

Vol. 40

Dosis

1
2024

Farmaseuttinen aikakauskirja

PÄÄKIRJOITUS

Anneli Ritala-Nurmi, Anna-Riia Holmström, Katri Hämeen-Anttila, Anne Lecklin, Kari Linden, Joni Palmgren, Marika Pohjanoksa-Mäntylä ja Jenni Turunen: Dosiksen 40. vuosikerta tuo mukanaan uudistuksia 5

ALKUPERÄISTUTKIMUKSET

Minna Kurttila, Susanna Heikkinen, Susanna Saano, Anne Lecklin, Raisa Laaksonen: Parenteraalisesta mikrobilääkehoidosta raportoidut vaaratapahtumat tehohoidossa vuosina 2007–2017 8

Maarit J. Korhonen, Emma Aarnio, Risto Huupponen: Oraalinen antikoagulaatiohoito eteisvärinäpotilailla: tromboemboliset komplikaatiot, vuototapahtumat ja kuolleisuus 28

Taru Hallinen, Mikko Tuovinen, Leo Niskanen: Empagliflotsiinin kustannusvaikuttavuus sitagliptiiniin verrattuna tyypin 2 diabeteksen hoidossa Suomessa 46

Janina Lipponen, Kati Sepponen, Kajsa Kajander, Marika Ruponen, Riikka Metsämuuronen: Apteekin asiakkaiden näkemyksiä ja kokemuksia kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitetuista itsehoitovalmisteista 68

TIETEELLINEN KOMMENTTI

Katri Hämeen-Anttila, Aimo Strömberg, Johanna Timonen, Emma Aarnio: Potilaiden osallisuus rationaalisen lääkehoidon tutkimuksissa – kokemuksia tutkimusryhmän potilasjäsenen merkityksestä 90

MUUTA

Tervetuloa Dosis-webinaariin 106

Dosis

1
2024
Vol. 40

Farmaseuttinen aikakauskirja

Julkaisija

Suomen Farmasialiitto ry /
viestintä
Asemamiehenkatu 2
00520 Helsinki

Päätoimittaja

Dosentti Anneli Ritala-Nurmi
VTT
Tekniikantie 21
Espoo
dosis@farmasialiitto.fi

Toimituskunta

Farmasian tohtori Anna-Riia Holmström
Professori Katri Hämeen-Anttila
Farmasian tohtori Anne Lecklin
Dosentti Kari Linden
Dosentti Joni Palmgrén
Farmasian tohtori Marika Pohjanoksa-Mäntylä

Ulkoasu

Omnipress Oy
Oona Kavasto/Hank
omnipress.fi

ISSN 0783-4233

Dosiksen 40. vuosikerta tuo mukanaan uudistuksia

Dosis, ainoa suomenkielinen vertaisarvioitu farmasian alan tieteellinen lehti, käynnistää 40. vuosikertansa tällä julkaisun numerolla 1_2024. Olemme tasan 100 vuosikertaa lääketieteellinen aikakauskirja Duodecimia jäljessä. Siinä meille ja tulevaisuuden farmasian alan ammattilaisille tavoitetta!

Dosis on ollut niin sanottu open access (OA) -lehti vuodesta 2015 lähtien. Tämä tarkoittaa sitä, että julkaisu on vapaasti ja makсутta kaikkien saatavilla verkkojulkaisuna osoitteesta www.dosis.fi. Avoin saatavuus on lisääntynyt tiedemaailmassa huomattavasti viime vuosien aikana – OA julkaisuja on saatavilla jo yli 20 000 (1). Avointa julkaisujen saatavuutta on tutkijapiireissä edistetty myös rinnakkaistallentamisella. Tutkija ovat tallentaneet julkaisemansa artikkelin esimerkiksi yliopistojen julkaisuarkistoihin tai muihin avoimiin foorumeihin kuten Research Gate -sivustolle. Myös Dosis hyväksyy rinnakkaistallentamisen, ja Dosiksessa julkaistut artikkelit voidaan sijoittaa saataville julkaisuarkistoihin, kunhan alkuperäiseen julkaisuun viitataan selkeästi.

Valitettavasti OA julkaiseminen on myös aiheuttanut lieveilmiön niin sanotun saalista-

julkaisemisen (Predatory journals and publishers). Tämä tarkoittaa verkkojulkaisusarjoja ja niiden kustantajia, jotka kalastelevat käsikirjoituksia sähköpostiviestein ja julkaisevat julkaisumaksua vastaan yleensä hyvin nopeasti. Niiden vertaisarviointi- ja julkaisuprosessit eivät usein noudata normaaleja tieteellisen julkaisemisen standardeja, ja pahimmissa tapauksissa jätetään tieteellisen julkaisemisen kulmakivi, vertaisarviointi, täysin toteuttamatta. Jokaisen käsikirjoittajan on julkaisusarjaa valitessaan syytä varmistaa, ettei sarja tai kustantaja löydy niin sanotuilta saalistajailtoilta (1,2).

Viime vuoden keväällä otettiin EU-tasolla kantaa siihen, että myös tieteellisten tutkimusten tulosten julkaisemisen tulisi olla makсутonta, ja Euroopan unionin neuvoston julkilausuma valmistui aiheesta toukokuussa (3). Julkaisumaksuttomia sarjoja on saatavilla jo yli 13 500 (1). Voimme ylpeänä todeta, että julkaisemisen maksuttomuus on Dosiksessa ollut käytäntönä aivan alusta lähtien. Tämän on tehnyt mahdolliseksi Dosiksen julkaisija, Suomen Farmasialiitto, joka kustantaa lehden verkkosivujen ylläpidon, mutta myös riippumatonta Dosiksen toimitustyötä. Lämpimät kiitokset koko farmasian tieteenalan puolesta tästä toiminnasta!

Juhlavuoden kunniaksi lanseeraamme pilottavaksi uuden artikkelikategorian: Toiminnan kehittäminen. Tässä suora lainaus uudistetusta [kirjoitusohjeistamme](#).

Toiminnan kehittäminen –artikkeli kuvaa käytännön toimintaympäristössä yleensä paikallisesti toteutetun kehittämishankkeen arvioiden sitä kriittisesti. Artikkelin tulee sisältää alkuperäistä empiiristä aineistoa, mutta tyypillisesti aineisto voi olla pieni tai pilottityyppinen. Tutkimus on toteutettu käyttäen tieteellisiä menetelmiä ja käsikirjoitus on laadittu systemaattisesti sekä noudattaen tieteellistä kirjoitustapaa.

Toiminnan kehittäminen –artikkelikategorian päätavoitteena on, että tutkimustuloksia saadaan helposti, nopeasti ja laajasti käytäntöön. Uuden kategorian tarkoitus on tukea farmasian ammattilaisia erityisesti käytännön työssä apteekeissa, terveyskeskuksissa, sairaaloissa ja muualla lääkehuollossa. Haluamme kuitenkin huomauttaa, ettemme tingi tieteellisestä laadusta tämänkään kategorian suhteen. Toimintaa kehitetään niin, että tieteellisiä menetelmiä ja käytäntöjä noudatetaan kaikissa tutkimusvaiheissa: suunnittelussa, toimeenpanossa, tulosten tulokinnassa ja julkaisemisessa. Toivottavasti uusi kategoria herättää mielenkiintoa, ja saamme useita käsikirjoituksia arvioitavaksi jo tämän vuoden aikana. Dosiksen toimituskunta arvioi pilotoinnin onnistumista vuoden 2025 alussa ja tekee päätöksen kategorian jatkosta myöhemmin vuoden 2025 aikana.

Käsikirjoituksia vastaanotetaan edelleen samassa sähköpostiosoitteessa dosis@farmasialiitto.fi. Kehotamme kaikkia käsikirjoituksen laatijoita tutustumaan huolellisesti uudistettuihin kirjoitusohjeisiin. Varsinkin viittaustyyli muuttuu verrattaessa aiempaan. Siirrymme Vancouver (kieliasetus suomi) -tyyliin. Tämän tarkoituksena on helpottaa erilaisten viittaushjelmien käyttämistä. Uudistustyötä tehdessämme huomasimme, että viittaushjelmat toimivat hieman eri tavalla. Tämän vuoksi olemme lisänneet kirjoitusohjeisiin useampia viittausesimerkkejä, jotka on toteutettu eri ohjelmilla. Lisäksi kirjoitusohjeista löytyvät päivitykset, jotka koskevat eettisyyttä, tietosuojaa ja tekoälyä.

Juhlavuoden tavoitteenamme on jatkaa Dosiksen näkyvyyden lisäämistä. Jatkamme kaikille avoimien webinaarien järjestämistä. Vuoden ensimmäinen webinaari 12.3.2024 klo 18 käsittelee harvinaissairauksien lääkehoitoja sekä biologisia lääkkeitä ja niiden lääkevaihtoa. Ilmoittaudu mukaan [täältä](#). Otimme viime vuonna käyttöön Dosis- uutiskirjeen, joka julkaistaan samanaikaisesti lehtinumeron kanssa. Uutiskirje tarjoaa käyttööne nopean katsauksen lehden sisällöstä. Jos et jo ole uutiskirjeen tilaaja, liity uutiskirjeen postituslistalle [täällä](#).

Toimituskunta on vuoden ajan selvittänyt mahdollisuutta tuoda Dosiksen arkistonumerot aina vuodesta 1985 alkaen sähköiseen muotoon Dosiksen verkkosivuille. Käytännön toteutus on jo selvillä, mutta tekijänoikeudet ovat hidastaneet hanketta. Vuosien 1999–2014 julkaisujen digitalisoiminen ja avoin saatavuus vaatii kaikkien kirjoittajien kirjallisen hyväksymisen. Noin sadan numeron eli noin 500 artikkelin kaikkien kirjoittajien tavoittaminen tuntuu suurelta urakalta, mutta emme ole vielä antaneet periksi. Nähtäväksi jää, toteutuuko tämä Dosiksen 40. vuosikerran aikana – onneksi tässä on vielä hyvin vuotta jäljellä!

Olemme jättäneet hienoimman 40. juhluvuotta koskeva uutisen tähän loppuun. Farmasian oppimiskeskus on luvannut antaa Dosikselle oman session tuleville Farmasian päville marraskuussa 2024. Olemme jo aloittaneet ohjelman suunnittelun, mutta kuulisimme mielellämme mielipiteitänne siitä, minkälainen sisältö palvelisi farmasian ammattilaisia parhaiten – ja missä muodossa. Kuunteletteko mieluummin pidempiä esityksiä, lyhyitä tietoskuja, paneelikeskusteluja tai olisiko joku interaktiivisempi tapa viestiä mahdollinen? Olisimme todella kiitollisia ehdotuksistanne, joita voitte lähettää sähköpostilla osoitteeseen dosis@farmasialiitto.fi otsikolla Farmasian päivien Dosis-sessio.

Lopuksi sydämelliset kiitokset suurelle joukolle tieteentekijöitä, jotka kirjoittavat ja vertaisarvioivat Dosis-artikkeleita, sekä tietysti kaikille Dosiksen lukijoille. Ilman teitä meidän ei olisi syytä toimittaa Dosista! Toivottavasti tapaamme webinaareissa ja Farmasian päivillä tai vaikka sosiaalisessa median kanavilla [#dosisfarma](#).

Dosiksen toimituskunta:

Anneli Ritala-Nurmi, Anna-Riia Holmström,
Katri Hämeen-Anttila, Anne Lecklin,
Kari Linden, Joni Palmgren, Marika
Pohjanoksa-Mäntylä ja Jenni Turunen

dosis@farmasialiitto.fi

Viitteet

1. Directory of Open Access Journals (DOAJ). [Internet] (viitattu 12.2.2024). Saatavissa: <https://doaj.org/>
2. Beall's list of potential predatory journals and publishers. [Internet] (viitattu 12.2.2024). Saatavissa: <https://bealllist.net/>
3. EC. High-quality, transparent, open, trustworthy and equitable scholarly publishing - Council conclusions. [Internet] 23. toukokuuta 2023 (viitattu 12.2.2024). Saatavissa: <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-9616-2023-INIT/en/pdf>

Parenteraalisesta mikrobilääkehoidosta *raportoidut vaaratapahtumat tehohoidossa vuosina 2007–2017*

Minna Kurttila*,**

Erikoisproviisori, väitöskirjatutkija
Helsingin yliopisto, farmasian tiedekunta
Kuopion yliopistollinen sairaala-apteekki
Minna.Kurttila@pshyvinvointialue.fi

Susanna Heikkinen*,**

Proviisori
Kuopion yliopistollinen sairaala-apteekki
Itä-Suomen yliopisto, farmasian laitos
Susanna.Heikkinen@pshyvinvointialue.fi

Susanna Saano

FaT, proviisori
Kuopion yliopistollinen sairaala-apteekki

Anne Lecklin

FaT, proviisori
Itä-Suomen yliopisto, farmasian laitos

Raisa Laaksonen

PhD, dosentti, proviisori
Helsingin yliopisto, farmasian tiedekunta

**Kirjeenvaihto*

***Yhdenvertaiset kirjoittajat*

Kurttila M, Heikkinen S, Saano S, Lecklin A, Laaksonen R. Parenteraalisesta mikrobilääkehoidosta raportoidut vaaratapahtumat tehohoidossa vuosina 2007–2017. Dosis 2024;40(1): 8–27.

Tiivistelmä

Johdanto

Tehohoidossa syntyvät lääkehoidon vaaratapahtumat ovat yleisiä, ja ne voivat kriittisesti sairaisiin potilaisiin kohdistuessaan aiheuttaa vakavia seurauksia. Merkittävän osan tehohoidon lääkevaaratapahtumista tiedetään liittyvän mikrobilääkkeisiin, mutta tavallisuudesta huolimatta mikrobilääkevaaratapahtumien erityispiirteistä on saatavilla rajallisesti tutkimustietoa. Tämän tutkimuksen tavoitteina oli kuvata suomalaisessa tehohoidossa raportoituja parenteraalisen mikrobilääkehoidon vaaratapahtumia, tunnistaa mikrobilääkehoitoprosessiin sisältyviä riskikohtia sekä kartoittaa poikkeamiin myötävaikuttavia tekijöitä ja niiden ehkäisemiseksi ehdotettuja suojauskeinoja.

Aineisto ja menetelmät

Kyseessä oli retrospektiivinen rekisteritutkimus vuosina 2007–2017 raportoituista parenteraaliseen mikrobilääkehoitoon liittyvistä vaaratapahtumista, jotka terveydenhuollon ammattilaiset olivat ilmoittaneet vapaaehtoisesti ja nimettömästi sähköiseen raportointijärjestelmään (HaiPro) Manner-Suomen aikuisten ja lasten tehohoito- ja tehovalvontayksiköistä. Määrällisen analyysin avulla selvitettiin vaaratapahtumiin liittyneitä mikrobilääkkeitä, tapahtumatyyppejä, poikkeamien syntyvaiheita ja huomaamiseen kulunutta viivettä, myötävaikuttaneita tekijöitä, potilaille aiheutuneiden seurausten vakavuutta sekä ehdotettuja suojauskeinoja. Laadullisessa analyysissä kuvattiin HaiPro-ilmoitusten narratiiveissa mainittuja tapahtumiin myötävaikuttaneita tekijöitä ja suojauskeinoja. Tutkimustulokset ilmaistiin frekvensseinä ja prosentteina.

Tulokset

Tutkimuksessa analysoitiin yhteensä 913 mikrobilääkevaaratapahtumaa, joista 84 % (n = 769) oli tapahtunut potilaille. Valtaosa ilmoituksista (n = 877, 86 %) liittyi laskimoon annettaviin bakteerilääkkeisiin. Väärä annos (n = 215, 24 %), lääkkeen antamatta jääminen (n = 153, 17 %) ja väärä lääke (n = 141, 15 %) olivat tyypillisimmät tapahtumatyypit. Vaaratapahtumista 41 %:a (n = 372) tapahtui lääkkeen keräily- ja käyttökuntoon saattamisvaiheissa, 33 % (n = 299) määräämisvaiheessa ja 27 % (n = 242) antovaiheessa. Potilaille asti edenneistä lääkitysvirheistä 18 % (n = 140) raportoitiin aiheuttavan lievää, 2 % (n = 15) kohtalaista ja 0,1 % (n = 1) vakavaa haittaa. Luokitelluista myötävaikuttaneista tekijöistä keskeisimmät käsittelivät työmenetelmiä ja toimintatapoja (n = 221, 24 %) sekä kommunikaatio- ja tiedonkulkuongelmia (n = 166, 18 %). Luokitelluista tekijöistä poiketen narratiiveissa yhdeksi tapahtumiin myötävaikuttaneeksi tekijäksi mainittiin lääkkeet (n = 164, 16 %), erityisesti toisiltaan näyttävät ja/tai kuulostavat lääkkeet (LASA) (n = 106). Tapahtuneesta tiedottaminen ja keskusteleminen (n = 598, 65 %) olivat tyypillisin vaaratapahtumia seurannut luokiteltu toimenpide. Narratiiveissa mainitut ehdotukset poikkeamien ehkäisemiseksi (n = 869) käsittelivät erityisesti työmenetelmien ja toimintatapojen (n = 369, 42 %) sekä kommunikaation ja yhteistyön kehittämistä (n = 302, 35 %).

Johtopäätökset

Teho-osastojen mikrobilääkkeisiin liittyvien vaaratapahtumailmoitusten analysointi kansallisella tasolla mahdollisti mikrobilääkehoitoprosessin riskikohtien tunnistamisen ja niistä oppimisen lääkitysturvallisuuden parantamiseksi. Samankaltaisten vaaratilanteiden ehkäisemiseksi olisi keskityttävä erityisesti lääkkeiden keräily- ja käyttökuntoon saattamisvaiheisiin sisältyvien riskien minimoimiseen sekä kommunikaation ja tiedonkulun kehittämiseen. Kommunikaatiota edistäisivät yksiselitteiset ja selkeät lääkemääräykset, ja niiden tarkistaminen esimerkiksi osatofarmaseutin toimesta. Lisäksi teknologian parempi hyödyntäminen varmistaisi lääkitystiedon katkeamattoman kulun kaikissa lääkitysprosessin vaiheissa, mukaan lukien poikkeamille alttiit potilassiirrot.

Avainsanat: lääkehoidon vaaratapahtuma, HaiPro, lääkityspoikkeama, lääkitysturvallisuus, mikrobilääkkeet, tehohoito

Johdanto

Infektiot ovat yleinen ongelma ja kuolemanriskiä merkittävästi lisäävä tekijä tehohoidossa (1). Infektioille altistavat muun muassa tehohoidossa olevilla potilailla esiintyvät monielinlhäiriöt, liitännäissairaudet, pitkät tehohoitajaksot ja invasiiviset hoitotoimenpiteet (1,2). Infektioiden yleisyyden takia myös mikrobilääkkeiden käyttö sairaaloiden tehohoidossa on tavallista; arviolta yli 70 % tehohoidossa olevista potilaista lääkitään antibiooteilla. Mikrobilääkehoidon onnistuminen edellyttää hoidon aloittamista mahdollisimman varhaisessa vaiheessa infektion toteamisesta, vaikutuskirjoltaan sopivan lääkkeen valintaa ja annoksen säätämistä niin, että lääke tuottaa toivotun antimikrobisen vaikutuksen mahdollisimman vähin haitoin (3). Annostuksen ohella mikrobilääkkeiden tehoa pyritään optimoimaan sopivan antoreitin ja antotavan valinnalla (4). Koska kriittisesti sairaiden terveydentila harvemmin sallii lääkkeiden antamisen suun kautta, hyödynnetään tehohoidossa pääasiassa parenteraalista eli suoliston ulkopuolista antoreittiä (5). Valtaosa mikrobilääkkeistä annetaan laskimoon eli intravenoosisti (i.v.)(6).

Aina mikrobilääkehoito ei toteudu suunnitellusti; käytön yleisyydestä johtuen myös lääkityspoikkeamat ovat tavallisia (7–13), ja tehohoidossa arviolta 17–24 % lääkityspoikkeamista liittyy mikrobilääkkeisiin (12,13). Lääkityspoikkeamasta puhutaan, kun potilaan lääkehoidosta poiketaan tietoisesti tai tiedostamatta (14). Poikkeama voi edelleen johtaa lääkehoidon vaaratapahtumaan, joka käsittää kaikki potilaan turvallisuutta vaarantavat, lääkehoitoon liittyvät tilanteet, jotka joko aiheuttavat (haittapahtuma) tai voisivat aiheuttaa (läheltä piti -tilanne) potilaalle haittaa, mikäli näitä ei havaita ajoissa tai estetä sattumalta. Terveydenhuollon vaaratapahtumien raportointi ja analysointi ovat laajimmin käytettyjä keinoja potilas- ja lääkitysturvallisuuden tutkimisessa ja parantamisessa (15,16). Suomalaisessa terveydenhuollossa on ollut vuodesta 2007 lähtien käytössä vapaaehtoisuuteen perustuva sähköinen vaaratapahtumien raportointijärjestelmä (HaiPro) ja nykyisin sitä käytetään yli 200 sosiaali- ja terveydenhuollon yksikköä (17). Euroopan neuvoston suosittelemaa

kansallista lääkitysturvallisuuden ohjauskeskusta, joka mahdollistaa lääkitysturvallisuustilanteen seuraamisen ja turvallisten lääkityskäytäntöjen kehittämisen kansallisella tasolla, ei Suomessa vielä ole (18).

Noin puolet tehohoidon lääkevaaratapahtumista on estettävissä (19). Tämä edellyttää ymmärrystä siitä, millaisia vaaratapahtumat ovat ja missä olosuhteissa ne syntyvät (20). Aiemmissa tutkimuksissa mikrobilääkevaaratapahtumia on käsitelty osana kaikkia tehohoidon lääkevaaratapahtumia niiden taustoihin syventymättä (7–9,12,13). Tämän tutkimuksen tavoitteina oli tunnistaa ja kuvata suomalaisessa tehohoidossa raportoitujen parenteraaliseen mikrobilääkehoitoon liittyvien vaaratapahtumien tyypit ja osallisina olleet lääkkeet, sekä selvittää, missä vaiheessa lääkehoitoprosessia vaaratapahtumat saivat alkunsa (syntyvaihe), ja missä vaiheessa hoitajien työvuoroja ne havaittiin. Lisäksi haluttiin tunnistaa ja kuvata vaaratapahtumista potilaille aiheutuneita seurauksia, tapahtumiin myötävaikuttaneita tekijöitä sekä poikkeamien toistumisen ehkäisemiseksi ehdotettuja suojauskeinoja. Tutkimukseen teoreettisena viitekehysenä käytettiin Reasonin inhimillisen erehtymisen teoriaa vuodelta 2000 (21). Tietävästi vastaavanlaista tutkimusta mikrobilääkkeistä ei ole kansallisella tasolla aikaisemmin tehty.

Aineisto ja menetelmät

Tutkimusasetelma ja aineisto

Tutkimus oli luonteeltaan retrospektiivinen rekisteritutkimus, jossa käytettiin määrällistä ja laadullista tutkimusmenetelmää. Tutkimusaineisto koostui Manner-Suomen lasten ja aikuisten tehohoito- ja tehovalvontayksiköiden vapaaehtoisesti ja anonyymisti HaiPro-järjestelmään vuosina 2007–2017 raportoitua, parenteraaliseen mikrobilääkehoitoon liittyneistä vaaratapahtumista. HaiPro-ilmoitukset sisälsivät raportoijan ja/tai ilmoituksen käsittelijän (yksikön esihenkilö) tekemät luokitukset tapahtumasta (esim. tapahtuman luonne, virhetyyppi, tapahtumaan liittynyt lääke, virheen syntyvaihe lääkehoitoprosessissa, seuraukset potilaalle, myötävaikuttaneet tekijät, tapahtuman toistumisen estämi-

seksi esitetyt suojauskeinot). Lisäksi raporttoija oli voinut antaa vapaamuotoisen kuvauksen (narratiivi) vaaratapahtumasta ja siitä, miten tapahtuman toistuminen voitaisiin estää. Käsittelijä oli tunnistanut ja luokitellut tapahtumiin myötävaikuttaneet tekijät ja suojauskeinot muun muassa raporttoijan kuvauksia hyödyntämällä, mutta HaiPro-järjestelmässä on myös mahdollista tehdä luokituksia kuvuksista huolimatta.

Vuosina 2007–2014 kertyneelle aineistolle haettiin lupa tutkimuskäyttöön jokaiselta raportointia kyseisinä vuosina tehneeltä sairaanhoitopiiriltä ja sairaanhoitopiirin kuntayhtymältä (n = 20). Vuosina 2015–2017 raportoidulle aineistolle tutkimusluvat haettiin keskitetysti Suomen potilas- ja asiakasturvallisuusyhdistys ry:ltä (SPTY ry) (n = 17) ja erikseen yhdistykseen tällä aikavälillä kuulumattomilta sairaanhoitopiireiltä (n = 3). Koska ilmoitukset eivät sisältäneet tapahtumissa osallisina olleiden henkilöiden tunnistetietoja, ei tutkimuksen toteuttamiseen vaadittu tutkimuseettisen toimikunnan ennakoarviointia.

Tutkimuslupien myöntämisen jälkeen HaiPro-järjestelmästä vastaava Awanic Oy yhteistyössä tutkijan (MK) kanssa erotti kaikkien teho-osastojen vuosina 2007–2017 raporttoimien HaiPro-ilmoitusten joukosta ne vaaratapahtumailmoitukset, jotka liittyivät lääkahoitoon ja aineisto toimitettiin tutkijalle (MK) Microsoft Excel® -tiedostona. Narratiivisia kuvauksia hyödyntäen ilmoitusten luokituksiin lisättiin (MK ja SH) manuaalisesti osallisina olevien lääkkeiden ATC-koodit ja -nimet (22), vaikuttavat aineet sekä antotavat, mitkä auttoivat erottamaan parenteraaliset mikrobilääkkeet omaksi ryhmäkseen erilliseen Excel®-tiedostoon.

Jatkokäsittelyvaiheessa aineistosta poistettiin ilmoitukset, jotka eivät olleet tutkijoiden (MK ja SH) mielestä todellisia vaaratapahtumia, eivät kuuluneet parenteraalisiin mikrobilääkkeisiin tai olivat lääkkeiden haittavaikutusilmoituksia tai identtisiä ilmoituksia. Lisäksi ilmoitukset, joista tunnistettiin useampi erillinen vaaratapahtuma, jaettiin erillisiksi ilmoituksiksi.

Aineiston analysointi

Vaaratapahtumailmoitusten luokitetuille tiedoille (tapahtuman luonne ja tapahtuma-

tyyppi) suoritettiin määrällinen kuvaileva analyysi, jossa kaksi tutkijaa (MK ja SH) tarkisti luokitukset ja uudelleen luokitteli ne, mikäli ilmoitusten vapaamuotoiset kuvaukset ja alkuperäiset luokitukset olivat ristiriidassa keskenään. Epäselviä tapauksia arvioitiin yhdessä kolmannen tutkijan (SS) kanssa yhteisymmärrykseen pääsemiseksi.

Tutkimuksessa vaaratapahtumat jaettiin 14 eri tapahtumatyyppiin, jotka mukailivat HaiPro-järjestelmän sisäistä luokittelua, joka perustuu WHO:n kehittämään kansainväliseen ICPS-luokittelujärjestelmään (23). Tutkimuksessa HaiPro:n tapahtumatyyppi *väärä annos* ja *vahvuus* jaettiin edelleen kolmeksi tyyppiä: *väärä annos*, *väärä pitoisuus* ja *väärä antonopeus*, joiden nähtiin paremmin kuvaavan infuusiona annettavien mikrobilääkkeiden poikkeamia. Uutena tapahtumatyyppinä luotiin *häiriintynyt lääkkeen anto*. Uuden luokan katsottiin erottelevan mikrobilääkkeiden parenteraaliseen antoon liittyviä vaaratapahtumia HaiPro:n sisäistä luokittelua paremmin, kuvaten esim. lääkeinfuusion aikaisia komplikaatioita ja niiden vaikutuksia mikrobilääkehoidon toteutumiseen.

Vaaratapahtuman syntyvaiheeksi määriteltiin tutkimuksessa lääkehoitoprosessin vaihe, jossa vaaratapahtuma oli saanut alkunsa. Vaiheen tunnistamiseksi hyödynnettiin tapahtumatyyppijä ja narratiivisia kuvauksia. Lisäksi narratiiveista selvitettiin vaaratapahtuman synnystä sen huomaamiseen kulunut viive, jonka ajalliseen määrittelyyn käytettiin sairaanhoitajien kolmeen työvuoroon jakautuvaa aamu-, ilta- ja yövuorotyöskentelyä.

Potilaille tapahtumista koituneiden seurausten, tapahtumien syntyyn myötävaikuttaneiden tekijöiden ja tapahtumien toistumisen estämiseksi ehdotettujen keinojen (suojauskeinot) luokittelut noudattivat HaiPro-järjestelmään sisältyviä luokitteluvaihtoehtoja. Potilaille aiheutuneiden seurausten osalta ilmoitusten käsittelijät olivat luokitelleet ne lieviksi (vähän tai ei ollenkaan hoitoa vaatinut haitta), kohtalaisiksi (hoitoa vaatinut haitta) tai vakaviksi (elämää ylläpitävää hoitoa vaatinut tai potilaan elämänlaatua heikentänyt haitta).

Aineiston narratiiviselle osuudelle (ilmoittajan vapaamuotoinen tapahtumakuvaus ja näkemys siitä, miten vaaratapahtuman tois-

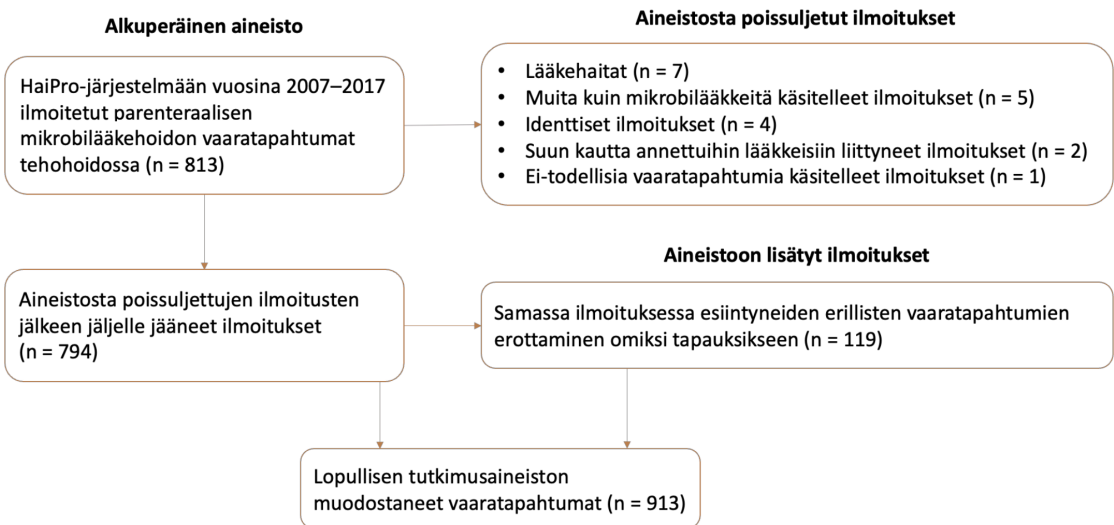
tuminen voitaisiin estää) suoritettiin abduktiivinen laadullinen sisällönanalyysi (24), jonka tavoitteena oli tunnistaa ja luokitella vaaratapahtumiin myötävaikuttaneet tekijät ja suojauskehdotukset. Tutkija (SH) kävi läpi narratiiviset kuvaukset tunnistaen ja luokitellen niissä toistuvasti esiintyneet teemat. Vaaratapahtumailmoituksiin sisältyneitä luokituksia myötävaikuttaneista tekijöistä ja suojauskeinoista käytettiin ohjaavina luokituksina, ja tarvittaessa muodostettiin uusia alaluokkia narratiivien analyysiin perustuen. Yhteisymmärryksen saavuttamiseksi luokituksista keskusteltiin tutkimusryhmän kanssa. Tämän synnyttävä tutkija (SH) suoritti lopulliset luokittelut ja konsultoi muita tutkijoita epäselvissä tapauksissa.

Tutkimusaineiston luokittelu mahdollisti aineiston määrällisen analysoinnin, jossa hyödynnettiin Microsoft Excel® -ohjelmaa. Tulokset ilmoitettiin frekvensseinä ja prosenttiosuuksina.

Tulokset

Vaaratapahtumien lukumäärä

Vuosina 2007–2017 suomalaisissa tehohoitoyksiköissä raportoitiin yhteensä 7 623 lääke- ja nestehoitoon, verensiirtoon, varjoaineeseen tai radiolääkeaineeseen liittyviä HaiPro-ilmoituksia, joista 813 käsitteli parenteraalisia mikrobilääkkeitä (Kuva 1). Jatkokäsittelyvaiheessa aineistosta suljettiin pois ilmoitukset, jotka eivät liittyneet mikrobilääkehoitoon (n = 8), haittavaikutusilmoitukset (n = 7) sekä identtiset ilmoitukset (n = 4). Osasta ilmoituksia oli mahdollista tunnistaa useampi erillinen vaaratapahtuma, jotka erotettiin omiksi tapauksikseen (n = 119). Lopullinen tutkimusaineisto koostui 913 vaaratapahtumasta, joista suurin osa (n = 877, 96 %) käsitteli laskimoon annettuja lääkkeitä ja 4 % inhalaationa, paikallisesti iholle, silmään tai vatsaonteloon annettuja lääkkeitä. Ilmoituksen tekijänä oli ollut useimmiten sairaanhoitaja (n = 840, 92 %).



Kuva 1. Tehohoidossa raportoitujen parenteraaliseen mikrobilääkehoitoon liittyvien vaaratapahtumien tutkimusaineiston muodostuminen. Alkuperäinen aineisto koostui 813 parenteraaliseen mikrobilääkehoitoon liittyneestä vaaratapahtumasta. Jatkokäsittelyn yhteydessä aineistosta poissuljettiin 19 ilmoitusta ja siihen lisättiin 119 ilmoitusta, jolloin lopullinen mikrobilääkevaaratapahtumien lukumäärä oli 913.

Muut raportoijat olivat lääkärit (n = 29, 3 %), lähi- ja perushoitajat ja muu hoitohenkilöstö (n = 6, 0,7 %) ja muu henkilöstö (n = 38, 4,4 %).

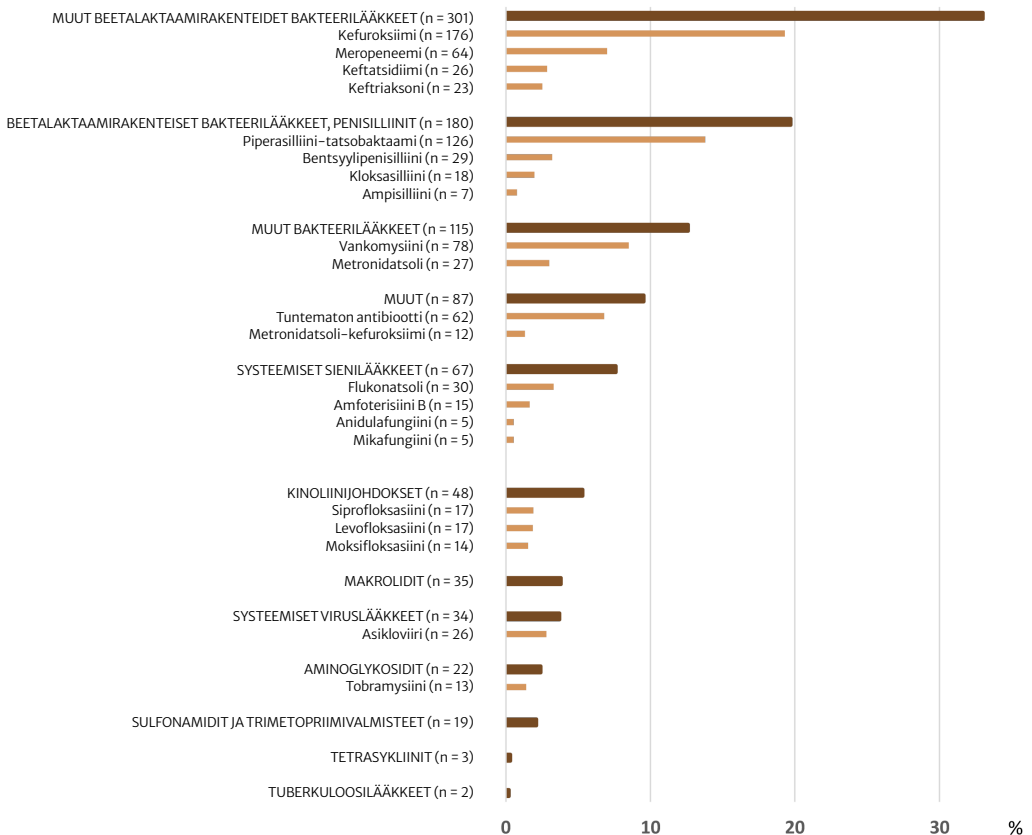
Vaaratapahtumiin liittyneet lääkkeet

Valtaosa (n = 797, 87,3 %) raportoiduista vaaratapahtumista liittyi bakteerilääkkeisiin ja loput sieni- (n = 69, 7,6 %), virus- (n = 34, 3,7 %), silmä- (n = 11, 1,2 %) ja tuberkuloosilääkkeisiin (n = 2) sekä erittelemättömiin mikrobilääkkeisiin (n = 1). Tyypillisimmät ilmoituksissa esiintyneet lääkeaineryhmät olivat *muut beetalaktaamirakenteiset bakteerilääkkeet* (n = 301, 33 %) ja *beetalaktaamirakenteiset bakteerilääkkeet, penisilliinit* (n = 180, 20 %) (Kuva 2). Yksittäisistä lääkeaineista eniten vaaratapahtumia raportoitiin kefuroksiimin (n = 176, 19

%), piperasilliini-tatsobaktaamin (n = 126, 14 %), vankomysiinin (n = 78, 9 %) ja meropenee-min (n = 64, 7 %) käyttöön liittyen. Vaaratapahtumista 69 ilmoituksessa mikrobilääkkeen nimeä ei saatu selville; ilmoituksissa mainittiin sana antibiootti.

Vaaratapahtumien luonne, tapahtumatyypit ja tapahtumien syntyvaiheet sekä huomaaminen

Suurin osa (n = 769, 84 %) ilmoitetuista vaaratapahtumista käsitteli potilaalle asti edenneitä haittatapahtumia (tapahtui potilaalle) (Taulukko 1). Yleisimmät tapahtumatyypit olivat *väärä annos* (n = 215, 24 %), *lääke antamatta* (n = 153, 17 %) ja *väärä lääke* (n = 141, 15 %). Väärä annos -tapahtumista valtaosa (n



Kuva 2. Tehohoidossa raportoiduissa parenteraaliseen mikrobilääkehoitoon liittyvissä HaiPro-ilmoituksissa (n = 913) esiintyneiden mikrobilääkeryhmiä (ATC) prosenttiosuudet sekä ryhmien tyypillisimmät lääkeaineet (≥ 0,5 %).

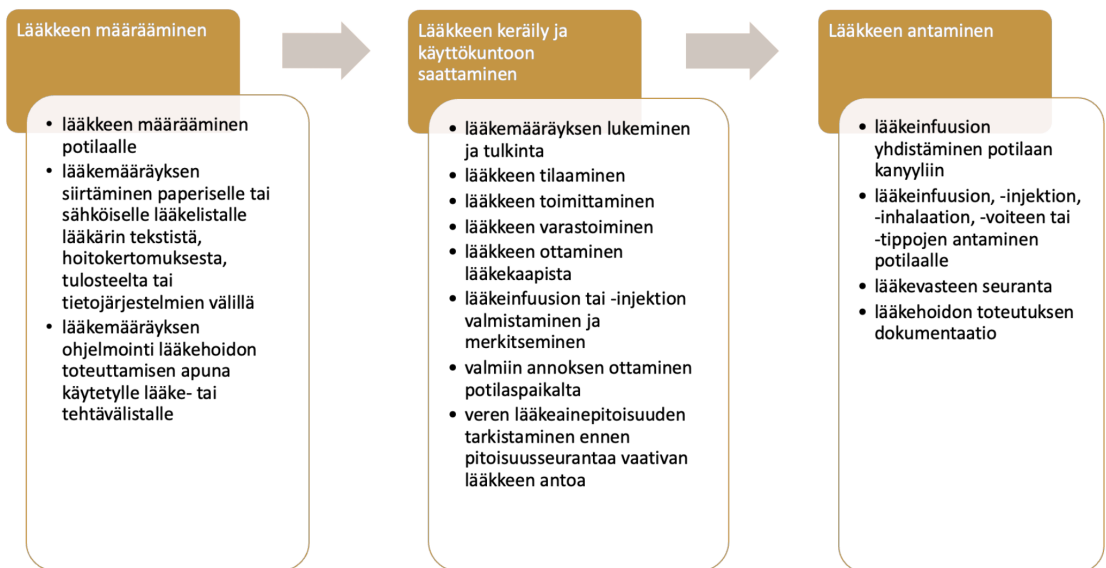
= 143/215, 67 %) liittyi liian suuren annoksen antamiseen.

Tutkimusaineiston analysoinnin aikana havaittiin, ettei vaaratapahtumien tarkkoja syntyvaiheita voitu ilmoitusten sisältämiin luokituksiin tai narratiiveihin perustuen luotettavasti määrittellä ja vaaratapahtumien syntyvaiheiksi muotoutuivat kolme lääkehoitoprosessin päävaihetta: lääkkeen määrääminen, lääkkeen antoa valmistelevat tehtävät (lääkkeen keräily ja käyttökuntoon saattaminen) ja lääkkeen antaminen potilaalle. Kuvassa 3 kuvataan tarkemmin edellä mainittuihin vaiheisiin sisällytetyt HaiPro-ilmoituksissa esiintyneet työtehtävät.

