

RIVAROKSABAANIN KUSTANNUSVAIKUTTAVUUS VARFARIINIIN
VERRATTUNA EI-LÄPPÄPERÄISEN ETEISVÄRINÄN AIHEUTTAMAN
AIVOHALVAUKSEN ESTOSSA: JÄRJESTELMÄLLINEN
KIRJALLISUUSKATSAUS

Teija Koivula
Helsingin yliopisto
Farmasian tiedekunta
Farmakologian ja lääkehoidon osasto
Huhtikuu 2017

Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty Farmasian tiedekunta		Osasto/Sektion– Department Farmakologian ja lääkehoidon osasto	
Tekijä/Författare – Author Koivula Teija Tuulikki			
Työn nimi / Arbetets titel – Title: Rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuus varfariiniin verrattuna ei-läppäperäisen eteisvärinän aiheuttaman aivohalvauksen estossa: Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus			
Oppiaine /Läroämne – Subject Sosiaalifarmasia / Lääketaloustiede			
Työn laji/Arbetets art – Level Pro gradu -tutkielma		Aika/Datum – Month and year Huhtikuu 2017	
		Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages 66 + 25 (Liitteet)	
<p>Tiivistelmä/Referat – Abstract</p> <p>Eteisvärinä on yleisin pitkäkestoinen rytmihäiriö. Vuoteen 2030 mennessä Euroopassa arvioidaan olevan 14–17 miljoonaa eteisvärinäpotilasta. Suomessa eteisvärinäpotilaita on yli 50000. Eteisvärinän esiintyvyys lisääntyy iän mukana. Iän lisäksi altistavia tekijöitä ovat sydämen vajaatoiminta, verenpainetauti, sepelvaltimotauti, läppäperäinen sydänsairaus, liikalihavuus, diabetes ja krooninen munuaissairaus. Eteisvärinä ei välttämättä ole henkeä uhkaava, mutta eteisvärinää sairastavien riski saada sydänperäisestä emboliasta aiheutuva aivohalvaus on merkittävästi kohonnut verrattuna niihin, jotka eivät sairasta eteisvärinää. Aivohalvausten eston standardihoito on pitkään ollut varfariini. Varfariinihoidolla on kuitenkin monia ongelmia kuten interaktiot lääkkeiden ja ruoan kanssa ja vähintään kerran kuussa tehtävät laboratoriomittaukset. Viimeisen kymmenen vuoden aikana markkinoille on tullut uusia antikoagulantteja eteisvärinän aiheuttaman aivohalvauksen estoon. Nämä uudet lääkkeet apiksabaani, dabigatraani, edoksabaani ja rivaroksabaani ovat merkittävästi kalliimpia kuin varfariini. Koska eteisvärinää sairastavia on paljon ja potilaiden määrän uskotaan kasvavan eliniän pidentyessä, on uusien antikoagulanttien käyttöönotto herättänyt huolta terveydenhuollon rahoituksen riittävydestä. Tietoa uusien antikoagulanttien kustannusvaikuttavuudesta tarvitaan päätöksenteon avuksi.</p> <p>Tässä pro gradu -tutkielmassa arvioitiin yhden uuden suun kautta otettavan antikoagulantin, rivaroksabaanin, kustannusvaikuttavuutta varfariiniin verrattuna ei-läppäperäisen eteisvärinän aiheuttaman aivohalvauksen estossa. Tutkimusmenetelmänä käytettiin järjestelmällistä kirjallisuuskatsausta. Kirjallisuuskatsauksen tietokantahauissa löydettiin 363 viitettä, joista mukaanottokriteerit täyttyivät 23 artikkelissa. Näistä yksi oli aikaisempi järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus ja loput 22 olivat kustannusutiliteettitutkimuksia. Kaikki kustannusutiliteettitutkimukset olivat päätösanalyttisiä mallinnuksia. Tutkimukset oli tehty kolmessatoista eri maassa.