivät ole terveystaloustieteille jälle ominaisinta aluetta.

7.3 Johtopäätökset

Triamsinoloni-injektioiden ja deksametasoni-implantin välisen kustannus-vaikuttavuusanalyysin mukaan triamsinoloni on kustannusvaikuttava deksametasoniin verraten sekä kahden että viiden vuoden aikahorisontilla. Viiden vuoden aikahorisontilla triamsinolonin kustannusvaikuttavuus on selkeä sen ollessa dominoiva hoito deksametasoniin nähden. Kahden vuoden aikahorisontilla olisi kuitenkin mahdollista, että päätöksentekijä voisi hyväksyä myös deksametasonin kustannusvaikuttavaksi hoidoksi. Jos päätöksenteko perustuu suoraan NICE:n arvioimiin ICER:n raja-arvoihin, on selvää, että triamsinoloni on kustannusvaikuttavampi kuin deksametasoni. Jos päätöksentekijä kuitenkin näkisi herkkyyksianalyysien tulokset merkittävinä, voisi deksametasoni olla triamsinolonia

kustannusvaikuttavampi. Herkkyysanalyysit tukevat deksametasonin kustannusvaikuttavuutta kahden vuoden aikahorisontilla. Olisikin syytä ottaa vakavasti huomioon se, että esimerkiksi triamsinolonin syklin pituudella on suuri merkitys arvioinnin lopputulokseen. Triamsinolonin syklin pituus voisi yhtä hyvin olla kolme kuukautta kuin neljäkin kuukautta, mutta arvioinnin lopputulos kääntyy toisin päin, kun syklin pituutta vaihdetaan. Tässä mallissa ei myöskään huomioida haittavaikutuksien tai injektioimuotoisen antotavan vaikutuksia elämänlaatuun, jotka heikentäisivät triamsinolonihoidon vaikuttavuutta ja sitä kautta sen kustannusvaikuttavuutta. Näillä perusteilla deksametasonia voisi ajatella jopa kustannusvaikuttavammaksi. Tällöin deksametasonin kustannusvaikuttavuus perustuisi kahteen asiaan: 1) triamsinolonin annostelu on tiheämpää, mikä vaikuttaa hoidon kustannuksiin ja komplikaatioiden todennäköisyyksiin 2) triamsinoloni aiheuttaa lähtökohtaisesti deksametasonia enemmän haittavaikutuksia, jotka vaikuttavat potilaan koettuun elämänlaatuun ja joiden hoito aiheuttaa kustannuksia.

Nykyiset eurooppalaiset suositukset DME:n toisen linjan hoidolle ovat seuraavat: deksametasonia kokeillaan ensin ja jos se ei anna haluttua vastetta, voidaan kokeilla triamsinolonia (Schmidt.Erfurt ym. 2017). Tämä taloudellinen arviointi tukee myös tätä ajatusta, että deksametasoni voisi olla kustannusvaikuttavuusmielessä hyvä valinta ainakin kahdelle ensimmäiselle vuodelle, mikäli herkkyysanalyysille annetaan merkittävä painoarvo. Tämän jälkeen olisi suositeltavaa vaihtaa hoito triamsinoloniin, koska viiden vuoden aikahorisontilla triamsinoloni on dominoiva ja siten selkeästi kustannusvaikuttava deksametasoniin verraten.

Herkkyysanalyysien myötä paljastui, että haittavaikutusten disutiliteeteilla näyttää olevan hyvinkin suuri merkitys arvioinnin lopputulokseen. Olisikin varmasti aiheellista tutkia, tulisiko disutiliteetit lähtökohtaisesti sisällyttää kustannus-vaikuttavuusarviointeihin vai voidaanko ne jättää oletuksenomaisesti pois tarkastelusta. Terveystaloustieteen oppikirjoissa haittavaikutusten aiheuttamia elämänlaadun vähennyksiä käsitellään harvoin, eikä selkeää suositusta niiden sisällyttämisestä malliin näyttäisi olevan olemassa. Esimerkiksi Drummond ym. (2015, 48, 370, 377) korostavat, että haittavaikutuksen todennäköisyys ja sen hoidon kustannukset tulisi huomioida mallissa, mutta elämänlaadun vähennyksien huomioimista ei erityisemmin käsitellä. Markov-mallissa haittavaikutukset olisi mahdollista sisällyttää malliin uutena tilana, mutta jos haittavaikutukset poikkeavat toisistaan

kustannusten ja elämänlaatuvaikutuksen kohdalla merkittävästi, niiden yhdistäminen yhteen samaan tilaan olisi ongelmallista.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean (2014) suosituksen mukaan terveys-taloustieteellisessä arvioinnissa tulee huomioida vakavat haitat, joilla on merkittäviä talousvaikutuksia tai vaikutuksia potilaan elämänlaatuun. Tämän suosituksen perusteella voisi siis päätellä, että haittavaikutusten aiheuttama elämänlaatuvaikutus olisi haittavaikutusten hoidon kustannusten ohella tärkeä asia huomioida. Selkeää suositusta tästä ei kuitenkaan ole. Kortikosteroideista olisi myös tarpeen saada lisää kliinistä suoraa vertailutietoa, jotta taloudellisista arvioinneista saataisiin luotettavampia. Tällä hetkellä suora vertailutieto on hyvin vähäistä, ja joudutaan turvautumaan epäsuoran vertailun menetelmiin. Tässä taloudellisessa arvioinnissa ei vertailtu kaikkia mahdollisia kortikosteroideja DME:n toisen linjan hoitona, joten jatkotutkimuksessa olisi tarpeen huomioida myös fluosinoloni-implantti mahdollisena hoitovaihtoehtona. Mielenkiintoista tutkittavaa aiheen parissa siis edelleen riittää.

LÄHTEET

Al Dhibi Hassan A & Arevalo Fernando 2013. Clinical trials on corticosteroids for diabetic macular edema. *World Journal of Diabetes* 4(6), 295 - 302.

American Diabetes Association 2019. Standards of Medical Care in Diabetes - 2019 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes* 37(1), 11 - 34.

Bandello Francesco, Preziosa Chiara, Querques Giuseppe & Lattanzio Rosangela 2014. Update of Intravitreal Steroids for the Treatment of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Research* 52(2), 89 - 96.

Bashur Zaid F, Terro Abdallah M, Haibi Christelle P, Halawi Akaber M, Schakal Alexandre & Nouredin Baha'N 2008. Intravitreal triamcinolone acetonide: Pattern of secondary intraocular pressure rise and possible risk factors. *Clinical Ophthalmology* 2(2), 269 - 274.

Beck Roy W, Edwards Allison R, Aiello Lloyd P, Bressler Neil M, Ferris Frederick, Glassman Adam R, Hartnett Elizabeth., Ip Michael S, Kim Judy E & Kollman C 2009. Three-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Focal/Grid Photocoagulation and Intravitreal Triamcinolone for Diabetic Macular Edema. *Archives of Ophthalmology* 127(3), 245 - 251.

Beer Paul M, Bakri Sophie J, Singh Ravinder J, Liu Weiguo, Peters George B & Miller Michael 2003. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 03(110), 681- 686.