Raportoiduista vaaratapahtumista 41 % (n = 372) tapahtui lääkkeen keräily- ja käyttökuntoon saattamisvaiheessa, 33 % (n = 299) määräämisvaiheessa ja 27 % (n = 242) antovaiheessa (**Taulukko 1**). Tyypillisimmät keräily- ja käyttökuntoon saattamisvaiheen tapahtumatyypit olivat väärä lääke (n = 107/372, 28,8 %) ja väärä annos (n = 96/372, 25,8 %), kun taas määräämisvaiheessa korostuivat väärä annos

(n = 110/299, 36,8 %) ja lääkkeen antamatta jättäminen (n = 80/299, 26,8 %). Antovaiheen tyypillisin tapahtumatyyppi oli häiriintynyt lääkkeen anto (n = 67/242, 27,7 %). Suurin osa tapahtumista havaittiin joko saman työvuoron (n = 416, 46 %) tai viimeistään seuraavan työvuoron (n = 286, 31 %) aikana. Ilmoitusten joukossa oli 39 tapahtumaa (4 %), joiden huomaamiseen oli kulunut useita vuorokausia, pisimmillään yli kuusi vuorokautta (**Taulukko 1**). Yhdeksässä prosentissa ilmoituksista (n = 84) tapahtumien havaitsemisajankohtaa ei ollut mahdollista määrittää.

Kaikista (n = 769) potilaalle asti edenneistä vaaratapahtumista luokittelijan näkemyksen mukaan puolesta (51 %, n = 390) ei aiheutunut haittaa potilaalle, 18 % (n = 140) aiheutti lievää, 2 % (n = 15) kohtalaista ja 0,1 % (n = 1) vakavaa haittaa. Potilaalle asti edenneistä tapahtumista 23 %:ssa (n = 174) haitan aste ei ollut ilmoituksen käsittelijän tiedossa, ja 6 %:ssa (n = 49) näistä haitan vakavuutta ei ollut luokiteltu. Narratiivien perusteella tyypillisimpiä seurauksia potilaalle asti edenneistä vaara-



Kuva 3. Tehohoidossa raportoitujen parenteraalisten mikrobilääkevaaratapahtumien (n=913) sijoittuminen kolmeen lääkehoitoprosessin päävaiheeseen sekä kuvaukset kuhunkin vaiheeseen luetuista työtehtävistä.

Taulukko 1. Tutkijoiden uudelleen luokittelemat tehohoidossa raportoitujen parenteraalisten mikrobilääkevaaratapahtumien (n=913) virhetyypit, luonne ja jakautuminen sen mukaan, missä vaiheessa lääkehoitoprosessia ne saivat alkunsa, ja missä vaiheessa hoitajien työvuoroja ne havaittiin.

Vaaratapahtumatyyppi	Tapahtuman luonne			Lääkehoitoprosessin vaihe, jossa virhe tapahtui			Vaaratapahtuman havaitseminen työvuoron mukaan					
	Tapahtui potilaalle, n	Läheltä piti, n	Yhteensä, n (%)	Lääkkeen määrääminen, n	Lääkkeen keräily ja käyttökuntoon saattaminen, n	Lääkkeen antaminen, n	1.työvuoro, n	2. työvuoro, n	3. työvuoro, n	4. työvuoro, n	> 1 vrk, n	Eitiedossa, n
Väärä annos	157	58	215 (24)	110	96	9	109	50	1	15	15	25
Lääke antamatta	140	13	153 (17)	80	31	42	15	68	22	18	12	18
Väärä lääke	113	28	141 (15)	34	107	0	65	44	9	2	5	16
Häiriintynyt lääkkeen anto	71	1	72 (8)	0	5	67	44	25	1	1	0	1
Väärä antoaika	62	2	64 (7)	20	41	3	40	19	1	3	0	1
Virheellinen dokumentaatio	64	0	64 (7)	0	21	43	16	42	0	2	1	3
Kontraindikaatio	39	1	40 (4)	15	5	20	22	9	0	4	3	2
Väärä pitoisuus	24	15	39 (4)	19	20	0	19	6	1	3	0	10
Väärä antotapa	25	7	32 (4)	15	10	7	27	1	1	1	1	1
Väärä potilas	24	5	29 (3)	2	6	21	27	2	0	0	0	0
Väärä antoreitti	21	1	22 (2)	3	4	15	16	4	1	0	0	1
Väärä antonopeus	14	1	15 (2)	1	1	13	6	8	0	0	0	1
Väärin säilytetty tai käsitelty lääke	7	8	15 (2)	0	13	2	3	5	1	1	2	3
Väärä laimennin	8	4	12 (1)	0	12	0	7	3	0	0	0	2
Yhteensä, n (%)	769 (84)	144 (16)	913 (100)	299 (33)	372 (41)	242 (26)	416 (46)	286 (31)	38 (4)	50 (6)	39 (4)	84 (9)

tapahtumista olivat viivästykset lääkehoidon aloituksessa tai keskeytykset jo alkanessa lääkehoidossa (n = 344, 45 %) sekä ylimääräinen lääkealtistus (n = 257, 33 %). Vakavuudeltaan harmittomiksi tai lieviksi arvioiduissa tapauksissa (n = 530) 42 %:ssa (n = 221) potilaan hoito viivästyi tai keskeytyi ja 36 %:ssa (n = 191) potilas sai tarpeettoman suuren annoksen lääkettä.

Vaaratapahtumiin myötävaikuttaneet tekijät

Keskeisimmiksi vaaratapahtumiin myötävaikuttaneiksi tekijöiksi HaiPro-ilmoitusten käsittelijät olivat luokitelleet työyhteisössä omaksutut työmenetelmät ja toimintatavat (n = 221, 24 %), kommunikointiin ja tiedonkulkuun liittyneet ongelmat (n = 166, 18 %) sekä työympäristöön, työvälineisiin ja henkilöstöresursseihin liittyneet tekijät (n = 102, 11 %). (Taulukko 2) 44 % (n = 405) ilmoituksista myötävaikuttaneita tekijöitä ei ollut luokiteltu.

Narratiiveissa kuvatut myötävaikuttavat tekijät (n = 1048) luokiteltiin mukailten käsit-

telijöiden luokittelemia myötävaikuttavia tekijöitä (Taulukko 2). Näistä kolmannes (n = 331, 33 %) käsitteli *kommunikaation ja tiedonkulkuun liittyneitä ongelmia*, erityisesti virheellisiä tai puutteellisia lääkemääräystietoja (n = 102) ja tiedonkulun katkeamia potilassiirtojen yhteydessä (n = 70), erityisesti potilaan siirtäessä leikkausyksiköstä teho-osastolle (n = 43/70). Lähes kolmannes (n = 282, 27 %) tekijöistä liittyi puolestaan *työympäristöön, työvälineisiin ja henkilöstöresursseihin*, erityisesti henkilöstövajeeseen, aikapaineisiin ja keskeytyksiin (n = 216). Luokitelluista myötävaikuttaneista tekijöistä poiketen narratiiveissa yhdeksi tapahtumiin myötävaikuttaneeksi tekijäksi nousivat *lääkkeet* (n = 164, 16 %), erityisesti toisiltaan näyttävät ja/tai kuulostavat (look-a-like and sound-a-like (LASA)) lääkkeet (n = 106) ja harvemmin käytettyjen lääkeannosten ja lääkkeiden antotapojen sekoittuminen (n = 58, 6,4 %). Edellä mainituista tapauksista ainoastaan neljän kohdalla käsitelijät olivat ilmoitusta luokitellessaan valin-

Taulukko 2. Tehohoidossa raportoiduissa parenteraalisten mikrobilääkkeiden HaiPro-ilmoituksissa (n=913) A) luokitellut (n = 591) ja B) narratiiveissa kuvatut (n = 1048) vaaratapahtumiin myötävaikuttaneet tekijät. Laadullisessa tutkimuksessa huomioitiin myös ne narratiiveista tunnistetut tekijät, joita ilmoitusten alkuperäinen käsittelyvaiheen luokittelu ei ollut ottanut huomioon.

A) Luokitellut myötävaikuttavat tekijät (n, %-osuus kaikista ilmoituksista (n=913))	B) Narratiiveissa kuvatut myötävaikuttavat tekijät (n, %, n, %-osuus kuvatuista tekijöistä (n=1048))
Yhteensä, n = 591*	Yhteensä, n = 1048*
Työmenetelmät ja toimintatavat (n = 221, 24 %)	Työmenetelmät ja toimintatavat (n = 153, 15 %) <ul style="list-style-type: none"> - Riittämätön seuranta lääkeinfuusion annon aikana tai jälkeen (n = 85) - Sovituista toimintaohjeista poikkeaminen (esim. lääkkeen kaksoistarkistus tekemättä, virallinen lääkelisäysetiketti täyttämättä) (n = 48) - Epäselvät, epäyhtenäiset tai muuten puutteelliset toimintaohjeet (n = 20)
Kommunikaatio ja tiedonkulkua (n = 166, 18 %) <ul style="list-style-type: none"> - Kirjallinen kommunikaatio (n = 103) - Suullinen kommunikaatio (n = 51) - Ei tiedossa (n = 12) 	Kommunikaatio ja tiedonkulkua (n = 331, 32 %) <ul style="list-style-type: none"> - Virheellisesti laaditut tai kokonaan puuttuvat lääkemääräykset (n = 102) - Tiedonkulun katkokset potilassiirtojen yhteydessä (n = 70), erityisesti potilaan siirtymässä leikkausosalta tehohoitoon (n = 43/70) - Tiedon manuaalisen siirtämisen yhteydessä tapahtuneet kopiointivirheet (n = 50) - Ajantasaistamattomat lääkitystiedot (n = 37) - Antoaikojen virheellinen ohjelmointi (n = 19) - Epäselvät lääkemääräykset (n = 17) - Annosyökkövirheet (n = 16) - Tekemättä jääneet tai virheellisesti tehdyt lääkkeen antokirjaukset (n = 11) - Tietojärjestelmän toimintakatkokset (n = 9)
Työympäristö, työvälineet, henkilöstöressurit, työkuormitus, aikapaine, työvuorosunnittelu (n = 102, 11 %)	Työympäristö, työvälineet, henkilöstöressurit, työkuormitus, aikapaine, työvuorosunnittelu (n = 282, 27 %) <ul style="list-style-type: none"> - Kiire, aikapaine, keskeytykset, päällekkäiset työtehtävät, henkilöstövaje (n = 216) - Yövuoro, väsymys (n = 41) - Fyysinen ympäristö (hämärä valaistus, melu, hälinä) (n = 14) - Laiteviat (n = 11)
Koulutus, perehdytys ja osaaminen (n = 67, 7 %)	Koulutus, perehdytys ja osaaminen (n = 93, 9 %) <ul style="list-style-type: none"> - Osaamisen, perehdytyksen tai tuen puute (n = 93)
Lääkkeet (n = 23, 3 %)	Lääkkeet (n = 164, 16 %) <p>Toisiltaan näyttävät ja/tai kuulostavat (LASA) lääkkeet (n = 106)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keftriaksoni vs. kefuroksiimi (n = 21) tai keftatsidiimi (n = 16) - Metronidazole B. Braun® vs. Natriumklorid 9 mg/ml B. Braun® (n = 6) - Oftan Dexa-Chlora® vs. Oftan Chlora® (n = 3) vs. Oftan Akvakol® (n = 2) vs. Oftan (n = 1) - Metronidatsoli vs. flukonatsoli (n = 4) - Moksifloksasiini vs. levofloksasiini (n = 3) tai siprofloksasiini (n = 1) - Meropeneemi vs. metronidatsoli (n = 2) tai imipeneemi (n = 1) - Kloksasilliini vs. piperasilliini-tatsobaktaami (n = 1) tai siprofloksasiini (n = 1) - Tazocin® vs. Tavanic® (n = 1) tai Tomycin® (n = 1) - Rocephalin® vs. Rocephalin cum lidocain® (n = 2) - Amfoterisiini B (liposomaalinen) vs. amfoterisiini B (konventionaalinen) (n = 2) - Saman lääkkeen eri vahvuudet (n = 16) - Valmiit infuusionestepusseihin tai -pulloihin ja ruiskuihin tehdyt lääkeannokset (n = 12) - Muut yksittäisten eri lääkkeiden/infuusionesteiden samannäköiset pakkaukset (n = 10) <p>Harvemmin käytettyjen annosten ja antotapojen sekoittuminen (n = 58)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kefuroksiimi: 1,5 g vs. 750 mg, 1,5 g vs. 3 g tai 1,5 g vs. 4,5 g (n = 23) - Kefuroksiimi: 1,5 g x 3 vs. 1,5 g x 1 (n = 1) tai 1,5 g x 3 vs. 4 g x 4 (n = 1) - Kefuroksiimi: 750 mg x 3 vs. 750 mg x 1 (n = 2) - Piperasilliini-tatsobaktaami: 4/0,5 g vs. 2/0,25 g (n = 13) - Vankomysiini: i.v. vs. nenämahaletkuun (n = 5) - Meropeneemi: 1 g vs. 500 mg (n = 4) - Flukonatsoli: 200 mg vs. 100 mg tai 400 mg (n = 3) - Erytromysiini: 1 g vs. 250 mg (n = 2) - Metronidatsoli: i.v. vs. p.o. tai nenämahaletkuun (n = 2) - Meropeneemi: 30 minuutin infuusio vs. 3 tunnin infuusio (n = 2)
Potilas ja läheiset (n = 12, 2 %)	Potilas (n = 25, 2 %) <ul style="list-style-type: none"> - Rajalliset tai monimutkaiset iv-reitit (n = 10) - Potilaan motorinen levottomuus (n = 9) - Vaikeudet suonyhteyden avaamisessa ja ylläpitämisessä (n = 6)

*Yhtä vaaratapahtumaa kohti voitiin raportoida useita myötävaikuttavia tekijöitä. HaiPro-järjestelmä sallii myötävaikuttavien tekijöiden luokittelun narratiiveista riippumattomasti, minkä takia luokiteltujen ja sanallisesti kuvattujen myötävaikuttajien määrät voivat erota toisistaan.

neet tapahtumaan myötävaikuttaneeksi tekijäksi vaihtoehdon *lääkkeet*.

Vaaratapahtumia ehkäisevät toimenpiteet

Käsittelijöiden yleisimmin luokittelema vaaratapahtumaa ehkäisevä toimenpide oli *tapahtuneesta tiedottaminen ja keskusteleminen* (n = 598, 65 %), kun taas viidesosassa (n = 205, 22 %) ilmoituksista vaaratapahtuman *ei ollut katsottu edellyttäneen suojaustoimenpiteitä* (**Taulukko 3**). Varsinaisten *kehittämistoimenpiteiden suunnittelu* (esim. tietotekniset järjestelmät, laitteet, toimintatavat, henkilökunnan kouluttaminen ja tiedonvälitys) oli valittu ehkäiseväksi toimenpiteeksi 6 %:ssa (n = 59) ilmoituksista.

Narratiivisista kuvauksista tunnistettiin yhteensä 869 ehdotusta suojauskeinoiksi tai toimenpiteiksi tapahtumien uudelleen syntymisen ehkäisemiseksi (**Taulukko 3**). Näistä 42 % (n = 369) käsitteli *työmenetelmiä ja työtapoja*, erityisesti tarkistuskäytäntöjen, kuten lääkkeiden kaksoistarkistuksen, vuorovaihtotarkistuksen sekä tarkistuslistojen, käyttöä ja käyttöönottoa. Reilu kolmannes (n = 302, 35 %) käsitteli *kommunikaation ja yhteistyön kehittämistä*, erityisesti kommunikaation, tiedonkulun ja moniammatillisen yhteistyön edistämistä (n = 132). Konkreettisina suojauskeinoina narratiiveista nousi esiin muun muassa teknologian hyödyntäminen, kuten sähköisen lääkkeen määräämisen ja päätöksenteon tuen käyttäminen. Lisäksi noin 10 % ehdotuksista käsitteli *työympäristön ja resurssien kehittämistä*, ja toiset noin 10 % *perehtymistä ja koulutustarpeita*.

Pohdinta

Mikrobilääkevaaratapahtumien on useissa kansainvälisissä tutkimuksissa todettu olevan riski tehohoidon lääkitysturvallisuudelle (7–13), niin myös tässä suomalaisen aineistoon perustuneessa tutkimuksessa. Tehohoidossa olevalle potilaalle yksikin lääkehoidon poikkeama voi olla kohtalokas (25). Vuosien 2007–2017 välisenä aikana kansalliseen HaiPro-järjestelmään raportoitui vuosittain noin 70 potilaalle asti edennyttä parenteraalisen mikrobilääkehoidon vaaratapahtumaa.

Tämä on todennäköisesti vain pieni osa todellisuudessa syntyvistä poikkeamista, sillä aliraportoinnin tiedostetaan olevan yhteinen haaste kaikessa vapaaehtoisesti ilmoitettujen vaaratapahtumien analysointiin perustuvassa tutkimuksessa (26).

Suurin osa tutkimuksessa analysoiduista vaaratapahtumista liittyi laskimoon annettuihin bakteerilääkkeisiin, määrällisesti eniten kefuroksiimin, piperasilliini-tatsobaktaamin ja vankomysiinin käyttöön. Kyseisiä lääkkeitä koskevien vaaratapahtumien yleisyys tehohoidossa on havaittu myös aiemmissa kansainvälisissä tutkimuksissa (7,9,10,12). Koska bakteerilääkkeiden käyttöaste sairaalaympäristössä on suuri, ei ole yllättävää, että valtaosa ilmoituksista käsitteli tätä lääkeryhmää (27). Tapahtumatyyppien osalta yleisimmin raportoitiin väriin annoksiin, antamatta jääneisiin lääkkeisiin tai väriin lääkkeisiin liittyneitä poikkeamia, joista kahden ensimmäisenä mainitun poikkeamatyyppin on havaittu kuuluvan tavallisimmin ilmoitettuihin mikrobilääkevaaratapahtumiin myös iso-britannialaisissa sairaaloissa (10).

Kansainvälisistä selvityksistä poiketen (9–11) lääkkeen keräily- ja käyttökuntoon saattamisvaiheet olivat tässä tutkimuksessa analysoitujen vaaratapahtumien syntyvaiheista yleisin. Tätä voi osaltaan selittää se, ettei lääkkeen keräilyvaihetta ole useassa aiemmassa tutkimuksessa erotettu omaksi lääkevaaratapahtuman syntyvaiheekseen, mistä johtuen se saattaa olla aiempaa käsitystä alttiimpi poikkeamien synnylle. Tutkimuksen kolmanneksi yleisin tapahtumatyyppi, väärä lääke, oli tyyppilinen lääkkeen keräily- ja käyttökuntoon saattamisvaiheeseen keskittynyt vaaratapahtumatyyppi, jolle saattoi osaltaan altistaa samalta kuulostavien ja näyttävien lääkkeiden (LASA-lääkkeiden) sekoittuminen. Aiemmissa tutkimuksissa toisiaan muistuttavien lääkeinfuusiokonsentraattien ja kuiva-ainepullojen sekä yhtäläisiin infuusionestepusseihin, -pulloihin tai -ruiskuihin valmistettujen lääkeannosten on todettu olevan keskeinen i.v.-lääkkeitä käsitteleviä vaaratapahtumia selittävä tekijä (28). Tässä tutkimuksessa vaaratapahtumista kolmannes oli tapahtunut määräämisvaiheessa; myös muissa vastaavissa tutkimuksissa

Taulukko 3. Tehohoidossa raportoiduissa parenteraalisten mikrobilääkkeiden HaiPro-ilmoituksissa (n=913) A) luokitellut toimenpiteet (n = 872) sekä B) narratiiveissa kuvatut vaaratapahtumien ehkäisemiseksi ehdotetut suojauskeinot ja toimenpiteet (n = 869).

A) Luokitellut toimenpiteet, joilla tapahtuman toistuminen estetään (n, %) (n, %-osuus kaikista ilmoituksista (n=913))	B) Narratiiveissa ehdotetut suojauskeinot ja toimenpiteet (n, %) (n, %-osuus ehdotetuista suojauksista (n=869))
<p>Yhteensä, n = 872*</p>	<p>Yhteensä, n = 869*</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Vaaratapahtumista tiedottaminen ja keskusteleminen (n = 598, 65 %) - Tietoteknisiin järjestelmiin, laitteisiin, toimintatapoihin, henkilökunnan kouluttamiseen ja tiedonvälitykseen kohdistuvien kehittämistoimenpiteiden suunnittelu (n = 59, 6 %) - Vaaratapahtuman käsittely ylemmällä tasolla (n = 10, 1 %) - Ei toimenpiteitä (n = 205, 22 %) 	<p>Työmenetelmien ja toimintatapojen kehittäminen (n = 369, 42 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lääkkeen kaksioistarkistus (n = 269) - Näköisnimisten lääkkeiden selvempi erottelu sekä niiden käyttöön liittyvän riskin parempi tunnistaminen (n = 39) - Hoitajien suorittamat vuoronvaihtotarkastukset (n = 31) - Tarkistuslistojen käyttö (n = 30) <p>Kommunikaation ja yhteistyön kehittäminen (n = 302, 35 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kommunikaation, tiedonkulun ja moniammatillisen yhteistyön kehittäminen (n = 132) - Sähköiseen lääkkeen määräämiseen siirtyminen, päätöksentekoa helpottavien tietojärjestelmäsovellusten hyödyntäminen ja olemassa olevien tietojärjestelmäpuutteiden korjaaminen (n = 89) - Mahdollisimman yksiselitteiset lääkemääräykset, jotka lääkkeen määrääjä itse kirjaa tietojärjestelmään (n = 81) <p>Työympäristön ja resurssien kehittäminen (n = 101, 12 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keskittyminen käsillä olevaan työtehtävään, kiireen välttäminen, riittävien henkilöstöresurssien ja työrauhan turvaaminen (n = 101) <p>Koulutuksen, perehdytyksen ja osaamisen parantaminen (n = 97, 11 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oman osaamisen rajojen tiedostaminen, riittävä perehdytys, tuki ja täydennyskoulutus (n = 97)

*Yhtä vaaratapahtumaa kohti voitiin raportoida useita toimenpiteitä tai suojauskeinoja. HaiPro-järjestelmä sallii suojauskeinojen luokittelamisen narratiiveista riippumattomasti, minkä takia luokiteltujen ja sanallisesti kuvattujen suojausten määrät ja laatu voivat erota toisistaan.

määräysvaiheen poikkeamien osuus on ollut 25–42 % (10,11).

Tutkimuksessa tarkastellut mikrobilääkevaaratapahtumat oli havaittu suhteellisen varhain, enimmäkseen joko saman tai seuraavan sairaanhoitajien työvuoron aikana. Silti suurin osa raportoiduista tapahtumista oli edennyt potilaalle asti, mikä korostaa tarvetta edistyneempien suojausmekanismien kehittämiselle ja olemassa olevien varmistusmenetelmien käytön tehostamiselle. Puolessa potilaalle asti edenneistä haittatapahtumista tälle ei ollut katsottu aiheutuneen haittaa, viidenneksessä haitan taso oli luokiteltu lieväksi ja muutamassa prosentissa kohtalaiseksi tai vakavaksi, mikä vastasi Isossa-Britanni-

assa tehtyjä havaintoja (lieviä haittoja 19,9 %, kohtalaisia 1,6 % ja vakavia 0 %) (10). Tässä suomalaisen tehohoidon mikrobilääkevaaratapahtumiin keskittyneessä tutkimuksessa seurauksina useissa vakavuudeltaan harmittomiksi tai lieviksi arvioiduissa tapauksissa olivat potilaan hoidon viivästyminen tai keskeytyminen. Koska monien kuuriluontoisesti annettavien mikrobilääkkeiden teho riippuu keskeisesti niiden riittävästä pitoisuudesta elimistössä, voivat annosten unohtuminen ja poikkeavat antovälit olla uhka infektioiden hoidon tai antibioottiprofylaksian onnistumiselle (4). Tällaisten vaaratapahtumien vaikutusta potilaan vointiin voi olla vaikeaa arvioida, sillä lääkeväste ei ilmene yhtä nopeasti

ja suoraviivaisesti kuin joillakin muilla lääkeillä (29).

Vaaratapahtumiin myötävaikuttaneet tekijät ja suojauskeinot niiden estämiseksi

Aiemmat tutkimukset mikrobilääkevaaratapahtumista ovat keskittyneet pääasiassa tapahtumien virhetyyppien, vakavuuden ja tapahtumiin liittyneiden lääkkeiden selvittämiseen (10,11). Tässä tutkimuksessa oli mahdollista tarkastella aiempaa yksityiskohtaisemmin myös mikrobilääkevaaratapahtumiin myötävaikuttaneita tekijöitä; HaiPro-ilmoitusten luokittelujen ja narratiivisten kuvausten perusteella näistä keskeisimmät liittyivät järjestelmälähtöisiin tekijöihin, kuten kommunikaatioon ja tiedonkulkuun, työympäristöön ja henkilöstöresursseihin sekä työmenetelmiin ja toimintatapoihin. Eurooppalaisen sairaalarfarmaasistien järjestön (European Association of Hospital Pharmacists, EAHP) asiantuntijaryhmä on selvittänyt teho-osastojen lääkitysvirheiden yleisyyttä, niiden syitä tai myötävaikuttavia tekijöitä sekä strategioita lääkitysvirheiden estämiseksi (30). Selvityksessä lääkitysvirheiden taustalta on tunnistettu tässäkin tutkimuksessa havaittuja järjestelmälähtöisiä riskitekijöitä. Selvityksiensä pohjalta asiantuntijaryhmä on laatinut suositukset lääkitysturvallisuuden parantamiseksi tehohoidossa ja korostanut muun muassa selkeää monialaista kommunikaatiota tukevien toimintatapojen noudattamista läpi koko lääkehoitoprosessin sekä lääkitysturvallisuuden pysyviin parannuksiin tähtäävää henkilöstöön, työympäristöön ja tarkoituksenmukaiseen teknologiaan resursoimista. Lisäksi asiantuntijaryhmä on suositellut teho-osastoille osastofarmasiapalvelua, johon kuuluisivat muun muassa kaikkien potilaiden lääkityksen arviointi ja varmistus, minkä on osoitettu parantavan lääkitysturvallisuutta teho-osastolla (30).

Tässä tutkimuksessa HaiPro-ilmoitusten luokituksen perusteella tavallisimpia mikrobilääkevaaratapahtumista seuranneita toimenpiteitä olivat niistä tiedottaminen ja yhdessä keskusteleminen. Kyseiset menettelyt voidaan nähdä keskeisenä osana virheistä oppimista, mutta niiden on yksinään havaittu johtavan harvoin mittaviin parannuksiin potilasturval-

lisuudessa (16). Näin ollen pelkkä tietoisuuden lisääminen lääkehoitoprosessin riskikohdista ei ole tehokkain ratkaisu vaaratapahtumien ehkäisyyn, vaan tähän vaaditaan lisäksi konkreettisia toimia, joilla tunnistetut riskit saadaan minimoitua (31). Mitä useampaan vaiheeseen lääkehoitoprosessia suojauskeinoja sijoitetaan, sitä todennäköisemmin syntyneet vaaratapahtumat saadaan estettyä ennen kuin ne ehtivät tapahtua potilaalle lisäten riskiä aiheuttaa potilaalle haittaa (21,31).

Yhdysvaltalaisen lääkitysturvallisuusinstituutin (Institute for Safe Medication Practices, ISMP) lääkitysriskien vähentämisstrategioiden hierarkian mukaan vahvimmat ja samalla suuritöisimmän toteutettavat suojauskeinot keskittyvät järjestelmään poistaen virheiden mahdollisuuden kokonaan sekä hyödyntäen teknologiaa, jossa on rajoituksia tai pakotettuja toimintoja (32). Keskivahvoilla, kuten toiminnan standardointi ja tarkistuslistojen käyttö, strategioilla pyritään puolestaan pienentämään virheen riskiä, ja vähemmän tehokkailla, kuten kouluttaminen, ohjeistaminen ja sääntöjen laatiminen, strategioilla tuetaan inhimillistä toimintakykyä. Tämän tutkimuksen narratiiveissa kuvatuista suojauskeinoista noin kymmenesosa käsitteli vahvimpia suojausstrategioita, kuten sähköistä lääkemääräysjärjestelmää ja sen toimivuutta sekä siihen liitettävää päätöksenteon tukea kommunikaation ja tiedonkulun parantamiseksi. Myös teknologisten ratkaisujen (esim. sähköinen lääkemääräysjärjestelmä, päätöksenteon tuki, älylääkekaapit, älyinfuusiopumput) yhteensovittaminen mahdollistaa lääkityspoikkeamien minimoimiseen tähtäävän katkeamattoman lääkitystiedon kulun kaikissa lääkehoitoprosessin vaiheissa (30). Erityisen tärkeää katkeamattoman tiedonkulun varmistaminen olisi potilaan siirtymävaiheessa hoitavasta yksiköstä toiseen, jonka on todettu olevan altis lääkityspoikkeamien synnylle niin kansainvälisissä (33, 34) kuin tässä kansallisessa tehohoidon mikrobilääkevaaratapahtumiin keskittyneessä tutkimuksessa.

Kolmannes vaaratapahtumailmoitusten narratiiveissa ehdotetuista suojauskeinoista käsitteli tarkastustoimenpiteitä, erityisesti lääkkeen kaksoistarkistamista. Manuaalisia kaksoistarkistuksia käytetään yleisimmin

lääkkeiden valmistelua ja antoa turvaavana suojauksena, mutta aiempien selvitysten perusteella ne jäävät usein puutteellisiksi mahdollistaen virheen etenemisen lääkehoitoprosessin seuraaviin vaiheisiin ja aina potilaalle saakka (35). Kaksoistarkistusmenettelyn luotettavuutta voidaan lisätä käyttämällä ihmisen tarkkaavaisuudesta riippumatonta automaatioteknologiaa, kuten lääkepakkausten ja potilasrannekkeiden viivakoodien luenta lääkkeen annon yhteydessä (36). Sähköinen lääkkeen tunnistaminen vähentää myös LASA-lääkkeiden sekoittumisen mahdollisuutta (37), kuten myös LASA-lääkeparilistaukset (38), lääkkeiden varastoiminen erillään toisistaan sekä sekä erilaisten typografisten strategioiden hyödyntäminen, esim. isojen TIKKUKirjainten lisääminen samalta näyttävien lääkenimien toisistaan eroaviin osiin (37–39).

Tutkimusmenetelmän vahvuudet ja heikkoudet

Tämä retrospektiivinen rekisteritutkimus on tiedettävästi ensimmäinen kansallisella tasolla tehohoidossa raportoitujen mikrobilääkevaaratapahtumien analysointiin keskittynyt tutkimus, jossa hyödynnettiin 11 vuoden aikana kertynyttä HaiPro-aineistoa. Koko Manner-Suomen alueelta koottu aineisto mahdollisti tehohoidon mikrobilääkehoitoprosessin riskikohtien kuvaamisen laajemmin, kuin tilanteessa, jossa tarkastelun kohteena olisivat olleet yksittäisen tehohoitoyksikön raportimat vaaratapahtumailmoitukset. Kattavan aineiston ohella tutkimuksen vahvuuksina olivat vaaratapahtumailmoitusten luokiteltujen tietojen ja narratiivisten kuvausten yksityiskohtainen analyysi, joka tuotti sekä määrällistä että laadullista tietoa tehohoidon mikrobilääkevaaratapahtumien erityispiirteistä. Laadullisessa tutkimuksessa tutkijoiden tausta ja asenteet voivat vaikuttaa aineiston analysointiin (24), minkä vuoksi objektiivisuus pyrittiin varmistamaan käymällä läpi osa luokituksista kahden tutkijan toimesta, sopimalla analyysissä käytetyistä luokittelusta yhdessä koko tutkimusryhmän kanssa ja keskustelemalla mahdollisista epäselvyyksistä toisen tutkijan kanssa.

Vaaratapahtumien aliraportointi ja raportoitujen ilmoitusten luokittelun vaihteleva

laatu ovat tunnistettuja vapaaehtoisin vaaratapahtumien raportointijärjestelmiin liitetyviä haasteita (40). Myös tässä tutkimuksessa vaaratapahtumien luokittelussa esiintyi vaihtelua, jota pyrittiin yhdenmukaistamaan HaiPro-ilmoitusten narratiivisten kuvausten tarjoamia lisätietoja hyödyntämällä. Rajoituksesta huolimatta vaaratapahtumien raportointi ja analysointi ovat soveltuva ja laajasti käytetty keino potilasturvallisuutta uhkaavien tekijöiden tunnistamiseen, niistä oppimiseen ja turvallisuutta edistävien ennaltaehkäisystrategioiden laatimiseen. Euroopan neuvoston (18) suosittelman kansallisen lääkitysturvallisuuden ohjauskeskuksen perustaminen Suomeen mahdollistaisi lääkitysturvallisuustilanteen nykyistä kokonaisvaltaisemman seurannan ja tutkimisen sekä edistäisi turvallisten lääkityshoidon käytäntöjen kehittämistä ja leviämistä kansallisella tasolla.

Tehohoidossa olevat potilaat ovat kriittisesti sairaita, ja heidän hoitonsa vaatii tyyppillisesti useita samanaikaisia lääkityksiä (5). Tämän vuoksi mikrobilääkityspoikkeamia tarkasteltaessa olisi hyvä huomioida potilaan lääkityshoidon kokonaisuus sekä mahdollinen neste- ja ravitsemushoito. Tämänkaltaisen lähestymistapa voisi täydentää tässä tutkimuksessa tehtyjä havaintoja, sillä tutkimuksen laadullinen asetelma ja vapaaehtoiseen raportointiin liittyvät rajoitukset saattoivat hankaloittaa tapahtumista potilaille koituneiden seurausten objektiivista arviointia. Tulevaisuuden tutkimuksessa olisi tärkeää yhdistää vaaratapahtuma-analyysiin myös mikrobilääkkeiden kulutuksesta kertovia tilastoja todellisten riskilääkkeiden tunnistamiseksi. Tämä lieventäisi tilastoharhaa, jonka tiettyjen mikrobilääkkeiden suuri kulutusaste sairaalaympäristössä voi muodostaa. Lisäksi olisi hyödyllistä selvittää, havaittaisiinko muilla aineistonkeruumenetelmillä tässä tutkimuksessa tunnistamatta jääneitä tehohoidon mikrobilääkevaaratapahtumia tai niille altistavia tekijöitä.

Johtopäätökset

Tehohoidossa olevan potilaan turvallisuutta heikentävät mikrobilääkehoitoprosessissa syntyvät poikkeamat. Teho-osastojen mikrobilääkkeisiin liittyvien vaaratapahtumailmoi-

tusten analysointi kansallisella tasolla mahdollisesti mikrobilääkehoitoprosessin riskikohtien tunnistamisen ja niistä oppimisen lääkitysturvallisuuden parantamiseksi. Samankaltaisten vaaratilanteiden ehkäisemiseksi olisi keskityttävä erityisesti lääkkeiden keräily- ja käyttökuntoon saattamisvaiheisiin sisältyvien riskien minimoimiseen sekä kommunikoinnin ja tiedonkulun kehittämiseen. Kommunikaatiota edistäisivät yksiselitteiset ja selkeät lääkemääräykset, ja niiden tarkistaminen esimerkiksi osastofarmaseutin toimesta. Lisäksi teknologian parempi hyödyntäminen varmistaisi lääkitystiedon katkeamattoman kulun kaikissa lääkehoitoprosessin vaiheissa, mukaan lukien poikkeamille alttiit potilassiirrot.

Summary

Reported incidents related to parenteral antimicrobial therapy in intensive care in 2007–2017

Minna Kurttila*,**

specialist in hospital pharmacy, doctoral researcher, MSc (Pharm.)
University of Helsinki, Faculty of Pharmacy
Kuopio University Hospital Pharmacy
minna.kurttila@pshyvinvointialue.fi

Susanna Heikkinen**

MSc (Pharm.)
Kuopio University Hospital Pharmacy
University of Eastern Finland, School of Pharmacy

Susanna Saano

PhD (Pharm.)
Kuopio University Hospital Pharmacy

Anne Lecklin

PhD (Pharm.)
University of Eastern Finland, School of Pharmacy

Raisa Laaksonen

PhD (Pharm.) adjunct professor
University of Helsinki, Faculty of Pharmacy

*Correspondence

**Equal contribution

Introduction

Medication-related incidents in intensive care unit (ICU) are common and may have serious consequences for critically ill patients. A significant proportion of drug-related adverse events in the ICU are known to be associated with antimicrobial agents, but despite their frequency, research data on the specific characteristics of incidents related to antimicrobials are limited. The aims of this study were to describe the incidents of parenteral antimicrobial therapy reported in Finnish intensive care units, to identify the points of risk in the antimicrobial therapy process, and to describe the contributing factors and proposed safeguards to prevent adverse events.

Materials and methods

This was a retrospective registry study of voluntarily and anonymously reported incidents related to parenteral antimicrobial therapy identified by healthcare professionals in adult and paediatric intensive care and high dependency units in mainland Finland and reported to the electronic reporting system (HaiPro) between 2007 and 2017. A quantitative analysis identified the antimicrobial agents involved in the incidents, the types of errors, the phase of the medication process at which the incidents occurred and were detected, the contributing factors, the severity of the consequences to patients, and the proposed safeguards. A qualitative analysis described the contributing factors and safeguards mentioned in the narratives of the HaiPro reports. Results were expressed as frequencies and percentages.

Results

A total of 913 antimicrobial events were analysed, of which 84% (n=769) had reached the patient. Most reports (n=877, 86%) were related to intravenous antibacterial drugs. Wrong dose (n=215, 24%), omission of drug (n=153, 17%) and wrong drug (n=141, 15%) were the most common types of incidents. 41% (n = 372) of the incidents occurred during the dispensing/preparing phase, followed by the prescribing phase (n = 299, 33%) and administering phase (n = 242, 27%) of the medication process. Of the medication errors (that reached the patient), 18% (n = 140) were reported to have resulted in mild patient harm, 2% (n = 15) in moderate harm and 0.1% (n = 1) in severe harm. Of the categorised contributing factors, the most typical were working methods and practices (n = 221, 24%) and communication and information flow problems (n = 166, 18%). In contrast to the categorised factors, medicines (n = 164, 16%), especially look-a-like and sound-a-like (LASA) medicines (n = 106), were mentioned in the narratives as a contributing factor. Informing and discussing what had happened (n = 598, 65%) was the most typical classified action following incidents, while suggestions for preventing incidents (n = 869) mentioned in the narratives were mainly related to improving working methods and practices (n = 369, 42%) and

promoting communication and cooperation (n = 302, 35%).

Conclusion

Analysis of antimicrobial-related incident reports from ICUs at national level enabled identification and learning of risk points in the medication process to improve medication safety. To prevent similar incidents, the initial focus should be on minimising risks during the dispensing/preparation phase and improving communication and information flow. Communication would be improved by clear and unambiguous prescriptions and their review, for example by the ward pharmacist. In addition, better use of technology would ensure an uninterrupted flow of medication information at all phases of the medication management process, including patient transfers.

Keywords: medication related incident, HaiPro, medication error, medication safety, antimicrobial agents, intensive care

Sidonnaisuudet

Ei sidonnaisuuksia.

Viitteet

1. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, ym. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*. 2020;323(15):1478–87.
2. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, ym. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323–9.
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, ym. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304–77.
4. Póvoa P, Moniz P, Pereira JG, Coelho L. Optimizing Antimicrobial Drug Dosing in Critically Ill Patients. *Microorganisms*. 2021;9(7):1401.
5. Hussain E, Kao E. Medication safety and transfusion errors in the ICU and beyond. *Crit Care Clin*. 2005;21(1):91–110, ix.
6. Alvim MM, Silva LA da, Leite ICG, Silvério MS. Adverse events caused by potential drug-drug interactions in an intensive care unit of a teaching hospital. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(4):353–9.
7. Thomas AN, Panchagnula U. Medication-related patient safety incidents in critical care: a review of reports to the UK National Patient Safety Agency. *Anaesthesia*. 2008;63(7):726–33.
8. Valentin A, Capuzzo M, Guidet B, Moreno R, Metnitz B, Bauer P, ym. Errors in administration of parenteral drugs in intensive care units: multinational prospective study. *BMJ*. 2009;338:b814.
9. Kane-Gill SL, Kowiatek JG, Weber RJ. A comparison of voluntarily reported medication errors in intensive care and general care units. *Qual Saf Health Care*. 2010;19(1):55–9.
10. Hamad A, Cavell G, Wade P, Hinton J, Whittlesea C. Risk of medication safety incidents with antibiotic use measured by defined daily doses. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(5):772–9.
11. Covvey JR, Al-Balushi A, Boyter AC, Gourlay Y. Antimicrobial-related medication safety incidents: a regional retrospective study in West of Scotland hospitals. *J Hosp Infect*. 2015;91(3):264–70.
12. Muroi M, Shen JJ, Angosta A. Association of medication errors with drug classifications, clinical units, and consequence of errors: Are they related? *Appl Nurs Res ANR*. 2017;33:180–5.