</p> <p>Rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuus varfariiniin verrattuna osoittautui vaihtelevaksi pro gradu -työn järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tutkimuksissa. Se oli kustannusvaikuttava yli puolessa tutkimuksissa, muun muassa Belgiassa, Italiassa, Norjassa ja Singaporessa. Sen sijaan Kiinassa, Thaimaassa ja Sloveniassa rivaroksabaani ei osoittautunut kustannusvaikuttavaksi. Ristiriitaisia kustannusvaikuttavuustuloksia saatiin Saksassa Kanadassa ja Yhdysvalloissa.</p> <p>Rivaroksabaanin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde varfariiniin verrattuna vaihteli 2580–174915 € saatua laatuainotettua elinvuotta (QALY) kohden kaikissa tutkimuksissa. Eurooppalaisissa tutkimuksissa inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde oli pienimmillään 4188 € ja suurimmillaan 139163 € saatua laatuainotettua elinvuotta kohti. Niissä tutkimuksissa, joissa rivaroksabaanin, apiksabaanin, dabigatraanin ja varfariinin kustannusvaikuttavuutta arvioitiin toisiinsa verrattuna käyttämällä epäsuoraa vertailua tai verkostomet-analyysiä, havaittiin, että rivaroksabaani oli harvoin optimaalinen hoitovaihtoehto.</p> <p>Verenvuodot ovat antikoagulaatiohoidon yleisimpiä haittoja. Ne oli otettu mukaan kaikissa kustannusutiliteettianalyysissä, mutta ilmoitetuissa vuototapahtumissa oli vaihtelua. Yleisimmin tutkimuksissa oli otettu huomioon kallon sisäisen verenvuodon akuuttihoitokustannukset ja usein myös pitkäaikaishoitokustannukset.</p> <p>Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen kustannusutiliteettitutkimuksissa oli vaihtelua. Koska ne oli tehty eri maissa, niiden terveydenhuoltojärjestelmät, hoitokäytännöt ja kustannukset vaihtelivat. Vaihtelua oli myös mallien rakenteessa, tutkimusasetelmissä, käytetyissä tiedoissa ja oletuksissa. Tutkimusten heterogeenisyyden vuoksi yksiselitteistä vastausta rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuudelle ei saatu. Tutkimusten laadussa havaittiin olevan jonkin verran puutteita ja tulosten siirrettävyys maasta toiseen näytti heikolta.</p> <p>Tämän pro gradu -tutkielman vahvuutena oli kattava aineiston kerääminen rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuudesta varfariiniin verrattuna sekä menetelmien ja tulosten läpinäkyvä raportointi. Rajoituksena tässä työssä oli, että yksi henkilö etsi julkaisut, poimi tiedot ja arvioi laadun. Tämä menetelytapa on saattanut altistaa työn virheille ja subjektiivisille tulkinnoille.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords rivaroksabaani, varfariini, uudet oraaliset antikoagulantit, eteisvärinä, aivohalvaus, kustannusvaikuttavuus			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Farmakologian ja lääkehoidon osasto			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information Ohjaaja: Professori Marja Blom			

Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty Faculty of Pharmacy		Osasto/Sektion– Department Division of Pharmacology and Pharmacotherapy	
Tekijä/Författare – Author Koivula Teija Tuulikki			
Työn nimi / Arbetets titel – Title: Cost-effectiveness of rivaroxaban compared with warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: A Systematic review			
Oppiaine /Läroämne – Subject Social Pharmacy / Pharmacoeconomics			
Työn laji/Arbetets art – Level Master's thesis		Aika/Datum – Month and year April 2017	
		Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages 66 + 25 (Appendices)	
<p>Tiivistelmä/Referat – Abstract</p> <p>Atrial fibrillation is the most common sustained cardiac arrhythmia. It has been estimated that there will be 14 to 17 million atrial fibrillation patients in Europe by the year 2030. In Finland, there are over 50 000 atrial fibrillation patients. The prevalence of atrial fibrillation increases by age. In addition to age, people who have heart failure, high blood pressure, coronary artery disease, valvular heart disease, diabetes mellitus, chronic kidney disease or who suffer from obesity have increased prevalence. Atrial fibrillation is usually not a life threatening condition. However, people who suffer from atrial fibrillation have a greater risk of the stroke compared with people who have normal sinus rhythm.</p> <p>Warfarin has been the standard treatment for preventing the stroke in atrial fibrillation patients. However, there are many inconveniences in warfarin therapy such as food and drug interactions and frequent laboratory visits. Therefore, new oral anticoagulants have been introduced to prevent the stroke in non-valvular atrial fibrillation. These new drugs apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban are more expensive than warfarin. Many people suffer from atrial fibrillation and the number of atrial fibrillation patients is increasing. Due to the expected increase in the number of atrial fibrillation patients in future the costs of the new drugs have led to a concern for their impact on the health care budget. The knowledge of the cost-effectiveness of the new anticoagulants is important for decision making.</p> <p>In this Master's thesis, the cost-effectiveness of rivaroxaban was compared with warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. Systematic literature review was used as the study method and 363 studies were screened and 23 of them filled the inclusion criteria. One was a previously published systematic review and 22 were cost-utility studies. All of the cost-utility studies had used decision analytic modelling. The studies were conducted in 13 different countries.</p> <p>In the cost-utility studies included in this systematic review there was a great variability in the cost-effectiveness of rivaroxaban compared with warfarin. Rivaroxaban was cost-effective in more than half of the studies, for example in Belgium, Italy, Norway and Singapore. However, in China, Thailand and Slovenia the cost-effectiveness could not be established. Contradictory cost-effectiveness results were obtained in studies conducted in Germany, Canada and USA.</p> <p>The incremental cost-effectiveness ratio varied from 2580 € to 174915 € per quality adjusted life years (QALY) gained with warfarin over all the 22 cost-utility studies. In studies conducted in Europe the incremental cost effectiveness ratio varied from 4188 € 139163 €/QALY gained. In studies where rivaroxaban, apixaban, dabigatran and warfarin were compared together using an indirect comparison or a network meta-analysis it seemed that rivaroxaban was not the optimal treatment.</p> <p>The most common adverse effect of anticoagulation treatment is bleeding. This complication was included in all the cost-utility studies. However, there was only some uniformity of the bleeding events reported. In most cost-utility studies the acute care cost of intracranial hemorrhages was reported and in many studies, also the long term costs.</p> <p>The cost-utility studies included in this systematic review were quite heterogeneous. Because they were done in different countries their health care settings, treatment options and costs were different. There were also differences in cost-effective models. Model structure, settings, data and assumptions were different. Due to the heterogeneous nature of the studies, no unambiguous answer could be reached to the question concerning the cost-effectiveness of rivaroxaban compared with warfarin. The quality assessment of the cost-utility studies revealed that some quality criteria were not met. Transferability of the results from one country to the other seemed to be poor.</p> <p>The strength of this master's thesis is the comprehensive literature search concerning the cost-effectiveness of rivaroxaban compared with warfarin. Also, the reporting of methods and results are transparent. There are also limitations in this study. One person was conducting the literature search, data extraction and quality assessment. This might have increased the risk for subjective interpretations and errors.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords cost-effectiveness, rivaroxaban, warfarin, novel oral anticoagulants, atrial fibrillation, stroke			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Division of Pharmacology and Pharmacotherapy			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information Instructor: Professor Marja Blom			