Boyer David S, Yoon Young Hee, Belfort Rubens, Bandello Francesco, Maturi Raj K, Augustin Albert J, Li Xiao-Yan, Cui Harry, Hashad Yehia & Whitcup Scott M for the Ozurdex MEAD Study Group 2014. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2014(121), 1904 - 1914.

Boyer David S, Nguyen Quan Dong, Brown David M, Basu Karen, Ehrlich Jason S & the RIDE and RISE Research Group 2015. Outcomes with As-Needed Ranibizumab after Initial Monthly Therapy. Long-Term Outcomes of the Phase III RIDE and RISE Trials. *Ophthalmology* 2015(122), 2504 - 2513.

Briggs Andrew H, Claxton Karl & Sculpher Mark J 2006. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press, Oxford.

Brown Gary C 1999. Vision and quality-of-life. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, Vol 1999, 473 - 511.

Brown Gary C, Sharma Sanjay, Brown Melissa M & Kistler Jonathan 2000. Utility values and age-related macular degeneration. American Medical Association. *Archives of Ophthalmology* 118 (1), 47 - 51.

Brown Melissa M, Brown Gary C, Sharma Sanjay, Busbee Brandon & Brown Heidi 2001. Quality of Life Associated with Unilateral and Bilateral Good Vision. *Ophthalmology* 108(4), 643 - 648.

Brown Melissa M, Brown Gary C, Sharma Sanjay, Landy Jennifer & Bakal Jeff 2002. A Value-Based Medicine Comparison of Interventions for Subfoveal Neovascular Macular Degeneration. *Archives of Ophthalmology* 120(4), 481 - 484.

Brown Gary C, Brown Melissa M, Brown Heidi C, Kindermann Sylvia & Sharma Sanjay 2007. A Value-Based Medicine Comparison of Interventions for Subfoveal Neovascular Macular Degeneration. *Ophthalmology* 114(6), 1170 - 1178.

Brown Gary C, Brown Melissa M, Turpcu Adam & Rajput Yamina 2015. The Cost-Effectiveness of Ranibizumab for the Treatment of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 122(7), 1416 - 1425.

Bucolo Claudio, Gozzo Lucia, Longo Laura, Mansueto Silvana, Vitale Daniela-Christina & Drago Filippo 2018. Long-term efficacy and safety profile of multiple injections of intravitreal dexamethasone implant to manage diabetic macular edema: A systematic review of real-world studies. *Journal of Pharmacological Sciences* 138 (4), 219 - 232.

Busch Catharina, Zur Dinah, Fraser-Bell Samantha, Láíns Inês, Santos Ana, Lupidi Marco, Cagini Carlo, Gabrielle Pierre-Henry, Couturier Aude, Mané-Tauty Valérie, Giacipoli Ermete, Ricci Giuseppe, Cebecil Zafer, Rodríguez-Valdés Patricio, Chaikitmongkol Voraporn, Amphornphruet Atchara, Hindi Isaac, Agrawall Kushal, Chhablani Jay, Loewenstein Anat, Igllicki Matias & Rehak Matus 2018. Shall we stay, or shall we switch? Continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. *Acta Diabetologica* 55(8), 789 - 796.

Butt Thomas, Tufail Adnan & Rubin Gary 2017. Health State Utility Values for Age-Related Macular Degeneration: Review and Advice. *Applied Health Economics and Health Policy* 15(1), 23 - 32.

Callanan David G, Gupta Sunil, Boyer David S, Ciulla Thomas A, Singer Michael A, Kuppermann Baruch D, Liu Ching-Chi, Li Xiao-Yan, Hollander David A, Schiffman Rhett M, & Whitcup Scott M 2013. Dexamethasone Intravitreal Implant in Combination with Laser Photocoagulation for the Treatment of Diffuse Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 120(9), 1843 - 1851.

Cevik Sadik Gorkem, Yilmaz Sami, Cevik Mediha Tok, Akalp Fatma Duriye & Avci Remzi 2018. Comparison of the Effect of Intravitreal Dexamethasone Implant in Vitrectomized and Nonvitrectomized Eyes for the Treatment of Diabetic Macular Edema. *Journal of Ophthalmology*, Volume 2018.

Chan CKM, Mohamed S, Shanmugam MP, Tsang C-W, Lai TYY & Lam DSC 2006. Decreasing efficacy of repeated intravitreal triamcinolone injections in diabetic macular oedema. *British Journal of Ophthalmology* 90(9), 1137 - 1141.

Chang-Lin Joan-En, Attar Mayssa, Acheampong Andrew A, Robinson Michael R, Whitcup Scott M, Kuppermann Baruch D & Welty Devin 2011. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Sustained-Release Dexamethasone Intravitreal Implant. The Association for Research in Vision and Ophthalmology. Investigative Ophthalmology & Visual Science, January 2011, Vol. 52, No. 1.

Ciardella AP, Klancknik J, Schiff W, Barile G, Langton K & Chang S 2004. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular oedema with hard exudates: an optical coherence tomography study. *British Journal of Ophthalmology* 88(9), 1131 - 1136.

Cicinelli Maria Vittoria, Cavalleri Michele, Querques Lea, Rabiolo Alessandro, Bandello Francesco & Querques Giuseppe 2017. Early response to ranibizumab predictive of functional outcome after dexamethasone for unresponsive diabetic macular oedema. *British Journal of Ophthalmology* 101(12), 1689 - 1693.

Czoski-Murray Carolyn, Carlton Jill, Brazier John, Young Tracey, Papo Natalie L & Kang Hyong Kwon 2009. Valuing Condition-Specific Health States Using Simulation Contact Lenses. *Value in Health* 12(5), 793 - 799.

Dang Y, Mu Y, Li L, Mu Y, Liu S, Zhang C, Zhu Y & Xu Y 2014. Comparison of dexamethasone intravitreal implant and intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of pseudophakic cystoid macular edema in diabetic patients. *Drug Design, Development and Therapy* 2014 (8), 1441 - 1449.

Dewan Vinay, Lambert Dennis, Edler Joshua, Kymes Steve & Apte Rajendra S 2012. Cost-Effectiveness Analysis of Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 119(8), 1679 - 1684.

Diabetes. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Suomen Sisätautilääkärien yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2018. (22.1.2020)

Diabeettinen retinopatia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Suomen Silmälääkäriyhdistyksen ja Diabetesliiton lääkäriineuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2014. (5.12.2019)

Duh Elia J, Sun Jennifer K & Stitt Alan W 2017. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *American Society for Clinical Investigation. JCI Insight* vol. 2 (14).

Drummond Michael F, Sculpher Mark J, Claxton Karl, Stoddart Greg L & Torrance Greg W 2015. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press, Oxford.

Eurostat Tables. Life expectancy at age 65, by sex. <https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tps00026&plugin=1>. (20.8.2019)

Fernández García, Alonso García, Gil Fonollá & Villa Rodríguez 2010. Intravitreal triamcinolone acetonide use in diffFeruse persistent diabetic macular edema. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 86(10), 314 - 319.

Finger Robert P, Fenwick Eva, Hirneiss Christoph W, Hsueh Arthur, Guymer Robyn H, Lamoureux Ecosse L & Keeffe Jill E 2013. Visual Impairment as a Function of Visual Acuity in Both Eyes and Its Impact on Patient Reported Preferences. *Plos One* 8(12).