13. Chapuis C, Chanoine S, Colombet L, Calvino-Gunther S, Tournegros C, Terzi N, ym. Interprofessional safety reporting and review of adverse events and medication errors in critical care. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:549–56.
14. Stakes ja Lääkehoidon kehittämiskeskus Rohto. Potilas- ja lääkehoidon turvallisuussanasto. Stakesin työpapereita 28/2006. [Internet] 2006 (viitattu 22.1.2024). Saatavissa: www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/75835/T28-2006-VERKKO.pdf?sequence=1
15. Holmström AR, Airaksinen M, Weiss M, Wuliji T, Chan XH, Laaksonen R. National and local medication error reporting systems: a survey of practices in 16 countries. *J Patient Saf.* 2012;8(4):165–76.
16. World Health Organization (WHO). Patient Safety Incident Reporting and Learning Systems: technical report and guidance. [Internet] 2020 (viitattu 22. tammikuuta 2024). Saatavissa: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/334323/9789240010338-eng.pdf?sequence=1>
17. Awanic Oy. HaiPro. [Internet] (viitattu 21. tammikuuta 2024). Saatavissa: <https://awanic.fi/haipro/#tutkijoille>
18. Council of Europe: Expert group on Medication Safety Practises. Creation of a better medication safety culture in Europe: building up safe medication practices. [Internet] 2007 (viitattu 22. tammikuuta 2024). Saatavissa: www.edqm.eu/medias/fichiers/Report_2006.pdf
19. Hodkinson A, Tyler N, Ashcroft DM, Keers RN, Khan K, Phipps D, ym. Preventable medication harm across health care settings: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2020;18(1):313.
20. Pasternack A. Hoitovirheet ja hoidon aiheuttamat haitat. *Duodecim Laaketieteellinen Aikakauskirja.* 2006;122(20):2459–70.
21. Reason J. Human error: models and management. *BMJ.* 2000;320(7237):768–70.
22. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOCC). Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification. [Internet] (viitattu 22.1.2024). Saatavissa: www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification
23. World Health Organization (WHO) & WHO Patient Safety. Conceptual framework for the international classification for patient safety version 1.1: final technical report. [Internet] 2009 (viitattu 22.1.2024). Saatavissa: apps.who.int/iris/handle/10665/70882

24. Tuomi J, Sarajärvi A. Laadullinen tutkimus ja sisällönanalyysi. Helsinki: Kustannusosakeyhtiö Tammi; 2017.
25. Montesi G, Lechi A. Prevention of medication errors: detection and audit. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(6):651–5.
26. Latif A, Rawat N, Pustavoitau A, Pronovost PJ, Pham JC. National study on the distribution, causes, and consequences of voluntarily reported medication errors between the ICU and non-ICU settings. *Crit Care Med.* 2013;41(2):389–98.
27. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Tulostettava raportti, Lääkekulutus vuosina 2018–2021. [Internet] 2021 (viitattu 21.1.2024). Saatavissa: https://fimea.fi/laakehaut_ja_luettelot/kulutustiedot
28. Kurttila M, Saano S, Laaksonen R. Reminding staff of diligence during the medication process is not enough to ensure safety: Learning from wrong fluid product selection incidents in the care of critically ill patients. *Explor Res Clin Soc Pharm.* 2022;8:100181.
29. Veiga RP, Paiva JA. Pharmacokinetics-pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Crit Care Lond Engl.* 2018;22(1):233.
30. European Association of Hospital Pharmacists (EAHP): SIG. Final Report: Special Interest Group for The Investigation of Medication Errors in Intensive Care Units. [Internet] 2023 (viitattu 27.1.2024) Saatavissa: https://www.eahp.eu/sites/default/files/report_sig_for_the_investigation_of_medication_errors_in_intensive_care_units.pdf
31. Helovuola A, Kinnunen M, Kuosmanen A, Peltomaa K. Potilasturvallisuus ja riskien hallinta: opas sosiaali- ja terveydenhuollon asiantuntijoille ja johdolle. Helsinki: Edita Publishing; 2015.
32. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Implement strategies to prevent persistent medication errors and hazards. [Internet] 2023 (viitattu 22.1.2024). Saatavissa: www.ismp.org/resources/implement-strategies-prevent-persistent-medication-errors-and-hazards
33. Colvin MO, Eisen LA, Gong MN. Improving the Patient Handoff Process in the Intensive Care Unit: Keys to Reducing Errors and Improving Outcomes. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37(1):96–106.
34. Bourne R, Phipps D, Jennings J, Boxall E, Wilson F, March H, ym. Medication safety for intensive care patients transferring to a hospital ward: a hierarchical task analysis. *Human Factors in Healthcare.* 2022;(2:100030).

35. Kuitunen S, Niittynen I, Airaksinen M, Holmström AR. Systemic Causes of In-Hospital Intravenous Medication Errors: A Systematic Review. *J Patient Saf.* 2021;17(8):e1660–8.

36. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Independent double checks: worth the effort if used judiciously and properly. [Internet] 2019 (viitattu 22.1.2024). Saatavissa: <https://www.ismp.org/resources/independent-double-checks-worth-effort-if-used-judiciously-and-properly>

37. World Health Organization (WHO). Medication safety for look-a-like, sound-a-like medicines. [Internet] 2023 (viitattu 27.1.2024). Saatavissa: www.who.int/publications/i/item/9789240058897

38. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). ISMP List of Confused Drug Names. [Internet]. 2023. Saatavissa: www.ismp.org/recommendations/confused-drug-names-list

39. US Food and Drug Administration (FDA) and Institute for Safe Medication Practices (ISMP). FDA and ISMP Lists of Look-Alike Drug Names with Recommended Tall Man Letters. [Internet] 2023 (viitattu 22.1.2024). Saatavissa: www.ismp.org/recommendations/tall-man-letters-list

40. Holmström AR, Järvinen R, Laaksonen R, Keistinen T, Doupi P, Airaksinen M. Inter-rater reliability of medication error classification in a voluntary patient safety incident reporting system HaiPro in Finland. *Res Soc Adm Pharm RSAP.* 2019;15(7):864–72.

Oraalinen antikoagulaatiohoito eteisvärinäpotilailla: *tromboemboliset komplikaatiot, vuototapahtumat ja kuolleisuus*

Maarit J. Korhonen*

Dosentti, PhD, FaL
Turun yliopisto, biolääketieteen laitos
maarit.korhonen@utu.fi

Emma Aarnio

FaT, TtM, yliopistotutkija
Itä-Suomen yliopisto, farmasian laitos

Risto Huupponen

LKT, professori (emeritus)
Turun yliopisto, biolääketieteen laitos

***Kirjeenvaihto**

Korhonen M, Aarnio E, Huupponen R. Oraalinen antikoagulaatiohoito eteisvärinäpotilailla:
tromboemboliset komplikaatiot, vuototapahtumat ja kuolleisuus. *Dosis* 2024;40(1): 28–45.

Tiivistelmä

Johdanto

Tämän rekisteripohjaisen kohorttitutkimuksen tavoitteena oli kuvata tromboembolisten komplikaatioiden, vuototapahtumien ja kuoleman riskiä eteisvärinäpotilailla, joille lääkäri aloitti oraalisen antikoagulaatiohoidon, sekä vertailla näiden tapahtumien ilmaantuvuutta suorille antikoagulanteille ja varfariinille lääkemääräyksen saaneiden potilasryhmien välillä.

Aineisto ja menetelmät

Kannan Reseptikeskuksen sähköisen reseptin tietojen avulla tunnistettiin henkilöt, joille määrättiin varfariinia tai suoria antikoagulantteja (dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani) vuonna 2016. Sähköisiin resepteihin, hoitoilmoitus- ja lääkekorvausoikeusrekistereihin kirjattujen tietojen avulla tunnistettiin eteisvärinää sairastava kohortti, jossa seurattiin iskeemisen aivohalvauksen/tromboembolian, vuototapahtumien ja kuoleman ilmaantumista ensimmäisen oraalisen antikoagulantin määräyspäivästä 31.12.2017 saakka. Suorien antikoagulanttien (vs. varfariini) määräämisen yhteyttä tapahtumien ilmaantuvuuteen estimoitiin Coxin mallilla. Sekoittavina tekijöinä malleihin sisällytettiin potilaan demografiaa, sairastavuutta ja lääkkeiden käyttöä kuvaavia muuttujia.

Tulokset

Tutkimusaineistoon kuului 22 129 eteisvärinäpotilasta, joille ei edeltävän vuoden aikana ollut määrätty eikä toimitettu oraalisia antikoagulantteja. Heistä 40,8 % sai reseptin varfariinille, 14,7 % dabigatraanille, 27,0 % rivaroksabaanille ja 17,5 % apiksabaanille. Seuranta-aikana potilaista 515 sai iskeemisen aivohalvauksen/tromboembolian, 239 kallonsisäisen vuodon ja 681 ylipäätään vakavan vuototapahtuman; 2044 potilasta menehtyi. Näiden tapahtumien ikä- ja sukupuolivakioidut ilmaantuvuudet olivat pienempiä suorille antikoagulanteille reseptin saaneilla kuin varfariinireseptin saaneilla lukuun ottamatta kallonsisäistä vuotoa, jonka ilmaantuvuus oli pienentynyt vain rivaroksabaanireseptin saaneilla. Vakioitaessa kaikkien mitattujen sekoittavien tekijöiden suhteen rivaroksabaani- ja apiksabaanireseptin saaneilla potilailla havaittiin noin 25 % pienempi iskeemisen aivohalvauksen/tromboembolian vaara (vaarasuhteet 0,76 [95 %:n luottamusväli 0,61–0,96] ja 0,75 [0,58–0,97]) kuin varfariinireseptin saaneilla. Rivaroksabaanireseptin saaneilla havaittiin pienentynyt kallonsisäisen vuodon (0,61 [0,43–0,87]) ja minkä tahansa vakavan vuodon vaara (0,71 [0,58–0,86]). Lisäksi suorille antikoagulanteille lääkemääräyksen saaneilla oli pienempi kuolleisuus kuin varfariinireseptin saaneilla (dabigatraani: 0,50 [0,42–0,60], rivaroksabaani: 0,64 [0,56–0,72], apiksabaani: 0,80 [0,71–0,90]).

Johtopäätökset

Tämän tutkimuksen perusteella suorat antikoagulantit ryhmänä vaikuttavat keskimäärin tehokkaammilta ja turvallisemmilta kuin varfariini eteisvärinäpotilaan tromboembolisten tapahtumien estossa. Siten tutkimuksen tulokset vahvistavat satunnaistettujen vertailukokeiden tuloksia. Tulokset voivat osin heijastella suorien antikoagulanttien valikoitumista pienemmän riskin potilaille, minkä aiheuttamaa sekoittuneisuutta ei pystytty poistamaan analyyseissä. Lisäksi potilaan todellista lääkkeen käyttöä ei kyetty selvittämään.

Avainsanat: varfariini, dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani, eteisvärinä, tromboembolia, verenvuoto, kuolleisuus

Johdanto

Eteisvärinä on aivoinfarktin ja tromboembolian itsenäinen riskitekijä, joka viisinkertaisesti näiden tapahtumien riskin (1). Riskiä voidaan kuitenkin vähentää huomattavasti oraalisella antikoagulaatiohoidolla (2). Viimeisen noin 10 vuoden aikana eteisvärinää sairastavien potilaiden oraalinen antikoagulaatiohoito on muuttunut suorien antikoagulanttien tultua markkinoille varfariinin rinnalle (3). Suoriin antikoagulantteihin kuuluvat suora trombiinestäjä dabigatraani ja faktori Xa:n estäjät rivaroksabaani, apiksabaani ja edoksabaani. Satunnaistettujen vertailukokeiden tuottaman näytön perusteella suorat antikoagulantit voidaan arvioida varfariinia tehokkaammiksi ja turvallisemmiksi eteisvärinään liittyvien iskeemisten aivohalvauksien estossa (4–8).

Satunnaistettujen vertailukokeiden tulokset eivät välttämättä kuvaa uusien lääkkeiden vaikutuksia tosielämässä (9), minkä vuoksi lukuisissa havaintotutkimuksissa on pyritty selvittämään suorien antikoagulanttien hyötyjä ja haittoja verrattuna varfariiniin eteisvärinäpotilailla (10–14). Tanskalaisessa kohorttitutkimuksessa, jossa ensi kertaa vertailtiin useaa suoraa antikoagulanttia varfariiniin, havaittiin rivaroksabaanin aloittajilla pienempi iskeemisten aivohalvausten ja systeemisten embolioiden riski, mutta samansuuruinen vuoto- tapaturmariski kuin varfariinin aloittajilla (10). Apiksabaani ja dabigatraani eivät eronneet varfariinista tukosriskin suhteen, mutta niihin liittyi pienempi vuotoriski. Apiksabaaniin ja dabigatraaniin liittyi myös pienempi kokonaiskuolleisuus, kun taas rivaroksabaani ei tässä suhteessa eronnut varfariinista. Bungen ja kumppaneiden katsaukseen (15) sisältyneistä 26:sta apiksabaania, rivaroksabaania ja dabigatraania vertailevista tutkimuksista puolessa havaittiin apiksabaanilla suotuisin hyöty-haittaprofiili. Myös tuoreessa monikan-sallisessa kohorttitutkimuksessa apiksabaanin käyttöön liittyi pienempi maha-suolikanavan verenvuodon riski kuin muiden suorien antikoagulanttien käyttöön, mutta iskeemisen aivohalvauksen, systeemisen embolian tai kallon-sisäisen vuodon riskissä ei eroja havaittu (16). Alaryhmäanalyyseissä havaittiin, että yhteydet olivat samanlaisia myös 80 vuotta täyttäneillä

ja tätä vanhemmilla sekä kroonista munuais-tautia sairastavilla.

Kahdessa aiemmassa tutkimuksessa on kuvailtu perusterveydenhuollon hoitoilmoi-tusrekisterin (AvoHilmo) avulla tunnistettujen varfariinia ja suoria antikoagulantteja käyttävien eteisvärinäpotilaiden ominaisuuksia ja resurssien käyttöä Suomessa (17,18). Tuoreessa, suureen suomalaiseen FinACAF-rekisteriaineistoon pohjautuvassa kohorttitutkimuksessaan Teppo ja kumppanit (19) tutkivat oraalisen antikoagulaatiohoidon yhteyttä laitoshoitoon joutumisen riskiin uusilla eteisvärinäpotilailla. Lääkkeiden käyttötieto perustui Kelan korvaamiin lääkeostoihin. Oraaliseen antikoagulaatiohoitoon havaittiin liittyvän noin 20 %:n alenema laitoshoitoon joutumisen riskissä. Riski oli noin 30 % pienempi suorien antikoagulanttien kuin varfariinin aloittajilla. Suorien antikoagulanttien ja varfariinin kliinistä vaikuttavuutta tai turvallisuutta ei kuitenkaan edellä mainituissa suomalaisissa tutkimuksissa analysoitu. Tässä tutkimuksessa kuvataan sairaalahoitoon johtaneiden tromboemبولisten ja vuototapahtumien ilmaantuvuutta sekä kokonaiskuolleisuutta eteisvärinäpotilailla, joille määrättiin suoria antikoagulantteja tai varfariinia ensimmäistä kertaa vuonna 2016 sekä vertaillaan eri lääkeaineisiin liittyvää tapaturmariskiä.

Aineisto ja menetelmät

Tiedonlähteet

Tutkimuksen aineisto muodostettiin yhdistämällä Kannan Reseptikeskuksesta, Kelasta sekä Terveyden ja hyvinvoinnin laitokselta (THL) saatuja tietoja henkilötunnuksen avulla. Aineistoon kuuluvat kaikki henkilöt, joille oli määrätty sähköisesti varfariinia, dabigatraania, rivaroksabaania tai apiksabaania vuonna 2016 (20). Tiedot oraalisten antikoagulanttien sähköisistä resepteistä sekä niiden ja kaikkien muiden lääkkeiden sähköisistä toimituksista vuosilta 2014–2016 saatiin Reseptikeskuksesta. Suomalaisissa lääke-epidemiologisissa tutkimuksissa lääkealtistusta on perinteisesti mitattu Kelan korvattujen lääkeostojen rekisterin avulla. Sähköisen reseptin rekisterien avulla tässä tutkimuksessa kyettiin tunnistamaan myös ne henkilöt, jotka olivat saaneet

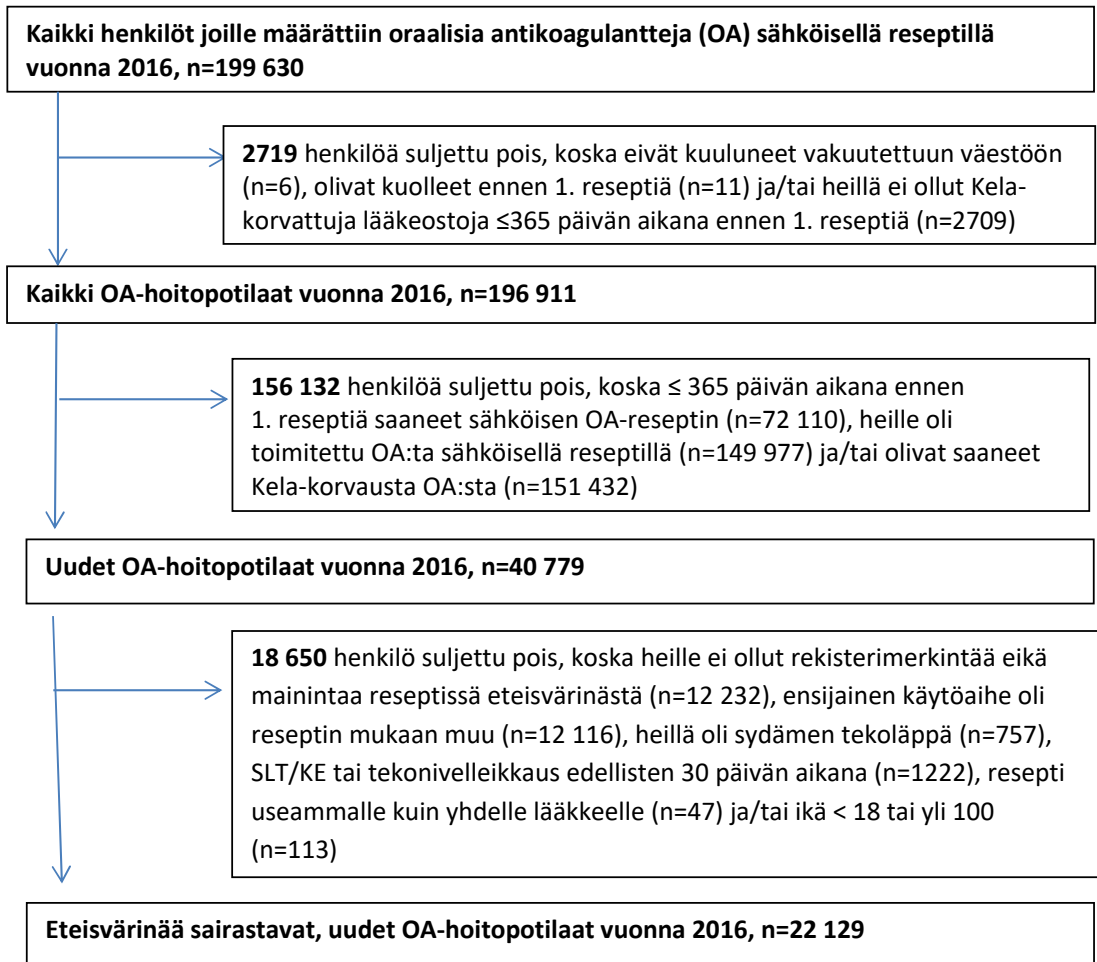
sähköisen reseptin suorille antikoagulanteille mutta eivät saaneet niistä lääkekorvausta.

Kelan rekistereistä saatiin tiedot yleisen sairausvakuutuksen piiriin kuuluvan (vakuutetun) väestön syntymäajasta, kuolinpäivästä, sukupuolesta, korvatuista lääkeostoista ja voimassa olevista lääkekorvusoikeuksista vuosilta 2014–2017. Samoilta vuosilta saatiin tiedot sairaalahoitajaksista sekä erikoissairaanhoidon vastaanottokäynneistä THL:n Terveydenhuollon hoitoilmoitusrekisteristä (Hilmo). Lisäksi THL:n Perusterveydenhuollon hoitoilmoitusrekisteristä (AvoHilmo) tunnistettiin käynnit, jotka liittyivät eteisvärinän hoitoon.

Rekisterinpitäjiltä (Kela, THL) saatiin asianmukaiset luvat tutkimuksen suorittamiseen. Tutkijat saivat käyttöönsä vain pseudonymisoidun aineiston, joten tutkimuseettisen toimikunnan lupaa ei vaadittu.

Tutkimusasetelma ja potilaat

Tämän kohorttitutkimuksen kohdejoukkona olivat eteisvärinää sairastavat aikuiset avoimuksen potilaat, joille lääkäri aloitti oraalisen antikoagulaatiohoidon vuonna 2016. Aiemmin tunnistetuista (20), oraalisille antikoagulanteille sähköisen reseptin kyseisenä vuonna saaneista henkilöistä suljettiin pois ne, (a) joiden



Kuva 1. Oraalinen antikoagulaatiohoito eteisvärinäpotilailla - tutkimuksen aineiston muodostuminen. SLT/KE = syvä laskimotukos / keuhkoembolia.

kuolinpäivä oli ennen vuoden 2016 ensimmäisen reseptin kirjoituspäivää (tästä eteenpäin indeksipäivä), (b) jotka eivät kuuluneet Kelan vakuutettuun väestöön, (c) joilla ei ollut lainkaan Kela-korvattuja lääkkeitä indeksipäivää edeltävien 365 päivän aikana, (d) joille oli määrätty tai toimitettu oraalisia antikoagulantteja 365 päivän aikana ennen indeksipäivää (puhdistumisjakso), (e) joille oraalinen antikoagulantti oli todennäköisesti määrätty ensisijaisesti muuhun käyttöaiheeseen kuin eteisvärinä, (f) joille oli määrätty edoksabaania (pienen potilasmäärän vuoksi) tai (g) useampaa kuin yhtä oraalista antikoagulanttia samanaikaisesti, ja/tai jotka olivat (h) alle 18- tai yli 100-vuotiaita (Kuva 1). Koska käyttöaihe kyettiin tunnistamaan vain osasta resepteistä (20), määrittelyssä hyödynnettiin lisäksi hoitoilmoitusrekistereiden hoitajakso- ja käyntitietoja indeksipäivältä ja sitä edeltävien 365 päivän ajalta sekä lääkekorvausoikeustietoja (Liite 1). Lopuksi aineistosta suljettiin pois henkilöt, joilla oli reseptin tietojen tai Hilmo-kirjausten perusteella sydämen tekoläppä sekä henkilöt, joilla oli keuhkoemboliaan, syvään laskimotukokseen tai polven tai lonkan tekonivelkirurgiaan liittyvä Hilmo-kirjaus indeksipäivänä tai sitä edeltävien 30 päivän aikana.

Pääaltiste

Pääaltiste oli määrätty lääkeaine eli dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani tai varfariini, joka toimii aktiivisena vertailulääkkeenä (21). Potilaan altistusryhmä säilyi samana indeksipäivästä seurannan loppuun samalla tavoin kuin satunnaistettujen vertailukokkeiden hoitoaikkeen mukaisessa analyysissä (22). Altistusryhmistä käytetään jatkossa nimityksiä dabigatraani-, rivaroksabaani-, apiksabaani- ja varfariinikohortti.

Päätetapahtumat ja seuranta

Päätetapahtumina huomioitiin iskeeminen aivohalvaus/tromboembolia, yhdistelmävuototapahtuma sisältäen kallonsisäiset vuodot, maha-suolikanavan vuodot ja muut sairaalahoitoon tai erikoissairaanhoidon päivystyskäyntiin johtaneet vuodot, kallonsisäinen vuoto erikseen, sekä kuolema. Päätetapahtumaan iskeeminen aivohalvaus/tromboembolia kuuluivat aivoinfarkti, tarkemmin määritte-

lemätön vaikea aivoverenkierron häiriö, valtimoiden veritulpat ja tukokset sekä ohimenevät aivoverenkierron häiriöt (TIA), jotka johtivat sairaalahoitoon. Vain hoitajakso- ja päädiagnoosinaan iskeeminen aivohalvaus/tromboembolia otettiin huomioon, jotta välttyttäisiin luokittelemasta potilaan aiempia aivoverenkierron häiriöitä uusiksi tapahtumiksi. Kallonsisäisiin vuotoihin kuuluivat lukinkalvon alainen verenvuoto, aivoverenvuoto, muu ei-traumaattinen aivoverenvuoto sekä traumaattiset epiduraali-, kovakalvon ja lukinkalvon alaiset vuodot. Vuototapahtumien määrittelyssä otettiin huomioon erikoissairaanhoidon päivystyskäynnit sairaalahoitajaksojen lisäksi. Päätetapahtumien määrittelyssä käytetyt kansainvälisen tautiluokituksen (ICD-10) mukaiset koodit on kuvattu Liitteessä 1. Tukos- ja vuototapahtumien ilmaantuvuutta seurattiin indeksipäivästä ensimmäiseen seuraavista: tapahtuma, kuolema tai 31.12.2017.

Taustamuuttajat

Tutkimusaineiston kuvailussa ja mahdollisina sekoittavina tekijöinä analyseissä mukana olivat ikä (indeksipäivänä), sukupuoli, CHA₂DS₂-VAsc-pisteet, vuotoriskipisteet, Charlson-indeksi sekä yksittäisistä liittännäissairauksista aiempi aivoinfarkti/TIA/tromboembolia, sydäninfarkti, krooninen sepelvaltimotauti, perifeerinen valtimotauti, sydämen vajaatoiminta, verenpainetauti, diabetes, krooninen munuaissairaus, maksasairaus, aiempi verenvuoto, alkoholin väärinkäyttö, syöpäsairaudet, dementia sekä verihituleiden aggregaation estäjien (anatomis-kemiallis-terapeuttinen eli ATC-ryhmä B01AC) käyttö ja monilääkitystä kuvaavana muuttujana käytössä olleiden eri ATC-koodien lukumäärä (0–5, 6–9, ≥ 10). Eteisvärinäpotilaan yksilöllistä aivohalvausriskiä kuvaavat CHA₂DS₂VAsc-pisteet laskettiin seuraavasti: sydämen vajaatoiminta 1 piste, verenpainetauti 1 piste, ikä ≥ 75 vuotta 2 pistettä, diabetes 1 piste, aivoinfarkti/TIA/tromboembolia 2 pistettä, valtimosairaus (aiempi sydäninfarkti, sepelvaltimotauti, aortan kaaren plakki tai perifeerinen valtimotauti) 1 piste, ikä 65–74 vuotta 1 piste sekä naissukupuoli 1 piste (mikäli potilas sai ainakin yhden toisen riskipisteen) (23). Potilaan vuotoriskiä arvoitiin iän, sukupuolen ja syöpähistorian avulla laskettu-

jen pisteiden avulla (24), koska käytettävissä ei ollut laboratoriomittautustietoja (esim. munuaisfunktio). Vuotoriskipisteiden arvo voi vaihdella 0:sta 5,1:een ja mitä suuremmat pisteet ovat, sitä suuremmaksi vuotoriski arvioidaan. Taustamuuttujien valinta perustui kliiniseen asiantuntemukseen ja käytettävissä olevien rekisteriaineistojen tietosisältöön. Mukaan pyrittiin saamaan kiinnostuksen kohteena olevien päätapahtumien keskeiset, tunnetut riskitekijät (2), jotka voisivat toimia mahdollisina sekoittavina tekijöinä. Muuttujien määrittelyssä käytetyt ICD-10-koodit, lääkekorvausoikeudet ja ATC-koodit on esitetty Liitteessä 1. Kaikki sairastavuutta ja lääkkeiden käyttöä kuvaavat muuttujat mitattiin 365 päivän ajalta ennen indeksipäivää, kyseinen päivä mukaan lukien.

Analyysi

Luokittelumuuttujien jakaumia kuvailtiin frekvensseinä ja prosenttiosuuksina. Jatkuvien muuttujien jakaumia tarkasteltiin keskiarvon ja keskihajonnan (SD) tai mediaanin ja kvartiilivälin avulla. Varfariinikohortin ja suorien antikoagulanttien kohorttien välisiä eroja taustamuuttujien jakaumissa tarkasteltiin absoluuttisen standardoidun eron (ASD) avulla (25). ASD:n arvo $> 0,20$ tulkittiin kliinisesti merkitykselliseksi eroksi. Päätapahtumien ilmaantuvuus laskettiin tapahtumien lukumääränä 100 henkilövuotta kohti. Päätapahtumien ilmaantuvuutta suorien antikoagulanttien kohorteissa vertailtiin ilmaantuvuuteen varfariinikohortissa Coxin regressioanalyysin avulla. Monimuuttujaisella Coxin mallilla tuotettiin sekä iän ja sukupuolen suhteen että kaikkien mitattujen sekoittavien tekijöiden suhteen vakioitettua vaarasuhteita ja niiden 95 %:n luottamusvälit (LV). Analyysissä käytettiin tavanomaisessa regressiomallinnuksessa propensiteettipistemäärään (PS) perustuvien menetelmien sijasta. PS-menetelmien ei odotettu parantavan sekoittuneisuuden hallintaa mitattujen sekoittavien tekijöiden suhteen (26). Ensimmäisessä herkkyyssanalyysissä tutkimusaineisto rajattiin potilaisiin, joiden indeksipäivä oli aikavälillä 1.1.–30.11.2016, joille ei ilmaantunut mitään päätapahtumista 30 päivän aikana indeksipäivästä ja jotka noutuivat tuona aikana heille määrätyn lääkkeen. Tällöin tapahtumaseuranta aloitettiin 30 päivän

kuluttua indeksipäivästä. Toisessa herkkyyssanalyysissä seuranta-aika rajattiin 180 päivään indeksipäivästä. Tällöin tukos- ja vuototapahtumien ilmaantuvuutta seurattiin indeksipäivästä ensimmäiseen seuraavista: tapahtuma, kuolema tai 180. seuranta-päivä. P-arvo $< 0,05$ tulkittiin tilastollisesti merkitseväksi. Analyysit tehtiin SAS-ohjelmalla (versio 9.4).

Tulokset

Lopullinen tutkimuskohortti koostui 22 129 potilaasta, joista 41 % kuului varfariinikohorttiin ja 59 % suorien antikoagulanttien kohortteihin. Koko kohortin keski-ikä oli 73,5 (SD 11,8) vuotta, ja 49 % oli naisia. CHA2DS2VASc-pisteiden keskiarvo oli 3,4 (SD 1,8) ja mediaani 3 (kvartiiliväli 2–5). Varfariinikohortti oli keskimäärin selvästi vanhempi kuin dabigatraani- ja rivaroksabaanikohortit (ASD $\sim 0,40$). Varfariinikohortin CHA2DS2VASc-pisteet ja Charlson-indeksin arvo olivat korkeammat kuin muissa kohorteissa (ASD:t 0,21–0,46). Varfariinikohortissa näytti esiintyvän yleisemmin myös kaikkia mitattuja yksittäisiä liitännäissairauksia sekä monilääkitystä (**Taulukko 1**). Kliinisesti merkityksellisiksi tulkittavia eroja (ASD $> 0,20$) ei näiden muuttujien jakaumissa kuitenkaan havaittu varfariini- ja apiksabaanikohortin välillä. Dabigatraanikohortti erosi varfariinikohortista vuotoriskipisteiden jakautuman, kroonisen sepelvaltimotaudin ja demensian yleisyyden sekä edeltävän vuoden aikana käytössä olleiden lääkkeiden määrän suhteen. Rivaroksabaani- ja varfariinikohortin välillä eroja havaittiin sepelvaltimotaudin ja demensian yleisyydessä sekä lääkemäärässä.

Vuoden 2017 loppuun mennessä tutkimuskohortille kertyi seuranta-aikaa yhteensä 31 385 henkilövuotta. Seuranta-ajan mediaani varfariinikohortissa oli 539 päivää (kvartiiliväli 434–637), dabigatraanikohortissa 544 päivää (445–636), rivaroksabaanikohortissa 521 päivää (434–619) ja apiksabaanikohortissa 494 päivää (417–607). Koko kohortista 515 joutui sairaalahoitoon iskeemisen aivohalvauksen/tromboemboolian vuoksi. Ainakin yhden vuototapahtuman koki 681 potilasta. Kallonsisäisiä vuotoja ilmaantui yhteensä 249:lle ja maha-suolikanavan vuotoja 231:lle. Vuoden 2017 lop-

puun mennessä 2044 potilasta eli 9,2 % koko kohortista menehtyi. **Taulukossa 2** on esitetty kunkin päätetapahtuman vakioimaton ilmaantuvuus 100 henkilövuotta kohti lääkeaineittain.

Iskeemisen aivohalvauksen/tromboembolian ja yhdistelmävuototapahtuman ilmaantuvuudet sekä kokonaiskuolleisuus olivat pienempiä suorien antikoagulanttien kohorteissa kuin varfariinikohortissa, kun erot ikä- ja sukupuolijakaumissa otettiin huomioon (**Taulukko 2**). Rivaroksabaanikohortissa myös kallonsisäisten vuotojen ilmaantuvuus oli pienempi. Kun kaikki mitatut sekoittavat tekijät otettiin huomioon, rivaroksabaani- ja apiksabaanikohortissa havaittiin edelleen neljänneksen pienempi iskeemisen aivohalvauksen/tromboembolian suhteellinen vaara varfariinikohorttiin verrattuna. Rivaroksabaanikohortissa havaittiin neljänneksen pienempi yhdistelmävuototapahtuman ja lähes 40 % pienempi kallonsisäisen vuodon vaara kuin varfariinikohortissa. Dabigatraani- ja varfariinikohortin välillä ei enää havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja tukos- tai vuototapahtumien vaarassa. Sen sijaan kokonaiskuolleisuus oli selvästi pienempi kaikissa suorien antikoagulanttien kohorteissa varfariinikohorttiin verrattuna.

Ensimmäisessä herkkyysanalyysissä pyrittiin tarkentamaan altistumisen määritelmää rajaamalla aineisto henkilöihin, jotka hankkivat heille määrätyn oraalisen antikoagulantin apteekista kuukauden (30 päivän) kuluessa indeksipäivästä ja jotka säilyivät hengissä tuon kuukauden ajan. Lääkkeensä kuukauden kuluessa noutaneiden osuudet olivat kutakuinkin yhtä suuret varfariinikohortissa (94,7 %) ja suorien antikoagulanttien kohorteissa (dabigatraani 93,0 %; rivaroksabaani 93,5 %; apiksabaani 94,3 %). Rajattu aineisto (n = 18 941) koostui 7882 varfariinikohortin, 2790 dabigatraanikohortin, 5020 rivaroksabaanikohortin ja 3249 apiksabaanikohortin potilaasta. Rajatussa aineistossa yhteydet suorien antikoagulanttien ja iskeemisen aivohalvauksen/tromboembolian vaaran sekä kokonaiskuolleisuuden välillä säilyivät samanlaisina kuin pääanalyysissä. Rivaroksabaanikohortissa havaittiin edelleen pienentynyt minkä tahansa vuodon vaaran (vaarasuhde 0,74 [95 %-n LV 0,59–0,94]). Yhteys kallonsisäisen verenvuodon vaaraan sen sijaan

heikkeni enemmän (20 %) eikä ollut enää tilastollisesti merkitsevä.

Myös toisen herkkyysanalyysin tavoitteena oli tarkentaa altistumisen ja tapahtuman välistä ajallista yhteyttä rajaamalla seuranta-aika ensimmäisiin 180 päivään indeksipäivästä. Kyseisellä ajanjaksolla kohortissa havaittiin yhteensä 236 iskeemistä aivohalvausta/tromboembooliaa, 119 kallonsisäistä verenvuotoa, 104 maha-suolikanavan verenvuotoa, 317 mitä tahansa vakavaa verenvuotoa ja 819 kuolemaa. Herkkyysanalyysin tulokset olivat samansuuntaiset kuin pääanalyysissä (**Taulukko 2**).

Pohdinta

Tämä reilun 20 000 potilaan rekisterikohorttiin perustuva tutkimus Suomessa tukee käsitystä, että suorat antikoagulantit ryhmänä voivat olla keskimäärin tehokkaampia ja turvallisempia kuin varfariini eteisvärinästä liittyvien aivohalvausten estossa. Rivaroksabaani- ja apiksabaanimääräyksen saaneilla potilailla havaittiin pienempi aivoinfarktin ja tromboembolian riski kuin varfariinimääräyksen saaneilla. Rivaroksabaanimääräyksen saaneilla oli myös alempi vuotoriski. Lisäksi potilailla, joille määrättiin mitä tahansa kolmesta suorasta antikoagulantista, oli alhaisempi kuolleisuus kuin varfariinimääräyksen saaneilla tutkimusperiodin aikana.

Tämän tutkimuksen tulokset tukevat aiempia AvoHilmo-aineistoon perustuvia suomalaishavaintoja siitä, että suoria antikoagulantteja määrätään keskimäärin nuoremmille ja terveemmille eteisvärinäpotilaille kuin varfariinia (17,18). Aiempien tutkimusten kanssa yhtenevä on myös havainto, että apiksabaanimääräyksen saaneet potilaat muistuttivat riskiprofiililtaan eniten varfariinimääräyksen saaneita. Aiemmissä tutkimuksissa kohdeyrymänä ovat tosin olleet oraalisten antikoagulanttien käyttäjät hoidon aloittajien sijasta (17,18). Tämän vuoksi varfariinin käyttäjien osuus oli esimerkiksi Hellmanin ym. (17) tutkimuksessa suurempi kuin tässä tutkimuksessa. Toisaalta Hellmanin ym. (17) ja Rissasen ym. (18) tutkimusten tarkastelujaksot ulottuivat tuoreemmille vuosille kuin tässä tutkimuksessa, ja siksi apiksabaanin käyttäjien osuudet olivat suurempia.

Taulukko 1. Oraalinen antikoagulaatiohoito eteisvärinäpotilaille -tutkimuskohorttien kuvailu.

Taustamuuttuja	Varfariini	Dabigatraani	Rivaroksabaani	Apiksabaani	ASD ^b	ASD ^c	ASD ^d
N (% ^a)	9024 (40,8)	3255 (14,7)	5970 (27,0)	3880 (17,5)			
Ikä, keskiarvo (SD), v	75,6 (11,6)	70,7 (11,9)	71,0 (11,7)	74,7 (11,0)	0,42	0,39	0,09
Naisia, n (%)	4561 (50,5)	1453 (44,6)	2824 (47,3)	1911 (49,3)	0,12	0,06	0,02
CHA2DS2VASc-pisteet, keskiarvo (SD)	3,75 (1,77)	2,93 (1,81)	2,98 (1,77)	3,38 (1,74)	0,46	0,44	0,21
Vuotoriskipisteet, n (%)							
0	439 (4,9)	365 (11,2)	592 (9,9)	244 (6,3)	0,23	0,19	0,06
1,3–1,6	3551 (39,4)	1412 (43,4)	2530 (42,4)	1613 (41,6)	0,08	0,06	0,04
2,2–2,9	3228 (42,2)	1223 (37,6)	2397 (40,2)	1697 (43,3)	0,09	0,04	0,02
≥ 3,5	1206 (13,4)	265 (7,8)	451 (7,6)	344 (8,9)	0,18	0,19	0,14
Liitännäissairaudet, n (%)							
Aiempi aivoinfarkti/TIA/ tromboembolia	1084 (12,0)	299 (9,2)	523 (8,8)	374 (9,6)	0,09	0,10	0,08
Sydäninfarkti	361 (4,0)	72 (2,2)	155 (2,6)	111 (2,9)	0,09	0,07	0,06
Krooninen sepelvaltimotauti	3748 (41,5)	1002 (30,8)	1776 (29,8)	1370 (35,3)	0,22	0,25	0,13
Perifeerinen valtimotauti	736 (8,2)	157 (4,8)	301 (5,0)	199 (5,1)	0,14	0,13	0,12
Sydämen vajaatoiminta	2329 (25,8)	583 (17,9)	1140 (19,1)	791 (20,4)	0,19	0,16	0,13
Diabetes	3458 (38,2)	967 (29,7)	1769 (29,6)	1309 (33,7)	0,18	0,18	0,09
Verenpainetauti	4565 (50,6)	1346 (41,4)	2462 (41,2)	1711 (44,1)	0,19	0,19	0,13
Krooninen munuaissairaus	1021 (11,3)	202 (6,2)	415 (7,0)	295 (7,6)	0,18	0,15	0,13
Maksasairaus	172 (1,9)	31 (1,0)	66 (1,1)	58 (1,5)	0,08	0,07	0,03
Aiempi vuoto	907 (10,1)	194 (6,0)	384 (6,4)	276 (7,1)	0,15	0,13	0,11
Alkoholin väärinkäyttö	271 (3,0)	81 (2,5)	130 (2,2)	86 (2,2)	0,03	0,05	0,05
Syöpä	1264 (14,0)	274 (8,4)	487 (8,2)	351 (9,1)	0,18	0,19	0,15
Dementia	1332 (14,8)	230 (7,1)	477 (8,0)	343 (8,8)	0,25	0,22	0,19
Charlson-indeksi, keskiarvo (SD)	2,33 (2,61)	1,59 (2,12)	1,65 (2,15)	1,77 (2,21)	0,31	0,28	0,23
Muu lääkehoito, n (%)							
Verihiutaleiden aggregaation estäjät	1609 (17,8)	395 (12,1)	709 (11,9)	640 (16,5)	0,16	0,17	0,03
Lääkkeiden lukumäärä							
< 5	1280 (14,2)	752 (23,1)	1413 (23,7)	731 (18,8)	0,23	0,24	0,12
5–9	3350 (37,1)	1362 (41,8)	2431 (40,7)	1549 (39,9)	0,10	0,07	0,06
≥10	4394 (48,7)	1141 (36,1)	2126 (35,6)	1600 (41,2)	0,26	0,27	0,15

CHA2DS2VASc-pisteytys=sydämen vajaatoiminta 1 piste, verenpainetauti 1 piste, ikä 65–74 vuotta 1 piste, ikä ≥ 75 vuotta 2 pistettä, diabetes 1 piste, aivoinfarkti/ohimenevä aivojen verenkierronhäiriö (TIA)/tromboembolia 2 pistettä, sepelvaltimotauti/perifeerinen valtimotauti 1 piste, naissukupuoli 1 piste jos vähintään 1 muu piste; ASD=absoluuttinen standardoitu ero; ASD > 0,20 tulkittiin kliinisesti merkitykselliseksi eroksi.

^aOsuus koko kohortista (n = 22 129); ^bdabigatraani vs. varfariini; ^crivaroksabaani vs. varfariini; ^dapiksabaani vs. varfariini.

Taulukko 2. Päätetapahtumien ilmaantuvuus ja suorien antikoagulanttien (vs. varfariinin) määräämisen yhteys päätetapahtumien ilmaantuvuuteen tutkimuksessa.

Päätetapahtuma/ lääkeaine	Ilmaantuvuus			Vaarasuhde (95 %:n luottamusväli)		
	n	/100 hv	Ikä- ja suku- puolivakioitu	Täysin vakioitu ^a	Vain lääkkeen hankkineet ^a	Seuranta-aika 180 päivää ^a
Iskeeminen aivohal- vaus/tromboembolia						
Varfariini	264	2,09	1,0	1,0	1,0	1,0
Dabigatraani	67	1,42	0,75 (0,58–0,99)	0,86 (0,65–1,12)	0,86 (0,64–1,15)	0,79 (0,53–1,18)
Rivaroksabaani	108	1,28	0,67 (0,53–0,84)	0,76 (0,61–0,96)	0,76 (0,59–0,98)	0,70 (0,50–0,98)
Apiksabaani	76	1,44	0,69 (0,54–0,89)	0,75 (0,58–0,97)	0,75 (0,56–1,00)	0,67 (0,45–0,98)
Yhdistelmävuoto						
Varfariini	350	2,78	1,0	1,0	1,0	1,0
Dabigatraani	89	1,89	0,73 (0,58–0,92)	0,84 (0,66–1,06)	0,94 (0,77–1,22)	0,84 (0,60–1,20)
Rivaroksabaani	135	1,60	0,62 (0,50–0,75)	0,71 (0,58–0,86)	0,74 (0,59–0,94)	0,67 (0,49–0,90)
Apiksabaani	107	2,03	0,74 (0,60–0,92)	0,82 (0,66–1,02)	0,70 (0,62–1,03)	0,89 (0,66–1,21)
Kallonsisäinen vuoto						
Varfariini	127	1,00	1,0	1,0	1,0	1,0
Dabigatraani	38	0,80	0,86 (0,60–1,24)	0,99 (0,69–1,44)	1,06 (0,69–1,62)	1,12 (0,67–1,87)
Rivaroksabaani	42	0,49	0,53 (0,37–0,75)	0,61 (0,43–0,87)	0,73 (0,49–1,08)	0,60 (0,36–1,00)
Apiksabaani	42	0,79	0,81 (0,57–1,15)	0,90 (0,63–1,28)	0,99 (0,67–1,48)	0,84 (0,50–1,41)
Kuolema						
Varfariini	1236	9,67	1,0	1,0	1,0	1,0
Dabigatraani	144	3,03	0,43 (0,36–0,51)	0,50 (0,42–0,60)	0,52 (0,43–0,63)	0,55 (0,42–0,72)
Rivaroksabaani	322	3,78	0,55 (0,48–0,62)	0,64 (0,57–0,73)	0,64 (0,56–0,74)	0,66 (0,54–0,80)
Apiksabaani	342	6,43	0,71 (0,63–0,80)	0,80 (0,71–0,90)	0,79 (0,69–0,90)	0,79 (0,65–0,95)

hv = henkilövuosi

^aVaarasuhteet vakioitu seuraavien muuttujien suhteen: ikä (v), ikä*ikä, sukupuoli, CHA2DS2VASc-pisteet, vuotoriskipisteet, Charlson-indeksi, aiempi aivoinfarkti/ohimenevä aivoverenkierron häiriö/tromboembolia, sydäninfarkti, krooninen sepelvaltimotauti, perifeerinen valtimotauti, sydämen vajaatoiminta, diabetes, verenpainetauti, krooninen munuaissairaus, maksasairaus, aiempi vuoto, alkoholin väärinkäyttö, syöpä, dementia, verihutaleiden aggregaation estäjien käyttö ja lääkemäärä (0–4, 5–9, ≥ 10) viimeisen vuoden aikana.

Tässä tutkimuksessa altistuminen eli oraalisten antikoagulanttien käyttö määriteltiin ensimmäisen reseptin perusteella. Potilaan altistumisryhmää ei analyysissä vaihdettu, vaikka potilas olisi alkanut käyttää jotain toista oraalista antikoagulanttia eikä seurantaan lopetettu, vaikka potilas olisi lopettanut lääkkeensä käytön. Asetelma muistuttaa satunnaistettujen vertailukokeiden analyysissä käytettyä hoitoaikeenmukaista lähestymistapaa. Saadut tulokset eivät siis kuvaa suorien antikoagulanttien hyötyjä ja haittoja verrattuna varfariiniin potilailla, jotka sitoutuvat lääkehoitoonsa täydellisesti vaan tosielämän potilailla, joiden

sitoutuminen lääkehoitoon voi olla puutteellista eikä varfariinihoito ole välttämättä tasapainossa. Tässä aineistossa suurin osa (94 %) potilaista nouti lääkkeensä apteekista kuu-kauden kuluessa ja voidaan siten olettaa altistuneen sille ainakin aluksi. Lisäksi tuoreessa suomalaistutkimuksessa, jossa oli mukana eteisvärinäpotilaita myös tämän tutkimuksen tarkastelujaksolta, suorien antikoagulanttien käytön aloittaneiden potilaiden arvioitiin sitoutuneen lääkehoitoonsa hyvin myös pitkäaikaisesti (27). Vuonna 2016 varfariinia saavien suomalaisten eteisvärinäpotilaiden keskimääräinen aika hoitoalueella oli 66 % (28).

Monimuuttuja-analyysien mukaan rivaroksabaani- ja apiksabaanikohorteissa suhteellinen iskeemisen aivohalvauksen/tromboembolian riski oli noin 25 % pienempi kuin varfariinikohortissa. Satunnaistetuissa vertailukokeissa (ROCKET, ARISTOTLE) yhteydet olivat samansuuntaisia, joskin hieman heikompia (rivaroksabaanin vaarasuhde 0,85 [95 % LV 0,70–1,03] ja apiksabaanin vaarasuhde 0,79 [95 % LV 0,65–0,95]) (5,6). RE-LY-tutkimuksessa (4) dabigatraani pienensi aivohalvauksen/tromboembolian riskiä standardiannoksella 2 x 150 mg (vaarasuhde 0,64 [95 % LV 0,51–0,81]) mutta ei pienemmällä (2 x 110 mg) annoksella (vaarasuhde 0,91 [95 % LV 0,74–1,11]); tässä tutkimuksessa havaittu vaarasuhde (0,86 [95 % LV 0,85–1,12]) oli edellisten väliltä. Aiemmassa suomalaistutkimuksessa raportoitiin, että vuosina 2015–2017 dabigatrania käyttävistä eteisvärinäpotilaista vain 62 % sai standardiannosta (17). Rivaroksabaania käyttävistä tämä osuus oli 87 % ja apiksabaania käyttävistä 73 %, mikä saattaa osin selittää vahvemmat yhteydet.

Aiemmissa havaintotutkimuksissa raportoidut suorien antikoagulanttien käytön yhteydet aivohalvauksen/tromboembolian riskiin ovat vaihdelleet paljon (10,13,15). Tulosten vertailu on hankalaa, koska eroja on niin vertailuryhmän (suora antikoagulantti vs. varfariini vai suora antikoagulantti vs. toinen suora antikoagulantti), altistumisen kuin päätetapahtumienkin määritelmässä. Esimerkiksi joissain tutkimuksissa on vertailtu kaikkien aivohalvausten vaaraa (14), joissain iskeemisen aivohalvauksen vaaraa (11,12) tai kuten tässä tutkimuksessa iskeemisen aivohalvauksen ja tromboembolian yhdistelmän vaaraa (10). Samat ongelmat hankaloittavat vuotopäätetapahtumia koskevien tulosten vertailua havaintotutkimusten välillä. Tässä tutkimuksessa havaittiin pienentynyt kallonsisäisen ja minkä tahansa vuodon vaara selvästi vain rivaroksabaanikohortissa. Havainto on samansuuntainen ROCKET-tutkimuksen (5) tulosten kanssa kallonsisäisen vuodon osalta (ROCKET: vaarasuhde 0,67 [95 % LV 0,43–0,97] vs. tämä tutkimus 0,61 [95 % LV 0,43–0,87]). RELY-tutkimuksessa dabigatraaniin todettiin liittyvän pienentynyt kallonsisäisen vuodon riski (vaarasuhde 0,31–0,40) (4), mutta ei tässä tutki-

muksessa (0,99 [95 % LV 0,69–1,44]). ARIS-TOTLE-tutkimuksessa (6) raportoitiin apiksabaaniryhmällä selvästi pienempi kallonsisäisen vuodon riski kuin varfariiniryhmässä (vaarasuhde 0,51 [95 % LV 0,35–0,75]). Monien havaintotutkimusten tulokset ovat tukeneet tätä havaintoa (11,12,15) mutta eivät tämän tutkimuksen tulokset (vaarasuhde 0,90 [95 % LV 0,63–1,28]).

Havainto suorien antikoagulanttien vastasta käänteisestä yhteydestä kuolleisuuteen on huomionarvoinen. Kokonaiskuolleisuus on relevantti päätetapahtuma oraalisen antikoagulaatiohoidon hyötyjä tutkittaessa, koska eteisvärinä liittyy myös kohonnut kuoleman riski. Satunnaistettujen vertailututkimusten meta-analysissä raportoitiin suoria antikoagulantteja saaneilla eteisvärinäpotilailla noin 10 % pienempi kuolleisuus varfariinia saaneisiin verrattuna (8). Tässä tutkimuksessa havaittiin noin 35–50 %:n alenema kuolleisuudessa liittyen dabigatraanin ja rivaroksabaanin ja 20 %:n alenema liittyen apiksabaanin aloitukseen. Myös esimerkiksi Larsenin ym. (10) kohorttitutkimuksessa raportoitiin huomattava alenema kuolleisuudessa (35 %) dabigatraani- ja apiksabaaniryhmissä. Rivaroksabaaniryhmässä ei alenemaa havaittu verrattuna varfariiniryhmään. Tanskalais-tutkimuksen aineistonkeruu ajoittui vuosiin 2011–2015 eli suorien antikoagulanttien käytön yleistymisvaiheeseen Tanskassa, ja keskimääräinen seuranta-aika oli hieman alle kaksi vuotta (tässä tutkimuksessa 1,5 vuotta). Suomessa suorien antikoagulanttien käyttö eteisvärinäpotilailla yleistyi hitaammin kuin muissa Pohjoismaissa (3).

Tutkimuksen vahvuudet ja rajoitukset

Tämä on ensimmäinen suomalaiseseen rekisteriaineistoon perustuva analyyttinen kohorttitutkimus, jossa vertaillaan suorien antikoagulanttien ja varfariinin vaikuttavuutta ja turvallisuutta. Kyseessä on myös ensimmäinen tutkimus, jossa oraalisten antikoagulanttien määräämistä ja käyttöä mitattiin sähköisen reseptin aineistojen avulla. Aiemmissa suomalaisissa tutkimuksissa tiedot on saatu joko AvoHilmosta (17,18), joka ennen vuotta 2020 sisälsi vain julkisen perusterveydenhuollon lääkemääräykset, tai Kelan reseptitiedostosta

(19), johon rekisteröityvät Kelan korvaamat lääketoimitukset. Tämän tutkimuksen pääanalyyssissä päätetapahtumien seuranta aloitettiin päivästä, jona potilas sai sähköisen lääkemääräyksen oraaliselle antikoagulantille. Herkkyyssanalyyssissä mukaan otettiin vain potilaat, joille rekisteristä tunnistettiin sähköinen toimitus 30 päivän kuluessa lääkemääräyksestä, ja tapahtumaseuranta aloitettiin tämän 30 päivän jälkeen. Näin välttyttiin elonjäämisharhan tyyppiseltä valintaharhalta (29). Myös rajausta lääkemääräyksen saajiin tai hoidon aloittajiin lääketoimitusta jo saavien sijasta vähentää valintaharhan vaikutusta (9).

Tutkimuksella on myös rajoitteita. Tämä tutkimus kuvaa suorien antikoagulanttien vaihtavuutta verrattuna varfariiniin siinä vaiheessa, kun suorien antikoagulanttien käyttö eteisvärinäpotilailla alkoi vasta lisääntyä Suomessa. Tutkimusajanjakson jälkeen suorien antikoagulanttien korvattavuus on laajentunut hoitosuosituksen muutosten myötä (3). Varfariinin käyttö onkin vähentynyt ja suorien antikoagulanttien käyttö kasvanut huomattavasti: vuonna 2022 useampi henkilö sai lääkekorvausta apiksabaanista tai rivaroksabaanista kuin varfariinista. Havaintomme voivat kuitenkin toimia vertailukohtana tuleville tutkimuksille ajalta, jolloin suorien antikoagulanttien käyttö eteisvärinäpotilailla on ollut yleisempää kuin varfariinin.

Koska tämä tutkimus oli satunnaistamattoman rekisteritietoon perustuva havaintotutkimus, nähdyt yhteydet lääkkeiden ja päätetapahtumien välillä eivät välttämättä ole todellisia. Ensinnäkin altistumistieto perustui lääkemääräykseen eikä mahdollisia muutoksia lääketoimituksessa, kuten antikoagulanttien vaihtamista toiseen tai oraalisen antikoagulaatiohoidon lopettamista, otettu huomioon. Altistumisen määrittelyä tarkentavien herkkyyssanalyyssien tulokset olivat kuitenkin pitkälle samansuuntaiset pääanalyyssien kanssa eikä altistumisen väärinluokittelu näin ollen selittäne esimerkiksi rivaroksabaaniin liittyvää vuotoriskin alenemaa. Toisaalta päätetapahtumienkin mittaamiseen liittyy epävarmuutta ja mikä tärkeintä, niitä koskevan tiedon laatu voi olla erilaista eri altistumisryhmissä. Varfariinikohortin potilaat ovat esimerkiksi voineet joutua herkemmin päivystysvastaanotolle ja osastohoitoon TIA-kohta-

uksen tai epäillyn verenvuodon takia kuin muiden kohorttien potilaat, koska varfariinihoitoa seurataan tarkemmin. Suoriin antikoagulantteihin liittyvät tukos- ja vuototapahtumilta suojaavat vaikutukset voivat siksi olla näennäisen suuria. Kolmanneksi suorat antikoagulantit ovat varfariinia suositeltavampia sydämen rytminsiirtoa eli kardioversiota edeltävässä hoidossa (2). Suorien antikoagulanttien kohorteissa kardioversio ja sen myötä sinusrytmin palautuminen on siis voinut olla yleisempää kuin varfariinikohortissa, ja tämä valikoituminen on voinut lisätä havaittuja eroja tromboembolioiden ilmaantuvuudessa. Lääkkeen valinta on voinut perustua paitsi potilaan yleiseen terveydentilaan, myös elämäntilanteeseen tai muihin sellaisiin tekijöihin, jotka ovat mahdollisesti vain lääkärin ja potilaan tai hänen omaisensa tiedossa tai eivät muutoin ole rekisteritutkimuksessa mitattavissa (30). Tällainen valikoituminen voi heijastua erityisesti kuolleisuutta koskeviin tuloksiin, koska kuolema oli tukoksia ja vuotoja yleisempi päätetapahtuma eikä kuolinsyy välttämättä liity eteisvärinään tai antikoagulaatiohoitoon (11). Tulehduskipulääkkeiden ja muiden oraalisten antikoagulanttien kanssa interaktiivien lääkkeiden käyttöä ei analyyseissä otettu huomioon muutoin kuin välillisesti monilääkitysmuuttujan avulla. Esimerkiksi ARISTOTLE-tutkimuksessa havaittiin, että erityisesti antikoagulaatiohoidon jälkeen aloitettu tulehduskipulääkkeiden käyttö lisäsi vuotoriskiä (31). Interaktiivien lääkkeiden käytön epätasainen jakautuminen vertailtavissa ryhmissä voi siis vääristää havaittuja yhteyksiä. Kaiken kaikkiaan havaitut yhteydet heikkenivät otettaessa huomioon mitatut taustatekijät, mikä yleensä viittaa siihen, että todelliset yhteydet ovat vielä heikompia.

Johtopäätökset

Samoin kuin satunnaistetuissa vertailukohteissa tässä tutkimuksessa havaittiin, että suorat antikoagulantit ovat tehokas ja turvallinen vaihtoehto varfariinille eteisvärinäpotilaan aivohalvauksen estossa. Tutkimuksen tuloksia tulkittaessa on syytä ottaa huomioon, että ne voivat osin heijastella suorien antikoagulanttien valikoitumista pienemmän riskin potilaille.

Summary

Oral anticoagulation therapy in atrial fibrillation: thromboembolic complications, bleeding events, and mortality

Maarit J. Korhonen*

Adjunct Professor, PhD, LicSci (Pharm)
University of Turku, Institute of Biomedicine
Turku, Finland

Emma Aarnio

PhD, MSc (Health Econ), senior researcher
University of Eastern Finland, Faculty of Pharmacy
Kuopio, Finland

Risto Huupponen

Professor (Emeritus)(deceased)
University of Turku, Institute of Biomedicine
Turku, Finland

*Correspondence

Introduction

The aim of this register-based cohort study was to assess the risk of thromboembolic complications, bleeding, and death among patients with atrial fibrillation who were initiated on oral anticoagulation therapy and to compare the incidence of these events between patients prescribed various direct oral anticoagulants and warfarin.

Material and methods

Individuals prescribed direct oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) or warfarin in 2016 were identified using data from the Prescription Centre of the Kanta services. Among these individuals, a cohort of patients with atrial fibrillation was identified based on information written on electronic prescriptions as well as diagnoses associated with health care visits, hospital stays and reimbursement codes. This cohort was followed up

for incidence of ischemic stroke/thromboembolism, bleeding events and death from their first oral anticoagulant prescription until the end of 2017. Associations between prescribing of direct oral anticoagulants versus warfarin and outcome events were estimated with Cox regression models. Patients' demographics, comorbidities and medication use were included in the models as confounders.

Results

The study population consisted of 22 129 patients with atrial fibrillation who had not been prescribed or dispensed oral anticoagulants within one year prior to their first prescription in 2016. Of them, 40.8% were prescribed warfarin, 14.7% dabigatran, 27.0% rivaroxaban, and 17.5% apixaban. During the follow-up, 515 patients experienced ischemic stroke/thromboembolism, 239 intracranial bleeding and 681 any serious bleeding event; 2044 patients died. When adjusting for age and gender, the incidence of these events was lower among patients prescribed direct oral anticoagulants than among those prescribed warfarin except for intracranial bleeding the incidence of which was decreased only for patients prescribed rivaroxaban. When adjusting for all measured confounders, the patients prescribed rivaroxaban or apixaban were observed to have about 25% lower risk of ischemic stroke/thromboembolism (hazard ratio 0.76 [95% confidence interval 0.61–0.96] and 0.75 [0.58–0.97]) than patients prescribed warfarin. Patients prescribed rivaroxaban were found to have decreased risk of intracranial bleeding (0.61 [0.43–0.87]) and that of any serious bleeding (0.71 [0.58–0.86]). In addition, mortality among patients prescribed direct oral anticoagulants was lower than among those prescribed warfarin (hazard ratios [95% confidence intervals], dabigatran: 0.50 [0.42–0.60], rivaroxaban: 0.64 [0.56–0.72], apixaban: 0.80 [0.71–0.90]).

Conclusions

The results of this real-world study support the notion that, in prevention of thromboembolic complications among patients with atrial fibrillation, direct oral anticoagulants as a group on average seem more effective

and safer compared to warfarin. However, the results should be interpreted with caution as, compared to warfarin, direct oral anticoagulants seemed to have been channelled to lower-risk patients. In addition, patients' actual medication use could not be assessed.

Key words: warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, atrial fibrillation, thromboembolism, bleeding, mortality

Sidonnaisuudet

Maarit J Korhonen on toiminut konsulttina Oriola Oy:n hankkeissa, jotka eivät liity artikkelin aiheeseen.

Kiitokset

Tutkimusta on rahoittanut Kansaneläkelaitos (24/26/2015). Maarit J Korhonen on saanut rahoitusta myös Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiriltä ja Emma Aarnio Suomen Kulttuurirahastolta.

Esitämme syvän osanottomme Risto Huupposen omaisille.
Lämmin kiitos julkaisuluvasta.

Viitteet

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983–88.
2. Eteisvärinä. Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim [Internet] 2021 (viitattu 15.8.2023). Saatavissa: www.kaypahoito.fi
3. Aarnio E, Huupponen R, Martikainen J, Korhonen MJ. Reimbursement and use of oral anticoagulants during 2014–2022 – A register-based study. *Explor Res Clin Soc Pharm*. 2020;11:100284.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, ym. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, ym. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–92.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, ym. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91.
7. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, ym. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–04.
8. Kiviniemi T. Suorat antikoagulantit verrattuna varfariiniin eteisvärinään liittyvän aivoinfarktin ehkäisyssä. Julkaisussa: Eteisvärinä. Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim [Internet] 2021 (viitattu 15.2.2022). Saatavissa: www.kaypahoito.fi
9. Korhonen MJ. Lääkkeiden vaikutusten tutkiminen. Kirjassa: Hämeen-Anttila K ja Katajavuori N, toim. Yhteiskunnallinen lääketutkimus – ideasta näyttöön. Helsingin yliopisto; 2021, s. 72–79.
10. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, ym. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016;353:i3189.
11. Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, Hippisley-Cox J. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. *BMJ*. 2018;362:k2505.

12. Graham DJ, Baro E, Zhang R, Liao J, Wernecke M, Reichman ME, ym. Comparative stroke, bleeding, and mortality risks in older Medicare patients treated with oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med.* 2019;132:596–604.
13. Van Ganse E, Danchin N, Mahé I, Hanon O, Jacoud F, ym. Comparative safety and effectiveness of oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation. The NAXOS Study. *Stroke.* 2020;51:2066–75.
14. Souverein PC, van den Ham HA, Huerta C, Merino EM, Montero D, León-Muñoz LM, ym. Comparing risk of major bleeding between users of different oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87:988–1000.
15. Bunge EM, van Hout B, Haas S, Spentzouris G, Cohen A. Critical appraisal and issues regarding generalisability of comparative effectiveness studies of NOACs in atrial fibrillation and their relation to clinical trial data: a systematic review. *BMJ Open.* 2021;11:e042024.
16. Lau WCY, Torre CO, Man KKC, Stewart HM, Seager S, Van Zandt M, ym. Comparative effectiveness and safety between apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban among patients with atrial fibrillation. A multinational population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2022;175:1515–24.
17. Hellman T, Salo H, Kulathinal S, Eloranta P, Airaksinen J, Laine J. Oraalisten antikoagulanttien käyttö eteisvärinäpotilailta vuosina 2015–2017. *Suom Lääkäril.* 2020; 76:2531–37.
18. Rissanen A, Herse F, Rossi J, Säätvuori N, Roine RO, Pakarinen S. Eteisvärinää sairastavien potilaiden antikoagulaatiohoito ja palveluiden käyttö Suomessa. *Suom Lääkäril.* 2021;76:1324–8.
19. Teppo K, Airaksinen KEJ, Halminen O, Linna M, Jaakkola J, Haukka J, ym. Oral anticoagulant therapy and risk of admission to long-term care in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Am Med Dir Assoc.* 2023;24:1484–9.
20. Aarnio E, Huupponen R, Martikainen JE, Korhonen MJ. First insight to the Finnish nationwide electronic prescription database as a data source for pharmacoepidemiology research. *Res Social Adm Pharm.* 2020;16:553–9.
21. Lund JL, Richardson DB, Stürmer T. The active comparator, new user study design in pharmacoepidemiology: historical foundations and contemporary application. *Curr Epidemiol Rep.* 2015; 2:221–8.

22. Korhonen MJ, Jyrkkä J. Lääkealtistuksen ja lääkkeiden käytön esiintyvyyden mittaaminen. Kirjassa: Hämeen-Anttila K ja Katajavuori N, toim. Yhteiskunnallinen lääketutkimus – ideasta näyttöön. Helsingin yliopisto; 2021, s. 66–71.
23. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, ym. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18:1609–78.
24. Kuijjer PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 1999;159:457–60.
25. Yang D, Dalton J. A unified approach to measuring the effect size between two groups using SAS. SAS Global Forum [Internet] 2012 (viitattu 15.2.2022). Saatavissa: <https://support.sas.com/resources/papers/proceedings12/335-2012.pdf>
26. ENCePP. Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology. 6.2.3.2. Propensity scores [Internet] (viitattu 15.1.2024). Saatavissa: www.encepp.eu
27. Teppo K, Jaakkola J, Airaksinen KEJ, Biancari F, Halminen O, Putaala J, ym. Mental health conditions and adherence to direct oral anticoagulants in patients with incident atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Gen Hosp Psychiatr*. 2022;74: 88–93.
28. Kiviniemi T. Varfariinihoidon hyvä taso on oleellinen aivoinfarktien ehkäisemiseksi. Julkaisussa: Eteisvärinä. Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim [Internet] 2021 (viitattu 15.2.2022). Saatavissa: www.kaypahoito.fi
29. Zhou Z, Rahme E, Abrahamowicz M, Pilote L. Survival bias associated with time-to-treatment initiation in drug effectiveness evaluation: a comparison of methods. *Am J Epidemiol*. 2005;162:1016–23.
30. Aarnio E, Huupponen R, Korhonen MJ. Important factors affecting the choice of an oral anticoagulant may be missed in database studies. *J Intern Med*. 2018;283:214–5.
31. Dalgaard F, Mulder H, Wojdyla DM, Lopes RD, Held C, Alexander JH, ym. Patients with atrial fibrillation taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants in the ARISTOTLE trial. *Circulation*. 2020;141:10–20.

Korhonen M, Aarnio E, Huupponen R. Oraalinen antikoagulaatiohoito eteisvärinäpotilaille: tromboemboliset komplikaatiot, vuototapahtumat ja kuolleisuus. *Dosis* 2024;40(1): 28–45.

Liite 1. Käyttöaiheiden ja liitännäissairauksien tunnistamisessa käytetyt tietolähteet ja koodit.

Muuttuja	Tietolähteet/rekisteri	ICD-10-/ICPC-2/ toimenpide-/lääkekorvausoikeus-/ATC-koodit
<i>Mahdollinen käyttöaihe</i>		
Eteisvärinä	AvoHilmo Hilmo Lääkekorvausoikeus	I48, K78, TFP20, SPAT1073, SPAT1082 I48, FPD, TFP46, TFP20 207, 351 (diagnoosilla I48)
Syvä laskimotukos Kehkoembolia	Hilmo Hilmo Lääkekorvausoikeus	I80–I82, pois lukien I801 I26 329
Tekonivelleikkaus Sydämen tekoläppä	Hilmo Hilmo	Z966 Z952
<hr/>		
<i>Päätetapahtumat</i>		
Iskeeminen aivohalvaus/ tromboembolia/ohimenevä aivoverenkierronhäiriö	Hilmo	G45, I63, I64, I74
Kallonsisäinen vuoto Muu vuoto	Hilmo Hilmo	I60–I62, S64–S66 D683, H356, H431, H450, I850, K221, K250, K252, K254, K256, K260, K262, K264, K266, K270, K274, K276, K280, K282, K284, K286, K290, K291, K292, K661, M250, N021–N029, N938, N939, N950, R041, R042 R048, R049, R31, R58
<hr/>		
<i>Taustamuuttajat</i>		
Sydäninfarkti Krooninen sepelvaltimotauti	Hilmo Hilmo Lääkekorvausoikeus Lääkeosto	I21, I22 I250, I251, I256, I258, I259 206 C01D
Perifeerinen valtimotauti Sydämen vajaatoiminta	Hilmo Hilmo Lääkekorvausoikeus	I70 I420, I421, I429, I50 201
Krooninen munuaistauti	Hilmo Lääkekorvausoikeus	I120, N18, N19 I23, I37, I38, I90, 320
Aiempi verenvuoto	Hilmo	D62, D683, H313, H356, H431, H450, I312, I60, I61, I62, I850, J942, K221, K250, K252, K254, K256, K260, K262, K264, K266, K270, K272, K274, K276, K280, K282, K284, K286, K290, K291, K292, K625, K661, K920, K921, K922, M250, N02, R04, R31, R58, S064, S065, S066
Alkoholin väärinkäyttö	Hilmo Lääkeosto	E244, E52, F10, G312, G621, G721, I426, K292, K70, K860, O354, T51, Z714, Z721 N07BB
Verenpainetauti	Hilmo Lääkekorvausoikeus	I10–I15 205
Diabetes	Hilmo Lääkekorvausoikeus Lääkeosto	E10–E13 I03, 215 A10

Dementia	Hilmo Lääkekorvausoikeus Lääkeosto	F00, F01, F03, G30 307 N06D
Maksasairaus	Hilmo	B18, I850, I859, I864, I982, K704, K700, K701, K702, K703, K709, K711, K713, K714, K715, K717, K721, K729, K73, K74, K760, K762, K763, K764, K765, K766, K767, K768, K769, Z944
Anemia	Hilmo	D500
Syöpä	Hilmo Lääkekorvausoikeus Lääkeosto	C00–C99 (vähintään 3 merkintää) 115–117, 128, 130, 150, 152, 153, 155, 156, 158, 163, 166–170, 173–176, 180, 189, 191, 192, 197, 198, 316, 321–325, 328, 329, 335, 337, 340, 341, 343, 352, 360–363, 363, 369, 370, 372, 373, 378 L01, L02B (pois lukien L01BA01)

ATC = *anatomis-terapeuttis-kemiallinen*; ICD-10 = *kansainvälisen tautiluokituksen 10. versio*;
ICPC-2 = *perusterveydenhuollon kansainvälinen luokitus*

Empagliflotsiinin kustannusvaikuttavuus sitagliptiiniin verrattuna tyypin 2 diabeteksen hoidossa Suomessa

Taru Hallinen*

KTM, Senior Advisor, HEOR & Market Access
ESIOR Oy, taru.hallinen@esior.fi

Mikko Tuovinen

KTM, Senior Market Access Manager
Boehringer Ingelheim Finland Ky
Nykyinen toimipaikka:
Senior Healthcare Access Manager, Pfizer Oy

Leo Niskanen

LKT, dos., endokrinologian ja
sisätautien erikoislääkäri
Päijät-Hämeen keskussairaala,
Eiran sairaala
Itä-Suomen yliopisto

**Kirjeenvaihto*

Hallinen T, Tuovinen M, Niskanen L. Empagliflotsiinin kustannusvaikuttavuus sitagliptiiniin verrattuna tyypin 2 diabeteksen hoidossa Suomessa. *Dosis* 2024;40(1): 46–67.

Tiivistelmä

Johdanto

Empagliflotsiinin kustannusvaikuttavuutta sitagliptiiniin verrattuna arvioitiin tyyppin 2 diabetesta sairastavilla henkilöillä, jotka eivät olleet saavuttaneet hoitotavoitteiden mukaista pitkäaikaista verenglukoositasoa.

Aineisto ja menetelmät

Arviointi toteutettiin IQVIA Core Diabetes -mallilla tehdyllä elinaika-analyysillä, jossa valmisteiden teho arvioitiin kliinisten tutkimusten ja epäsuorien hoitovertailujen perusteella sydän- ja verisuonitautia sairastavilla ja sairastamattomilla potilailla. Arvioinnin tulomuuttujana käytettiin inkrementaalista kustannusvaikuttavuussuhdetta (kustannus per laatupainotettu lisäelinvuosi, QALY).

Tulokset

Empagliflotsiinihoito paransi potilaiden hoitotuloksia sitagliptiinihoitoon verrattuna. Potilaiden keskimääräinen elinaika kasvoi 0,16 vuodella ja laatupainotettujen elinvuosien määrä 0,20 vuodella. Hoidon kokonaiskustannukset olivat empagliflotsiinilla keskimäärin 340–1717 euroa korkeammat käytetystä sitagliptiiniinvalmisteen hinnasta riippuen. Laatupainotetun lisäelinvuoden hinnaksi empagliflotsiinilla muodostui siten 1 696–8 567 euroa/QALY. Maksuhalukkuuden kynnyksarvon ollessa 35 000 euroa/QALY empagliflotsiini oli sitagliptiiniin verrattuna kustannusvaikuttava 89 %:n todennäköisyydellä, kun arviointi toteutettiin sitagliptiiniinvalmisteille vahvistettuja kohtuullisia hintoja käyttäen.

Johtopäätökset

Empagliflotsiinihoito oli sitagliptiinihoitoon verrattuna erittäin kustannusvaikuttava vaihtoehto tyyppin 2 diabetesta sairastaville.

Avainsanat: Empagliflotsiini, sitagliptiini, kustannusvaikuttavuus, tyyppin 2 diabetes

Johdanto

Diabetesta sairastaa maassamme arviolta 500 000 henkeä. Taudin kansantaloudellinen merkitys on huomattava sen yleisyyden ja siihen liittyvien kustannuksia kasvattavien ja potilaiden elämänlaatuun vaikuttavien komplikaatioiden vuoksi. Diabeteksen suorien hoitokustannusten on arvioitu muodostavan jopa 15 % terveydenhuollon kokonaisuudesta, joista periaatteessa vältettävissä olevien komplikaatioiden osuus on vähintään kaksi kolmannesta. Pitkäaikaiskomplikaatioiden välttämiseksi tarvitaan kokonaisvaltaista hoitoa, johon sisältyy mahdollisimman normaalin verengluukoositasapainon ylläpitämisen lisäksi sydämen ja munuaisten toiminnan suojaaminen, painonhallinta sekä sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden hoito (1,2).

Diabeteksen lääkehoito ja hoitoa koskevat suomalaiset ja kansainväliset hoitosuositukset ovat ajan saatossa muuttuneet, kun tutkimusnäyttö eri hoitojen vaikutuksista muun muassa kardiovaskulaari- ja munuaistapahtumien ilmaantuvuuteen on lisääntynyt. Tyypin 2 diabeteksen hyperglykemian hoito suositellaan diagnoosivaiheessa aloitettavaksi metforminilla, jota tehostetaan tarvittaessa lisäämällä lääkitykseen muita myyntiluvallisia valmisteita (1,2). Tuoreiden kansainvälisten hoitosuositusten mukaan SGLT2:n estäjiä tai GLP-1-analogeja tulisi suosia sellaisilla potilailla, joilla on ateroskleroottinen sydän- ja verisuonisairaus tai korkea sydän- ja verisuonitapahtumien riski tai diabeteksen munuaistauti HbA1c-tasosta riippumatta (2,3). Suomalaisista potilaista noin 62 % kuuluu tähän alaryhmään (4). Myös ennen SGLT2:n estäjiä kehitetyillä DPP4:n estäjillä on edelleen merkittävä rooli tyypin 2 diabeteksen hoidossa. Vuonna 2022 DPP4-valmisteista sai korvauksia 77 014 ja SGLT2-valmisteista 106 839 diabeetikkoa. Suomessa DPP4:n estäjät ja SGLT2:n estäjät ovat erityiskorvattuja diabeteksen hoidossa ilman rajoituksia. Sen sijaan GLP-1-analogien korvattavuus on rajoitettu vaikeahoitoisen tyypin 2 diabeteksen hoitoon, kun riittävää glukoositasapainoa ei ole saavutettu valmisteesta riippuen 1–2 muun lääkeryhmän diabeteslääkkeellä ja kun painondeksi hoitoa aloitettaessa on vähintään 30 kg/m² (korvausten saajia 4,6 984).

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli verata kustannusvaikuttavuusanalyysin keinoin empagliflotsiinilla ja geneerisellä sitagliptiinilla toteutetun hoidon tehostamisen vaikutuksia sellaisilla tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, jotka eivät ole saavuttaneet hoitotavoitteiden mukaista pitkäaikaista verengluukoositasoa (HbA1c > 53 mmol/mol/7,0 %). Tutkimus on tarpeellinen, koska DPP4-valmisteiden geneeristymisen myötä valmisteiden hinnat ovat merkittävästi laskeneet ja täten on epäselvää, mikä on SGLT2-estäjien kustannusvaikuttavuus nykytilanteessa. Arviointi toteutettiin tekemällä erilliset kustannusvaikuttavuusarviointit sydän- ja verisuonitautia sairastamattomilla ja sairastavilla potilailla, ja sen jälkeen yhdistämällä näistä analyyseistä saadut tulokset ryhmien potilasosuuksilla painottaen. Arvioinnin kohderyhmään arvioidaan kuuluvan Suomessa hieman alle 30 % tyypin 2 diabeetikoista, sillä Diabetesrekisterin tietojen perusteella noin 28 % suomalaisista tyypin 2 diabetespotilaista ei ole hoitotavoitteessa (5).

Aineisto ja menetelmät

Asetelma ja tulosmuuttajat

Kustannusvaikuttavuusarviointi toteutettiin stokastisella, vuoden sykleissä etenevällä IQVIA Core Diabetes (CDM) -simulaatiomallilla, jonka toimintaperiaatteet ja tulosten vastavuus kliinisten ja epidemiologisten tutkimusten tulosten kanssa on kattavasti dokumentoitu (6–8). CDM sisältää useita, keskenään riippuvuussuhteessa olevia Markov-alamalleja, jotka simuloivat diabetekseen liittyvien komplikaatioiden kehittymistä (hypoglykemia, ketoasidoosi, rasisurintakipu, sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta, aivohalvaus, ääreisvaltimosairaus, diabeettinen retinopatia, makulaturvotus, kaihi, neuropatia, jalkahaava, amputaatio, diabeteksen munuaistauti) potilasominaisuuksien ja hoidolla aikaansaatujen vaikutusten perusteella. Malli toteuttaa Monte Carlo -simulaatiot potilaskohtaisesti käyttämällä seurantamuuttujia (nk. tracker variables), jotka mahdollistavat Markov-alamallien välisen monimutkaisen vuorovaikutuksen huomioimisen (8).

Arvioinnin kohderyhmänä olivat sydän- ja verisuonitautia sairastamattomat ja sairastavat

Taulukko 1. Tutkimusaineistona käytetyt keskimääräiset hoidoilla aikaansaadut vaikutukset tyypin 2 diabeteksen (T2DM) hoidossa sydän- ja verisuonitautia sairastamattomilla ja sairastavilla potilailla.

	T2DM, ei sydän- ja verisuonitautia			T2DM ja sydän- ja verisuonitauti		
	EMPA Keskiarvo (keski-hajonta)	SITA ¹ Keskiarvo (keski-hajonta)	PI ² Keskiarvo	EMPA ³ Keskiarvo	SITA ⁴ Keskiarvo	PAI ⁵ Keskiarvo (keski-hajonta)
HbA1c, %-yksikköä	-0,685 (0.11) ⁶	-0,45 (0.16) ⁶	-1,7	-0,58	-0,328 ⁷	-0,828 (0.06)
Painoindeksi, kg/m ²	-0,80 ¹	0,10 ¹	0,818	-0,64	-0,04	0,32 (0.05)
Systolinen paine, mmHg	-3,95 (1.605) ⁶	-1,39 (2.83) ⁶	0	-3,9	-0,62	0
Diastolinen paine, mmHg	0	0	0	-1,72	-0,78	0
Kokonaiskolesteroli, mmol/l	0	0	0	0,202	0,092	0
HDL, mmol/l	0	0	0	0,047	-0,002	0
LDL, mmol/l	0	0	0	0,124	0,037	0
Triglyseridit, mmol/l	0	0	0	0	0	0
eGFR, ml/min/1,73m ²	0	0	0	-0,16	0,18	0
Lievä hypoglykemia, lkm / 100 potilasvuotta	3,53 ¹	4,02 ⁶	486	13,62	13,98	2566,83
Vakava hypoglykemia 18, lkm / 100 potilasvuotta	0	0	1,76	0,44	0,64	23,81
Vakava hypoglykemia 29, lkm / 100 potilasvuotta	0	0	0,24	0,06	0,14	3,19
Virtsateiden ja sukuelinten infektiot, lkm / 100 potilasvuotta	19,00 ¹	10,00 ¹	-	10,53	8,95	-

EMPA, empagliflottiini; SITA, sitagliptiini, PI, perusinsuliini (glargininsuliini 42 IU/vrk); PAI, perus- ja ateriainsuliini (glargininsuliini 94 IU/vrk, ateriainsuliini 59 IU/vrk (17)); eGFR, arvioitu glomerulusten suodatusnopeus. 1. HbA1c, SBP ja lievät hypoglykemiat perustuvat verkostometa-analysiin, muut tiedot Häring ym. tutkimukseen (9). 2. Fonseca ym. 2011 (18). 3. Zinman ym. 2015 (10), Wanner ym. 2016 (16). 4. HbA1c-vaikutusta lukuun ottamatta (17) vaikutukset oletettiin EMPA-REG OUTCOME-tutkimuksen (10,16) lumehoitoa vastaaviksi. 5. Riddle ym. 2014 (19). 6. Balijepalli ym. 2018 (15). 7. Green ym. 2015 (17). 8. Ulkopuolista apua vaativa hypoglykemia. 9. Hypoglykemia, jonka hoitamisessa tarvitaan lääketieteellistä apua. Vakavista hypoglykemioista 11,8 %:a vaatii lääketieteellistä hoitoa (20).

tyypin 2 diabeetikot (T2DM), joiden HbA1c oli vähintään 53 mmol/mol/7.0 % ja korkeintaan 86 mmol/mol/10 %. Sydän- ja verisuonitautia sairastamattoman potilasryhmän ominaispiirteet mallinnettiin pääsääntöisesti EMPA-REG-MET-tutkimuksen (9) ja sydän- ja verisuonitautia sairastavan potilasryhmän ominaisuudet vastaavasti EMPA-REG-OUTCOME (10) -tutkimuksen perusteella (**Liite 1**). Toissijaisia lähteitä käytettiin silloin, kun edellä mainituista tutkimuksista ei ollut saatavilla CDM-mallissa tarvittavia tietoja. Ryhmien potilaat olivat iältään keskimäärin 56- ja 63-vuotiaita, ja he olivat sairastaneet diabetesta keskimäärin alle 10 vuoden ajan. Valitut tutkimukset olivat empagliflotsiinitutkimuksista tarkoituksenmukaisimmat tutkimuskysymyksen arvioinnin kannalta. Lisäksi potilasominaisuudet ovat hieman nuorempaa ikää lukuun ottamatta hyvin samankaltaiset kuin suomalaisilla diabeetikoilla (11). Sydän- ja verisuonitautia sairastamattoman potilasryhmän arviointi tehtiin malliversiolla CDM 9.5 ja sydän- ja verisuonitautia sairastavan ryhmän arviointi EMPA-REG-OUTCOME-tutkimuksen kliiniset tulokset toisintamaan kalibroidulla CDM-versiolla 9.0 (12–14). Arviointi toteutettiin elinaikamallinnuksena (50 vuotta), jotta kaikki diabetekseen liittyvien komplikaatioiden vaikutukset potilaiden terveydentilaan ja kustannuksiin tulevat huomioituiksi. Elinajan hyödyt ja kustannukset diskontattiin nykyarvoon 3 %:n vuotuista diskonttokorkoa käyttäen.