Fraser-Bell Samantha, Lim Lyndell L, Campain Anna, Mehta Hemal, Aroney Christine, Bryant Jaclyn, Li Ji, Quin Godfrey J, McAllister Ian L & Gillies Mark C 2016. Bevacizumab or Dexamethasone Implants for DME: 2-year Results (The BEVORDEX Study). *Ophthalmology* 123(6), 1399 - 1401.

Ganfort 0,3 mg/ml + 5 mg/ml silmätipat, liuos 2019. Pakkausseloste. Vaikuttava aine bimatoprosti/timololi. Valmistaja Allergan Norden AB. (7.12.2019)

Gillies Mark C, Sutter Florian KP, Simpson Judy M, Larsson Jorgen, Ali Haipha & Zhu Meidong 2006. Intravitreal Triamcinolone for Refractory Diabetic Macular Edema: Two-Year Results of a Double-Masked, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology* 113(9), 1533 - 1538.

Gillies Mark C, Simpson Judy M, Gaston Christine, Hunt Grace, Ali Haipha, Zhu Meidong & Sutter Florian 2009. Five-year Results of a Randomized Trial with Open-label Extension of Triamcinolone Acetonide for Refractory Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 116 (11), 2182 - 2187.

Glaukooma. Käypä hoito -suositus 2014. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Silmälääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Glaukoomaseura ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2014. (25.1.2020).

Hagman Juha 2013. Comparison of Resource Utilization in the Treatment of Open-Angle Glaucoma between Two Cities in Finland: Is More Better? Doctoral Thesis. *Acta Ophthalmologica* 91(3).

Haller Julia A, Kuppermann Baruch D, Blumenkranz Mark S, Williams George A, Weinberg, David V, Chou Connie & Whitcup Scott M 2010. Randomized Controlled Trial of an Intravitreal Dexamethasone Drug Delivery System in Patients With Diabetic Macular Edema. *Archives of Ophthalmology* 128(3), 289 - 296.

Hariprasad SM, Mieler WF, Grassi M, Green JL, Jager RD & Miller L 2008. Vision-related quality of life in patients with diabetic macular oedema. *British Journal of Ophthalmology* 92(1), 89 - 92.

He Ye, Ren Xin-Jun, Hu Bo-Jie, Lam Wai-Ching & Li Xiao-Rong 2018. A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema. *BMC Ophthalmology* 18(1).

Heier Jeffrey S, Korobelnik Jean-Francois, Brown David M, Schmidt-Erfurth Ursula, Do, Diana V, Midena Edoardo, Boyer David S, Terasaki Hiroko, Kaiser Peter K, Marcus

Dennis M, Nguyen Quan D, Jaffe Glenn J, Slakter Jason S, Simader Christian, Soo Yuh-wen, Schmelter Thomas, Vitti Robert, Berliner Alyson J, Zeitz Oliver, Metzlig Carola & Holz Frank G 2016. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology* 123(11), 2376 - 2385.

Hirneiss Christoph 2014. The impact of a better-seeing eye and a worseseeing eye on vision-related quality of life. *Clinical Ophthalmology* vol 8, 1703 - 1709.

Iglicki Matias, Zur Dinah, Busch Catharina, Okada Mali & Loewenstein Anat 2018. Progression of diabetic retinopathy severity after treatment with dexamethasone implant: a 24-month cohort study the 'DR-Pro-DEX Study'. *Acta Diabetologica* 55(6), 541 - 547.

Insuliininpuutosdiabetes. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Suomen Sisätautilääkärin yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2018. (6.1.2020)

Jeon Sohee & Lee Won Ki 2014. Effect of Intravitreal Triamcinolone in Diabetic Macular Edema Unresponsive to Intravitreal Bevacizumab. *Retina* 34(8), 1606 - 1611.

Kansaneläkelaitos (Kela) 2019. Tilasto lääkkeiden korvausoikeuksista. Erityiskorvattiin lääkkeisiin diabeteksen vuoksi oikeutetut, % väestöstä (ind. 3206).

Kelasto 2018a. Kelan kuntoutuspalvelujen saajat ja kustannukset. Koko maa. Vuodet 2014 - 2018. Ammatillinen kuntoutus. Silmän ja sen apuelinten sairaudet. (10.12.2019)

Kelasto 2018b. Kelan kuntoutuspalvelujen saajat ja kustannukset. Koko maa. Vuodet 2014 - 2018. Harkinnanvarainen kuntoutus. Silmän ja sen apuelinten sairaudet. (10.12.2019)

Kelasto 2018c. Kelan kuntoutuspalvelujen saajat ja kustannukset. Koko maa. Vuodet 2014 - 2018. Vaativa lääkinnällinen kuntoutus. Silmän ja sen apuelinten sairaudet. (10.12.2019)

Kiddee Weerawat, Trope Graham E, Sheng Lisa, Beltran-Agullo Laura, Smith Michael, Strungaru M Hermina, Baath Jasjarbir. & Buys Yvonne M 2013. Intraocular Pressure Monitoring Post Intravitreal Steroids: A Systematic Review. *Survey of Ophthalmology* 58(4), 291 - 310.

Koski Sari 2011. Diabetesbarometri 2010. Suomen Diabetesliitto ry.

Kuppermann Baruch D, Blumenkranz Mark S, Haller Julia A, Williams George A, Weinberg David V, Chou Connie & Whitcup Scott M 2007. Randomized Controlled Study of an Intravitreal Dexamethasone Drug Delivery System in Patients With Persistent Macular Edema. *Archives of Ophthalmology* 125(3), 309 - 317.

Kuopion yliopistollinen sairaala (KYS) 2019. Kliinisten erikoisalojen palvelutuotteet, suoritteet ja hinnat. Talousjohtajan päätös 31§/19.12.2018. Saatavissa: <https://www.pssh.fi/documents/7796350/7869509/Klinikkahinnasto+2019.pdf/a45a6f1a-97ce-465d-b65f-ff4fdeda6795>.

Lam Dennis SC, Chan Carmen KM, Mohamed Shaheeda, Lai Timothy YY, Li Kenneth KW, Li Patrick SH, Tsang Chi-Wai, Chan Wai-Man & Shanmugam Mahesh P 2007. A prospective randomised trial of different doses of intravitreal triamcinolone for diabetic macular oedema. *British Journal of Ophthalmology* 91(2), 199 - 203.

Lam Wai-Ching, Albiani David A, Yoganathan Pradeepa, Chen John Chanchiang, Kherani Amin, Maberley David, Oliver Alejandro, Rabinovitch Theodore, Sheidow Thomas G, Tourville Eric, Wittenberg Leah A, Sigouin Chris & Baptiste Darryl C 2015. Real-world assessment of intravitreal dexamethasone implant (0.7 mg) in patients with macular edema: the CHROME study. *Clinical Ophthalmology* 9, 1255 - 1268.

Larsson Jörger, Zhu Meidong, Sutter Florian & Gillies Mark C 2005. Relation Between Reduction of Foveal Thickness and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema Treated With Intravitreal Triamcinolone. *American Journal of Ophthalmology* 139 (5), 802 - 806.