Arviointien interventiona toimi empagliflotsiini ja verrokkina sitagliptiini. Metformiinihoito jatkui sekä empagliflotsiinin että sitagliptiinin rinnalla. Sydän- ja verisuonitautia sairastavilla lääkitykseen kuului osalla potilaista lisäksi perusinsuliini. HbA1c-arvon ylittäessä 69 mmol/mol/8,5 % potilaat siirtyivät interventiosta tai verrokista tehostettuun, perusinsuliinilla tai perus- ja ateriainsuliinilla toteutettuun hoitoon. Empagliflotsiini- ja sitagliptiinihoitojen vaikutukset mallinnettiin kliinisten tutkimusten ja epäsuorien hoitovertailujen perusteella (**Taulukko 1**). Sydän- ja verisuonitautia sairastamattomien kohortissa HbA1c-vaikutukset mallinnettiin Balijepalli ym (2018) toteuttaman epäsuoran hoitovertailun perusteella (15). Kyseinen vertailu on tuorein julkaistu vertailu arvioinnin kohteena olevista

valmisteista ja sitä on käytetty muun muassa NICEn toteuttamassa arvioinnissa. Sydän- ja verisuonitautia sairastavien kohortissa empagliflotsiinin vaikutukset mallinnettiin EMPA-REG OUTCOME -tutkimuksen (10,16) perusteella. Sitagliptiinin vaikutukset mallinnettiin HbA1c-vaikutusta lukuun ottamatta vastaaviksi kuin lumehoidolla EMPA-REG OUTCOME-tutkimuksessa. Oletusta pidettiin perusteltuna, sillä sitagliptiini ei ole osoitettu poikkeavan lumeesta kardiiovaskulaaripäätapahtumien ehkäisyssä (17). Myös julkaisussa epäsuorassa verkostometa-analyysissä (15) empagliflotsiinin suhteellinen teho päätapahtumien estämisessä oli hyvin samankaltainen verrattuna lumeeseen ja sitagliptiiniin. Sitagliptiinin HbA1c-vaikutus mallinnettiin sitagliptiinitutkimuksen perusteella (17).

Arvioinnin päätulos oli inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio, ICER), joka kertoo laatupainotetun lisäelinvuoden (QALY) aikaansaamiseksi tarvittavan lisäkustannuksen, kun käytetään empagliflotsiinia sitagliptiinin sijasta. Koko T2DM-populaation tulokset saatiin laskemalla potilasosuuksien perusteella painotettu keskiarvo sydän- ja verisuonitautia sairastavilla (29,8 %) ja sairastamattomilla (70,2 %) potilailla kertyneistä kustannuksista ja laatupainotetuista elinvuosista (21). Kustannusvaikuttavuuden raja-arvona käytettiin 35 000 euroa/QALY (22), joka vastaa Englannissa käytettyä kustannusvaikuttavuuden raja-arvoa (23). Tuloksiin liittyvän epävarmuuden arvioimiseksi toteutettiin probabilistinen herkkyysoanalyysi (PSA), jossa kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset mallinnettiin 1 000 simulaatiolla, joissa potilaskohortin ominaisuudet, hoitojen vaikutukset, siirtymätodennäköisyydet, utiliteettiarvot ja tapahtumien kustannukset (+/- 20 %:n vaihteluväli) poimittiin satunnaisesti kyseisten muuttujien vaihtelua kuvaavista jakaumista. PSA:n tulosten esittämiseen käytettiin kustannusvaikuttavuustasoa ja kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrää.

Kustannus-vaikuttavuusmallissa käytetyt kustannustiedot

Arvioinnissa käytetyt terveydentiloihin ja tapahtumiin liittyvät kustannukset, lääke-

Taulukko 2. Mallintamisessa käytetyt tyypin 2 diabeteksen lääke- ja hoitotarviketekustannukset, seulontojen kustannukset sekä terveydentiloihin ja tapahtumiin liittyvät kustannukset.

	Yksikköhinta, euroa	Huomioidut resurssit (Viite)
Lääkkeet ja hoitotarvikkeet		
Empagliflotsiini 25 mg/vrk, per vuosi	529,97	25 mg, 90 tablettia, 129,85 euroa
Sitagliptiini 100 mg/vrk, per vuosi	247,74 / 43,20	100 mg, 98 tablettia, 66,47 / 11,59 euroa (perusanalyysi/herkkyysanalyysi)
Metformiini 3x500 mg/vrk, per vuosi	60,81	500 mg, 100 tablettia, 5,55 euroa
Glargininsuliini 42 IU/vrk*	510,74	Glargininsuliini, 1500 IU, 49,94 euroa
Glargininsuliini 32,3 IU/vrk**	392,78	Glargininsuliini, 1500 IU, 49,94 euroa
Perus- ja ateriainsuliini (153 IU/vrk)***	1544,05	Glargininsuliini, 1500 IU, 49,94 euroa (94 IU/vrk); aspartinsuliini, 1500 IU, 27,91 euroa (59 IU/vrk)
Insuliinineulat	43,07	Yliopiston apteekki 2021, 0,118 euroa/kpl, 1–2/vrk
Veren glukoosipitoisuuden testaus	239,44	Yliopiston apteekki 2021, 0,656 euroa/kpl, 1/vrk
Liitännäishoidot ja seulonnat		
Statiinihoito (simvastatiini 10 mg/vrk), vuosi	32,32	Lipcut 10 mg 100 tabl. 8,85 euroa
Asetyyliisilyihappo (Disperin 100 mg/vrk), vuosi	29,83	Disperin 100 mg 100 tabl. 8,17 euroa
ACE-estäjät (enalapriili 20 mg/vrk), vuosi	31,48	Enalapril 20 mg 100 tabl. 8,62 euroa
Albuminurian seulonta, vuosi	11,50	U-alb/krea-tutkimus ja näytteenottomaksu (32)
Albuminurian seulonta, vuosi	11,50	U-alb/krea-tutkimus ja näytteenottomaksu (32)
Silmänpohjakuvaus, vuosi	50,00	Diabeteksen aiheuttamien silmänpohjamuutosten seulontakuvaus (33)
Jalkaongelmien ehkäisy ja seulonta per kk	7,81	Jalkojenhoitajalla käynti kerran vuodessa (34)
ACE-estäjien keskeytys haittojen takia	47,02	Oletuksena soitto lääkärille (35)
Jalkahaavan hoito per kk	135,44	(36)
Terveydentilaan liittyvät kustannukset		
Sydäninfarkti, vuosi 1	5 069,97	DRG 121 Sydäninfarkti, kaksi lääkärikäyntiä ja lääkitys (35, 37).
Sydäninfarkti, vuosi 2+	159,94	Lääkärikäynti ja lääkitys (35,37).
Rasitusrintakipu (Angina), vuosi 1	2 118,22	DRG 140 Sydänperäinen rintakipu ja lääkitys (35,37).
Rasitusrintakipu, vuosi 2+	159,94	Lääkärikäynti ja lääkitys euroa (35,37).
Sydämen vajaatoiminta, vuosi 1	3 353,42	DRG 127 Sydämen toiminnanvajausta, kaksi lääkärikäyntiä ja lääkitys (35,37).
Sydämen vajaatoiminta, vuosi 2+	114,30	Lääkärikäynti ja lääkitys (35,37).
Aivohalvaus, vuosi 1	19 523,36	DRG 014A Aivoinfarkti, 550A Aivohalvauksen kuntoutus taso 1, lääkärikäynti ja lääkitys (35,37).
Aivohalvaus, vuosi 2+	435,95	Lääkärikäynti ja lääkitys (35,37).

Aivohalvaus, kuolema 30 päivän sisällä	4 670,6	DRG 014A Aivoinfarkti (35)
Ääreisvaltimotauti, vuosi 1	4 630,42	DRG 130 Perifeerisen verenkierron häiriö, lääkärikäynti (35) ja varfariinihoito (38)
Ääreisvaltimotauti, vuosi 2+	726,58	Lääkärikäynti (35) ja varfariinihoito (38)
Hemodialyysi, vuosi 1	63 336,00	Hemodialyysi kolme kertaa viikossa (34,35).
Hemodialyysi, vuosi 2+	63 336,00	Hemodialyysi kolme kertaa viikossa (33,39).
Peritoneaalidialyysi, vuosi 1	15 020,75	Dialyysikatetrin asentaminen (33), avohoitokäynti 4–5 viikon välein (33,39) ja dialyysiliuokset (6 l/vrk) (37).
Peritoneaalidialyysi, vuosi 2+	12 961,75	Avohoitokäynti 4–5 viikon välein (33,39) ja dialyysiliuokset (6 l/vrk) (37).
Munuaissirre, vuosi 1	45 374,74	DRG 302 Munuaisensiirto, lääkärikäyntejä 17 vuoden aikana (35,40) ja lääkitys (37,41).
Munuaissirre, vuosi 2+	3 549,48	Kaksi lääkärikäyntiä (35) ja lääkitys (37,41).
Lievä hypoglykemia	0	Oletus
Vakava hypoglykemia 1#	22,26	Glukagoni-injektio (37,42)
Vakava hypoglykemia 2##	838,00	Akuutti ensihoito (33).
Silmän laserhoito	1 179,00	Verkkokalvon fotokoagulaatio (33)
Kaihileikkaus	2 954,71	DRG 039 Kaihileikkaukset ja muut mykiön leikkaukset (35) ja lääkitys (antibiootti- ja kortisonitipat) (37).
Seuranta kaihileikkauksen jälkeen	34,67	(43)
Sokeus, vuosi 1	19 580,96	(43)
Sokeus, vuosi 2+	19 580,96	(43)
Neuropatia, vuosi 1	614,36	Fysioterapia 5 käyntiä, lääkitys (Pregabalin 150 mg/vrk) (35,37,1)
Neuropatia, vuosi 2+	39,72	Lääkitys (Pregabalin 150 mg/vrk)(37)
Amputaatio (alaraaja)	7 644,14	DRG 285 Raajan amputaatio (35)
Proteesi (amputaation jälkeen)	3 027,75	(44)
Amputaation jälkeinen seuranta	3 027,75	(44)
Kuolion hoito	5 643,00	Oletus PDE22 Veritulpan tai tukoksen poistaminen (33)
Hoitunut jalkahaava	109,70	Oletuksena kolme hoitajakäyntiä (35)
Infektoitunut jalkahaava	5 053,40	DRG 277 Ihon tai ihonalaisten elinten infektiosairaus (35) ja sidostarvikkeet (45)
Tavanomainen, ei-infektoitunut jalkahaava	1 897,92	Sidostarvikkeet (45)
Parantunut jalkahaava potilaalla, jolle tehty amputaatio	109,70	Oletuksena kolme hoitajakäyntiä (35)
Aktiivinen jalkahaava	109,7	Oletuksena kolme hoitajakäyntiä (35)

*Toisen linjan perusinsuliinihoito potilaille, joilla ei ole sydän- ja verisuonitautia.

**Perusinsuliinihoito ensimmäisessä hoitolinjassa potilaille, joilla on sydän- ja verisuonitauti. Ensimmäisen vuoden aikana 48 % empagliflotsiiniryhmässä (EMPA-REG) ja 24 % sitagliptiiniryhmässä (TECOS), jonka jälkeen 51 % empagliflotsiiniryhmässä (EMPA-REG) ja 33 % sitagliptiiniryhmässä (TECOS)(15).

***Sydänsairailta potilailta toisen linjan hoitona oletettiin käytettävän perusinsuliinia annoksella 94 IU vuorokaudessa ja ateriainsuliinia annoksella 59 IU vuorokaudessa (19). #Ulkoapuista apua vaativa hypoglykemia. ##Hypoglykemia, jonka hoitamisessa tarvitaan lääketieteellistä apua.

Taulukko 3. Erot kumulatiivisissa terveystapahtumissa tuhatta potilasta kohden empagliflotsiini- ja sitagliptiiniryhmien välillä sydän- ja verisuonitautia sairastamattomilla ja sairastavilla tyyppin 2 diabetes (T2DM) potilailla.

Tapahtuman tyyppi	T2DM, ei sydän- ja verisuonitautia			T2DM ja sydän- ja verisuonitauti		
	Empagli-flotsiini, keskiarvo (keskihajonta)	Sitaglip-tiini, keskiarvo (keskihajonta)	Keskiarvojen erotus	Empagli-flotsiini, keskiarvo (keskihajonta)	Sitaglip-tiini, keskiarvo (keskihajonta)	Keskiarvojen erotus
Munuaistauti						
Lisääntynyt albuminuria	26.24 (1.4)	26.64 (1.38)	-0.4	97.39 (0.6)	96.89 (0.63)	0.5
Selvästi lisääntynyt albuminuria	3.35 (0.56)	3.42 (0.58)	-0.07	45.09 (1.66)	45.86 (1.53)	-0.77
Loppuvaiheen munuaistauti	0.39 (0.20)	0.38 (0.20)	0.01	17.76 (1.23)	19.19 (1.23)	-1.43
Sydän- ja verisuonisairaus						
Ääreisvaltimotauti	14.22 (1.13)	14.17 (1.12)	0.05	21.78 (1.4)	21.12 (1.46)	0.66
Sydämen vajaatoiminta, akuutti	8.06 (0.82)	8.48 (0.87)	-0.42	19.78 (1.35)	23.71 (1.35)	-3.93
Rasitusrintakipu	15.93 (1.17)	15.91 (1.20)	0.02	22.99 (1.54)	23.09 (1.62)	-0.1
Aivohalvaus	10.17 (0.94)	10.13 (0.98)	0.04	18.00 (1.36)	17.41 (1.40)	0.59
Sydäninfarkti	19.98 (1.25)	20.09 (1.29)	-0.11	34.04 (2.10)	34.75 (1.94)	-0.71
Silmäsairaudet						
Taustaretinopatia	30.01 (1.43)	30.3 (1.51)	-0.29	20.43 (1.43)	20.55 (1.4)	-0.12
Proliferatiivinen retinopatia	3.29 (0.58)	3.32 (0.59)	-0.03	2.02 (0.48)	2.1 (0.48)	-0.08
Makulaturvotus	26.4 (1.34)	26.72 (1.34)	-0.32	18.99 (1.25)	18.99 (1.25)	0
Vaikea näön menetys	10.84 (0.92)	11.00 (0.98)	-0.16	10.47 (0.93)	10.42 (1.00)	0.05
Harmaakaihi	13.92 (1.13)	14.12 (1.08)	-0.2	9.76 (0.93)	9.5 (0.90)	0.26
Haavaumat/ amputaatiot/ neuropatia						
Jalkahaava	3.75 (0.6)	3.9 (0.63)	-0.15	3.79 (0.6)	3.72 (0.59)	0.07
Toistuva jalkahaava	4.04 (0.65)	4.16 (0.64)	-0.12	7.28 (1.66)	7.03 (1.59)	0.25
1. amputaatio	0.99 (0.32)	1.02 (0.31)	-0.03	1.65 (0.48)	1.63 (0.44)	0.02
2. amputaatio	0.3 (0.18)	0.32 (0.17)	-0.02	0.6 (0.34)	0.61 (0.33)	-0.01
Neuropatia	74.7 (1.44)	74.93 (1.46)	-0.23	61.29 (1.88)	61.12 (1.84)	0.17
Hypoglykemia (tapahtumaa/potilas)						
Lievä hypoglykemia	84.68 (1.66)	89.12 (1.59)	-4.443	248.64 (6.37)	232.34 (6.54)	16.299
Vakava hypoglykemia (vaatii ulkopuolista apua)	0.39 (0.02)	0.41 (0.02)	-0.02	2.44 (0.08)	2.29 (0.08)	0.156
Vakava hypoglykemia (vaatii terveydenhuollon apua)	0.04 (0.01)	0.04 (0.01)	-0.002	0.22 (0.02)	0.21 (0.02)	0.007

T2DM, tyyppin 2 diabetes

Taulukko 4. Empagliflotsiinia ja sitagliptiiniä vertailevan kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla* sekä sydän- ja verisuonitautia sairastavien ja sairastamattomien tyyppin 2 diabeetikkojen alaryhmissä Suomessa.

	Empagliflotsiini	Sitagliptiini	Erotus
Tyyppin 2 diabeetikot*			
Elinvuodet	14,91	14,75	0,16
Laatupainotetut elinvuodet (QALY)	10,75	10,55	0,20
Kustannukset	40 720	40 380	340
Lääkehoito	10 717	8 416	2 291
Seuranta	1 724	1 703	21
Sydän- ja verisuonikomplikaatiot	6 637	6 503	134
Munuaiskomplikaatiot	9 581	11 433	-1 852
Muut tapahtumat	12 061	12 351	-254
ICER, euroa/QALY	1 696	1 696	1 696
Sydän- ja verisuonitautia sairastamattomat tyyppin 2 diabeetikot			
Elinvuodet	16,13	16,12	0,005
Laatupainotetut elinvuodet (QALY)	11,84	11,72	0,122
Kustannukset	27 633	26 041	1 591
Lääkehoito	9 095	7 109	1 986
Seuranta	1 801	1 802	0
Sydän- ja verisuonikomplikaatiot	3 697	3 706	-9
Munuaiskomplikaatiot	958	1 013	-55
Muut tapahtumat	12 081	12 411	-330
ICER, euroa/QALY	13 021	13 021	13 021
Sydän- ja verisuonitautia sairastavat tyyppin 2 diabeetikot			
Elinvuodet	12,03	11,51	0,521
Laatupainotetut elinvuodet (QALY)	8,19	7,81	0,385
Kustannukset	71 549	74 157	-2 608
Lääkehoito	14 539	11 529	3 010
Seuranta	1 542	1 472	70
Sydän- ja verisuonikomplikaatiot	13 561	13 091	470
Munuaiskomplikaatiot	29 894	35 978	-6 084
Muut tapahtumat	12 013	12 087	-74
ICER, euroa/QALY	Empagliflotsiini on sitagliptiiniä tehokkaampi ja edullisempi eli dominoiva hoitovaihtoehto		

ICER, inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde. *Koko T2DM-populaation tulokset saatiin laskemalla potilasosuuksien perusteella painotettu keskiarvo sydän- ja verisuonitautia sairastavilla (29,8 %) ja sairastamattomilla (70,2 %) potilailla kertyneistä kustannuksista ja laatupainotetuista elinvuosista (21).

ja hoitotarvikekustannukset sekä seulontojen kustannukset lähdetietoineen on esitetty **Taulukossa 2**. Kustannuksina huomioitiin suorat terveydenhuollon kustannukset maksajasta riippumatta. Tarvittaessa kustannukset muunnettiin vuoden 2020 rahamääräisiksi käyttämällä kuntatalouden terveydenhuoltoindeksiä (24). Lääkekustannukset (10/2023) arvioitiin käyttämällä arvonlisäverottomia vähittäismyyntihintoja hintalautakunnan terveystaloudellisia selvityksiä koskevien ohjeistusten mukaisesti (25). Geneerisen sitagliptiinin hintana käytettiin perusanalyysissä Lääkkeiden hintalautakunnan sitagliptiiniinvalmisteille vahvistamaan kohtuulliseen tukkuhintaan perustuvaa arvonlisäverotonta vähittäismyyntihintaa. Herkkyysanalyysissä sitagliptiinin hintana käytettiin edullisimman sitagliptiiniinvalmisteen hintaa.

CDM-mallissa tyyppin 2 diabetesta sairastavien tavanomaiseen hoitoon katsotaan kuuluvan sydän- ja verisuonikomplikaatioiden ennaltaehkäisevä lääkitys (asetosalisyylihappo, statiinit, ACE-estäjät) sekä diabetekseen liittyvien munuais-, silmä- ja jalkakomplikaatioiden seulontatutkimukset. Toteutetussa arvioinnissa statiinia primaariseen ja sekundaariseen ehkäisyyn käyttävien potilaiden osuudeksi oletettiin 71,0 % (26). Asetyyლისისიყილიჰაპოო primaariseen ja sekundaariseen ehkäisyyn käyttävien osuudeksi oletettiin 55,1 % (27) ja 93,9 % (28). Vastaavasti ACE-estäjien ja/tai AT2-reseptorisalpaajien käyttäjäosuuksiksi oletettiin 17,0 % (26) ja 77,0 % (28). Kaikkien potilaiden oletettiin osallistuvan munuais-, silmä- ja jalkakomplikaatioiden seulontatutkimuksiin. Seulontatutkimusten herkkyys ja spesifisyys perustuivat julkaisuun tutkimuksiin (29–31).

Kustannus-vaikuttavuusmallissa käytetyt elämänlaatudiedot

Terveydentiloihin ja tapahtumiin liittyvä elämänlaatu arvioitiin EQ-5D-mittarilla arvioituja utiliteettiarvoja käyttämällä. Laatu-painotettujen elinvuosien laskennassa käytettiin niin kutsuttua minimiperiaatetta, jolla tarkoitetaan sitä, että useiden samanaikaisten tapahtumien tilanteessa potilaan saama utiliteettiarvo vastaa vakavimman tapahtuman utiliteettiarvoa (ts. eri tapahtumien disutili-

teettiarvoja ei lasketa yhteen). Mallin lähtötilanteen utiliteettiarvona käytettiin suomalaisilla tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla todettua keskimääräistä utiliteettiarvoa (0,823)(46). Tapahtumien ja muiden terveydentilojen utiliteettiarvojen määrittämisessä käytettiin pääasiassa kattavassa kirjallisuuskatsauksessa suositeltuja arvoja (47). Katsauksesta puuttuneita tietoja (sydäninfarktin ja aivohalvauksen tapahtumavuoden jälkeinen utiliteetti, rasisurintakipu, sydämen vajaatoiminta) täydennettiin Suomessa aiemmin toteutetun insuliiniinvalmisteiden kustannusvaikuttavuutta arvioineen tutkimuksen (43) perusteella. Vakavien päivä- ja yöaikaisten hypoglykemioiden arviointiin alentavan utiliteettiarvoa -0,0205:lla ja -0,0743:lla (48). Lievien hypoglykemiatapahtumien aiheuttama elämänlaadun vähenemä laskee asteittain hypoglykemiatapahtumien määrien kasvaessa (49). Lisäksi arvioinnissa huomioitiin painoindeksin muutoksen vaikutus elämänlaatuun (47) potilailla, joiden painoindeksi ylittää 25 kg/m² (50).

Tulokset

Empagliflotsiinihoito paransi potilaiden hoitotuloksia sitagliptiinihoitoon verrattuna (**Taulukko 3**). Empagliflotsiinilla hoidettujen potilaiden keskimääräinen elinaika oli 0,16 vuotta pidempi ja laatu-painotettujen elinvuosien kertymä vastaavasti 0,20 suurempi kuin sitagliptiinilla (**Taulukko 4**). Hoidon kokonaiskustannukset potilaiden elinaikana olivat empagliflotsiinilla keskimäärin 340 euroa korkeammat. Empagliflotsiinihoito oli geneeriseen sitagliptiinihoitoon verrattuna kustannusvaikuttava vaihtoehto, koska inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde, 1 696 euroa/QALY jäi kustannusvaikuttavuuden raja-arvoa (35 000 euroa/QALY) merkittävästi pienemmäksi.

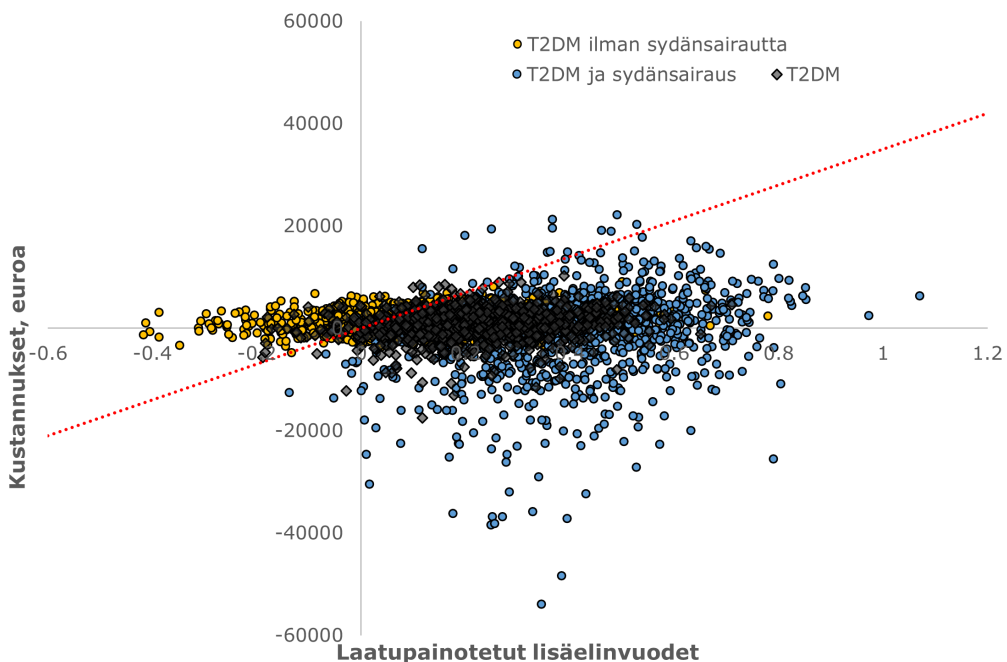
Empagliflotsiinihoidon aikaansaamat hyödyt ja kustannussäästöt korostuivat sydän- ja verisuonitautia sairastavien potilaiden ryhmässä, jossa potilaiden keskimääräinen elinaika oli 0,52 vuotta pidempi, laatu-painotettujen elinvuosien määrä 0,39 suurempi ja kustannukset 2 608 euroa pienemmät sitagliptiiniin verrattuna. Kustannussäästöt olivat

suurelta osin seurausta empagliflotsiinien suotuisista munuaisvaikutuksista, minkä vuoksi munuaiskomplikaatioihin (ts. dialyysihoitoon ja munuaissirteisiin) liittyvät kustannukset empagliflotsiinihoitoa saaneilla olivat 6 084 euroa pienemmät. Koska insuliinihoidettujen potilaiden määrän oletettiin verkostometanalyysin mukaisesti (15) olevan empagliflotsiiniiryhmässä sitagliptiiniiryhmää suurempi ja empagliflotsiinin hinta on sitagliptiinia korkeampi, olivat vastaavasti lääkehoidon kokonaiskustannukset empagliflotsiiniiryhmässä 3 010 euroa sitagliptiiniiryhmää korkeammat. Sydän- ja verisuonitautia sairastamattomien analyysissä erot valmistaiden välillä olivat selvästi vaatimattomampia. Mikäli arvioitu sydän- ja verisuonitautia sairastavien potilaiden osuus diabeetikoista kasvaisi 38 %:iin, empagliflotsiinista tulisi analyyseissä kustannuksia säästävää hoitovaihtoehtoa sitagliptiiniin verrattuna.

Edullisimman sitagliptiiniinvalmisteen hintaan perustuvassa deterministisessä herkkyyssanalyyseissä hoidon kokonaiskustannukset potilaiden elinaikana olivat empagliflotsiinilla keskimäärin 1 717 euroa korkeammat ja inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde oli 8 567 euroa/QALY. Probabilistisessä herkkyyssanalyyseissä empagliflotsiinin kustannusvaikuttavuuden todennäköisyys kasvoi 31 %:sta 66 %:iin ja edelleen 89 %:iin, kun maksuhalukkuus laatuainotettua lisäelinvuotta kohden kasvoi nolasta 10 000 euroon ja edelleen 35 000 euroon (**Kuvat 1 ja 2**).

Pohdinta

Laajassa käytössä olevalla ja validoidulla IQVIA Core Diabetes -mallilla toteutetun kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella empagliflotsiinihoito oli hoidollisesti sitagliptiini-



*Painotettu keskiarvo sydän- ja verisuonitautia sairastavista (29,8%) ja sairastamattomista (70,2%) potilaista. Punainen katkoviiva esittää maksuhalukkuuden raja-arvon, 35 000 euroa/QALY, jonka alapuolelle jäävissä simulaatioissa empagliflotsiini oli kustannusvaikuttava sitagliptiiniin verrattuna.

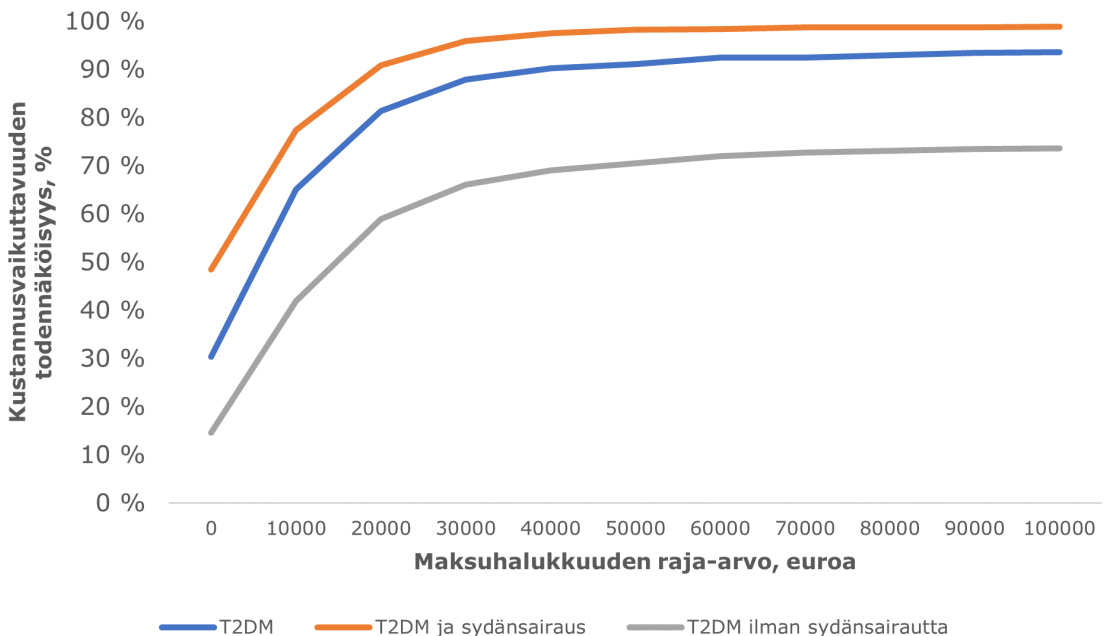
Kuva 1. Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuustaso empagliflotsiinin ja sitagliptiinin vertailulle tyypin 2 diabetekohortissa (T2DM)* sekä sydän- ja verisuonitautia sairastavien ja sairastamattomien tyypin 2 diabeetikkojen alaryhmissä.

nia parempi sekä kustannusvaikuttava vaihtoehto suomalaisilla tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla. Ero korostui sydän- ja verisuonitautia sairastavilla tyyppin 2 diabetespotilailla. Keskimäärin empagliflotsiinihoito pidensi potilaiden elinaikaa 0,16 vuodella ja kasvatti laatupainotettujen lisäelinvuosien määrää 0,20 vuodella kokonaiskustannusten eron ollessa potilaiden elinaikana hyvin pieni (340–1717 euroa). Empagliflotsiinihoidolla saavutettu laatupainotettu lisäelinvuosi sitagliptiiniin verrattuna maksoi keskimäärin 1 696–8 567 euroa käytetystä sitagliptiini valmisteen hinnasta riippuen. Kustannusvaikuttavuuden todennäköisyys vaihteli 30 %:sta 89 %:iin maksuhalukkuuden kasvessa nollasta 35 000 euroon laatupainotettua lisäelinvuotta kohden, kun arviointi toteutettiin sitagliptiini valmisteeille vahvistetuista tukkuhintoista johdetuilla arvonlisäverottomilla

vähittäismyyntihinnoilla. Näin ollen verrokki valmisteen geneeristymisen myötä laskeneista hinnoista riippumatta empagliflotsiinihoito on kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella edelleen kustannusvaikuttavaa muuttuneessa tilanteessa.

Vaikka analyysien perusteella valmisteiden väliset erot hoitojen välillä vaikuttavat osittain numeerisesti pienehköiltä, väestötasolla vaikutus on huomattava tyyppin 2 diabetesta sairastavien potilaiden suuren määrän vuoksi. Vuonna 2021 yksistään empagliflotsiinista ja sitagliptiinista korvauksia saaneita diabetespotilaita oli noin 144 000 (51). Diabetesta sairastavien määrän voidaan olettaa myös edelleen kasvavan väestön ikääntyessä.

Empagliflotsiinia ja sitagliptiinia vertailevia kustannusvaikuttavuustutkimuksia ei ole aiemmin julkaistu Suomesta. Isossa-Britanniassa ja Kiinassa toteutetuissa sydän- ja verisuonitautia



*Painotettu keskiarvo sydän- ja verisuonitautia sairastavista (29,8 %) ja sairastamattomista (70,2 %) potilaista.

Kuva 2. Kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssävyä empagliflotsiinille tyyppin 2 diabeteskohortissa sekä sydän- ja verisuonitautia sairastavien ja sairastamattomien tyyppin 2 diabeetikkojen alaryhmissä.

sairastavia tyyppin 2 diabetespotilaita koskevissa CDM-mallilla toteutetuissa terveystalousanalyysissä empagliflotsiini osoittautui kustannusvaikuttavaksi hoitovaihtoehdoksi sitagliptiiniin (UK, ICER 6 464 £/QALY; Kiina, 10 732 \$/QALY) verrattuna (12,13). Myös Kreikassa empagliflotsiinihoito oli sitagliptiiniin verrattuna kustannusvaikuttava hoitovaihtoehto sekä sydän- ja verisuonitautia sairastavilla (966 €/QALY) että sairastamattomilla tyyppin 2 diabeetikoilla (6 587 €/QALY) CDM-mallilla toteutetussa analyysissä (52). Vastaavasti Yhdysvalloissa potilastason simulaatiomallilla toteutetussa analyysissä metformiinihoidon jälkeen toteutettu empagliflotsiinihoito oli sitagliptiiniin verrattuna kustannusvaikuttava (6 967 \$/QALY) hoitovaihtoehto sekä sydän- ja verisuonitautia sairastavilla (3 589 \$/QALY) että sairastamattomilla tyyppin 2 diabeetikoilla (12 577 \$/QALY) (53). Eri maissa toteutettujen kustannusvaikuttavuusanalyysien tulokset ovat siten varsin samankaltaisia, vaikka arvioinneissa on käytetty osittain erilaisia muuttuja- arvoja ja/tai tietolähteitä.

Terveystaloudellisiin, mallintamiseen perustuviin tutkimuksiin liittyy aina jonkin verran epävarmuutta johtuen muun muassa siitä, että pitkän aikavälin hoitotuloksia arvioidaan tavanomaisesti kestoltaan hyvin rajallisten kliinisten tutkimusten perusteella. Toteutetussa analyysissä empagliflotsiinin ja sitagliptiinin hoitovaikutukset mallinnettiin kliinisten tutkimusten sekä epäsuorien hoitovertailujen perusteella. Sydän- ja verisuonitautia sairastamattomien kohortissa HbA1c-hoitovaikutusten mallintaminen perustui julkaistuun epäsuoraan vertailuun (15). Sen sijaan sydän- ja verisuonitautia sairastavien kohortissa HbA1c-vaikutukset mallinnettiin kummallakin valmisteella niillä toteutettujen kliinisten tutkimusten perusteella. Koska valmisteiden välillä ei ole toteutettu suoraa vertailevia tutkimuksia, vaikutusten arviointiin liittyy aina jonkin verran epävarmuutta. Tuloksemme ovat kuitenkin varsin yhteneviä tuoreen väestöpohjaisen rekisteritutkimuksen kanssa, jossa empagliflotsiinin ja gliptiinin käyttäjät kaltaistettiin 171:n kovariaatin suhteen. Empagliflotsiinin käyttöön liittyi merkitsevästi vähäisempi sairaalahoidon ja terveydenhuollon resurssien tarve (54), eikä tulos ollut riip-

puvainen siitä, oliko potilaalla sydän- ja verisuonitauti tai ei.

Epävarmuutta aiheutuu myös sairauden kulun mallintamisesta, joka on itsessään monimutkaista etenkin diabeteksen kaltaisissa kokonaisvaltaisesti elimistön moniin toimintoihin vaikuttavissa sairauksissa. Diabetesinterventioiden taloudelliseen arviointiin on kehitetty lukuisia erilaisia terveystaloustalokalleja, jotka tuottavat osin toisistaan eroavia tuloksia (55). Empagliflotsiinin kustannusvaikuttavuutta arvioitiin tässä tutkimuksessa IQVIA Core Diabetes -mallilla, jolla voidaan arvioida diabeteksen ja siihen liittyvien komplikaatioiden kehittymistä pitkällä aikavälillä. Malli on laajalti käytetty ja perusteellisesti validoitu, mutta tästä huolimatta siihen liittyy myös rajoitteita. Malli perustuu esimerkiksi joiltakin osin varsin vanhoihin epidemiologisiin tutkimuksiin, jolloin se ei välttämättä pysty kaikilta osin huomioimaan sellaisia lääkkeiden tuomia hyötyjä, jotka eivät perustu verenglukoosia, verenpainetta tai lipidiarvoja parantaviin ominaisuuksiin. Tämä puute havaittiin, kun mallilla pyrittiin toisintamaan EMPA-REG OUTCOME -tutkimuksen tuloksia, minkä vuoksi mallista on toteutettu sydän- ja verisuonitautia sairastaville tyyppin 2 diabetespotilaille mukautettu versio, jossa nämä vaikutukset saatiin asianmukaisesti huomioitua (12). Toteutetussa kustannusvaikuttavuusanalyysissä empagliflotsiinin suotuisat vaikutukset sydäntapahtumiin huomioitiin mukautetun mallin avulla ainoastaan niiden potilaiden osalta, joilla oli jo hoitoa aloitettaessa sydän- ja verisuonitauti. Sen sijaan vastaavanlaista mukautettua mallia ei toistaiseksi ole saatavilla potilaille, joilla ei ole sydän- ja verisuonitautia, vaikka empagliflotsiinin suotuisat vaikutukset sydän- ja munuaistapahtumien osalta on osoitettu myös terveemmällä potilailla (56). Näin ollen toteutettu analyysi mitä todennäköisimmin aliarvioi empagliflotsiinin hyötyjä sitagliptiiniin verrattuna.

Johtopäätökset

Empagliflotsiini on hoidollisesti sitagliptiinia parempi ja sitagliptiinivalmisteiden geneeristymisestä huolimatta edelleen kustannusvaikuttava vaihtoehto suomalaisilla tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

Summary

Empagliflozin is cost-effective versus sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes in Finland

Taru Hallinen*

KTM, Senior Advisor,
HEOR & Market Access
ESiOR Oy
taru.hallinen@esior.fi

Mikko Tuovinen

KTM, Senior Market Access Manager
Boehringer Ingelheim Finland Ky
Currently:
Senior Healthcare Access Manager
Pfizer Oy.

Leo Niskanen

MD, adjunct professor, specialist in Internal Medicine and Endocrinology
Päijät-Häme Central Hospital, Eira Hospital
University of Eastern Finland

*Correspondence

Background

Cost-effectiveness of empagliflozin in comparison to sitagliptin was assessed in adult patients with type 2 diabetes who had not achieved the target hemoglobin A_{1c}.

Methods

The assessment was conducted with IQVIA Core Diabetes model as a life-time analysis where the efficacy of treatments in patients with and without cardiovascular disease was obtained from clinical trials and indirect treatment comparisons. Incremental cost-effectiveness ratio (ICER; cost per quality-adjusted life year [QALY] gained) was determined as the primary outcome measure of the analysis.

Results

Empagliflozin treatment improved the treatment outcomes when compared to sitagliptin. On average, the patients' life-expectancy, quality adjusted life expectancy and treatment costs increased by 0.16, 0.20 years and 340–1 717 euros, respectively. An additional QALY with empagliflozin was thus gained at a cost of 1 696–8 567 euros/QALY depending on the used cost of sitagliptin. The probability of empagliflozin being cost effective versus sitagliptin was 89% at a willingness to pay threshold of 35 000 euros/QALY gained when the assessment was based on the confirmed prices for sitagliptin.

Conclusions

Empagliflozin is a cost-effective treatment for Finnish patients with type 2 diabetes.

Keywords: Empagliflozin, sitagliptin, cost-effectiveness, type 2 diabetes

Sidonnaisuudet

Tutkimusta tuki ja rahoitti Boehringer Ingelheim. Boehringer Ingelheimille annettiin mahdollisuus tarkistaa käsikirjoituksen lääketieteellinen ja tieteellinen tarkkuus sekä immateriaalioikeuksia koskevat näkökohdat. Kirjoittajat täyttävät kansainvälisen lääketieteellisten lehtien toimittajien komitean (ICMJE) suosittelemat tekijän kriteerit.

Viitteet

1. Tyypin 2 diabetes. Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Sisätautilääkäreiden yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. Helsinki. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. [Internet] 2020 (viitattu 27.10.2022). Saatavissa: www.käypähoito.fi
2. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, ym. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323.
3. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, ym. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925–66.
4. Metsärinne K, Pietilä M, Kantola I, Stenman LK, Hättinen OP, Vesikansa A, ym. STONE HF (STatus Of kidNEy disease in type 2 diabetes and heart failure in Finnish primary care) study investigators. The majority of type 2 diabetic patients in Finnish primary care are at very high risk of cardiovascular events: A cross-sectional chart review study (STONE HF). *Prim Care Diabetes*. 2022;16(1):135–41.
5. Diabetesrekisterin raportti. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. [Internet] 2022 (viitattu 9.12.2022). Saatavissa: <https://repo.thl.fi/sites/laaturekisterit/diabetesrekisteri/index.html>
6. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, ym. The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Curr Med Res Opin*. Elokuu 2004;20 Suppl 1:S5–26.
7. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, ym. Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin*. 2004;20 Suppl 1:S27–40.
8. McEwan P, Foos V, Palmer JL, Lamotte M, Lloyd A, Grant D. Validation of the IMS CORE Diabetes Model. *Value Health*. 2014;17(6):714–24.
9. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, ym. EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1650–9.

10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, ym. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–28.
11. Lavikainen P, Chandra G, Siirtola P, Tamminen S, Ihalapathirana AT, Rönning J, ym. Data-Driven Identification of Long-Term Glycemia Clusters and Their Individualized Predictors in Finnish Patients with Type 2 Diabetes. *Clin Epidemiol.* 2023;15:13–29.
12. Ramos M, Foos V, Ustyugova A, Hau N, Gandhi P, Lamotte M. Cost-Effectiveness Analysis of Empagliflozin in Comparison to Sitagliptin and Saxagliptin Based on Cardiovascular Outcome Trials in Patients with Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease. *Diabetes Ther.* 2019;10(6):2153–67.
13. Ramos M, Ustyugova A, Hau N, Lamotte M. Cost-effectiveness of empagliflozin compared with liraglutide based on cardiovascular outcome trials in Type II diabetes. *J Comp Eff Res.* 2020;9(11):781–94.
14. Ramos M, Men P, Wang X, Ustyugova A, Lamotte M. Cost-effectiveness of empagliflozin in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease in China. *Cost Eff Resour Alloc.* 2021;19(1):46.
15. Balijepalli C, Shirali R, Kandaswamy P, Ustyugova A, Pfarr E, Lund SS, ym. Cardiovascular Safety of Empagliflozin Versus Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors in Type 2 Diabetes: Systematic Literature Review and Indirect Comparisons. *Diabetes Ther.* 2018;9(4):1491–1500.
16. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, ym. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323–34.
17. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, ym. TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232–42.
18. Fonseca V, Gill J, Zhou R, Leahy J. An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea: impact on glycaemic control and hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(9):814–22.

19. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD; EDITION 1 Study Investigators. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care*. 2014;37(10):2755–62.
20. Leiter L, Yale J-F, Chiasson J-L, Harris S, Kleinstiver P, Sauriol L. Assessment of the Impact of Fear of Hypoglycemic Episodes on Glycemic and Hypoglycemia Management. *Can J Diabetes*. 2005;29(3):1–7.
21. Jalkanen K, Aarnio E, Lavikainen P, Jauhonen HM, Enlund H, Martikainen J. Impact of type 2 diabetes treated with non-insulin medication and number of diabetes-coexisting diseases on EQ-5D-5L index scores in the Finnish population. *Health Qual Life Outcomes*. 2019;17(1):117.
22. Joensuu JT, Huoponen S, Aaltonen KJ, Konttinen YT, Nordström D, Blom M. The cost-effectiveness of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119683.
23. NICE. The Guidelines Manual: Process and methods. [Internet] (viitattu 30.11.2012). Saatavissa: www.nice.org.uk/process/pmg6/resources/the-guidelines-manual-pdf-2007970804933
24. Suomen virallinen tilasto (SVT): Julkisten menojen hintaindeksi. 4. vuosineljännes 2021. Helsinki: Tilastokeskus. [Internet] (viitattu 14.6.2022) Saatavissa: <https://stat.fi/tilasto/jmhi>
25. Lääkkeiden hintalautakunta. Terveystaloudellisen selvityksen laatiminen lääkevalmisteen korvattavuus- ja tukkuhintahakemukseen. Hakemusohje Terveystaloudellinen selvitys. [Internet] 17.12.2019. Saatavissa: www.hila.fi/content/uploads/2020/01/Hakemusohje_TTS_2019.pdf
26. Lamidi ML, Wikström K, Inglin L, Rautiainen P, Tirkkonen H, Laatikainen T. Trends in the process and outcome indicators of type 2 diabetes care: a cohort study from Eastern Finland, 2012–2017. *BMC Fam Pract*. 2020;21(1):253.
27. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J*. 2001;22(7):554–72.
28. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(2):121–37.

29. O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. *Health Technol Assess.* 2000;4(21): 1–237.
30. Lopez-Bastida J, Cabrera-Lopez F, Serrano-Aguilar P. Sensitivity and specificity of digital retinal imaging for screening diabetic retinopathy. *Diabet Med.* 2007;24(4):403–7.
31. Cortés-Sanabria L, Martínez-Ramírez HR, Hernández JL, Rojas-Campos E, Canales-Muñoz JL, Cueto-Manzano AM. Utility of the Dipstick Micraltest II in the screening of microalbuminuria of diabetes mellitus type 2 and essential hypertension. *Rev Invest Clin.* 2006;58(3):190–7.
32. Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri. T12 Laboratoriotoimialue Hinnasto 2021. [Internet] (viitattu 15.9.2021) Saatavissa kirjoittajilta.
33. HUS Palveluhinnasto 2021, Osa 2 Suoriteperusteiset sairaanhoidolliset palvelut. [Internet] (viitattu 15.9.2021) Saatavissa kirjoittajilta.
34. Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveiden- ja sosiaalihuollon yksikkökustannuksen Suomessa vuonna 2011. THL Raportti 3/2014. Tampere: Juvenes Print, Suomen Yliopistopaino Oy.
35. Mäklin S, Kokko P. toim. Terveiden- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2017. Työpaperi: 21/2020. Helsinki: Terveiden ja hyvinvoinnin laitos, 2021.
<https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-493-6>
36. Nordic Healthcare Group. OneMed – Haavanhoitokoulutuksen kustannushyödyt. Loppuraportti 30.9.2021. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/
<https://www.sttinfo.fi/data/attachments/00711/da2b1989-a35c-4397-9d2d-63094ccb8be5.pdf>
37. Kela. Lääkehaku. [Internet] (viitattu 24.10.2023). Saatavissa: https://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=fi
38. Fimea. Dabigatraanin hoidollinen ja taloudellinen arvo eteisvärinäpotilaan antikoagulaatiohoitona aivohalvausten ja systeemisten veritulppien ehkäisyssä varfariiniin verrattuna. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4, 2012.
39. Tertti R. Dialyysipotilas perusterveydenhuollossa. Lääkärin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim. [Internet] (päivitetty 3.10.2017). Saatavissa: www.terveysportti.fi

40. Heiro M, Helanterä I. Elinsiirtopotilas perusterveydenhuollossa. Lääkärin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim. [Internet] (päivitetty 3.10.2017). Saatavissa: www.terveysportti.fi
41. Helanterä I, Saha H, Koskinen P. Munuaissiirtopotilaan seuranta. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2010;126:2601–8.
42. Koivikko M. Diabeetikon hypoglykemia. Lääkärin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim. [Internet] (päivitetty 24.5.2016). Saatavissa: www.terveysportti.fi
43. Hallinen T, Soini E, Asseburg C, Suominen R, Laine H. Cost-effectiveness of insulin glargine compared to other long-acting basal insulins in the treatment of Finnish type 1 and type 2 diabetes patients based on individual studies. Dosis 2012;28:145–59.
44. Salmi H. Alaraajaprotetisointikäytäntöjen kustannusvertailu - Katsaus isojen alaraajaamputaatioiden määrään Suomessa. Jyväskylän ammattikorkeakoulu, Opinnäytetyö, 2014. https://www.theseus.fi/bitstream/handle/10024/72535/Salmi_Henrikki.pdf?sequence=1
45. Krooninen jalkahaava. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Ihotautilääkäriyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. [Internet] 2021 (viitattu 5.1.2022). Saatavissa: www.käypähoito.fi
46. Saarni SI, Härkänen T, Sintonen H, Suvisaari J, Koskinen S, Aromaa A, ym. The impact of 29 chronic conditions on health-related quality of life: a general population survey in Finland using 15D and EQ-5D. Qual Life Res. 2006;15(8):1403–14.
47. Beaudet A, Clegg J, Thuresson PO, Lloyd A, McEwan P. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. Value Health. 2014;17(4):462–70.
48. Foos V, McEwan P. Conversion of Hypoglycaemia Utility Decrements from Categorical Units Reflecting Event History into Event Specific Disutility Scores Applicable to Diabetes Decision Models. Value in Health. 2018;21:S223.
49. Lauridsen JT, Lønborg J, Gundgaard J, Jensen HH. Diminishing marginal disutility of hypoglycaemic events: results from a time trade-off survey in five countries. Qual Life Res. 2014;23(9):2645–50.

50. Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ.* 2005;14(3):217–30.
51. Tilastotietokanta Kelasto. Sairausvakuutuksesta korvattavat lääkehoitot 2020. [Internet] (viitattu 15.6.2022). Saatavissa: <https://tietotarjotin.fi/tilastodata/2051231/tilastotietokanta-kelasto>
52. Ghetti G, Pradelli L, Papageorgiou G, Karpouzou G, Arikan Y. CELESTIA: Cost-Effectiveness Analysis of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes in Greece. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2023;15:97–109.
53. Reifsnider O, Kansal A, Pimple P, Aponte-Ribero V, Brand S, Shetty S. Cost-effectiveness analysis of empagliflozin versus sitagliptin as second-line therapy for treatment in patients with type 2 diabetes in the United States. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(3):791–99.
54. Niskanen L, Toresson-Grip E, Gunnarsson J, Casajust P, Tuovinen M, Stenman LK, ym. Lääkevalinnalla on merkitystä tyyppi 2 diabeteksessä – Emprise-arkivaikuttavuustutkimus. *Suom Lääkärilä* 2023;78:e36144.
55. Tew M, Willis M, Asseburg C, Bennett H, Brennan A, Feenstra T, ym. Exploring Structural Uncertainty and Impact of Health State Utility Values on Lifetime Outcomes in Diabetes Economic Simulation Models: Findings from the Ninth Mount Hood Diabetes Quality-of-Life Challenge. *Med Decis Making.* 2022;42(5):599–611.
56. Paterno E, Pawar A, Wexler DJ, Glynn RJ, Bessette LG, Paik JM, ym. Effectiveness and safety of empagliflozin in routine care patients: Results from the EMPagliflozin comparative effectiveness and Safety (EMPRISE) study. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(3):442–54.
57. Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia.* 2013;56(9):1925–33.
58. Folsom AR, Chambless LE, Duncan BB, Gilbert AC, Pankow JS. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. Prediction of coronary heart disease in middle-aged adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(10):2777–84.

59. Davis WA, Knuiman MW, Davis TM. An Australian cardiovascular risk equation for type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Intern Med J. 2010;40(4):286–92.

60. Metsärinne K. STONE HF-tutkimuksen viesti lääkäreille: Suojaa tyypin 2 diabeetikon sydäntä ja munuaisia. Diabetes ja lääkäri 2020;49(4):9–17.

61. Tupakkatilasto 2020. Tupakointi vähenee mutta väestöryhmien välillä eroa. Suomen virallinen tilasto: Tilastoraportti 38/2021.
<https://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2021102752566>

62. World Health Organization. The tobacco atlas (first edition, 2002). [Internet] (viitattu 13.11.2020). Saatavissa:
www.who.int/tobacco/resources/publications/tobacco_atlas/en/

63. Alkoholijuomien kulutus 2020: Alkoholin kokonaiskulutus väheni 5,2 prosenttia. Suomen virallinen tilasto: Tilastoraportti 07/2021.
<https://urn.fi/URN:NBN:fi-fe202104069531>

64. World Health Organization. Global Status Report on Alcohol (2004). [Internet] (viitattu 13.11.2020). Saatavissa:
www.who.int/substance_abuse/publications/global_status_report_2004_overview.pdf

Hallinen T, Tuovinen M, Niskanen L. Empagliflotsiinin kustannusvaikuttavuus sitagliptiiniin verrattuna tyypin 2 diabeteksen hoidossa Suomessa. Dosis 2024;40(1): 46–67.

Liite 1. Potilasominaisuudet

Sydän- ja verisuonitautia sairastamattoman potilasryhmän ominaispiirteet mallinnettiin pääsääntöisesti EMPA-REG-MET- tutkimuksen (9) ja sydän- ja verisuonitautia sairastavan potilasryhmän ominaisuudet vastaavasti EMPA-REG-OUTCOME (10) -tutkimuksen perusteella. Toissijaisia lähteitä käytettiin silloin, kun edellä mainituista tutkimuksista ei ollut saatavilla CDM-mallissa tarvittavia tietoja.

Ominaisuus	T2DM, ei sydän- ja verisuonitautia (Viite)	T2DM ja sydän- ja verisuonitauti (Viite)
Demografia		
Sukupuoli, miesten %-osuus	57,0 (9)	71,0 (10)
Ikä, vuotta	55,7 (9)	63,1 (10)
T2DM:n kesto, vuotta	6,02 (9)	9,0 (10)
Riskitekijät		
HbA1c, %-yksikköä	7,90 (9)	8,07 (10)
Systolinen paine, mmHg	129,40 (9)	135,47 (10)
Diastolinen paine, mmHg	78,70 (9)	76,67 ^b
Kokonaiskolesteroli, mg/dl / mmol/l	161,64 / 4,18 ^a	162,90 / 4,21 ^b
HDL, mg/dl / mmol/l	43,95 / 1,14 ^a	44,40 / 1,15 ^b
LDL, mg/dl / mmol/l	71,79 / 1,86 ^a	85,60 / 2,21 ^b
Triglyseridit, mg/dl / mmol/l	103,19 / 1,17 ^a	170,50 / 1,93 ^b
Painoindeksi, kg/m ²	29,20 (9)	30,62 ^b
eGFR, ml/min/1,73m ²	89,00 (9)	74,04 ^b
Hemoglobiini, gr/dl	14,50 (57)	14,5 (57)
Valkosolut, 10 ⁶ /ml	6,80 (57)	6,8 (57)
Pulssi, lyöntiä minuutissa	72,00 (57)	68,08 (57)
Vyötärö-lantiosuhde	0,93 (58)	0,93 (58)
Virtsan albumiinin ja kreatiniinin suhde, mg/mmol	3,10 (59)	19,3 ^b
Seerumin kreatiniini, µmol/l	77,79a	97,24 (58)
Seerumin albumiini, g/dl	4,75a	3,9 (58)
Tupakointi, %-osuus	11,6 (60)	13,2 ^b
Savuketta/päivä	15,00 (61)	3 (62)
Alkoholin kulutus, dl/viikko	1,77 (63)	0,85 (64)
Sydän- ja verisuonisairaudet		
Sydäninfarkti, %-osuus	0	46,6 (10)
Angina, %-osuus	0	29,0 ^b
Ääreisvaltimotauti, %-osuus	0	20,8 (10)
Aivohalvaus, %-osuus	0	23,3 (10)
Sydämen vajaatoiminta, %-osuus	0	10,1 ^c
Eteisvärinä, %-osuus	0	0
L VH, %-osuus	0	0
Munuaiskomplikaatiot		
Albuminuria, %-osuus	2,7 ^a	19,5 ^b
Merkittävä albuminuria, %-osuus	0,6 ^a	0
Loppuvaiheen munuaistauti, %-osuus	0,12 ^a	0
Silmäsairaudet		
Taustaretinopatia, %-osuus	4,7 ^a	11,0 ^b
Proliferatiivinen retinopatia, %-osuus	0	11,0 ^b
Vakava näön menetys, %-osuus	0	0
Makulopatia, %-osuus	0,1 ^a	0
Kaihi, %-osuus	5,8 ^a	0
Jalkahaavakomplikaatiot*		
Ei-infektioitunut jalkahaava, %-osuus	0,9 ^a	0,6 ^b
Muut	Muut	Muut
Neuropatia, %-osuus	8,2 ^a	31,3 ^b
Masennus, %-osuus	3,1 ^a	0

eGFR: arvioitu glomerulusten suodatusnopeus; LVH: sydämen vasemman kammion hypertrofia. *Seuraaviin oletettu 0 %-osuus tietojen puuttumisen vuoksi: infektoitunut jalkahaava, parantunut jalkahaava, amputaatio. ^{a,b}Clinical Trial Report, BI data on file ^cEpäsuora hoitovertailu (15).

Apteekin asiakkaiden näköyksiä ja kokemuksiä kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettuista itsehoitovalmisteista

Janina Lipponen

Proviisori

Itä-Suomen yliopisto, farmasian laitos

Kati Sepponen

FaT, yliopistonlehtori

Itä-Suomen yliopisto, farmasian laitos

Kajsa Kajander

FT, Interim CEO, Operations Director

Helsinki Innovation Services Ltd

Marika Ruponen

FaT, yliopistonlehtori

Itä-Suomen yliopisto, farmasian laitos

Riikka Metsämuuronen*

FaT, yliopistonlehtori

Itä-Suomen yliopisto, farmasian laitos

riikka.metsamuuronen@uef.fi

**Kirjeenvaihto*

Lipponen J, Sepponen K, Kajander K, Ruponen M, Metsämuuronen R. Apteekin asiakkaiden näköyksiä ja kokemuksiä kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettuista itsehoitovalmisteista. *Dosis* 2024;40(1): 68–89.

Tiivistelmä

Johdanto

Kuivasilmäisyys on yleinen vaiva, joka heikentää siitä kärsivien elämänlaatua ja aiheuttaa kustannuksia muun muassa lääkekustannuksina ja sairauspoissaoloina. Kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettujen valmisteiden tuote- ja vaikuttavien aineiden valikoima on laaja, mikä tuo haasteita neuvonnalle. Hoidossa ensisijaisia ovat kostutusvalmisteet, joiden vasteet ovat yksilöllisiä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia apteekin asiakkaiden näkemyksiä ja kokemuksia kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitetuista silmän pinnalle annosteltavista itsehoitovalmisteista. Tarkempina tavoitteina oli tutkia kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettujen tuotteiden valintaan vaikuttavia tekijöitä, käyttöön liittyviä ongelmia ja kehittämiskohteita.

Aineisto ja menetelmät

Kyselytutkimus toteutettiin apteekkien 18 vuotta täyttäneille asiakkaille paperisena kyselynä kahdeksassa Pohjois-Savossa sijaitsevassa avoapteekissa tammi-helmikuussa 2023. Kyselylomake sisälsi strukturoituja ja avoimia kysymyksiä. Analysoinnissa käytettiin frekvenssijakaumia, ristiintaulukointia ja khi2- ja Fisherin testiä.

Tulokset

Kyselyyn osallistui 122 vastaajaa. Heistä 84 % oli naisia. Tärkeimmät kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettujen itsehoitotuotteiden valintaan vaikuttavat tekijät olivat tuotteen helppokäyttöisyys (84 % vastaajista), tuotteen säilyminen huoneenlämmössä (77 %), tuotteen säilyminen avattuna pidempään kuin yhden kuukauden (76 %) ja tuotteen riittoisuus (67 %). Myös apteekin henkilökunnan suositus ja tuotteen edullisuus nousivat esille valintatekijänä, kun otettiin huomioon ”vaikuttaa merkittävästi valintaani” ja ”vaikuttaa jonkin verran valintaani” -vastaukset. Mieluisin annostelumuoto oli tippa (78 %) ja mieluisin pakkaus pullo (53 %). Vastaajista 42 % olisi valmis maksamaan kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettua itsehoitotuotteesta kuukaudessa keskimäärin 10 euroa tai vähemmän, 30 % 11–15 euroa ja 28 % yli 15 euroa. Yleisimmin ilmoitetut ongelmat liittyivät tuotteen annosteluun (n = 25) ja haittavaikutuksiin (n = 21). Valmisteissa tulisi kehittää helppokäyttöisyyttä (n = 24) sekä pidentää säilyvyys- (n = 16) ja vaikutusaikaa (n = 12).

Johtopäätökset

Apteekin asiakkaiden kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettujen valmisteiden valintaan vaikuttivat merkittävästi tuotteen helppokäyttöisyys ja säilyvyysaika, jotka mainittiin myös kehityskohteina. Asiakkaat käyttäisivät mieluiten pulloon pakattua tippaa. Apteekeissa tulisi selvittää asiakkaiden yksilölliset tarpeet ja kohdentaa suositukset sen mukaan. Valmisteita kehitettäessä tulisi kiinnittää huomiota tuotteen helppokäyttöisyyteen ja säilyvyysaikaan.

Avainsanat: apteekki, asiakkaat, itsehoito, kosteuttavat valmisteet, kuivasilmäisyys, kyselytutkimus, lääkeneuvonta

Johdanto

Kuivasilmäisyys on yleinen vaiva, jonka esiintyvyyden arvioidaan olevan maailmanlaajuisesti tutkimuksen kohderyhmästä ja tutkimusmenetelmästä riippuen 3–60 % (1). Suomessa 30 %:lla yli 60-vuotiaista on diagnosoitu kuivasilmäisyys (2). Kuivasilmäisyys heikentää siitä kärsivien henkilöiden elämänlaatua useilla eri osa-alueilla ja aiheuttaa kustannuksia (1,3,4,5,6). Kuivasilmäisyys vaikeuttaa jokapäiväistä elämää ja heikentää toimintakykyä muun muassa näöntarkkuuden vaihtelun, toiminnallisen näkökyvyn heikentymisen ja silmien epämukavuuden tunteen vuoksi (7,8). Vakavan kuivasilmäisyyden on arvioitu vastaavan haittaavuudeltaan sairaalassa tehtävää dialyysia tai vakavaa angiinaa (9).

Kuivasilmäisyys aiheuttaa suoria ja epäsuoria kustannuksia (1). Suorat kustannukset aiheutuvat muun muassa kuivasilmäisyyden tutkimuksista ja hoidoista (1,10). Epäsuorat kustannukset aiheutuvat lisääntyneistä sairauspoissaoloista sekä suorituskyvyn ja työn tuottavuuden laskusta (1,3). Suomessa kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettujen lääkärin määräämien lääkkeiden aiheuttamat kustannukset niiden käyttäjille ja sairausvakuutus-kustannukset ovat olleet nousussa viime vuosina (11). Vuonna 2022 näiden lääkkeiden aiheuttamat kustannukset niiden käyttäjille olivat 15,6 miljoonaa euroa ja Kelalle noin 6,9 miljoonaa euroa.

Kuivasilmäisyys on silmän pinnan monitekijäisenä ja monimuotoisena ilmenevä sairaus, jolle on tyypillistä kyynelnesteen, silmäluomien ja silmänpinnan tasapainon häiriintyminen ja niistä aiheutuvat silmäoireet (12). Tasapainon häiriintyminen ilmenee kyynelkalvon epävakauteena ja hyperosmolaarisuutena, silmän pinnan tulehduksena ja vaurioina sekä poikkeavina aistimuksina, kuten kipuna tai valonarkuutena (13). Kuivasilmäisyys jaetaan kahteen päätyyppiin: riittämättömään kyynelnesteen eritykseen ja liialliseen kyynelnesteen haihtumiseen, joista jälkimmäinen on huomattavasti yleisempi (12). Kuivasilmäisyyden oireita ovat muun muassa roskan tai hiekan tunne, kuivuuden tunne sekä silmien vetistäminen ja näöntarkkuuden vaihtelu. Kuivasilmäisyyden riskitekijöitä ovat muun muassa

ikäntyminen, naissukupuoli, näyttöpäätetyöskentely, ilmastointi, piilolinssien käyttö, tietyt sairaudet, kuten nivelreuma, Sjögrenin oireyhtymä, atopia, psoriaasi ja diabetes sekä tietyt lääkkeet, kuten beetasalpaajat, diureetit, antihistamiinit, isotretinoini ja silmänpainelääkkeet (1,12,14–17).

Suomessa ei ole Käypä hoito -suositusta kuivasilmäisyyden hoitoon. Pohjoismailla on kuitenkin yhteinen hoitosuositus kuivasilmäisyyteen (15). Lisäksi esimerkiksi Yhdysvalloissa on hoitosuositus kuivasilmäisyyteen (18). Hoidon valintaan vaikuttavat muun muassa kuivasilmäisyyden päätyyppi ja vaikeusaste, ja hoito etenee portaittain (**Taulukko 1**) (12,15).

Kuivasilmäisyyden hoidossa ensisijaisia hoitovaihtoehtoja ovat kostutusvalmisteet, niin sanotut tekokyynevalmisteet (15,17,19), joilla pyritään hoitamaan erityisesti liiallisesta kyynelnesteen haihtumisesta johtuvia kuivasilmäisyyden oireita. Esimerkkejä valmisteiden kosteuttavista ainesosista ovat hypromelloosi, karbomeeri, trehaloosi ja hyaluronihappo (20). Tekokyynevalmisteita on markkinoilla lukuisia, ja ne voidaan jakaa kolmeen luokkaan: vesitippoihin, geeleihin ja voiteisiin (17). Vesitipat sopivat usein päiväkäyttöön, koska ne harvoin sumentavat näköä tai tuntuvat tahmaisilta. Niitä joutuu kuitenkin annostelemaan yleensä useita kertoja päivässä niiden lyhyen vaikutusajan takia. Geelit ja voiteet vaikuttavat pidempään, mutta saattavat sumentaa näköä ja tuntua tahmaisilta, minkä vuoksi niitä annostellaan usein yöksi.

Silmätippojen sisältämät säilytysaineet saattavat ärsyttää silmän pintaa, joten säilöntäaineeton valmiste suositellaan valittavaksi varsinkin, jos valmistetta käyttää useita kertoja päivässä ja pitkäaikaisesti, käyttää piilolinssijä tai oireet ovat vaikeita (12,15,21). Säilöntäaineista erityisesti bentsalkoniumkloridi on toksista kyynelfilmille ja voi aiheuttaa allergisen reaktion (22). Sopiva valmiste löytyy yleensä kokeilemalla, sillä valmisteiden vasteet vaihtelevat yksilöiden välillä (12,15). Suurin osa Suomessa markkinoilla olevista kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitetuista tekokyynevalmisteista on itsehoidosta saatavia, lääkkeeksi rekisteröimättömiä, CE-merkittyjä lääkinnällisiä laitteita. Markkinoilla on myös lääkkeeksi rekisteröityjä valmisteita, joista osasta

Taulukko 1. Kuivasilmäisyyden hoidon portaat.

Hoidon porras	Hoitovaihtoehdot
Ensimmäinen porras	Aiheuttavien tekijöiden välttäminen Ympäristön muutokset (esim. ilmastonin suuntaaminen pois kasvoista) Kosteuttavat valmisteet
Toinen porras	Edellä mainittujen lisäksi: Anti-inflammatoriset kostutusvalmisteet – kromoglikaattitipat – glukokortikoiditipat ja -voiteet* (hydrokortisoni, fluorometoloni, deksametasoni) – siklosporiinitipat* Systemiset antibiootit (esim. doksisykliini)* Sulavat kyyneltiehyttulpat Kyynelnesteen erityksen lisääjät Kosteuden haihtumista estävät suojalasit
Kolmas porras	Edellä mainittujen lisäksi: Seerumista valmistetut tipat Hoitavat piilolinssit Pysyvät kyyneltiehyttulpat
Neljäs porras	Edellä mainittujen lisäksi: Systemiset anti-inflammatoriset valmisteet* Leikkaushoito

Lähde: 15,17,19

*Reseptilääke

on mahdollista saada reseptillä sairausvakuutuskorvausta (23,24). Apteekkien lisäksi kosteuttavia silmätippoja on myynnissä optikkoliikkeissä ja päivittäistavarakaupoissa. Lukuisista tarjolla olevista valmisteista huolimatta potilaat ja lääkärit kokevat, että nykyiset hoitovaihtoehdot eivät ole tarpeeksi tehokkaita (25,26). Kuivasilmäisyyden hoitoon tarvitaan valmisteita, jotka helpottavat oireita pitkäkestoisesti ja hoitavat oireiden lisäksi kuivasilmäisyyden juurisyyttä.

Kosteuttavien valmisteiden lisäksi kuivasilmäisyyden hoitoon on olemassa useita muita

lääkkeettömiä ja lääkkeellisiä hoitovaihtoehtoja. Esimerkiksi Meibomin rauhasen toimintahäiriöön liittyvään kuivasilmäisyyteen käytetään erilaisia fysikaalisia hoitoja, kuten valoimpulssihoitoa ja lämpöpulssihoitoa (15). Kuivasilmäisyyteen liittyvän silmän pinnan tulehdusreaktion hoitoon voidaan käyttää kromoglikaatti-, glukokortikoidi- ja siklosporiini-paikallisvalmisteita (12,15,17,27). Glukokortikoiditipat ja -voiteet soveltuvat vain lyhytaikaiseen käyttöön haittavaikutustensa, kuten silmänpaineen nousun ja glaukoomariskin, vuoksi. Systemisiä antibioottihoitoja, esi-

merkiksi doksisykliinia, käytetään, jos kuivasilmäisyys liittyy Meibomin rauhasen toimintahäiriöön, ruusufinniin tai silmäluomen reunan erilaisiin tulehduksiin (12,14,15).

Suomessa ei ole tietävästi aiemmin tutkittu apteekin asiakkaiden näkemyksiä ja kokemuksia kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettuista valmisteista. Suomessa on kuitenkin julkaistu kaksi tutkimusta apteekkien asiakkaiden itsehoitotuotteen valintaan vaikuttavista tekijöistä (28,29). Tutkimuksissa vastaajat pitivät itsehoitotuotteen valinnassa tärkeänä lääkärin tai sairaanhoitajan suosittelua, omia aikaisempia käyttökokemuksia, helppokäyttöisyyttä, farmaseutin suosittelua ja tuotteen hintaa. Ulkomaisissa tutkimuksissa osallistujat suosivat kosteuttavista silmävalmisteista tippana annosteltavaa valmistetta, jonka vaikutus alkaa mahdollisimman pian ja jonka aiheuttamat välittömät kustannukset ovat alhaiset (8,26,30).

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia apteekin asiakkaiden näkemyksiä ja kokemuksia kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettuista paikallisesti käytettävistä itsehoitovalmisteista. Tutkimuksessa selvitettiin kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettujen tuotteiden valintaan vaikuttavia tekijöitä ja markkinoilla olevien valmisteiden käyttöön liittyviä ongelmia ja kehitystarpeita. Tutkimus antaa tietoa kuivasilmäisyydestä kärsivän asiakkaan neuvonnan ja siihen liittyvän koulutuksen tueksi. Tuloksia voidaan hyödyntää myös kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettujen valmisteiden kehittämisessä.

Aineisto ja menetelmät

Kyselytutkimus toteutettiin apteekkien asiakkaille paperisena kyselynä tammi-helmikuussa 2023. Paperisen kyselylomakkeen käyttö mahdollisti sen, että asiakas pystyi täyttämään lomakkeen itsenäisesti apteekissa asioidessaan. Kyselylomaketta jaettiin apteekkien 18 vuotta täyttäneille asiakkaille, jotka olivat tulleet ostamaan itselleen kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettua paikallisesti annosteltavaa itsehoitovalmistetta. Kyselylomake pilotoitiin yhdessä apteekissa kuudella asiakkaalla, minkä jälkeen siihen tehtiin vähäisiä muutoksia. Pilotin tuloksia ei sisällytetty aineistoon.

Tutkimukseen pyydettiin mukaan sähköpostitse tai puhelimitse yhteensä 14 apteekkia, joista kahdeksan osallistui tutkimuksen toteuttamiseen. Tutkimukseen mukaan pyydettyvät apteekit rajattiin Kuopioon ja sen lähialueille, jotta tutkija (JL) pystyi viemään lomakkeet paikan päälle ja kertomaan tutkimuksen toteuttamisesta suullisesti henkilökunnalle. Lisäksi apteekeille annettiin kirjalliset ohjeet tutkimuksen toteuttamisesta. Osallistuvien apteekkien henkilökunnat suorittivat aineiston keräämisen. Henkilökuntaa ohjeistettiin tarjoamaan kyselylomake kaikille soveltuville asiakkaille palvelutilanteen päätteeksi. Asiakkaita rekrytoitiin kussakin apteekissa 2–4 viikon ajan apteekin aukioloaikoina.

Tutkimukseen soveltuvia asiakkaita pyydettiin vastaamaan noin 5–10 minuuttia kestävään paperiseen kyselyyn. Asiakkaille annettiin kirjallinen tiedote tutkimuksesta luettavaksi ennen kyselyyn vastaamista. Tutkimukseen osallistuminen oli vapaaehtoista ja vastaaminen tapahtui nimettömästi. Asiakkaat palauttivat täytetyt kyselylomakkeet apteekin henkilökunnalle.

Nelisivuinen kyselylomake sisälsi kahdeksan monivalintakysymystä, 18 Likert-asteikollista väittämää ja kolme avointa kysymystä (Liite 1). Lomakkeen suunnittelussa hyödynnettiin aikaisempia tutkimuksia itsehoitovalmisteen valintaan vaikuttavista tekijöistä sekä kuivasilmäisyydestä kärsivien henkilöiden kokemuksista ja näkemyksistä kuivasilmäisyyden hoitovaihtoehdoista (8,26,29). Likert-asteikollisilla väittämillä selvitettiin kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettujen itsehoitovalmisteen valintaan vaikuttavia tekijöitä. Monivalintakysymyksillä selvitettiin, mikä olisi asiakkaan mielestä mieluisin kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettujen itsehoitovalmisteen annostelumuoto ja pakkausvaihtoehto. Lisäksi monivalintakysymyksillä selvitettiin vastaajien taustatiedot sekä se, onko vastaaja aiemmin käyttänyt kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettuja valmisteita ja onko hänellä aiemmin ollut hankaluuksia tai ongelmia kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettujen valmisteiden kanssa. Osa monivalintakysymyksistä sisälsi myös tarkentavan avoimen kysymyksen. Avoimilla kysymyksillä selvitettiin, kuinka paljon asiakas olisi valmis maksamaan kuiva-

silmäisyyden hoitoon tarkoitetusta itsehoitovalmisteesta kuukaudessa ja minkälaisia kehityskohteita valmisteissa on. Avoimessa ”Vapaa sana” -kysymyksessä vastaaja pystyi halutesaan ilmoittamaan muita mieleen tulevia asioita kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitetuista valmisteista tai kyselystä.

Aineiston analysointi

Aineisto analysoitiin SPSS-ohjelmalla (IBM SPSS Statistics versio 27). Analysoinnissa käytettiin frekvenssijakaumia ja ristiintaulukointia. Taustamuuttujien yhteyttä tarkasteltiin khii²- ja Fisherin testillä. Tilastollisesti merkitsevänä tasona pidettiin $p < 0,05$. Neliportaisen Likert-asteikon vastausvaihtoehdot olivat ”Ei vaikutusta lainkaan valintaani”, ”Vaikuttaa jonkin verran valintaani”, ”Vaikuttaa merkittävästi valintaani” ja ”En osaa sanoa”. ”Vaikuttaa jonkin verran valintaani” ja ”Vaikuttaa merkittävästi valintaani” -vastaukset yhdistettiin analyysissä samaan luokkaan ”Vaikuttaa valintaani”. Likert-asteikollisten väittämien ja monivalintakysymyksien useamman vastausvaihtoehdon valinta muutettiin puuttuvaksi arvoksi, koska ei ollut varmuutta siitä, mitä vastaaja oli tarkoittanut. ”En osaa sanoa” -vastauksia ei huomioitu tilastollisissa testeissä.

Avoimiin kohtiin saadut vastaukset luokiteltiin rinnakkain kahden tutkijan (JL ja RM) toimesta, minkä jälkeen luokittelusta keskusteltiin yhdessä tutkimusryhmän kanssa. Avoinmet vastaukset luokiteltiin aineistolähtöisesti (31) ensin tarkempiin yksityiskohtaisiin alaluokkiin, minkä jälkeen luokkia yhdisteltiin tarpeen mukaan pääluokkiin. Tämän jälkeen vastaukset kvantifioitiin.

Tutkimuksen eettisyys

Tutkimuksessa noudatettiin hyviä tieteellisiä käytäntöjä ja eettisiä ohjeita ihmistieteisiin liittyvissä tutkimuksissa (32). Tutkimukseen ei sisällynyt asetelmaa, joka vaatisi eettisen ennakoarvioinnin. Tutkimukseen osallistuminen perustui vapaaehtoisuuteen sekä tietoiseen suostumukseen ja osallistumisen sai halutessaan keskeyttää. Tutkimuksessa ei kerätty suoria henkilötietoja. Apteekkeja ohjeistettiin säilyttämään täytetyt ja palaute-ut lomakkeet siten, että ulkopuolisilla ei ole

pääsyä niihin. Tutkimukseen osallistuneiden apteekkien apteekkareilta pyydettiin suostumus tutkimuksen toteuttamiseen apteekissa.

Tulokset

Taustatiedot

Kyselyyn vastasi 122 henkilöä kahdeksasta apteekista. Tutkimuksen vastausprosenttia ei ollut mahdollista laskea, sillä kaikkia tutkimukseen soveltuvia henkilöitä ei ollut mahdollista tavoittaa ja pyytää osallistumaan tutkimukseen. Apteekkeja ei myöskään pyydetty pitämään kirjaa tarjottujen lomakkeiden määristä tai tutkimuksesta kieltäytyneistä, koska lomakkeiden jakaminen haluttiin tehdä apteekkeille mahdollisimman helpoksi.

Tutkimukseen osallistuneista naisia oli 84 % (**Taulukko 2**). Vastaajat olivat keskimäärin 40–49-vuotiaita ja eniten vastauksia saatiin 60–69-vuotialta (25 %). Vastaajista 53 %:lla kuivasilmäisyyden oireet olivat kohtalaisia. Aikaisemmin kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettuja valmisteita oli käyttänyt 88 % vastaajista.

Tuotteen valintaan vaikuttavat tekijät

Tuotteen helppokäyttöisyys oli tärkein kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitetun itsehoitotuotteen valintaan vaikuttava tekijä; 84 % vastaajista ilmoitti sen vaikuttavan merkittävästi tuotteen valintaan (**Kuva 1**). Seuraavaksi merkittävimmät tuotteen valintaan vaikuttavat tekijät olivat tuotteen säilyminen huoneenlämmössä (77 %), tuotteen säilyminen avattuna pidempään kuin yhden kuukauden (76 %) ja tuotteen riittoisuus (67 %). Apteekin henkilökunnan suositus (93 %) ja tuotteen edullisuus (83 %) nousivat myös esille tuotteen valintaan vaikuttavana tekijänä, kun otetaan huomioon ”vaikuttaa merkittävästi valintaani” ja ”vaikuttaa jonkin verran valintaani” -vastaukset. Tuotteen valintaan vähiten vaikuttavia tekijöitä olivat tuotteen mainostaminen; 41 % vastasi, ettei mainostaminen vaikuta tuotteen valintaan, tuotteen annostelu kerran päivässä (40 %) sekä pakkauksen ekologisuus tai kiertettävyys (33 %). Muu, mikä? -kohdassa vastaajat (n = 16) toivat muina tuotteen valintaan vaikuttavina tekijöinä esille oman käyttökoke-

muksen (n = 2), tuotteen sopivuuden itselle (n = 2) sekä sen, että tuote on helppo saada ulos annostelijasta (n = 2). Lisäksi mainittiin tuotteen saatavuus (n = 1), tuotteen toimivuus (n = 1), kätevä pullo (n = 1), tuote ei valu (n = 1) ja sopivan kokoinen tippa (n = 1) sekä se, että samassa tuotteessa on sekä kostutus- että allergiatippa (n = 1).

Kaikilla piilolinsejä käyttävillä vastaajilla (12 %) tuotteen valintaan vaikutti tuotteen sopivuus piilolinssien kanssa. Puolestaan heillä, jotka eivät käyttäneet piilolinsejä (88 %), tuotteen sopivuus piilolinssien kanssa vaikutti valintaan 7 %:lla.

Ikä ja kuivasilmäisyyden oireiden vaikeusaste olivat yhteydessä osaan tuotteen valintaan vaikuttavista tekijöistä (**Liite 2**). Tuotteen edullisuus vaikutti tuotteen valintaan yleisemmin alle 40-vuotiailla kuin sitä vanhemmilla (p = 0,003). Puolestaan sairaanhoitajan/terveydenhoitajan suositus (p = 0,029) sekä pakkauksen ekologisuus/kierrätettävyys (p = 0,012) vaikuttivat tuotteen valintaan yleisimmin kohtalaisista tai vaikeista kuivasilmäisyyden oireista kärsivillä kuin lievistä oireista kärsivillä. Muilla taustamuuttujilla ei ollut tilastollisesti merkittävää yhteyttä tuotteen valintaan.

Tuotteen toivotut ominaisuudet

Kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettun valmisteen mieluisin annostelumuoto oli tippa (78 %) ja vähiten mieluisa annostelumuoto voide (1 %) (**Kuva 2**). Vastaajista 6 %:lle annostelumuodolla ei ollut merkitystä. Mieluisin pakkaus oli pullo (53 %) (**Kuva 2**) ja vähiten mieluisa oli tuubi (3 %). Vastaajista 9 %:lle pakkauksella ei ollut merkitystä. Taustamuuttujien ja annostelumuodon sekä taustamuuttujien ja pakkauksen välillä ei ollut tilastollista merkittävyyttä.

Kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettusta itsehoitovalmisteesta vastaajat (n = 115) olivat valmiita maksamaan kuukaudessa keskimäärin 13,9 ± 6,2 euroa (mediaani 14,0 €, vaihteluväli 4–50 €). Vastaajista 42 % olisi valmis maksamaan 10 euroa tai alle, 30 % 11–15 euroa ja 28 % yli 15 euroa. Kohtalaisista tai vaikeista oireista kärsivät olivat lievistä oireista kärsiviä yleisemmin valmiita maksamaan yli 10 euroa kuukaudessa kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettusta valmisteesta (p = 0,026) (**Liite 2**).

Muilla taustamuuttujilla ei ollut tilastollisesti merkittävää yhteyttä maksuvalmiuteen.