Lazic Ratimir, Lukic Marko, Boras Ivan, Draca Natasa, Vlastic Marko, Gabric Nikica & Tomic Zoran 2014. Treatment of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor-Resistant Diabetic Macular Edema With Dexamethasone Invitreal Implant. *Retina* 34(4).

Leasher Janet L, Bourne Rupert RA, Flaxman Seth R, Jonas Jost B, Keeffe Jill, Naidoo Kovin, Pesudovs Konrad, Price Holly, White Richard A, Wong Tien Y, Resnikoff Serge & Taylor Hugh R 2016. Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis From 1990 to 2010. *Diabetes Care* 39(9).

Lee Jae, Fos Peter, Sun Jung, Amy Brian, Zuniga Miguel, Lee Won & Kim Jae 2005. Relationship of cataract symptoms of preoperative patients and vision-related quality of life. *Quality of Life Research* 14(4), 1845 - 1853.

Liew Gerald, Gillies Mark & Wang Jie Jin 2008. Fenofibrate and diabetic retinopathy. *The Lancet* 371(9614), 721 - 721.

Liew Gerald, Wong Vincent W & Ho I-Van 2017. Mini Review: Changes in the Incidence of and Progression to Proliferative and Sight-Threatening Diabetic Retinopathy Over the Last 30 Years. *Ophthalmic Epidemiology* 24(2), 73 - 80.

Liu Qingyun, Hu Yijun, Yu Honghua, Yuan Ling, Hu Jie, Atik Alp, Guan Meng, Li Dongli, Li Xin & Tang Shibo 2015. Comparison of Intravitreal Triamcinolone Acetonide Versus Intravitreal Bevacizumab as the Primary Treatment of Clinically Significant Macular Edema. *Retina* 35(2).

Loewenstein Anat & Goldstein Michaella 2006. Intravitreal Triamcinolone Acetonide for Diabetic Macula Edema. *The Israel Medical Association Journal* 8(6), 426 - 427.

Lozano López V, Serrano García M, Mantolán Sarmiento C, Pareja Ríos A, Losada Castillo MJ, Cordovés Dorta L, Quijada Fumero E, Virgós Aller T & Bulles Molina M 2015. A cost-effectiveness study of dexamethasone implants in macular edema. *Archivos De La Sociedad Espanola De Oftalmologia* 90(1), 14 - 21.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2012. Fimean suositus lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnista. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 2/2012.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2019. Lääkehaut ja luettelot. Fimea Web, Iluvien. (25.8.2019)

Maia Mauricio, Farah Michel Eid, Belfort Rubens N, Penha Fernando Marcondes, Lima Filho, Acacio AS, Aggio Fabio Bom & Belfort Rubens 2007. Effects of intravitreal triamcinolone acetonide injection with and without preservative. *British Journal of Ophthalmology* 91(9), 1122 - 1124.

Malclès Ariane, Dot Corinne, Voirin Nicolas, Agard Émilie, Vié Anne-Laure, Bellocq David, Denis Philippe & Kodjikian Laurent 2017. Real-life Study in Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Implant. The Reldex Study. *Retina* 37(4), 753 - 760.

Maniadakis Nikolaos & Konstantakopoulou Evgenia 2019. Cost Effectiveness of Treatments for Diabetic Retinopathy: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics* 37(8), 995 - 1010.

Martikainen Janne, Hallinen Taru & Soini Erkki 2006. Lääkkeiden taloudellinen arviointi –Lääketaloustieteen teoria, tutkimus ja käytäntö. *Dosis* 22(4), 289 - 300.

Mathew R, Pearce E, Muniraju R, Abdul-Hey A & Sivaprasad S 2014. Monthly OCT monitoring of Ozurdex for macular oedema related to retinal vascular diseases: re-treatment strategy (OCTOME Report 1). *Eye* 28(3), 318 - 326.

Maturi Raj K, Glassman Adam R, Liu Danni, Beck Roy W, Bhavsar Abdhish R, Bressler Neil M, Jampol Lee M, Melia Michele, Punjabi Omar S, Salehi-Had Hani & Sun Jennifer K 2018. Effect of Adding Dexamethasone to Continued Ranibizumab Treatment in Patients With Persistent Diabetic Macular Edema. A DRCR Network Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology* 136(1), 29 - 38.

Mehta H, Hennings C, Gillies MC, Nguyen V, Campain A & Fraser-Bell S 2018. Anti-vascular endothelial growth factor combined with intravitreal steroids for diabetic macular oedema (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 4.

Miller Kevin & Fortun Jorge A 2018. Diabetic Macular Edema: Current Understanding, Pharmacologic Treatment Options, and Developing Therapies. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology* 7(1), 28 - 35.

Mills Tim, Law Simon, Walt John, Buchholz Patricia & Hansen Jan. 2009. Quality of Life in Glaucoma and Three Other Chronic Diseases. *Drugs & Aging* 26(11), 933 - 950.

Mitchell Paul, Annemans Lieven, Gallagher Meghan, Hasan Rafiq, Thomas Simu, Gairy Kerry, Knudsen Martin & Onwordi Henrietta 2012. Cost-effectiveness of ranibizumab in treatment of diabetic macular oedema (DME) causing visual impairment: evidence from the RESTORE trial. *British Journal of Ophthalmology* 96(5), 688 - 693.

Moon Byung Gil, Lee Joo Yong, Yu Hyeong Gon, Song Ji Hun, Park Young-Hoon, Kim Hyun Woong, Ji Yong-Sok, Chang Woohyok, Lee Joo Eun, Oh Jaeryung & Chung Inyoung 2016. Efficacy and Safety of a Dexamethasone Implant in Patients with Diabetic Macular Edema at Tertiary Centers in Korea. *Journal of Ophthalmology* 2016.

Mylonas Georgios, Georgopoulos Michael, Malamos Panagiotis, Georgalas Ilias, Koutsandrea Chryssanthi, Brouzas Dimitrios, Sacu Stefan, Perisanidis Christos & Schmidt-Erfurth Ursula 2017. Comparison of Dexamethasone Intravitreal Implant with Conventional Triamcinolone in Patients with Postoperative Cystoid Macular Edema. *Current Eye Research* 42(4), 648 - 652.

Ojamo Matti 2018. Näkövammarekisterin vuosikirja 2017. Näkövammaisten liitto ry: Näkövammarekisteri.

Oxurdex 700 mikrogrammaa implantaatti silmän lasiaiseen, asetin 2019. Pakkauseloste. Vaikuttava aine deksametasoni. Valmistaja Allergan Norden AB. (7.12.2019)

Pareja-Ríos A., Ruiz-de la Fuente-Rodríguez P., Bonaque-González S., López-Gálvez M., Lozano-López V. & Romero-Aroca P. 2018. Intravitreal dexamethasone implants for diabetic macular edema. *International Journal of Ophthalmology*; Vol. 11, No. 1, Jan.18.

Paulden Mike 2017. Recent amendments to NICE's value-based assessment of health technologies: implicitly inequitable? *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 17(3), 239 - 242.