Markkinoilla olevien valmisteen ongelmien ja kehittämistarpeet

Yhteensä 49 vastaajaa ilmoitti vähintään yhden ongelman kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettun valmisteen käytössä. Vastaajien yleisimmin ilmoittamat ongelmat liittyivät tuotteen annosteluun (n = 25) tai haittavaikutuksiin (n = 21) (**Taulukko 3**). Yleisin annosteluun liittyvä ongelma oli annostelun tekninen vaikeus (n = 22), esimerkiksi se, että silmätippa on vaikea saada pullosta ulos. Annostelun teknisestä vaikeudesta raportoivat yleisimmin 40–59-vuotiaat (29 %, 10/34). Tulos ei ole kuitenkaan tilastollisesti merkittävä (p = 0,059). Alle 40-vuotiaista vastaajista 21 % (6/29) ja 60 vuotta täyttäneistä vastaajista 10 % (6/59) raportoi annostelun olevan teknisesti vaikeaa. Haittavaikutuksista mainittiin yleisimmin silmien ärsytysoireet (n = 17), kuten silmien kirvely tai roskan tunne silmässä. Lisäksi vastaajat raportoivat tuotteen tehottomuudesta (n = 7) ja annostelijaan tai pakkauksiin liittyvistä ongelmista (n = 7). Pakkaukseen liittyvistä ongelmista yleisimmin mainittu oli silmätippapullon liian lyhyt kärki (n = 3). Muita vastaajien raportoimia ongelmia olivat muun muassa silmänympäryksen tahraantuminen (n = 2) ja vaikeus valita sopiva tuote (n = 1).

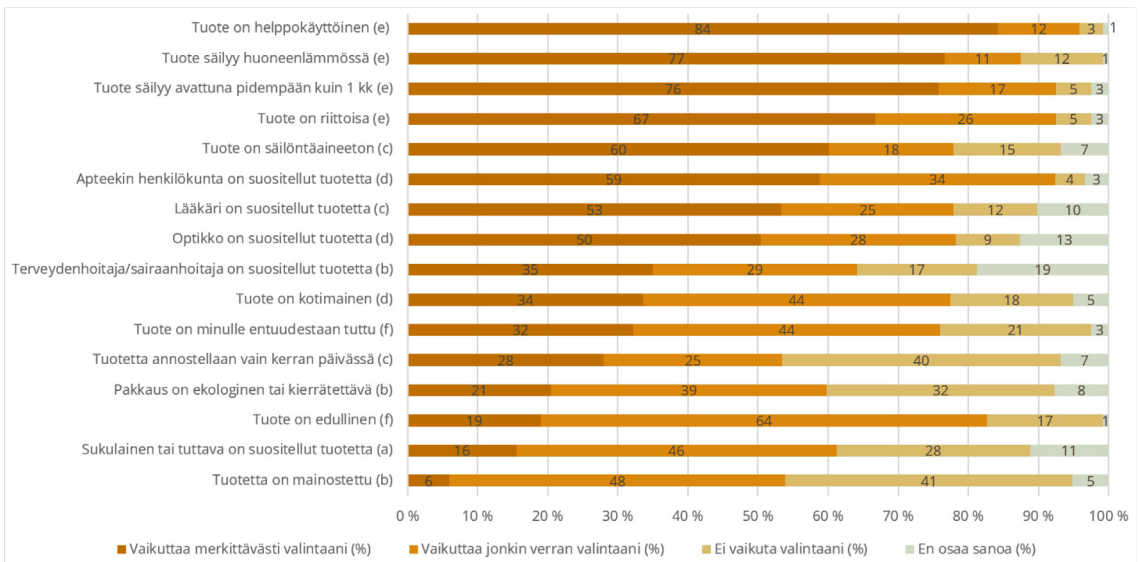
Pohdinta

Tämän tutkimuksen mukaan kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettun itsehoitotuotteen valintaan vaikuttavat eniten tuotteen helppokäyttöisyys, tuotteen säilyminen huoneenlämmössä, tuotteen säilyminen avattuna pidempään kuin yhden kuukauden, tuotteen riittoisuus ja apteekin henkilökunnan suositus. Tuotteen helppokäyttöisyyttä ja apteekin henkilökunnan suositusta pidettiin tärkeänä itsehoitovalmisteen valintaan vaikuttavana tekijänä myös Laineen ym. (2022) tutkimuksessa (29). Laineen ym. (2022) tutkimuksessa lääkärin ja sairaanhoitajan suositusta pidettiin kuitenkin tärkeämpänä kuin farmaseuttisen henkilöstön suositusta. Tässä tutkimuksessa apteekin henkilökunnan suositus vaikutti valintaan yleisemmin kuin muiden terveyden-

Taulukko 2. Kyselyyn vastanneiden asiakkaiden (n = 122) taustatiedot.

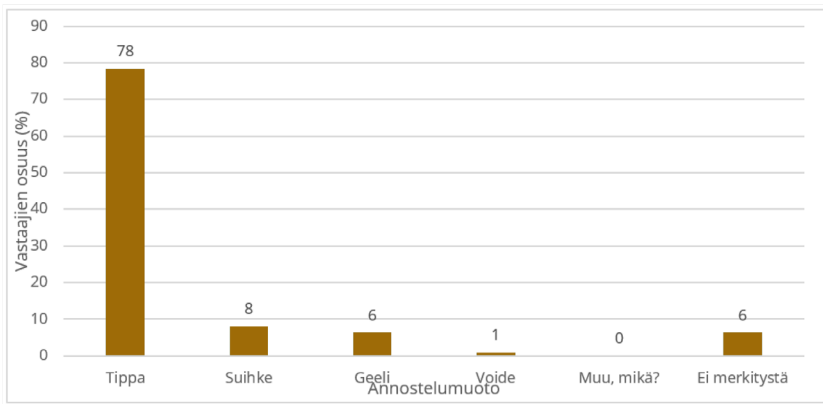
Taustamuuttuja	% (n)
Sukupuoli Nainen Mies	n = 122 84 (103) 16 (19)
Ikä alle 40 40–59 60 tai yli	n = 122 24 (29) 28 (34) 48 (59)
Piilolinssien käyttö Päivittäin tai useita kertoja viikossa Kerran viikossa tai harvemmin Ei käytä piilolinssijä	n = 119^a 7 (8) 5 (6) 88 (105)
Kuivasilmäisyyden oireet Lieviä Kohtalaisia Vaikeita	n = 122 26 (32) 53 (64) 21 (26)
Onko aiemmin käyttänyt kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettuja valmisteita? Ei Kyllä	n = 113^a 12 (14) 88 (99)
Onko esiintynyt hankaluuksia tai ongelmia valmisteiden käytössä? Ei Kyllä	n = 98^a 55 (54) 45 (44)

a = kaikki eivät vastanneet

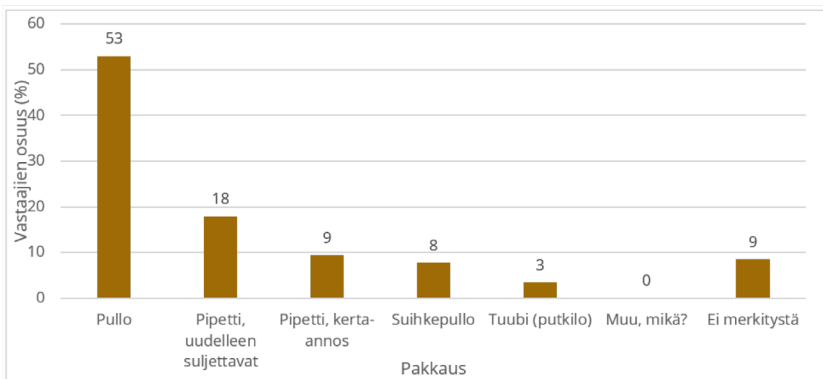


Kuva 1. Apteekkien asiakkaiden näkemys kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettujen itsehoitotuotteiden valintaan vaikuttavista tekijöistä. (a) n = 116, (b) n = 117, (c) n = 118, (d) n = 119, (e) n = 120, (f) n = 121.

A.



B.



Kuva 2. Apteekkien asiakkaiden näkemys mieluisimmasta kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettujen itsehoitotuotteiden annostelumuodosta (A, n = 111) ja pakkausvaihtoehdosta (B, n = 117).

huollon ammattihenkilöiden. Asiakkaiden on todettu luottavan apteekkien antamaan tietoon itsehoitolääkkeistä (33).

Kehityskohteina mainittiin yleisimmin tuotteen helppokäyttöisyys sekä pitkä säilyvyys- ja vaikutusaika. Tulos on samansuuntainen kuin Ozdemir ym. (2022) tutkimuksessa, jossa vastaajat suosivat valmistetta, jonka annostelu on mahdollisimman harvaa (30). Toisaalta Nichols ym. (2016) mukaan annostelutiheydellä ei ollut merkittävää vaikutusta kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettuihin valmisteisiin liittyvään tyytyväisyyteen (3).

Tutkimus toi esille, että kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettujen valmisteiden annostelu koetaan usein teknisesti vaikeaksi. Ikääntymisen tai sairauksien aiheuttamat fysiologiset ja fyysiset muutokset, kuten käden puristusvoiman ja hienomotoriikan heikentyminen, voivat vaikeuttaa silmään annosteltavien valmisteiden käyttämistä. Yllättävää tässä tutkimuksessa oli, että yli 60-vuotiaat olivat kuitenkin se ryhmä, joka raportoi vähiten annostelun tekniseen toteuttamiseen liittyviä ongelmia. Oikeanlaisen annostelutekniikan opettaminen asiakkaille lisää hoidon onnistumisen todennäköisyyttä (34), joten apteekkeissa annettavalla neuvonnalla on suuri merkitys. Jos silmätippojen annostelussa on vaikeuksia, saatavilla on myös silmätippojen tiputukseen tarkoitettuja apuvälineitä. Tuotteiden aiheuttamat silmien ärsytysoireet, kuten kirvely ja näköhäiriöt, olivat toiseksi yleisimmin raportoitu ongelma. Nämä oireet on mainittu myös aikaisemmissa tutkimuksissa yleisimpinä haittavaikutuksina (8,35). Selvitettäessä kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettujen valmisteiden aiheuttamien haittavaikutuksien vaikutusta valmisteen valintaan näön sumentuminen oli yksi vähiten valintaan vaikuttavista tekijöistä (30).

Tutkimukseen osallistuneiden mukaan mieluisin kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettun valmisteen annostelumuoto oli tippa. Tulos on linjassa aikaisemman tutkimuksen tuloksen kanssa (26). 42 % vastaajista oli valmis maksamaan kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettua itsehoitotuotteesta kuukaudessa keskimäärin 10 euroa tai vähemmän. Yli neljä viidestä vastaajasta myös mainitsi tuotteen edullisuuden vaikuttavan jonkin verran tai merkittävästi

tuotteen valintaan. Tulos on samansuuntainen kuin aiemmissa tutkimuksissa, joissa lääkkeen hinnan on todettu olevan tärkeä itsehoitolääkkeen valintaan vaikuttava tekijä (28,36). Myös Ozdemirin ym. (2022) tutkimuksessa potilaat suosivat valmistetta, jonka kustannukset ovat alhaiset (30). Laineen ym. (2022) tutkimus poikkeaa hieman edellisistä tutkimuksista, sillä alle kolmasosa vastaajista piti tuotteen hintaa erittäin tärkeänä tai tärkeänä itsehoitovalmisteen valintaan vaikuttavana tekijänä (29). Suurin osa Suomessa markkinoilla olevista kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitetuista itsehoitovalmisteista on lääkkeeksi rekisteröimättömiä, joten niiden hinnoittelu on vapaata (Valtioneuvoston asetus lääketaksasta 713/2013).

Tämä tutkimus tuotti tietoa apteekin asiakkaiden näkemyksistä ja kokemuksista juuri kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitetuista valmisteista. Tätä ei tietämyksemme mukaan ole aiemmin tutkittu Suomessa. Tutkimuksen vahvuuksia ovat kyselylomakkeen pilotointi ja avoimien vastauksien rinnakkaisluokittelu kahden tutkijan toimesta, mitkä lisäävät tutkimuksen luotettavuutta. Tutkimuksessa oli myös haasteita. Apteekkien henkilökunnalta saadun palautteen mukaan tutkimukseen soveltuvia asiakkaita oli vähän ja heitä oli vaikea saada osallistumaan kyselyyn. Usein asiakkaat kieltäytyivät kyselyyn osallistumisesta vedoten kiireeseen. Tutkimus suoritettiin kahdeksassa Pohjois-Savossa sijaitsevassa apteekissa, joten tuloksia ei välttämättä voida yleistää kaikkien Suomen apteekkien asiakkaisiin. Mahdollisissa jatkotutkimuksissa voisi selvittää, minkä tuotteen asiakas valitsi ja miksi hän valitsi kyseisen tuotteen. Tällöin voisi selvittää, onko joku ainesosa, joka toistuu eniten valinnoissa. Jatkotutkimuksissa voi lisäksi selvittää, onko kuivasilmäisyyden diagnosoinut lääkäri tai optikko ja onko terveydenhuollon ammattilainen suositellut asiakkaalle jotain kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettua valmistetta.

Tämä tutkimus tarjoaa tietoa kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettujen itsehoitotuotteiden valintaan vaikuttavista tekijöistä, käyttöön liittyvistä ongelmista ja kehittämiskohteista. Tutkimuksen tuloksia on mahdollista hyödyntää kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettujen valmisteiden kehittämisessä sekä apteekki-asiakkaiden neuvonnassa ja siihen liittyvässä

Taulukko 3. Apteekkien asiakkaiden (n = 49) raportoimat kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettuihin valmisteisiin liittyvät ongelmat.

Ongelma	Vastaajien määrä (n)
Annosteluun liittyvä ongelma	25*
Annostelu on teknisesti vaikeaa (esim. tippa on vaikea saada pullosta ulos, tipan osuminen silmään on hankalaa)	22
Unohtaminen	2
Muu (tiheä annostelu, käyttötekniikat vaihtelevat)	2
Haittavaikutus	21*
Silmien ärsytysoire (esim. kirvely, roskan tunne silmässä)	17
Näköhäiriöt (esim. näön hämärtyminen/sumentuminen)	5
Muu (riippuvuus, silmänypäryksen kuivuminen)	2
Tuotteen tehottomuus	7
Annostelijaan tai pakkaukseen liittyvä ongelma	7
Silmätippapullon kärki liian lyhyt	3
Uudelleen suljettavan pipetin korkki on hankala laittaa paikoilleen/ei pysy paikoillaan	2
Kertakäyttöpipetissä on liian paljon ainetta/tipan koko	1
Liian iso pakkaus (kertakäyttöpipettien määrä)	1
Muu ongelma	6
Silmänypäryksen tahraantuminen	2
Vaikea valita sopiva tuote	1
Olisi hyvä, kun samassa tuotteessa olisi sekä kostutus- että allergiatippa	1
Säilöntäaineet eivät sovi	1
Tippojen valuminen poskille	1

*Osa vastaajista ilmoitti useamman kuin yhden annosteluun liittyvän ongelman tai haittavaikutuksen.

koulutuksessa. Farmaseuttisen henkilöstön tulisi olla tietoinen eri valmisteiden ominaisuuksista, kuten valmisteiden käytettävyydestä, kestoajasta ja riittoaudesta, jotta asiakas saa parhaan mahdollisen neuvonnan valintansa tueksi. Tuotteiden loppukäyttäjien osallistaminen tuotekehityksen alkuvaiheissa varmistaa tuotteen sopivuuden todellisille loppukäyttäjille ja antaa mahdollisuudet parempiin terapeuttisiin lopputuloksiin (37).

Johtopäätökset

Kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettujen itsehoitotuotteen valintaan vaikutti merkittävästi tuotteen helppokäyttöisyys. Muita valintaan vaikuttavia tekijöitä olivat tuotteen säilyminen huoneenlämmössä, tuotteen säilyminen avattuna pidempään kuin yhden kuukauden sekä tuotteen riittoaisuus ja apteekin henkilökunnan suositus. Tuotteen helppokäyttöisyys ja säilyvyysaika mainittiin myös yleisimmin markkinoilla olevien valmisteiden kehityskohteena. Yleisin valmisteen käyttöön liittyvä ongelma oli annostelun tekninen haastavuus. Kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitetuista valmisteista apteekin asiakkaat käyttäisivät mieluiten pulloon pakattua tippaa.

Kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettujen valmisteiden laaja tuotevalikoima tuo haasteita apteekissa annettavaan neuvontaan. Tämän tutkimuksen mukaan farmaseuttisen henkilöstön tulisi ottaa neuvonnassa ja tuotteen suositelussa huomioon erityisesti valmisteen helppokäyttöisyys, säilyvyysaika avattuna ja riittoaisuus. Apteekeissa tulisi selvittää asiakkaan tarpeet ja mieltymykset ja kohdentaa mahdolliset tuotesuositukset niiden mukaan. Lisäksi on tärkeää ottaa huomioon mahdolliset annosteluun liittyvät vaikeudet ja rajoitteet ja pyrkiä tarjoamaan ratkaisu hoidon onnistumisen tukemiseksi, esimerkiksi annostelua helpottavan apuvälineen avulla. Tärkeää on neuvoa myös oikeanlainen annostelutekniikka, jotta voidaan tukea hoidon onnistumista ja vähentää turhia kustannuksia. Valmisteita kehitettäessä tulisi kiinnittää huomiota tuotteen mahdollisimman helppoon annosteluun sekä valmisteen pitkään säilyvyys- ja vaikutusaikaan.

Summary

Pharmacy customers' views and experiences of self-care products intended for dry eye disease

Janina Lipponen

M.Sc. (Pharm)

University of Eastern Finland, School of Pharmacy

Kati Sepponen

PhD (Pharm), University lecturer

University of Eastern Finland, School of Pharmacy

Kajsa Kajander

PhD, Interim CEO, Operations Director

Helsinki Innovation Services Ltd

Marika Ruponen

PhD (Pharm), University lecturer

University of Eastern Finland, School of Pharmacy

Riikka Metsämuuronen*

PhD (Pharm), University lecturer,

University of Eastern Finland, School of

riikka.metsamuuronen@uef.fi

*Correspondence

Introduction

Dry eye disease is a common ailment that reduces the patients' quality of life and causes costs such as medical expenses and sick leave. The treatment of dry eye disease is primarily based on artificial tears, which have individualized response. The aim of this study was to investigate the perceptions and experiences of pharmacy customers on topical self-care products for the treatment of dry eye. More specific aims were to identify factors influencing the choice of products for dry eye disease, problems associated with their use and targets for product development.

Material and methods

The survey was conducted as a paper questionnaire to adult pharmacy customers in eight private pharmacies in the Northern Savo region in January–February 2023. Frequency distribu-

tions, cross tabulation and chi2 test were used in the analysis.

Results

One hundred and twenty-two respondents participated in the study. Most of them (84%) were women. The factors that most influenced the choice of an over-the-counter product for the treatment of dry eye disease were easiness of use (84% of respondents), the preservation of the product at room temperature (77%), the shelf life of the product more than one month after opening (76%) and the sufficiency of the product (67%). The recommendation of pharmacy staff and the affordability of the product also emerged as factors influencing the choice of the product. The most popular dosage form was a drop (78%), and the most popular packaging was a bottle (53%). 42% of the respondents would be willing to pay an average of up to 10 euro per month for a dry eye self-care product. The most common problems reported by the respondents were related to dosage (n = 25) and side effects (n = 21). According to the respondents, the easiness of use (n = 24), shelf life (n = 16) and duration of action (n = 12) of preparations should be improved.

Conclusions

The easiness of use and shelf life were the most important factors in product selection and suggestions for product improvement. The pharmacy customers would prefer a drop packaged in a bottle. Pharmacists should recognize the individual needs of their customers and tailor their recommendations accordingly. When developing products, attention should be paid to easiness of use, shelf life and affordability.

Keywords: artificial tears, dry eye disease, pharmacy, customers, self-care, survey

Sidonnaisuudet

Ei sidonnaisuuksia.

Kiitokset

Tämä tutkimus liittyy Helsingin yliopiston ja Itä-Suomen yliopiston Business Finlandin rahoittamaan RevEye-yhteistyöhankkeeseen.

Viitteet

1. Stapleton F, Alves M, Bunya V, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, ym. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):334–65.
2. Aapola U, Nättinen J, Suurkuukka I, Tuomilehto J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Saramies J, ym. Ocular surface health of the Finnish elderly population. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(8):894–902.
3. Nichols KK, Bacharach J, Holland E, Kislán T, Shettle L, Lunacsek O, ym. Impact of dry eye disease on work productivity, and patients' satisfaction with over-the-counter dry eye treatments. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(7):2975–82.
4. Cook N, Mullins A, Gautam R, Medi S, Prince C, Tyagi N, ym. Evaluating patient experiences in dry eye disease through social media listening research. *Ophthalmol Ther.* 2019;8(3):407–20.
5. Guo LW, Akpek E. The negative effects of dry eye disease on quality of life and visual function. *Turk J Med Sci.* 2020;50(7):1611–5.
6. Lee BS, Kabat AG, Bacharach J, Karpecki P, Luchs J. Managing Dry Eye Disease and Facilitating Realistic Patient Expectations: A Review and Appraisal of Current Therapies. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:119–26.
7. Messmer E. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(5):71–82.
8. Messmer E, Chan C, Asbell P, Johnson G, Sloesen B, Cook N. Comparing the needs and preferences of patients with moderate and severe dry eye symptoms across four countries. *BMJ Open Ophthalmol.* 2019;4(1):e000360.
9. Uchino M, Schaumberg DA. Dry Eye Disease: Impact on quality of life and vision. *Curr Ophthalmol Rep.* 2013;1(2):51–7.
10. McDonald M, Patel DA, Keith MS, Snedecor SJ. Economic and Humanistic Burden of Dry Eye Disease in Europe, North America, and Asia: A Systematic Literature Review. *Ocul Surf.* 2016;14(2):144–67.
11. Tilastotietokanta Kelasto. Sairausvakuutuksesta korvattavat lääketoimitukset. Kela. [Internet] (viitattu 28.3.2023). Saatavissa: <https://tietotarjotin.kela.fi>
12. Setälä N, Uusitalo H. Kuivasilmäisyys. Kirjassa: Silmätautien käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 5.4.2022. Artikkelin tunnus: sil00024 (007.010). Saatavissa: www.terveysportti.fi/dtk/oppi

13. Graig J, Nichols K, Akpek E, Caffery B, Dua H, Joo CK, ym. TFOS DEWS II Definition and classification report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):276–83.
14. Kari O. Kuivasilmäisyys – lisääntyvä vaiva. *Duodecim.* 2009;125(8):845–54.
15. Heegaard S, Knudsen LL, van Setten G, Moilanen J, Kaarniranta K, Klyve P, ym. Dry Eye Disease – Nordic Guidelines – Second Edition 2022. (viitattu 12.12.2022). Saatavissa: <https://dansk-oftalmologisk-selskab.dk/wp-content/uploads/2022/06/2022-11-03-Nordic-Guideline.pdf>
16. Qian L, Wei W. Identified risk factors for dry eye syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2022;17(8):e0271267.
17. Uusitalo H, Nättinen J, Aapola U. Monimuotoinen kuivasilmäisyys. *Duodecim.* 2022;138(19):1667–74.
18. Akpek EK, Amescua G, Farid M, Garcia-Ferrer FJ, Lin A, Rhee MK, ym. Dry eye syndrome preferred practice pattern. *Ophthalmology.* 2019;126(1):286–334.
19. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-Del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, ym. TFOS DEWS II Management and therapy report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):575–628.
20. Labetoulle M, Benitez-del-Castillo JM, Barabino S, Herrero Vanrell R, Daull P, Garrigue JS, ym. Artificial tears: biological role of their ingredients in the management of dry eye disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2434–50.
21. National Health Service. Dry Eye Treatment Guideline. 2017. (viitattu 12.12.2022). Saatavissa: <https://westsexccg.nhs.uk/your-health/medicines-optimisation-and-pharmacy/clinical-guidelines-and-prescribing-formularies/11-eye/109-dry-eye-guidelines/file>
22. Walsh K, Jones L. The use of preservatives in dry eye drops. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:1409–25.
23. Duodecim lääketietokanta. [Internet] (viitattu 1.12.2023). Saatavissa: www.terveysportti.fi
24. Kansaneläkelaitos lääkehaku. [Internet] (viitattu 1.12.2023). Saatavissa: www.kela.fi/laakkeet_laakehaku
25. Asbell P, Spiegel S. Ophthalmologist perceptions regarding treatment of moderate to severe dry eye: results of a physician survey. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2009;107:205–10.

26. Asbell P, Messmer E, Chan C, Johnson G, Sloesen B, Cook N. Defining the needs and preferences of patients with dry eye disease. *BMJ Open Ophthalmol.* 2019;4(1):e000315.
27. Findlay Q, Reid K. Dry eye disease: when to treat and when to refer. *Aust Prescr.* 2018;41(5):160–3.
28. Halme M, Linden K, Kääriä K. Patients' Preferences for Generic and Branded Over-the-Counter Medicines: An Adaptive Conjoint Analysis Approach. *Patient.* 2009;2(4):243–55.
29. Laine E, Siitonen P, Alastalo N, Hämeen-Anttila K. Itsehoitovalmisteen valintaan yhteydessä olevat tekijät – kyselytutkimus apteekin asiakkaille. *Dosis* 2022;38:52–73.
30. Ozdemir S, Yeo SWJ, Lee JJ, Bhaskar A, Finkelstein E, Tong L. Patient medication preferences for managing dry eye disease: The importance of medication side effects. *Patient.* 2022;15(6):679–90.
31. Hämeen-Anttila K, Katajavuori N. Laadullisen aineiston analyysi. Kirjassa: Hämeen-Anttila K ja Katajavuori N, toim. Yhteiskunnallinen lääketutkimus – ideasta näyttöön. 2. uudistettu painos. Helsinki: Helsingin yliopisto; 2021, s. 146–63.
32. Tutkimuseettinen neuvottelukunta. Ihmiseen kohdistuvan tutkimuksen eettiset periaatteet ja ihmistieteiden eettinen ennakoarviointi Suomessa. Helsinki: Tutkimuseettinen neuvottelukunta; 2019. Tutkimuseettisen neuvottelukunnan julkaisuja 3/2019.
33. Hämeen-Anttila K, Mäntylä A, Jyrkkä J, Enlund H. Väestön näkemyksiä itsehoitolääkkeistä – saatavuus, riskit ja tiedon saanti. Helsinki: Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea; 2014. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 1.
34. Feng A, O'Neill J, Holt M, Georgiadis C, Wright MM, Montezuma SR. Success of patient training in improving proficiency of eyedrop administration among various ophthalmic patient populations. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1505–11.
35. Sindt CW, Foulks GN. Efficacy of an artificial tear emulsion in patients with dry eye associated with meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:1713–22.

36. Kevrekidis D, Minarikova D, Markos A, Malovecka I, Minarik P. Community pharmacy customer segmentation based on factors influencing their selection of pharmacy and over-the-counter medicines. *Saudi Pharm J.* 2018;26(1):33–43.

37. Cook N, Cave J, Holtorf AP. Patient preference studies during early drug development: Aligning stakeholders to ensure development plans meet patient needs. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:82.

Lipponen J, Sepponen K, Kajander K, Ruponen M, Metsämuuronen R. Apteekin asiakkaiden näkemyksiä ja kokemuksia kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitetuista itsehoitovalmisteista. *Dosis* 2024;40(1): 68–89.

Kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettut itsehoitovalmisteet – asiakkaiden näkemyksiä

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää apteekkien asiakkaiden näkemyksiä ja kokemuksia kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitetuista silmän pinnalle tai suljetun silmäluomen päälle annosteltavista itsehoitovalmisteista.

Kysely on suunnattu täysi-ikäisille apteekkien asiakkaille. Kyselyyn vastataan nimettömänä apteekissa ja täytetty lomake palautetaan apteekin henkilökunnalle.

Olen tutustunut tutkimustiedotteeseen ja ymmärrän tämän tutkimuksen tarkoituksen. Annan suostumukseni siihen osallistumiseen sekä luvan käyttää vastauksiani tässä tutkimuksessa.

Kyllä

Valitse jokaisen kysymyksen kohdalla omaa näkemystäsi parhaiten vastaava vaihtoehto laittamalla rasti ruutuun tai kirjoittamalla vastaus sille varattuun tilaan.

OSA 1. TAUSTAKYSYMYKSET

1. Sukupuoli

- Nainen
- Mies
- Muu

2. Ikä (vuosina)

- alle 30
- 30–39
- 40–49
- 50–59
- 60–69
- 70 tai yli

3. Piilolinssien käyttö

- Käytän piilolinsseni päivittäin tai useita kertoja viikossa
- Käytän piilolinsseni kerran viikossa tai harvemmin
- En käytä piilolinsseniä

4. Kuivasilmäisyyden oireeni ovat tällä hetkellä

- Lieviä
- Kohtalaisia
- Vaikeita

OSA 2. TUOTTEEN VALINTAAN VAIKUTTAVAT TEKIJÄT

5. Kuinka seuraavat asiat vaikuttavat valintaasi, kun olet valitsemassa kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettua itsehoitovalmistetta?

Valitse jokaiselta riviltä mielestäsi yksi (1) sopivin vaihtoehto.

	Ei vaikuta lainkaan valintaani	Vaikuttaa jonkin verran valintaani	Vaikuttaa merkittävästi valintaani	En osaa sanoa
Tuote on edullinen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tuote on minulle entuudestaan tuttu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lääkäri on suositellut tuotetta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apteekin henkilökunta on suositellut tuotetta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Optikko on suositellut tuotetta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Terveystenhoitaja/sairaanhoidaja on suositellut tuotetta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sukulainen tai tuttava on suositellut tuotetta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tuotetta on mainostettu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tuote säilyy avattuna pidempään kuin yhden kuukauden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tuote säilyy huoneenlämmössä	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tuote on helppokäyttöinen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tuote on riittoisa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tuotetta annostellaan vain kerran päivässä	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tuote on säilöntäaineeton	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tuote soveltuu käytettäväksi piilolinssien kanssa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pakkaus on ekologinen tai kierrätettävä	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tuote on kotimainen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jokin muu asia, mikä?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OSA 3. IDEAALITUOTE

6. Mikä olisi sinulle mieluisin kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettun itsehoitovalmisteen annostelumuoto?

Valitse yksi (1) vastausvaihtoehto.

- Tippa
- Suljetun silmäluomen päälle annosteltava suihke
- Geeli
- Voide
- Muu, mikä?
- Annostelumuodolla ei ole merkitystä

7. Mikä olisi sinulle mieluisin kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettun itsehoitovalmisteen pakkausvaihtoehto?

Valitse yksi (1) vastausvaihtoehto.

- Pullopakkaus
- Pipettipakkaus, uudelleen suljettavat pipetit
- Pipettipakkaus, kerta-annospipetit
- Suihkepullo
- Tuubi (putkilo)
- Muu, mikä?
- Pakkauksella ei ole merkitystä

8. Paljonko olet keskimäärin valmis maksamaan kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettusta valmisteesta kuukaudessa?

Ilmoita vastaus kokonaisina euroina. Esimerkiksi 10 €.

OSA 4.

KUIVASILMÄISYYDEN HOITOON TARKOITETTUIEN VALMISTEIDEN AIEMPI KÄYTTÖ JA KEHITTÄMISTARPEET

9. Oletko aikaisemmin käyttänyt kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettuja valmisteita?

Valitse yksi (1) vaihtoehto.

- En (Siirry kysymykseen 12)
- Kyllä, olen käyttänyt

10. Onko sinulla esiintynyt ongelmia tai hankaluuksia kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettujen valmisteiden käytössä?

Valitse yksi (1) vastausvaihtoehto.

- Ei
- Kyllä. Kuvaile alle, minkälaisia ongelmia:

11. Kuinka kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettuja valmisteita pitäisi mielestäsi kehittää?

Kuvaile omin sanoin.

12. Vapaa sana.

Tähän kohtaan voit halutessasi kirjata muita mieleen tulevia asioita kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettuihin tuotteisiin tai kyselyyn liittyen.

Kiitos tutkimukseen osallistumisesta!

Liite 2. Kuivasilmäisyyden hoitoon tarkoitettun tuotteen valintaan vaikuttavia tekijöitä sekä ideaalituotteesta tutkittuja tekijöitä apteekkien asiakkaiden (n = 122) taustamuuttujien mukaan tarkasteltuna. En osaa sanoa -vastaukset eivät ole mukana tilastollisissa testeissä.

	Sukupuoli % (n)		Ikä % (n)			Kuivasilmäisyyden oireet % (n)		
	nainen	mies	alle 40	40–59	60 tai yli	lieviä	kohtalaisia	vaikeita
Tuote on edullinen	p = 0,499		p = 0,003			p = 0,726		
Vaikuttaa valintaani	84 (86)	74 (14)	100 (29)	88 (30)	71 (41)	78 (25)	83 (52)	88 (23)
Ei vaikuta valintaani	16 (16)	21 (4)	0 (0)	12 (4)	28 (16)	19 (6)	17 (11)	12 (3)
En osaa sanoa	0 (0)	5 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	3 (1)	0 (0)	0 (0)

Sairaanhoitaja/terveydenhoitaja on suositellut tuotetta

	p = 0,343		p = 0,773			p = 0,029		
	nainen	mies	alle 40	40–59	60 tai yli	lieviä	kohtalaisia	vaikeita
Vaikuttaa valintaani	64 (63)	63 (12)	69 (20)	71 (24)	57 (31)	58 (18)	64 (39)	72 (18)
Ei vaikuta valintaani	15 (15)	26 (5)	24 (7)	18 (6)	13 (7)	29 (9)	18 (11)	0 (0)
En osaa sanoa	20 (20)	11 (2)	7 (2)	12 (4)	30 (16)	13 (4)	18 (11)	28 (7)

Pakkaus on ekologinen/kierrätettävä

	p = 0,087		p = 0,087			p = 0,012		
	nainen	mies	alle 40	40–59	60 tai yli	lieviä	kohtalaisia	vaikeita
Vaikuttaa valintaani	64 (63)	39 (7)	48 (14)	56 (19)	69 (37)	40 (12)	63 (39)	76 (19)
Ei vaikuta valintaani	29 (29)	50 (9)	45 (13)	38 (13)	22 (12)	53 (16)	27 (17)	20 (5)
En osaa sanoa	7 (7)	11 (2)	7 (2)	6 (2)	9 (5)	7 (2)	10 (6)	4 (1)

Maksuhalukkuus/kuukausi

	p = 0,579		p = 0,539			p = 0,026		
	nainen	mies	alle 40	40–59	60 tai yli	lieviä	kohtalaisia	vaikeita
10 € tai alle	43 (42)	33 (6)	45 (13)	46 (15)	38 (20)	61 (19)	29 (17)	48 (12)
11–15 €	31 (30)	28 (5)	35 (10)	33 (11)	26 (14)	13 (4)	39 (23)	32 (8)
yli 15 €	26 (25)	39 (7)	21 (6)	21 (7)	36 (19)	26 (8)	32 (19)	20 (5)

Potilaiden osallisuus rationaalisen lääkehoidon tutkimuksissa

– kokemuksia tutkimusryhmän potilasjäsenen merkityksestä

Katri Hämeen-Anttila*, **

FaT, professori

Itä-Suomen yliopisto, farmasian laitos

katri.hameen-anttila@uef.fi

Aimo Strömberg**

Potilasjäsen

Suomen Syöpäpotilaat

EUPATI Suomi

Johanna Timonen

FaT, dosentti, yliopistotutkija

Itä-Suomen yliopisto, farmasian laitos

Emma Aarnio

FaT, yliopistotutkija

Itä-Suomen yliopisto, farmasian laitos

***Kirjeenvaihto**

****Yhdenvertaiset kirjoittajat**

Hämeen-Anttila K, Strömberg A, Timonen J, Aarnio E. Potilaiden osallisuus rationaalisen lääkehoidon tutkimuksissa – kokemuksia tutkimusryhmän potilasjäsenen merkityksestä. Dosis 2024;40(1): 90–104.

Tiivistelmä

Potilaiden osallistuminen omaan hoitoonsa on ollut tavoitteena suomalaisessa terveys- ja lääkepolitiikassa jo pitkään. Entistä enemmän on alettu myös ymmärtää, että potilailla tulee olla oikeus osallistua terveydenhuollon ja sairauksien hoidon kehittämiseen tähtäävään tutkimukseen. Rationaaliseen lääkehoitoon liittyvässä tutkimuksessa potilaat ovat perinteisesti olleet tutkimuksen kohteena, eivät aktiivisina toimijoina tutkimushankkeissa. Tämän tieteellisen kommentin tavoitteena on jakaa kokemuksia potilasjäsenen merkityksestä Itä-Suomen yliopiston Lääkepolitiikan tutkimusryhmän toimintaan. Kuvaamme, kuinka yhteistyöstä sovittiin ja kuinka se organisoitiin; millaisia hyötyjä potilasasian tuntijasta oli tutkimukselle sekä mitä yhteistyön aikana opittiin. Tieteellisen kommentin perustana on vuoden ja neljän kuukauden ajan dokumentoidut potilasjäsenen kanssa käydyt keskustelut ja hänen kommenttinsa.

Yhteistyö alkoi syksyllä 2022 Lääkepolitiikan tutkimusryhmän tutkimusstrategian laatimisella ja sen valmistuttua tutkimusstrategiaan liittyvän viestinnän pohtimisella. Potilasjäsen oli aktiivisesti mukana vuodenvaihteessa 2022–2023 alkaneessa biologisten lääkkeiden apteekkivaihdon käyttöönottoa tutkivassa tutkimuskonsortiossa, mukaan lukien tulehduksellisia suolistosairauksia ja psoriasista sairastaville potilaille suunnatun kyselyn laatimisessa. Lisäksi potilasjäsen oli mukana suunnittelemassa ja toteuttamassa kesällä 2023 Nordic Social Pharmacy Workshop -kongressissa järjestettyä työpajaa potilaiden osallisuudesta tutkimuksissa.

Potilasjäsenen merkitys viestinnässä oli tärkeä, erityisesti tutkimusstrategiaan liittyvässä viestinnässä. Potilasjäsen myös edesauttoi potilaille tärkeiden tutkimusaiheiden tunnistamisessa tutkimusstrategiaa laadittaessa. Lisäksi potilasjäsenen kommentit olivat merkityksellisiä tekstien ja kyselylomakkeen kysymysten muotoilussa potilaita paremmin huomioon ottavaksi. Tämä hyöty korostui erityisesti biologisten lääkkeiden lääkevaihtoon liittyvän kyselylomakkeen laatimisprosessissa. Hyödylliseksi koettiin myös potilasjäsenen laajojen verkostojen saaminen tutkimusryhmän käyttöön. Potilasjäsen esimerkiksi tiedusteli eurooppalaisista potilasverkostoista (EUPATI European Patients Academy of Therapeutic Innovation, CML Advocates Network ja pohjoismaiset verisyöpäjärjestöt) mahdollisista eurooppalaisista lääkkeiden käyttöön liittyvistä tutkimuksista ja toi niitä tutkimusryhmän tietoon.

Kokemuksemme potilasjäsenen ja tutkijoiden välisestä yhteistyöstä oli erittäin positiivinen. Merkittäviksi haasteiksi potilaiden osallisuudelle rationaalisen lääkehoidon tutkimushankkeissa tunnistettiin resurssien vähyys ja organisaatiotason tuen puute. Kokemuksemme mukaan kriittisin tekijä onnistumiselle on avoimen ja luottamuksellisen ilmapiirin luominen, mikä vaatii aktiivista ja tavoitteellista työtä (lähitapaamisia, yhdessä reflektointia). Jatkossa tarvitaan lisää tutkimustietoa potilaiden osallisuuden hyödyistä rationaalisen lääkehoidon tutkimuksessa: miten potilaiden osallisuus näkyy tutkimusten tuloksissa ja minkälainen vaikutus sillä on käytäntöihin.

Avainsanat: potilaan osallisuus, rationaalinen lääkehoito, tutkimus, potilastutkimusraati, kansatutkijuus

Tausta

Potilaiden osallistuminen omaan hoitoonsa on ollut tavoitteena suomalaisessa terveys- ja lääkepolitiikassa pitkään (esim. 1,2,3). Vuonna 2011 Lääkepolitiikka 2020 -asiakirjassa asetettiin tavoitteeksi, että potilaan omaa roolia ja vastuuta terveyden- ja sairaanhoidossa pitäisi lisätä erityisesti pitkäaikaissairauksissa sekä helposti itse hoidettavien oireiden hoidossa (1). Vuonna 2018 julkaistussa Rationaalisen lääkehoidon toimeenpano-ohjelmassa kumppanuusajattelu oli vieläkin vahvemmin esillä (3). Siinä identifioidiin, että lääkehoidon onnistumisen edellytykset paranevat, jos potilas osallistuu lääkehoitoonsa suunnitteluun sekä toteutukseen, ja lääkehoidon kokonaisuus sovitaan potilaan kanssa yhdessä.

Entistä enemmän on ymmärretty, että potilailla tulee olla oikeus osallistua terveydenhuollon ja sairauksien hoidon kehittämiseen tähtäävään tutkimukseen. Näin siksi, että tutkimustoiminta vaikuttaa heidän hoitoonsa ja sitä kautta heidän elämäänsä (esim. 4). Lisäksi on huomattu, että potilailla on kokemuksiin pohjautuvaa asiantuntemusta ja ymmärrystä terveydenhuoltojärjestelmästä ja sairauksien hoidosta, mitä terveydenhuollon ammattilaisilla tai tutkijoilla ei välttämättä ole (5). Osallisuuden avulla voidaan varmistua, että tutkimusaiheet ovat relevantteja potilaille ja valittu siten, että tutkimukset tuottavat hyötyä potilaille käytännössä (6). Potilaiden osallisuuden on myös todettu parantavan tutkimuksen laatua. Tutkimusrahoittajat ja tieteelliset lehdet edellyttävät yhä useammin potilaiden osallisuutta rahoittamisissaan ja julkaisemisissaan tutkimushankkeissa, mikä on edesauttanut lisäämään tietoisuutta osallisuuden hyödyistä.