Penha Fernando Marcondes, Maia Mauricio, Cardillo José Augusto, Arevalo Fernando J, Wu Lihteh, Rodriguez Francisco J, Berrocal María H & Farah Michel Eid 2012. Comparison of a single intravitreal injection of bevacizumab versus triamcinolone acetonide as primary treatment for diffuse diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmologica* 90(2), 160 - 161.

Pershing Suzann, Enns Eva A, Matesic Brian, Owens Douglas K & Goldhaber-Fiebert Jeremy D 2014. Cost-Effectiveness of Treatment of Diabetic Macular Edema. *Annals of Internal Medicine* 160(1), 18 - 29.

Phulke Sonia, Kaushik Sushmita, Kaur Savleen & Pandav SS 2017. Steroid-induced Glaucoma: An Avoidable Irreversible Blindness. *Journal of Current Glaucoma Practice* 11(2), 67 - 72.

Pochopien Michal, Beiderbeck Annette, McEwan Phil, Zur Richard, Toumi Mondher & Aballéa Samuel 2019. Cost-effectiveness of fluocinolone acetonide implant (ILUVIEN®) in UK patients with chronic diabetic macular oedema considered insufficiently responsive to available therapies. *BMC Health Services Research* 19(1).

Rajendran Anand & Badole Pushpanjali 2018. DME Management – Current Perspective and Therapeutic Strategies. *Journal of Ophthalmology and Related Sciences* 2(1), 7 - 14.

Ramu J, Yang Y, Menon G, Bailey C, Narendran N, Bunce C, Quartilho A, Prevost AT, Hykin P & Sivaprasad S 2015. A randomized clinical trial comparing fixed vs pro-re-

nata dosing of Ozurdex in refractory diabetic macular oedema (OZDRY study). *Eye* 29, 1603 - 1612.

Regillo Carl D, Callanan David G, Do Diana V, Fine Howard F, Holekamp Nancy M, Kuppermann Baruch D, Singer Michael A & Singh Rishi P 2017. Use of Corticosteroids in the Treatment of Patients With Diabetic Macular Edema Who Have a Suboptimal Response to Anti-VEGF: Recommendations of an Expert Panel. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging Retina* 48(4) 291 - 301.

Régnier Stephane A, Malcolm William, Haig Jennifer & Xue Weiguang 2015. Cost-effectiveness of ranibizumab versus aflibercept in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a UK healthcare perspective. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 7, 235 - 247.

Ross Eric L, Hutton David V, Stein Joshua D, Bressler Neil M, Jampol Lee M & Glassman Adam R 2016. Cost-effectiveness of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Treatment Analysis From the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Comparative Effectiveness Trial. *JAMA Ophthalmology* 134(8), 888 - 896.

Räsänen Pirjo & Sintonen H2013. Terveystalouden taloudellinen arviointi. *Suomen Lääkärilehti* 17/2013 vsk 68, 1255 - 1260.

Sampat Kapil M & Garg Sunir J 2010. Complications of intravitreal injections. *Current Opinion in Ophthalmology* 21(3), 178 - 183.

Sarao Valentina, Veritti Daniele, Boscia Francesco & Lanzetta Paolo 2014. Intravitreal Steroids for the Treatment of Retinal Diseases. *The Scientific World Journal* 2014.

Scanlon Peter H, Stratton Irene M, Histed Mark, Chave Steve J & Aldington Stephen J 2013. The influence of background diabetic retinopathy in the second eye on rates of progression of diabetic retinopathy between 2005 and 2010. *Acta Ophthalmologica* 91(5), 335 - 339.

Schmidt-Erfurth Ursula, Garcia-Arumi Jose, Bandello Francesco, Berg Karina, Chakravarthy Usha, Gerendas Bianca S, Jonas Jost, Larsen Michael, Tadayoni Ramin & Loewenstein Anat 2017. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 237(4), 185 - 222.

Shah Ankoor R, Yonekawa Yoshihiro, Todorich Bozho, Laere Lily Van, Hussain Rehan, Woodward Maria A, Abbey Ashkan M & Wolfe Jeremy D 2017. Prediction of Anti-VEGF Response in Diabetic Macular Edema After 1 Injection. *Journal of VitreoRetinal Diseases* 1(3), 169 - 174 .

Sharma Sanjay, Brown Gary C, Brown Melissa M, Shah Gaurav K, Snow Kristin, Brown Heidi & Hollands Hussein 2000. Converting visual acuity to utilities. *Canadian Journal of Ophthalmology* 35(5), 267 - 272.

Sheu Shwu Juan 2017. Endophthalmitis. *Korean Journal of Ophthalmology* 31(4), 283 - 289.

Shin Yong Un, Hong Eun Hee, Lim Han Woong, Kang Min Ho, Seong Mincheol & Cho Heeyoon 2017. Quantitative evaluation of hard exudates in diabetic macular edema after short-term intravitreal triamcinolone, dexamethasone implant or bevacizumab injections. *BMC Ophthalmology* 17(1).

Singer Michael A, Dugel Pravin U, Fine Howard F, Capone Antonio & Maltman John 2018. Real-World Assessment of Dexamethasone Intravitreal Implant in DME: Findings of the Prospective, Multicenter REINFORCE Study. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging Retina* 49(6), 425 - 435.

Sonmez Kenan & Ozturk Faruk 2012. Complications of intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema and predictive factors for intraocular pressure elevation. *International Journal of Ophthalmology* 5(6), 719 - 725.

Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö 2019. Yhtenäiset kiireettömän hoidon perusteet 2019. Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön julkaisuja 2019:2. Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö, Helsinki.

Stem Maxwell S, Todorich Bozho, Yonekawa Yoshihiro, Capone Antonio, Williams George A & Ruby Alan J 2017. Incidence and Visual Outcomes of Culture-Proven Endophthalmitis Following Dexamethasone Intravitreal Implant. *JAMA Ophthalmology* 135(4), 379 - 382.

Stewart Michael 2012. Corticosteroid Use for Diabetic Macular Edema: Old Fad or New Trend? *Current Diabetes Reports* 12(4), 364 - 375.

Sullivan Sean D, Mauskopf Josephine A, Augustovski Federico, Caro J Jaime, Lee Karen M, Minchin Mark, Orlewska Ewa, Penna Pete, Rodriguez Barrios Jose-Manuel & Shau Wen-Yi 2014. Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in Health* 17(1), 5 - 14.

Sutter Florian KP, Simpson Judy M & Gillies Mark C 2004. Intravitreal Triamcinolone for Diabetic Macular Edema That Persists after Laser Treatment. Three-Month Efficacy and Safety Results of a Prospective, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Ophthalmology* 111(11), 2044 - 2049.

Thompson John T 2006. Cataract Formation and Other Complications of Intravitreal Triamcinolone for Macular Edema. *American Journal of Ophthalmology* 141(4), 629 - 637.

Ung Cindy, Moussa Kareem & Yonekawa Yoshihiro 2018. Combination Treatment of Diabetic Macular Edema with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor and Steroids: Analysis of DRRCR.net Protocol U. *American Journal of Ophthalmic Clinical Trials* 1(2), 1 - 5.

Virgili Gianni, Parravano Mariachristina, Evans Jennifer R, Gordon Iris & Lucenteforte Ersilia 2018. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol 10.

Vottonen Pasi & Kankaanpää Eila 2016. Cost-effectiveness of treating wet age-related macular degeneration at the Kuopio University Hospital in Finland based on a two-eye Markov transition model. *Acta Ophthalmologica* 94(7) 652 - 656.

Voutilainen-Kannisto R, Teräsvirta M, Uusitupa M & Niskanen L (2001): Maculopathy and visual acuity in newly diagnosed type 2 diabetic patients and non-diabetic subjects: A 10-year follow-up study. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 79(2), 163 - 168.

Wong Tien Y, Mwamburi Mkaya, Klein Ronald, Larsen Michael, Flynn Harry, Hernandez-Medina Marisol, Ranganathan Gayatri, Wirosko Barbara, Pleil Andreas & Mitchell Paul 2009. Rates of Progression in Diabetic Retinopathy During Different Time Periods. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes care* 32(12), 2307 - 2313.

World Health Organization (WHO) 2007. Global initiative for the elimination of avoidable blindness. Action plan 2006-2011.

Yuksel-Elgin Cansu & Elgin Ceyhun 2016. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection: A Meta-analysis. *International Journal of Ophthalmology* 9(1), 139 - 144.

Zhang Yue, Ma Jinlan, Meng Nana, Li Hao & Qu Yi 2013. Comparison of Intravitreal Triamcinolone Acetonide with Intravitreal Bevacizumab for Treatment of Diabetic Macular Edema: A Meta-analysis. *Current Eye Research* 38(5), 578 - 587.

Zhu Mingming, Huang Jiannan, Zhu Bijun, Sun Qian, Xu Xian, Miao Yuyu & Zou Haidong 2015. Changes of Vision-Related Quality of Life in Retinal Detachment Patients after Cataract Surgery. *PloS One* 10(3).

LIITE 1 Tutkimukset, jotka on huomioitu deksametasonin siirtymätodennäköisyyksien laskemisessa (n=12)

Julkaisu, vuosi, (Tutkimusasetelma)	Tuloksen ajankohta (kk)	Tulokseen liittyvien implanttien lkm	Otoskoko	Vertailuhoito	Lähtötilanteen näkökyky (desimaaleina)	Lähtötilanteen verkkokalvon paksuus	Siirtymä	Tutkimustulokset (näkökyky)
Scanlon 2013 (Retrospektiivinen)	48	-	19 044	-	DR ei kummas- sakaan /toisessa / molemmissa silmissä.	-	Tila 1 -> Tila 2	Potilaat, joilla vain toisessa silmässä DR, 7,13 %:lla esiintyy merkittävää makulopatiaa, joka voi johtaa heikentyneeseen näkökykyyn.
Gillies 2014 (RCT)	12	2,7	88	bevasitsunabi	~0,28 (0,21 - 0,34)	503 µm	Tila 2 -> Tila 3	Näkökyky huononee 10-14 kirjainta 2 %:lla.
Lozano-Lopez 2015 (Retrospektiivinen)	6	1	88	-	≥0,28	*	Tila 2 -> Tila 3	Näkökyky huononee 11 %:lla potilaista.
Malclés 2017 (Retrospektiivinen)	36	4	128	-	~0,25 (0,14 - 0,35)	450 µm	Tila 2 -> Tila 3	Näkökyky huononee yli 10 kirjainta 11,7 %:lla.
Ramu 2015 (Prospektiivinen)	12	2,4	100	-	0,31 (0,26 - 0,35)	466,7 µm	Tila 2 -> Tila 3	Näkökyky huononee yli 10 ja alle 15 kirjainta 15%:lla (PRN-annostelu)
Gillies 2014 (RCT)	12	2,7	88	bevasitsunabi	~0,28 (0,21 - 0,34)	503 µm	Tila 2 -> Tila 4	Näkökyky huononee yli 15 kirjainta 9 %:lla.
Ramu 2015 (Prospektiivinen)	12	2,4	100	-	0,31 (0,26 - 0,35)	466,7 µm	Tila 2 -> Tila 4	Näkökyky huononee yli 15 kirjainta 8 %:lla. (PRN-annostelu)

Gillies 2014 (RCT)	12	2,7	88	bevasitsunabi	~0,28 (0,21 - 0,34)	503 µm	Tila 3 -> Tila 2	Näkökyky parantuu 10-14 kirjainta 20% ja ≥15 kirjainta 22 %.
Haller 2010 (RCT)	6	1	105	lume	~0,27 (0,22 - 0,32)	428,3 µm	Tila 3 -> Tila 2	Yli 10 kirjaimen parannus näkökyvyssä 30 %:lla.
Lozano-Lopez 2015 (Retrospektiivinen)	6	1	88	-	≥0,28	*	Tila 3 -> Tila 2	Näkökyky paranee yli 3 viivaa 27 %:lla ja 1-3 viivaa 44 %:lla potilaista, joilla näkökyky vain lievästi heikentynyt.
Malclés 2017 (Retrospektiivinen)	36	4	128	-	~0,25 (0,14 - 0,35)	450 µm	Tila 3 -> Tila 2	Yli 10 kirjaimen parannus näkökyvyssä 51,5 %:lla.
Ramu 2015 (Prospektiivinen)	12	2,4	100	-	0,31 (0,26 - 0,35)	466,7 µm	Tila 3 -> Tila 2	Yli 10 ja alle 15 kirjaimen parannus näkökyvyssä 23 %:lla. Yli 15 kirjaimen parannus 8 %:lla (PRN-annostelu).
Singer 2018 (Prospektiivinen)	12	2	180	-	0,27 (0,17 - 0,37)	424,6 µm	Tila 3 -> Tila 2	Normaalinäköön pääsee 42,7 %:a potilaista.
Gillies 2014 (RCT)	12	2,7	88	bevasitsunabi	~0,28 (0,21 - 0,34)	503 µm	Tila 3 -> Tila 4	Näkökyvyn huonontuminen 10-14 kirjainta 2 %:lla ja ≥15 kirjainta 9 %:lla.
Lozano-Lopez 2015 (Retrospektiivinen)	6	1	88	-	≥0,28	*	Tila 3 -> Tila 4	Näkökyky huononee 11 %:lla potilaista.
Malclés 2017 (Retrospektiivinen)	36	4	128	-	~0,25 (0,14 - 0,35)	450 µm	Tila 3 -> Tila 4	Yli 10 kirjaimen huonontuminen 11,7 %:lla.