Potilaiden ja kansalaisten osallistuminen (Patient and Public Involvement, PPI) tarkoittaa, että potilaita tai heidän läheisiään on mukana tutkimushankkeessa koko hankkeen ajan, sen suunnittelusta lähtien. Potilasjäsenet voivat osallistua tutkimukseen eri vaiheissa erilaisilla panostuksilla (4,6). He voivat esimerkiksi ehdottaa potilaille relevanttia tutkimusaihetta ja tutkimuksen tavoitteita, suunnitella kyselylomaketta tai haastattelurunkoa yhdessä tutkijoiden kanssa, varmistaa eettisen toimikunnan lausuntohakemuksen potilasläh-

töisyyden, tukea tutkimuspotilaiden rekrytoinnissa sekä varmistaa tutkimustulosten potilaslähtöisen viestinnän sopivissa kanavissa.

Rationaaliseen lääkehoitoon liittyvässä tutkimuksessa potilaat ovat perinteisesti olleet tutkimuksen kohteena (Taulukko 1). Potilaiden osallisuus lääkehuollon ja lääkehoidon tutkimuksen tekemisessä on sen sijaan melko harvinaista. Kirjallisuushaussamme ei löytynyt suomalaisia julkaistuja lääkealan tieteellisiä artikkeleita, joissa potilas olisi kuvattu aktiivisena toimijana tutkimushankkeessa. Tiedossa kuitenkin on HUS Psykiatrialla parhaillaan meneillään oleva tutkimus potilaiden kokemuksista videovälitteisistä etävaastanoista (7) sekä Itä-Suomen yliopistossa meneillään oleva tutkimus kanssatutkijuudesta (8), missä potilaat ovat aktiivisina toimijoina tutkimuksen toteuttamisessa.

Potilaiden osallisuus voi käytännössä toteutua monin eri tavoin. Potilasjäsen tai -jäseniä voi olla mukana jo tutkimuksen ideointi- ja suunnitteluvaiheessa. Tutkimuksen ohjausryhmässä voi olla potilasjäsen ja tutkimuksen tukena potilaspaneeli, joka osallistuu tutkimuksen toteutukseen säännöllisin väliajoin. Tutkimusryhmässä voi olla potilasjäsen koko tutkimushankkeen ajan tai tutkija, jolla on omakohtainen kokemus tutkittavasta sairaudesta ja sen lääkehoidosta. Myös yhteistyö potilasjärjestöjen kanssa on tärkeää. Yhdessä tutkimushankkeessa voi siis olla mukana useita eri potilaita tutkimuksen eri vaiheissa. Yhtä, kaikkiin tutkimushankkeisiin sopivaa potilaan osallisuuden tapaa ei ole.

Yksi potilaiden osallisuuden tiiviimmistä muodoista on kanssatutkijuus. Se on yhteiskunta- ja ihmistieteiden tutkimussuuntaus ja tapa tehdä tutkimusta (23). Kanssatutkijuuden ydinajatus on, että ammatti- ja kanssatutkijat (potilaat) tuovat tutkimukseen erilaista toisiaan täydentävää asiantuntijuutta, ja että kanssatutkija on mukana tutkimuksen kaikissa vaiheissa. Kanssatutkija voi toteuttaa tutkimushaastatteluja, analysoida aineistoa ja laatia tutkimusraporttia – mutta yhdessä voidaan myös sopia, että potilasjäsen ei osallistu joihinkin tutkimusvaiheisiin.

Potilaiden osallisuuden edistämiseksi on laadittu erilaisia ohjeita ja standardeja, esimerkiksi Isossa-Britanniassa julkaistut poti-

Taulukko 1. Esimerkkejä suomalaisista rationaalisen lääkehoidon tutkimuksista, joissa on tutkittu potilaiden osallisuutta.

Tutkimusaihe (lähde)

Potilaiden osallisuus akuuttilääkkeiden käytössä psykiatrisessa laitoshoidossa (9)

Potilaiden toiveet osallistua lääkkeisiin liittyvään päätöksentekoon (10)

Potilaiden osallisuuden merkitys lääkitysongelmien tunnistamisessa osana lääkehoidon arviointiprosessia (11)

Potilaiden osallisuuden lisääminen terveydenhuollon menetelmien arvioinneissa (12) ja hoitosuosituksen laadintaprosesseissa (13)

Potilaiden kokemukset ja osallisuus potilasturvallisuuden edistämisessä (14)

Potilas-hoitaja (15,16) sekä potilas-lääkäri (17) vuorovaikutus potilaiden osallisuuden näkökulmasta

Lasten näkemykset osallistumisesta kliinisiin lääketutkimuksiin (18)

Syöpäpotilaiden näkemykset ja kokemukset osallistua hoitoonsa liittyvään päätöksentekoon (19)

Mielenterveysongelmia sairastavien näkemykset hoitoon sitoutumista edistävästä tekijöistä (20)

Verenpainepotilaiden asenteet tietotekniikan käytöstä hoidon tukena (21)

Pitkäaikaissairaiden näkemykset omasta ja terveydenhuollon ammattilaisten osallistumisesta lääkehoidon toteutukseen (22)

laan osallisuuden standardit (24). Tämän standardin osa-alueet ovat mahdollistava osallisuus, aito yhdessä työskentely, tuki ja oppiminen, riittävä ja selkeä viestintä, osallisuuden vaikutukset tutkimuksen toteuttamiseen sekä tutkimuksen hallinto. Näiden osa-alueiden kautta tutkija voi yhdessä potilaan kanssa pohtia ja suunnitella potilaan osallisuuden toteutumista. Suomessa on vastikään julkaistu tutkijoille suunnattu Potilaan osallistumisen tarkastuslista, jonka tavoitteena

on rohkaista kehittämään pitkäjänteistä ja tiivistä yhteistyötä potilaiden ja potilasjärjestöjen kanssa (25).

Tämän tieteellisen kommentin tavoitteena on jakaa kokemuksia potilasjäsenen merkityksestä Lääkepolitiikan tutkimusryhmän toimintaan. Kuvaamme kuinka yhteistyöstä sovittiin ja kuinka se organisoitiin, millaisia hyötyjä potilasjäsenestä oli tutkimukselle sekä mitä reilun vuoden mittaisen yhteistyön aikana opittiin.

Lähtökohta

Potilasjäsen (AS) toimi Itä-Suomen yliopiston farmasian laitoksen Lääkepolitiikan tutkimusryhmän jäsenenä 1.9.2022 – 31.12.2023. Yhteistyö alkoi samanaikaisesti, kun yliopiston potilasyhteistyön yhteyshenkilö (KH-A) aloitti työnsä sosiaalifarmasian professorina. Yliopiston yhteyshenkilöllä ja potilasjäsenellä oli taustalla pitkäaikainen yhteistyö muissa tehtävissä. Alusta lähtien potilasjäsenen kuuluminen tutkimusryhmään tehtiin näkyväksi myös ulospäin. Esimerkiksi tutkimusryhmän UEF Connect -sivuja varten otettiin tutkimusryhmästä valokuva, jossa potilasjäsen on mukana. Lisäksi hänen yhteystietonsa ilmoitettiin verkkosivuilla tutkijoiden yhteystietojen lisäksi (26).

Vuoden ajan kaikki potilasjäsenen antamat kommentit ja keskustelut dokumentoitiin yksi-

tyiskohtaisesti päivittyvään muistioon reflektoinnin mahdollistamiseksi. Vuoden aikana toteutui kolme lähitapaamista, joissa jokaisessa refleктоitiin yhteistyön merkitystä ja keskustelut dokumentoitiin. Tämän tieteellisen kommentin perustana on edellä mainittu dokumentoitu tieto.

Mitä potilasjäsenen tehtäväksi sovittiin ja kuinka yhteistyö toteutui käytännössä?

Potilasjäsenen ja farmasian laitoksen välille laadittiin sopimus, jossa sovittiin yhteistyön tavoitteet ja mahdollisia tehtäviä (Taulukko 2) sekä käytännön asiat (Taulukko 3). Etukäteen ei ollut varmaa, mitkä asiat käytännössä voivat toteutua yhteistyön aikana. Tämä luonnollisesti vaikutti myös potilasjäsenen tehtäviin. Tehtävistä todettiin, että potilasjäsenen oli mahdollista osallistua niihin omien voimavarojen ja aikataulun mukaan. Jokaisesta teh-

Taulukko 2. Sopimuksessa sovitut yhteistyön tavoitteet ja potilasjäsenen mahdolliset tehtävät.

Sovitut yhteistyön tavoitteet

- Fokusoida tutkimustoimintaa potilaiden kannalta relevantteihin teemoihin
- Edistää potilaiden osallisuutta tutkimuksissa Terveystieteiden tiedekunnassa
- Toteuttaa potilaiden kannalta merkityksellistä tutkimusta ja käyttää potilaille ymmärrettävää kieltä yksittäisissä tutkimuksissa
- Huomioida potilasnäkökulma perus- ja jatko-opiskelijoiden opetuksessa

Sovittuja mahdollisia potilasjäsenen tehtäviä

- Osallistua Itä-Suomen yliopiston farmasian laitoksen Lääkepolitiikan tutkimusryhmän tutkimusstrategian laadintaan
- Osallistua ehdotuksen laadintaan potilasraadın perustamiseksi Itä-Suomen yliopiston Terveystieteiden tiedekuntaan
 - Olla mukana viestimässä potilaiden näkemysten huomioonottamisen tärkeydestä (tutkimusraadin merkityksen perustelevinen potilaan näkökulmasta)
- Osallistua yksittäisten tutkimushankkeiden suunnitteluun, esimerkiksi
 - Tavoitteiden asettaminen
 - Menetelmien valinta ja aineistonhankinnan suunnittelu (esim. tutkittavien rekrytointi, kysely- / haastattelulomakkeiden muotoilu)
 - Käsikirjoitusten suunnittelu siten, että niissä on relevantit tavoitteet ja tulokset potilaiden näkökulmasta
 - Osallistuminen käsikirjoitusten laadintaan kirjoittajana arvioidaan tapauskohtaisesti, potilasjäsen mainitaan kuitenkin vähintään aina kiitoksissa (acknowledgements)

tävästä voitiin sopia potilasjäsenen työpanos tapauskohtaisesti, esimerkiksi kommentoinnin aikataulu.

Yhteistyö alkoi syksyllä 2022 Lääkepolitiikan tutkimusryhmän tutkimusstrategian laatimisella ja sen valmistuttua tutkimusstrategiaan liittyvän viestinnän pohtimisella. Potilasjäsen oli mukana myös vuodenvaihteessa 2022–2023 alkaneessa biologisten lääkkeiden apteekkivaihdon käyttöönottoa tutkivassa tutkimuskonsortiossa. Tutkimuskonsortiossa hän osallistui rahoitushakemuksien laadintaan sekä potilaille suunnatun kyselyn laatimiseen ja toteutuksen suunnitteluun. Lisäksi potilasjäsen oli mukana suunnittelemassa ja toteuttamassa kesällä 2023 Nordic Social Pharmacy Workshop -kongressissa järjestettyä työpaajaa (workshop) potilaiden osallisuudesta tutkimuksissa yhdessä tanskalaisten kollegojen kanssa.

Yhteistyö toteutui pääasiassa etätapaamisilla ja sähköpostikommentoinnilla. Lähitapaamisia toteutui kolme. Yksi niistä oli toukokuussa 2023 toteutettu ryhmätyöpäivä, jossa tutkimusryhmän tutkijat, potilasjäsen ja potilasjärjestöjen edustajat työstivät potilaille suunnattua kyselyä biologisten lääkkeiden apteekkivaihdosta. Kahdessa muussa lähitapaamisessa helmikuussa 2023 ja elokuussa 2023 käytiin ennalta sovittua reflektointia yhteistyön toimivuudesta ja keskusteltiin meneillään olevista tehtävistä (esim. tutkimusstrategian työstäminen ja siitä viestiminen, rahoitushakemusten laatiminen, kyselyn tilanne).

Kaikki **Taulukoissa 2 ja 3** mainitut tavoitteet ja tehtävät eivät toteutuneet sopimuskauden aikana. Potilastutkimusraadin perustamisen edistämisestä Terveystieteiden tiedekuntaan haudattiin tutkijalähtöisesti resurssien puut-

Taulukko 3. Ennen yhteistyön alkamista sovitut käytännön asiat.

Sovitut käytännön asiat

- Sopimuksen ajanjakso 1.9.2022–31.8.2023.
- Arvioitiin keskimääräiseksi potilasjäsenen panostukseksi noin 10 tuntia kuukaudessa. Tehtävien määrän kuitenkin arvioitiin vaihtelevan eri kuukausina riippuen siitä, miten tutkimusryhmässä saadaan asioita valmisteltua: joskus voi olla tyhjiä kuukausia ja toisinaan yli 10 tuntia kuukaudessa.
- Palkkio 40 e / tunti perustuen Koulutetut Kokemusasiantuntijat ry:n (27) palkkiosuositukseen. Kuitenkin maksimi palkkion määräksi 1.9.2022–31.8.2023 ajanjaksolla sovittiin 4 000 e.
- Palkkio maksetaan toteutuneiden tuntien mukaisesti, potilasjäsenen ylläpitämän tuntiseurannan perusteella.
- Matkakustannukset ja päivärahat mahdollisilta matkapäiviltä maksetaan erikseen.
- Etukäteen sovittiin, että ennen sopimuksen päättymistä (elokuussa 2023) arvioidaan yhteistyötä ja jatkosta sovitaan arvioinnin pohjalta. Arvioinnissa sovittiin keskusteltavaksi seuraavat asiat:
 - kokemukset ja palaute puolin ja toisin: hyödyt, kehitettävät asiat
 - tuotokset: mitä on saatu aikaan
 - käytännölliset asiat: mikä on toiminut, mikä ei
 - potilasjäsenen resurssipanostus puolin ja toisin: onko ollut kohtuullinen potilasjäsenelle ja toisaalta riittävä yliopiston näkökulmasta.
- Sovittiin, että annetaan palautetta puolin ja toisin koko yhteistyön ajan matalalla kynnyksellä.
- Sovittiin, että yhteistyöstä saa viestiä julkisesti (potilasjäsenen nimi ja tehtävät tutkimusryhmässä).

teen vuoksi sekä siksi, että tiedekunnassa oli käynnistymässä pilottihanke potilastutkimusraadin perustamisesta Aivotutkimusyksikköön (28). Konkreettiset toimenpiteet potilasnäkökulman huomioimiseksi perus- ja jatkokoulutuksessa eivät myös toteutuneet vuoden aikana. Lisäksi tällä ajanjaksolla ei laadittu käsikirjoituksia niissä tutkimushankkeissa, joissa potilasjäsen oli mukana.

Mitä hyötyjä tutkimusryhmän potilasjäsenen osallisuudesta tunnistimme?

Dokumentoinnin perusteella oli tunnistettavissa neljänlaisia hyötyjä potilaan osallisuudesta. Ensinnäkin potilasjäsenen merkitys viestinnässä oli tärkeä, erityisesti tutkimusstrategiaan liittyvässä viestinnässä. Konkreettisia viestintään tehtyjä muutoksia olivat esimerkiksi asioiden esittämisjärjestyksen muuttaminen tutkimusstrategiaan sekä sopivien kuvien valinta esitysmateriaaleihin. Tutkimusstrategia julkaistiin tutkimusryhmän UEF Connect -verkkosivuilla (26) ja siitä tehtiin erilliset diaesitykset suomeksi ja englanniksi.

Toiseksi potilasjäsen auttoi potilaille tärkeiden tutkimusaiheiden tunnistamisessa tutkimusstrategiaa laadittaessa. Esimerkiksi lääkeneuvontaan liittyvässä tutkimuskokouksissa olisi syytä tutkia estäviä tekijöitä eri näkökulmista (tilanne ja tila, farmaseutin osaamiseen liittyvät tekijät, potilaaseen liittyvät tekijät). Tutkimusstrategiassa määritelty tutkimusaiheet ohjaavat tutkimusryhmän toiminnan fokuksimista jatkossa. Kolmanneksi potilasjäsenen kommentit olivat merkityksellisiä tekstien ja kyselylomakkeen kysymysten muotoilussa potilaita paremmin huomioiden ottavaksi. Tämä hyöty korostui erityisesti biologisten lääkkeiden lääkevaihtoon liittyvän kyselylomakkeen laatimisessa. Neljäs hyöty oli potilasjäsenen laajojen verkostojen hyödyntäminen. Potilasjäsen esimerkiksi tiedusteli eurooppalaisesta potilasverkostosta (European Patients' Forum) mahdollisista eurooppalaisista lääkkeiden käyttöön liittyvistä tutkimuksista. Verkostojen merkitys koettiin erityisen suureksi rahoitushakemusten laadinnassa ja tutkimushankkeiden suunnitteluvaiheessa.

Yhteistyö ajoittui ajanjaksolle, jossa tutkimusryhmä uudistui, toimintaa pohdittiin aktiivisesti ja tutkimuksen fokusta kirkastet-

tiin tuleville vuosille. Dokumentoinnin perusteella potilasjäsenen merkitys oli suurin tutkimusstrategian laatimisessa ja siihen liittyvän viestinnän suunnittelussa.

Mitä opimme vuoden mittaisessa yhteistyössämme?

Yhteistyön onnistumista arvioitiin Ison-Britannian potilaiden osallisuuden standardeihin peilaten (24) (Taulukko 4). Kaikista standardin osa-alueista löytyi onnistumisia, mutta myös kehitettävää. Onnistunein standardi oli aito yhdessä työskentely, mihin vaikutti merkittävästi luottamuksellisen ilmapiirin saavuttaminen. Kokemuksemme perusteella kriittisin tekijä potilaan osallisuuden hyötyjen saavuttamiseksi onkin luottamuksen rakentaminen. Luottamuksellinen ja avoin ilmapiiri rohkaisee sekä potilasjäsentä että tutkijoita nostamaan asioita keskusteluun. Tällöin potilasjäsen uskaltaa myös kysyä, mikäli tutkimusprosessissa on jotain sellaista, mitä hän ei ymmärrä. Hänen on voitava luottaa siihen, että hänen esiin ottamansa asiat nousevat keskusteluun ja hän tulee kuulluksi. Ilman luottamuksen ilmiä tilanne on vaikea koko tutkimusryhmälle eikä potilasjäsenen näkemyksiä ja siten kaikkea potilaan asiantuntijuuden potentiaalia päästä hyödyntämään.

Tässä yhteistyössä rakensimme luottamusta tehtävien ja odotusten tarkalla auki kirjaamisella ennen yhteistyön aloittamista. Lisäksi yliopiston yhteyshenkilön ja potilasjäsenen pitkäaikainen yhteistyö oli yksi perusta luottamuksellisuudelle. Keskeistä olivat lähitaapaamiset, joissa tavoitteellisesti ja avoimesti refleктоitiin toteutunutta yhteistyötä ja myös avoimen kriittisesti kysyttiin kehittämiskohteista.

Potilasjäsenen riittävä tietotaso tutkimuksen tekemisestä luo pohjan sille, että hän uskaltaa kommentoida, kysyä ja kyseenalaistaa asioita laajasti. Tässä yhteistyössä potilasjäsenen laaja koulutus (Eupati fellow) ja kokemus potilasjäsenenä toimimisesta monenlaisissa tehtävissä edesauttoi luottamuksellisen yhteistyön rakentumista. Tärkeä lähtökohta on molemmin puolin ymmärtää, että potilaan näkökulma on eri kuin tutkijan, mutta yhtä tärkeä. Potilaan ei tarvitse oppia tutkijaksi tai osata tieteellisen tutkimuksen metodologiaa,

Taulukko 4. Potilas tutkimusryhmän jäsenenä: mikä onnistui, missä kehitettävää? Reflektointi Ison-Britannian potilaiden osallisuuden standardien kautta (24).

Ison-Britannian potilaiden osallisuuden standardin osa-alueet ja standardeissa kuvattuun teemoja, joita osa-alueisiin liittyy	Mikä yhteistyössä onnistui?	Mitä kehitettävää yhteistyössä vielä on?
<p>Mahdollistava osallisuus</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ovatko ihmiset, joita tutkimus koskee ja jotka ovat siitä kiinnostuneita, mukana varhaisimmista vaiheista lähtien? - Onko osallistumisen esteet, kuten palkkiot tai esteettömät kokouspaikat, tunnistettu ja onko niihin puututtu? - Onko tutkimukseen osallistumiseen yhdenvertaista ja avointa, ja noudatetaanko tasa-arvo- ja monimuotoisuusvelvoitteita? 	<p>Mahdollistava osallisuus</p> <ul style="list-style-type: none"> - Potilasjäsen oli mukana alusta lähtien tutkimusstrategian laadinnassa ja potilasjäsenen merkityksen arvioitiin olleen suurin nimenomaan sen työstössä - Suosittelemme potilaiden osallisuutta tutkimusryhmässä erityisesti tilanteissa, jossa toimintaa uudistetaan ja tutkimusfokusta kirkastetaan - Potilasjäsenen palkkio perustui olemassa oleviin palkkiosuosituksiin ja oli itsestään selvyyttä. Sen suuruus sovittiin ennen yhteistyön alkamista. - Matkakustannukset maksettiin lähitapaamisista - Tutkimusryhmän toimintaan käytetty aika rajattiin ja pidettiin joustavana: potilasjäsen sai itse päättää osallistumisensa määrän ja ajankohdan etukäteen sovittujen tuntien puitteissa. 	<p>Mahdollistava osallisuus</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tutkimusryhmä ei avoimesti tarjonnut muille potilaille tutkimusryhmän jäsenyyttä. - Yksi potilasjäsen tutkimusryhmässä ei ole riittävä tuomaan kaikkea potilaiden osallisuuden hyötyjä. Erityisen tärkeää on, että tutkimusprojekteissa on mukana potilaita nimenomaan siitä sairausryhmästä, jota tutkimus koskee. - Tutkimusprojekteissa voi olla useita eri potilaita mukana tutkimuksen eri vaiheissa. On suositeltavaa, että potilasjäsen on mukana jo tutkimuksen suunnitteluvaiheessa. Tärkeää on tunnistaa ne kohdat, joissa potilaan osallisuudelle on erityinen tarve ja siitä on saatavissa suurin hyöty.
<p>Aito yhdessä työskentely</p> <ul style="list-style-type: none"> - Onko potilaiden osallisuuden tarkoitus yhteisesti määritelty? - Onko yhteistyön käytännön järjestelyt sovittu yhdessä? - Onko potilaiden osallisuuden rooleista, vastuista ja odotuksista keskusteltu ja sovittu? - Onko potilaiden vaikutusmahdollisuudet ja ideat tunnustettu ja otettu huomioon? 	<p>Aito yhdessä työskentely</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ennen yhteistyön alkamista yliopiston yhteyshenkilö ja potilasjäsen sopivat tavoitteet, potilasjäsenen mahdolliset tehtävät sekä käytännön asiat (Taulukot 2 ja 3) - Lähitapaamiset olivat edellytys yhteistyön toimivuudelle ja luottamuksen rakentamiselle, vaikka vastuututkijalla ja potilasjäsenellä oli takanaan pitkä yhteistyö - Potilasjäsenen kommentit ja käyty keskustelu dokumentoitiin tarkasti hyötyjen tunnistamiseksi ja yhteistyön reflektoimiseksi mahdollistamiseksi 	<p>Aito yhdessä työskentely</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vaikka luottamuksellinen ja avoin ilmapiiri saavutettiin, tunnistettiin molemmin puolin tarve oppia yhdessä työskentelyn tapoja. Potilasjäsen pohti esimerkiksi, pystyykö antamaan tutkimukselle riittävästi, ja toisaalta tutkija pohti, hyödyntääkö ja osallistaako potilasjäsenen asiantuntijuutta riittävän paljon. - Yhteistyö suunniteltiin yliopiston yhteyshenkilön ja potilasjäsenen kesken. Jatkossa on tärkeää ottaa koko tutkimusryhmä mukaan sopimaan tavoitteita ja toimintatapoja.
<p>Tuki ja oppiminen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Onko olemassa erilaisia tukimuotoja potilaiden tuen tarpeisiin? - Onko potilaiden ja tutkijoiden oppimis- ja kehittämismahdollisuuksien tukemiseen osoitettu resursseja? - Onko tutkijoilla ja potilailla tekemällä oppimisen kulttuuri, jossa oppimista hyödynnetään ja jaetaan? 	<p>Tuki ja oppiminen</p> <ul style="list-style-type: none"> - On eduksi, jos potilasjäsenellä on ymmärrystä tutkimuksesta. Tarvittaessa hänelle tarjotaan tukea. Potilasjäsen oli tässä tapauksessa laajasti koulutettu Eupati Fellow ja hänellä on laaja kokemus erilaisista tehtävistä potilasjäsenenä. - Keskustelu oli tavoitteellisen avointa alusta lähtien - Potilasjäsen ja tutkimusryhmän tutkijat olivat mukana laatimassa tutkijoille suunnattua potilaan osallisuuden tarkistuslistaa (25) 	<p>Tuki ja oppiminen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Laajempaa potilas-yhteistyötä varten tarvitaan organisaation tukea. Esimerkiksi potilastutkimusraati, jonka kautta huolehdittaisiin potilaiden riittävästä koulutuksesta ja tuesta sekä koordinoitaisiin toimintaa. - Yhteistyö kohdistui yliopiston yhteyshenkilön tutkimushankkeisiin. Jatkossa on tärkeää varmistua siitä, että yhteistyö toteutuu laajemmin koko tutkimusryhmän kanssa. - Tutkijakoulutukseen tulee sisällyttää potilaiden osallisuus: ymmärretään potentiaaliset hyödyt ja merkitys, osataan hyödyntää potilasjäsenen asiantuntijuutta omassa tutkimuksessa.

<p>Riittävä ja selkeä viestintä</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jaetaanko sekä hyviä että huonoja kokemuksia potilaiden osallisuudesta avoimesti? - Onko potilaiden osallisuuden edistämiseksi laadittu viestintäsuunnitelma? - Onko viestintä toiminnasta monimuotoista? 	<p>Riittävä ja selkeä viestintä</p> <ul style="list-style-type: none"> - Viestintä tunnistettiin yhdeksi neljästä yhteistyön merkittävimmistä hyödyistä - Alusta lähtien oli selvää, että haluamme jakaa kokemuksiamme tiedeyhteisössä. Sosiaalifarmasian pohjoismaisessa kongressissa pidettiin ryhmätyö aiheesta ja tämä Dosis-artikkeli on tärkeä väylä jakaa kokemuksia tutkijoille. 	<p>Riittävä ja selkeä viestintä</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vuoden mittaisessa yhteistyössä ei ennetetty julkaista tutkimustuloksia. Tutkimustuloksista viestiminen potilaille heille suunnatut viestintäkanavat huomioiden on erittäin tärkeää. Tieteellinen artikkeli ei tavoita potilaita.
<p>Tutkimuksen hallinto</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kuullaanko, arvostetaanko ja kunnioitetaanko potilaan ääntä päätöksenteossa? - Kannustaako koko organisaatio potilaiden osallisuuden edistämiseen? - Onko potilaiden osallisuuteen varattu resursseja (esim. rahaa, henkilöstöä ja aikaa)? 	<p>Tutkimuksen hallinto</p> <ul style="list-style-type: none"> - Yhteisen reflektoinnin perusteella todettiin, että potilasjäsenen kommentilla ja osallisuudella on ollut todellista merkitystä ja että hänen ääntään on kuultu tasavertaisena tutkimusryhmän jäsenenä 	<p>Tutkimuksen hallinto</p> <ul style="list-style-type: none"> - Potilastutkimusraadin perustamisen edistäminen oli tavoitteena, mutta vuoden mittaisen yhteistyön aikana sitä ei ollut käytännössä mahdollista edistää. Tämä edellyttäisi pysyviä resursseja yliopiston tai tiedekunnan taholta
<p>Osallisuuden vaikutukset tutkimuksen toteuttamiseen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Onko käytössä prosesseja, jotka edistävät potilaiden osallisuutta tutkimuksissa? - Otetaanko potilaita mukaan päättämään tutkimusten tavoitteista ja lähestymistavoista? - Toimitaanko potilaiden osallisuudesta saatavien tulosten perusteella? 	<p>Osallisuuden vaikutukset tutkimuksen toteuttamiseen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alusta lähtien sovittiin, että yhteistyö dokumentoidaan tarkasti ja hyödyt arvioidaan 	<p>Osallisuuden vaikutukset tutkimuksen toteuttamiseen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Potilaiden osallisuus rationaalisen lääkehoidon tutkimushankkeissa Suomessa on vielä vähäistä. Aiheetta on kuitenkin nostettu esiin verkostojen yhteistyönä. Lisäksi Itä-Suomen yliopistossa tutkitaan kansatutkijuuden toimintamalleja ja toteutumista (8).

vaan tutkijan ja potilaan asiantuntijuus täydentävät toisiaan.

Päätelmät ja suositukset

Kokemuksemme potilasjäsenen ja tutkijoiden välisestä yhteistyöstä oli erittäin positiivinen. Vuoden mittaisen arviointijakson jälkeen päätettiin yhteistyötä jatkaa vielä vuoden 2023 loppuun erillisellä sopimuksella. Tämän jälkeen yhteistyö mahdollistuu vain, mikäli saadaan ulkopuolista rahoitusta tutkimushankkeelle, jonka hakemuksiin on sisällytetty potilasjäsenen palkkio. Merkittävä haaste potilaiden osallisuudelle rationaalisen lääkehoidon tutkimushankkeissa on myös organisaatiotason tuen puute. Mikäli potilaiden asiantuntijuus halutaan tulevaisuudessa täysimääräisesti saada tutkimuksen hyötykäyttöön, tulee asiaa edistää myös rakenteellisella tasolla, esimerkiksi perustamalla potilastutkimusraateja yliopistoihin, kuten yliopistosairaaloista HUS:ssa on jo tehty (29,30).

Potilaiden osallisuus tutkimuksissa on uusi asia tutkijoille ja potilaiden osallisuuden hyödyistä tulisikin tiedottaa ja kouluttaa laajasti. Lääkealalla julkaistun tutkijoille suunnatun potilaiden osallisuuden tarkistuslistan avulla potilaiden osallisuuden hyötyjä ja tapoja voidaan tehdä näkyväksi yliopistoilla esimerkiksi tutkijakoulujen kautta ja osana menetelmäopintoja (25). Myös potilaille suunnattua tiedottamista on tärkeää lisätä. Tässä tärkeinä toimijoina ovat potilasjärjestöt ja esimerkiksi EUPATI Suomi, jonka tavoitteena on lisätä potilaiden ymmärrystä kliinisistä lääketutkimuksista.

Kokemuksemme mukaan kriittisin tekijä onnistumiselle on avoimen ja luottamuksellisen ilmapiirin luominen, mikä vaatii aktiivista ja tavoitteellista työtä (lähitapaamisia, yhdessä reflektointia). Luottamus tässä yhteydessä tarkoittaa sitä, että jokaisella on oikeus omaan mielipiteeseen – ja toisaalta velvollisuus pitäytyä yhdessä sovittuun. Jatkossa tarvitaan lisää tutkimustietoa potilaiden osallisuuden hyödyistä rationaalisen lääkehoidon tutkimuksessa: miten potilaiden osallisuus näkyy tutkimusten tuloksissa ja minkälainen vaikutus sillä on käytäntöihin?

Summary

Patients' participation in the rational pharmacotherapy research – experiences of a patient member in the research group

Katri Hämeen-Anttila*,**

PhD (Pharm.), professor
University of Eastern Finland,
School of Pharmacy
katri.hameen-anttila@uef.fi

Aimo Strömberg**

Patient member
The Association of Cancer
Patients in Finland
EUPATI Finland

Johanna Timonen

PhD (Pharm.), Adjunct professor,
senior researcher
University of Eastern Finland,
School of Pharmacy

Emma Aarnio

PhD (Pharm.), senior researcher
University of Eastern Finland,
School of Pharmacy

**Correspondence*

***Equal contribution*

Patient involvement in their own care has long been a goal of Finnish health and pharmaceutical policy. There has also been a growing recognition that patients should have the right to participate in research aimed at improving healthcare and the treatment of diseases. In research on rational pharmacotherapy, patients have traditionally been objects of research rather than active participants. The aim of this scientific commentary is to share the experiences of the patient member in the Pharmaceutical Policy Research Group at the University of Eastern Finland. We describe how

the collaboration was agreed on and how it was organised; the benefits of the patient member to the research; and the lessons learned during the year-long collaboration. The scientific commentary is based on the comments and discussions with the patient member documented over the year.

The collaboration began in autumn 2022 with the development of a research strategy for the Pharmaceutical Policy Research Group and, once completed, on how to communicate it. The patient member was also actively involved in a research consortium established in 2022–2023 on the introduction of automatic substitution of biological medicines, including in the development of a survey for patients with inflammatory bowel disease and psoriasis. In addition, the patient member was involved in the planning and conducting of a workshop on patient involvement in research at the Nordic Social Pharmacy Workshop in summer 2023.

The role of the patient member in communication was important, especially in communicating the research strategy. The patient member also helped to identify research topics of interest to patients when developing the research strategy. In addition, the comments of the patient member were relevant in formulating texts and questions of the questionnaire in a more patient-friendly way. This benefit was particularly highlighted in the process of drafting the questionnaire on the automatic substitution of biological medicines. Finally, a benefit was the use of the extensive networks of the patient member. For example, the patient member inquired from European patient networks about potential European studies on the use of medicines.

Our experience of the collaboration was very positive. Lack of resources and lack of organisational support were identified as major challenges for patient involvement. In our experience, the most critical factor for success is the creation of an open and trusting atmosphere, which requires active and goal-oriented work (face-to-face meetings, joint reflection). More research is needed on the benefits of patient involvement in rational pharmacotherapy research: how patient involvement is reflected in research results and what impact it has on practice.

Keywords: Patient and Public Participation (PPI), rational pharmacotherapy, research, co-research, patient research board

Sidonnaisuudet

Ei sidonnaisuuksia.

Viitteet

1. Sosiaali- ja terveysministeriö. Lääkepolitiikka 2020: Kohti tehokasta, turvallista, tarkoituksenmukaista ja taloudellista lääkkeiden käyttöä. Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriö; 2011. Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisuja;2011:2.
2. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Tiedolla järkevään lääkkeiden käyttöön: Lääkeinformaatio toiminnan nykytila ja strategia vuoteen 2012. Kuopio: Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea; 2012. Fimea kehittää, arvioi ja informoi;1/2012.
3. Sosiaali- ja terveysministeriö. Rationaalisen lääkehoidon toimeenpano-ohjelma: Loppuraportti. Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriö; 2018. Sosiaali- ja terveysministeriön raportteja ja muistioita;15/2018.
4. Al Hamarneh YN, Rosenberg-Yunger Z, Saxena A, Waite NM, Dolovich L, Tsuyuki RT. Patient-oriented pharmacy practice research: Why should we care? *Can Pharm J.* 2020;19(153):133–6.
5. Mockford C, Staniszevska S, Griffiths F, Herron-Marx S. The impact of patient and public involvement on UK NHS health care: a systematic review. *Int J Qual Health Care* 2012;24:28–38.
6. Domecq JP, Prutsky G, Elraiyah T, Wang Z, Nabhan M, Shippee N ym. Patient engagement in research: a systematic review. *BMC Health Serv Res.* 2014;14:89.
7. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Aamuwebinaarissa 27.9.2023 kuultiin HUS Psykiatrian kokemuksia potilaiden osallisuudesta tutkimushankkeessa. [Internet] (viitattu 19.10.2023). Saatavissa: <https://fimea.fi/-/aamuwebinaarissa-27.9.2023-kuultiin-hus-psykiatrian-kokemuksia-potilaiden-osallisuudesta-tutkimushankkeessa>
8. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Aamuwebinaarissa 10.5.2023 kuultiin kansatutkijuuudesta. [Internet] (viitattu 19.10.2023). Saatavissa: <https://fimea.fi/-/aamuwebinaarissa-10.5.2023-kuultiin-kansatutkijuuudesta>
9. Hipp K, Repo-Tiihonen E, Kuosmanen L, Katajisto J, Kangasniemi M. Patient participation in pro re nata medication in forensic psychiatric care: A nursing document analysis. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2020;21.

10. Cordina M, Hämeen-Anttila K, Lauri J, Tabone S, Enlund H. Health and medication literacy and the desire to participate in pharmacotherapy decision making - comparison of two countries. *Res Social Adm Pharm.* 2018;14:817–23.
11. Kari H, Kortejärvi H, Airaksinen M, Laaksonen R. Patient involvement is essential in identifying drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84:2048–58.
12. Liira H, Saarelma O, Callaghan M ym. Patients, health information, and guidelines: A focus-group study. *Scand J Prim Health Care* 2015;33:212–9.
13. Hämeen-Anttila K, Komulainen J, Enlund H, Mäkelä M, Mäkinen E, Rannanheimo P ym. Incorporating patient perspectives in health technology assessments and clinical practice guidelines. *Res Social Adm Pharm.* 2016;12:903–13.
14. Sahlström M, Partanen P, Turunen H. Safety as experienced by patients themselves: a Finnish survey of the most recent period of care. *Res Nurs Health* 2014;37:194–203.
15. Kettunen T, Poskiparta M, Gerlander M. Nurse-patient power relationship: preliminary evidence of patients' power messages. *Patient Educ Couns.* 2022;47:101–13.
16. Gerlander M, Kivinen T, Isotalus P, Kettunen T. Potilaan osallistuminen lääkehoidosta keskustelemiseen. *Tutkiva hoitotyö* 2013;11:14–21.
17. Ijäs-Kallio T, Ruusuvaori J, Peräkylä A. Patient involvement in problem presentation and diagnosis delivery in primary care. *Commun Med.* 2010;7:131–41.
18. Nordenmalm S, Kimland E, Ligas F, Lehmann B, Claverol J, Nafria B ym. Children's views on taking medicines and participating in clinical trials. *Arch Dis Child.* 2019;104:900–5.
19. Sainio C, Lauri S, Eriksson E. Cancer patients' views and experiences of participation in care and decision making. *Nurs Ethics* 2001;8:97–113.
20. Kauppi K, Hätönen H, Adams CE, Välimäki M. Perceptions of treatment adherence among people with mental health problems and health care professionals. *J Adv Nurs.* 2015;71:777–88.
21. Lahdenperä TS, Kyngäs HA. Patients' views about information technology in the treatment of hypertension. *J Telemed Telecare.* 2000;6(2):108–13.

22. Eriksson V, Skullbacka S, Kiiski A, Pohjanoksa-Mäntylä M, Airaksinen M. Pitkäaikaissairaiden näkemyksiä omasta ja terveydenhuollon ammattilaisten osallistumisesta lääkehoitonsa toteutukseen. *Dosis* 2018;34:32–49.
23. Kulmala M, Spisak S, Venäläinen S, toim. Kanssatutkimus. Ihanteet ja käytännöt. Tampere: Tampereen yliopisto. [Internet] 2023 (viitattu 19.10.2023). Saatavissa: <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-359-042-7>
24. National Institute for Health and Care Research. UK Standards for Public Involvement. [Internet] 2019 (viitattu 19.10.2023). Saatavissa: <https://sites.google.com/nih.ac.uk/pi-standards/home>
25. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Rationaalisen lääkehoidon tutkimusverkosto (RATTI). [Internet] (viitattu 19.10.2023). Saatavissa: <https://www.fimea.fi/kehittaminen/tutkimus/rationaalisen-laakehoidon-tutkimusverkosto>
26. UEF Connect. Lääkepolitiikan tutkimusryhmä. [Internet] (viitattu 19.10.2023). Saatavilla osoitteessa: <https://uefconnect.uef.fi/tutkimusryhma/laakepolitiikan-tutkimusryhma/>
27. Koulutetut Kokemusasiantuntijat ry. Koulutus- ja palkkiosuosituksset. (viitattu 19.10.2023). Saatavissa: <http://www.kokemusasiantuntijat.fi/koulutus-ja-palkkiosuosituksset/>
28. UEF Connect. Kanssatutkimus. [Internet] (viitattu 19.10.2023b). <https://uefconnect.uef.fi/tutkimusryhma/kanssatutkimus/#information>
29. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Aamuwebinaarissa 8.12.2022 kuultiin HUS potilastutkimusraadin toiminnasta. [Internet] (viitattu 19.10.2023). Saatavissa: <https://www.fimea.fi/-/aamuwebinaarissa-8.12.2022-kuultiin-hus-potilastutkimusraadin-toiminnasta>
30. Tran Minh M, Haapa T, Liljeström E, Lipponen A, Mäkinen M, Repo M ym. Tutkimusraadit parantavat tutkimuksen laatua - kokemuksia HUSista. *Sosiaaliläaket Aikakausi*. 2022;59(4). <https://doi.org/10.23990/sa.117122>

Hämeen-Anttila K, Strömberg A, Timonen J, Aarnio E. Potilaiden osallisuus rationaalisen lääkehoidon tutkimuksissa – kokemuksia tutkimusryhmän potilasjäsenen merkityksestä. *Dosis* 2024;40(1): 90–104.

*Tervetuloa
Dosis-webinaariin
12.3. klo 18–19!*

Dosis-webinaari 9

Webinaarissa kuullaan kaksi
asiantuntijaluentoa ja kommenttipuheenvuoro:

**Reumapotilaiden näkemyksiä biologisista
lääkkeistä ja niiden lääkevaihdosta**

*Sanna-Mari Hinkkanen, proviisori,
Helsingin yliopisto ja Helsingin kaupunki*

**Haastattelututkimus harvinaissairautta sairastavien
kokemuksista lääkehoidostaan Suomessa**

Henna Pesonen, proviisori, Yliopiston Apteekki

Kommenttipuheenvuoro

Mirjami Tran Minh, väitöskirjatutkija, Helsingin yliopisto

Webinaariin voi ilmoittautua 10.3.2024 asti.

Dosis-webinaarit ovat kaikille avoimia, tervetuloa!

*Farmasialiiton jäsen,
ilmoittaudu tästä.*

*Ei-jäsen,
ilmoittaudu tästä.*