Ramu 2015 (Prospektiivinen)	12	2,4	100	-	0,31 (0,26 - 0,35)	466,7 µm	Tila 3 -> Tila 4	Näkökyvyn huonontuminen yli 10 ja alle 15 kirjainta 15 %:lla, yli 15 kirjaimen huonontuminen 8 %:lla (PRN-anostelu).
Boyer 2011 (Prospektiivinen)	6	1	56	-	0,2	463 µm	Tila 4 -> Tila 2	Yli 15 kirjaimen parannus näkökyvyssä 11 %:lla.
Boyer 2014 (RCT)	36	4,1	1048	lume	~0,28	463 µm	Tila 4 -> Tila 2	Yli 15 kirjaimen parannus näkökyvyssä 22,2 %:lla.
Callanan 2017 (Rinnakkaistutkimus)	12	2,85	181	lume	~0,3 (0,25 - 0,35)	465 µm	Tila 4 -> Tila 2	Näkökyky paranee yli 15 kirjainta 27 %:lla.
Gillies 2014 (RCT)	12	2,7	88	bevasitsunabi	~0,28 (0,21 - 0,34)	503 µm	Tila 4 -> Tila 2	Näkökyky paranee yli 15 kirjainta 22 %:lla.
Kuppermann 2007 (RCT)	6	1	315	lume	0,2 - 0,25	446,1 µm	Tila 4 -> Tila 2	Näkökyky paranee yli 15 kirjainta 18 %:lla.
Malclés 2017 (Retrospektiivinen)	36	4	128	-	~0,25 (0,14 - 0,35)	450 µm	Tila 4 -> Tila 2	Yli 15 kirjaimen parannus 25,4 %:lla.
Ramu 2015 (Prospektiivinen)	12	2,4	100	-	0,29 (0,24 - 0,34)	479,8 µm	Tila 4-> Tila 2	Yli 15 kirjaimen parannus 14 %:lla.
Singer 2018 (Prospektiivinen)	12	2	180	-	0,27 (0,17 - 0,37)	424,6 µm	Tila 4 -> Tila 2	Normaalinäköön pääsee 42,7 %:a potilaista.

Boyer 2011 (Prospektiivinen)	6	1	56	-	0,2	463 µm	Tila 4 -> Tila 3	Yli 10 kirjaimen parannus näkökyvyssä 21 %:lla, yli 15 kirjaimen parannus 11 %:lla.
Gillies 2014 (RCT)	12	2,7	88	bevasitsunabi	~0,28 (0,21 - 0,34)	503 µm	Tila 4 -> Tila 3	Näkökyvyn parannus 10-14 kirjainta 20 %:lla.
Haller 2010 (RCT)	6	1	105	lume	~0,27 (0,22 - 0,32)	428,3 µm	Tila 4 -> Tila 3	Yli 10 kirjaimen parannus näkökyvyssä 30 %:lla, yli 15 kirjaimen parannus 14 %:lla.
Kuppermann 2007 (RCT)	6	1	315	lume	0,2 - 0,25	446,1 µm	Tila 4 -> Tila 3	Yli 10 kirjaimen parannus näkökyvyssä 32,4 %:lla (yli 15 kirjaimen parannus 18 %:lla).
Malclés 2017 (Retrospektiivinen)	36	4	128	-	~0,25 (0,14 - 0,35)	450 µm	Tila 4 -> Tila 3	Yli 10 kirjaimen parannus 51,5 %:lla (yli 15 kirjaimen parannus 25,4 %:lla).
Ramu 2015 (Prospektiivinen)	12	2,4	100	-	0,29 (0,24 - 0,34)	479,8 µm	Tila 4-> Tila 3	Yli 10 ja alle 15 kirjaimen parannus näkökyvyssä 24 %:lla.
Boyer 2011 (Prospektiivinen)	6	1	56	-	0,2	463 µm	Tila 4 -> Tila 5	Yli 10 kirjaimen menetys näkökyvyssä 11 %:lla ja yli 15 kirjaimen menetys 7 %:lla.
Gillies 2014 (RCT)	12	2,7	88	bevasitsunabi	~0,28 (0,21 - 0,34)	503 µm	Tila 4 -> Tila 5	Näkökyvyn huonontuminen 10-14 kirjainta 2 %:lla ja ≥15 kirjainta 9 %:lla.
Malclés 2017 (retrospektiivinen)	36	4	128	-	~0,25 (0,14 - 0,35)	450 µm	Tila 4 -> Tila 5	Yli 10 kirjaimen huonontuminen 11,7 %:lla.

Pareja-Rios 2018 (Retsospektiivinen)	12	1,44	113	-	0,22 (0,11 - 0,32)	462,7 µm	Tila 4 -> Tila 5	Näkökyky paranee tai pysyy ennallaan 85 %:lla kaikkina seurantajakson ajanhetkinä -> 15 %:lla näkökyky huononee.
Ramu 2015 (Prospektiivinen)	12	2,4	100	-	0,29 (0,24 - 0,34)	479,8 µm	Tila 4 -> Tila 5	Näkökyvyn huonontuminen yli 10 ja alle 15 kirjainta 8 %:lla ja yli 15 kirjaimen huonontuminen 14 %:lla.

* ei mainittu

LIITE 2 Tutkimukset, jotka on huomioitu triamsinolonin siirtymätodennäköisyyksien laskemisessa (n=9)

Julkaisu, vuosi (Tutkimusasetelma)	Tuloksen ajankohta (kk)	Tulokseen liittyvien implanttien lkm	Otoskoko	Vertailuhoito	Lähtötilanteen näkökyky (desimaaleina)	Lähtötilanteen verkkokalvon paksuus	Soveltuva tila	Tutkimustulokset (näkökyky)
Scanlon 2013 (Retrospektiivinen)	48	-	19 044	-	DR ei kummassa- kaan /toisessa / molemmissa sil- missä.	-	Tila 1 -> Tila 2	Potilaat, joilla vain toisessa sil- mässä DR, 7,13 %:lla esiintyy merkittävää makulopatiaa, joka voi johtaa heikentyneeseen nä- kökykyyn.
Beck 2009 (RCT)	36	4,1	306	laser	0,3 (0,27 - 0,34)	398 µm	Tila 2 -> Tila 3	Näkökyky heikentyy 10-14 kir- jainta 6 %:lla.
Gillies 2006 (RCT)	24	2,6	69	lume	0,3 (0,24 - 0,36)	444 µm	Tila 2 -> Tila 3	Näkökyky heikentyy 10-14 kir- jainta 6 %:lla.
Sutter 2004 (RCT)	3	1	69	lume	0,3 (0,25 - 0,36)	443 µm	Tila 2 -> Tila 3	Näkökyvyn heikentyminen yli 10 kirjainta 3 %:lla.
Thompson 2006 (Retrospektiivinen)	14	1,4	93	-	0,16 (0,01 - 0,8)	*	Tila 2 -> Tila 3	Huonontuminen ≥ 2 viivaa 13 %:lla.
Beck 2009 (RCT)	36	4,1	306	laser	0,3 (0,27 - 0,34)	398 µm	Tila 2 -> Tila 4	Yli 15 kirjaimen huononnus nä- kökyvyssä 16 %:lla.
Gillies 2006 (RCT)	24	2,6	69	lume	0,3 (0,24 - 0,36)	444 µm	Tila 2 -> Tila 4	Näkökyvyn huonontuminen yli 15 kirjainta 3 %:lla.

Beck 2009 (RCT)	36	4,1	306	laser	0,3 (0,27 - 0,34)	398 µm	Tila 3 -> Tila 2	Yli 15 kirjaimen parannus näkökyvyssä 21 %:lla, 10-14 kirjainta 16 %:lla.
Gillies 2006 (RCT)	24	2,6	69	lume	0,3 (0,24 - 0,36)	444 µm	Tila 3 -> Tila 2	Näkökyvyn parantuminen 10-14 kirjainta 9 %:lla ja yli 15 kirjainta 12 %:lla.
Sutter 2004 (RCT)	3	1	69	lume	0,3 (0,25 - 0,36)	443 µm	Tila 3 -> Tila 2	Näkökyvyn parantuminen yli 10 kirjainta 24 %:lla.
Thompson 2006 (Retrospektiivinen)	14	1,4	93	-	0,16 (0,01 - 0,8)	*	Tila 3 -> Tila 2	Näkökyvyn parantuminen ≥ 2 viivaa 36,6 %:lla.
Beck 2009 (RCT)	36	4,1	306	laser	0,3 (0,27 - 0,34)	398 µm	Tila 3 -> Tila 4	Yli 15 kirjaimen huononnus näkökyvyssä 16 %:lla ja 10-14 kirjaimen huononnus 6 %:lla.
Gillies 2006 (RCT)	24	2,6	69	lume	0,3 (0,24 - 0,36)	444 µm	Tila 3 -> Tila 4	Näkökyvyn huonontuminen 10-14 kirjainta 6 %:lla ja yli 15 kirjainta 3 %:lla.
Sutter 2004 (RCT)	3	1	69	lume	0,3 (0,25 - 0,36)	443 µm	Tila 3 -> Tila 4	Heikentyminen yli 10 kirjainta 3 %:lla.
Thompson 2006 (Retrospektiivinen)	14	1,4	93	-	0,16 (0,01 - 0,8)	*	Tila 3 -> Tila 4	Näkökyvyn huonontuminen ≥ 2 viivaa 13 %:lla.
Beck 2009 (RCT)	36	4,1	306	laser	0,3 (0,27 - 0,34)	398 µm	Tila 4 -> Tila 2	Yli 15 kirjaimen parannus 21 %:lla.

Gillies 2006 (RCT)	24	2,6	69	lume	0,3 (0,24 - 0,36)	444 µm	Tila 4 -> Tila 2	Näkökyky parantuu yli 15 kirjainta 12 %:lla.
Fernandez 2010 (Retrospektiivinen)	3-6	1,41	22	-	0,18 (0,05 - 0,31)	631,37 µm	Tila 4-> Tila 2	Potilaat eivät saavuta normaalinäköä.
Lam 2007 (Prospektiivinen)	6	1	23	-	0,15	430 µm	Tila 4 -> Tila 2	≥3 viivan parannus 13 %.
Ockrim 2008 (Prospektiivinen)	12	1,9	88	laser	0,27 (0,2 - 0,34)	413,4 µm	Tila 4 -> Tila 2	Parantumisen yli 15 kirjainta 4,8 %:lla.
Beck 2009 (RCT)	36	4,1	306	laser	0,3 (0,27 - 0,34)	398 µm	Tila 4 -> Tila 3	Näkökyky parantuu 10-14 kirjainta 16 %:lla.
Gillies 2006 (RCT)	24	2,6	69	lume	0,3 (0,24 - 0,36)	444 µm	Tila 4 -> Tila 3	Näkökyky parantuu 10-14 kirjainta 9 %:lla.
Sutter 2004 (RCT)	3	1	69	lume	0,3 (0,25 - 0,36)	443 µm	Tila 4 -> Tila 3	Näkökyky paranee yli 10 kirjainta 24 %:lla.
Özdek 2006 (Retrospektiivinen)	3	1	85	-	0,15 (0,01 - 0,29)	494,5 µm	Tila 4 -> Tila 3	Näkökyky paranee yli 2 viivaa 13,5 %:lla.
Beck 2009 (RCT)	36	4,1	306	laser	0,3 (0,27 - 0,34)	398 µm	Tila 4 -> Tila 5	Näkökyky huononee yli 15 kirjainta 16 %:lla ja 10-14 kirjainta 6 %:lla.
Gillies 2006 (RCT)	24	2,6	69	lume	0,3 (0,24 - 0,36)	444 µm	Tila 4 -> Tila 5	Näkökyky huononee 10-14 kirjainta 6 %:lla ja yli 15 kirjainta 3 %:lla.

Thompson 2006 (Retrospektiivinen)	14	1,4	93	-	0,16 (0,01 - 0,8)	*	Tila 4 -> Tila 5	Näkökyky huonontuu ≥ 2 viivaa 13 %:lla.
Özdek 2006 (Retrospektiivinen)	3	1	85	-	0,15 (0,01 - 0,29)	494,5 μm	Tila 4 -> Tila 5	Näkökyky huonontuu 2,7 %:lla.

* ei mainittu

LIITE 3 Deksametasonin populaatio-osuudet sykleittäin Markov-mallissa (n=12 180)

3.1. Aikahorisonttina 2 vuotta

SYKLI	TILA 1	TILA 2	TILA 3	TILA 4	TILA 5
<i>1</i>	12 141	39	0	0	0
<i>2</i>	12 102	76	2	0	0
<i>3</i>	12 063	114	2	1	0
<i>4</i>	12 025	150	3	3	0
<i>5</i>	11 986	186	4	4	0

3.2. Aikahorisonttina 5 vuotta

SYKLI	TILA 1	TILA 2	TILA 3	TILA 4	TILA 5
<i>1</i>	12141	39	0	0	0
<i>2</i>	12102	76	2	0	0
<i>3</i>	12063	114	2	1	0
<i>4</i>	12025	150	3	3	0
<i>5</i>	11986	186	4	4	0
<i>6</i>	11948	221	5	5	1
<i>7</i>	11909	256	6	7	2
<i>8</i>	11871	290	8	8	2
<i>9</i>	11833	325	9	9	3
<i>10</i>	11795	359	11	11	5
<i>11</i>	11757	392	12	12	6
<i>12</i>	11720	426	14	14	7

LIITE 4 Triamsinolonin populaatio-osuudet sykleittäin Markov-mallissa (n=12 180)

4.1 Aikahorisonttina 2 vuotta

SYKLI	TILA 1	TILA 2	TILA 3	TILA 4	TILA 5
<i>1</i>	12155	25	0	0	0
<i>2</i>	12130	50	0	0	0
<i>3</i>	12105	74	1	0	0
<i>4</i>	12080	98	1	0	0
<i>5</i>	12056	122	2	1	0
<i>6</i>	12031	146	2	1	0

4.2 Aikahorisonttina 5 vuotta

SYKLI	TILA 1	TILA 2	TILA 3	TILA 4	TILA 5
<i>1</i>	12155	25	0	0	0
<i>2</i>	12130	50	0	0	0
<i>3</i>	12105	74	1	0	0
<i>4</i>	12080	98	1	0	0
<i>5</i>	12056	122	2	1	0
<i>6</i>	12031	146	2	1	0
<i>7</i>	12006	169	3	2	0
<i>8</i>	11981	192	3	3	0
<i>9</i>	11957	216	4	3	0
<i>10</i>	11932	238	5	4	0
<i>11</i>	11908	261	6	5	0
<i>12</i>	11883	284	7	6	0
<i>13</i>	11859	306	8	7	0
<i>14</i>	11835	329	9	8	0
<i>15</i>	11810	351	9	9	0