SISÄLLYSLUETTELO

	sivu
1 JOHDANTO.....	1
2 ETEISVÄRINÄN AIHEUTTAMA AIVOHALVAUS JA SEN ESTO.....	2
2.1 Antikoagulaatiohoidon tarpeen arviointi.....	3
2.2 Aivohalvauksen estohoito.....	4
2.2.1 K-vitamiiniantagonistit.....	5
2.2.2 Suorat hyytymistekijä X:n estäjät.....	7
2.2.3 Suorat trombiinin estäjät.....	7
3 TALOUDELLINEN ARVIOINTI TERVEYDENHUOLLOSSA.....	8
3.1 Taloudellisen arvioinnin menetelmät.....	8
3.1.1 Kustannusten minimointianalyysi.....	9
3.1.2 Kustannushyötyanalyysi.....	9
3.1.3 Kustannusvaikuttavuusanalyysi.....	10
3.1.4 Kustannusutiliteettianalyysi.....	10
3.2 Voimavarojen arviointi taloudellisessa arvioinnissa.....	11
3.3 Vaikuttavuuden arviointi kustannusvaikuttavuus- ja kustannusutiliteettianalyysissa.....	13
3.4 Päätöksentekosäännöt kustannusvaikuttavuus- ja kustannusutiliteettianalyysissa.....	13
3.5 Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuusasteikko ja tehokkuusrintama.....	15
3.6 Epävarmuuden käsittely taloudellisessa arvioinnissa.....	16
3.7 Mallinnus taloudellisessa arvioinnissa.....	17
4 JÄRJESTELMÄLLINEN KIRJALLISUUSKATSAUS.....	17
5 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET.....	19
6 AINEISTO JA MENETELMÄT.....	19
6.1 Kirjallisuushaku ja tiedon poiminta.....	19
6.2 Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen julkaisujen laadun arviointi.....	22
7 TULOKSET.....	23
7.1 Artikkelien haku tietokannoista.....	23
7.2 Aikaisemmat järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset.....	24
7.3 Kustannusutiliteettitutkimukset.....	26

7.4 Kustannusutiliteettimallinnukset.....	26
7.5 Rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuus varfariiniin verrattuna.....	33
7.6 Herkkyysanalyysit.....	46
7.7 Verenvuototapahtumat kustannusutiliteettitutkimuksissa.....	47
7.8 Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen julkaisujen laatu.....	48
8 POHDINTA.....	49
8.1 Tutkimuksen validiteetti ja reliabiliteetti.....	49
8.2 Tulosten tarkastelu.....	51
9 JOHTOPÄÄTÖKSET.....	58
KIRJALLISUUSLUETTELO.....	59

LIITTEET

- LIITE 1 Tietokantahauissa käytetyt hakulausekkeet
- LIITE 2 PRISMA-tarkistuslista
- LIITE 3 Philipsin tarkistuslista
- LIITE 4 Prospero-rekisterin hakustrategia ja saadut viitteet
- LIITE 5 Ovid Medline, Scopus- ja PubMed-tietokannoista ja Cochrane-kirjastosta saadut viitteet.
- LIITE 6 Rivaroksabaanin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde julkaisussa esitetyssä muodossa ja vuoden 2016 euromääräiseksi arvoksi muutettuna
- LIITE Laadunarviointi Philipsin tarkistuslistaa käyttämällä

TEKSTISSÄ ESIINTYVÄT LYHENTEET

15D	Yhden indeksiluvun tuottava elämänlaatumittari
ARISTOTELE	Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation. Apiksabaanin satunnaistettu faasin III kliininen koe.
CHADS ₂	Aivohalvausriskin arviointipisteitys: Sydämen vajaatoiminta, Hypertonia, Ikä ≥ 75 v, Diabetes, Aiempi aivohalvaus tai TIA.
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Aivohalvausriskin arviointipisteitys: Sydämen vajaatoiminta, Hypertonia, Ikä ≥ 75 v, Diabetes, Aiempi aivohalvaus tai TIA, Verisuonisairaus, 65–74 vuoden ikä, Naissukupuoli ≥ 65 -vuotiailla.
EQ-5D	European Quality of Life Instrument 5D. Yhden indeksiluvun tuottava elämänlaatumittari.
HAS-BLED	Verenvuotoriskin arviointipisteitys: Verenpaine, Epänormaali munuaisten/maksan toiminta, Aivohalvaus, Verenvuototaipumus, INR-arvojen vaihtelu, Ikä >65 v, Vuotoriskiä lisäävä lääkitys, Alkoholien runsas käyttö.
HUI	Health Utilities Index. Yhden indeksiluvun tuottava elämänlaatumittari.
ICER	Incremental Cost-effectiveness Ratio. Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde
INR	International Normalized Ratio. Tromboplastiiniaika. Mittaa K-vitamiiniriippuvaisten hyytymistekijöiden toimintaa veren hyytymisessä.
Kela	Kansaneläkelaitos
NHS	National Health Service. Englannin julkinen terveydenhoitojärjestelmä.
NICE	National Institute for Health and Care Excellence. Englannin terveystieteiden ministeriön alainen yksikkö, joka tarjoaa näyttöön perustuvaa ohjausta, neuvoja ja tietopalveluja terveyden ja sosiaalihuollon parantamiseksi.
PICOTS	Population, Intervention, Comparison, Outcomes, Time Horizon, Setting. Potilaat, Interventio, Kontrolli, Tulosuuttaja, Aikahorisontti, Tutkimusasetelma.

PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. Järjestelmällisten kirjallisuuskatsausten ja meta-analyysien raportoinnin parantamiseen pyrkivä menetelmä.
QALY	Quality-Adjusted Life Years. Laatu painotettu elinvuosi.
ROCKET-AF	Rivaroxaban Once Daily Oral Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation. Rivaroksabaanin satunnaistettu faasin III kliininen koe.
RE-LY	Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy. Dabigatraanin satunnaistettu faasin III kliininen koe.
SF-6D	Short Form-6D. Yhden indeksiluvun tuottava elämänlaatumittari.
TIA	Transient Ischemic Attack. Ohimenevä aivoverenkiertohäiriö.
TTR	Time in Therapeutic Range. Aika terapeuttisella alueella. Arvo, joka kertoo ajan (%), jona hoito pysyy hoitotasolla (INR 2–3).
WHO	Maailman terveysjärjestö.
WTP	Willingness to pay. Maksuhalukkuus.

1 JOHDANTO

Eteisvärinä on sairaus, jota esiintyy eniten kehittyneissä, mutta myös vähemmän kehittyneissä maissa (1, 2). Vuonna 2010 arvioitiin, että eteisvärinää sairasti koko maailmassa 20,9 miljoonaa miestä ja 12,6 miljoonaa naista. Vuoteen 2030 mennessä yksistään Euroopan unionissa arvioidaan olevan 14–17 miljoonaa eteisvärinää sairastavaa potilasta. Jopa yhden neljästä keski-ikäisestä eurooppalaisesta ja yhdysvaltalaisesta uskotaan saavan elämänsä aikana eteisvärinän (3). Karkean arvion mukaan eteisvärinäpotilaita on Suomessa 50000–100000 (4).

Eteisvärinän esiintyvyys vaihtelee iän ja perussairauksien mukaan (5–7). Alle 60-vuotiailla eteisvärinän esiintyvyys on alhainen (0,4 %), mutta se lisääntyy iän myötä ja yli 75-vuotiaista yli 10 % sairastaa eteisvärinää. Sairastuneiden keski-ikä on 75-vuotta. Eteisvärinälle altistaa etenkin ikä, mutta myös sairaudet kuten sydämen vajaatoiminta, verenpainetauti, sepelvaltimotauti, läppäperäinen sydänsairaus, liikalihavuus, diabetes ja krooninen munuaissairaus (2). Eteisvärinän määrän ennustetaan lisääntyvän yhteiskunnissa, kun ihmisten elinikä kasvaa.

Itsenäisenä vaaratekijänä eteisvärinä aiheuttaa naisilla kaksinkertaisen ja miehillä 1,5 kertaisen kokonaiskuolleisuuden riskin eteisvärinää sairastamattomiin verrattuna (2). Eteisvärinä ei rytmihäiriönä välttämättä ole henkeä uhkaava, vaan kuolleisuus liittyy läheisesti sydänsairauden vaikeusasteeseen ja lääkitykseen. Merkittävää on, että eteisvärinää sairastavilla potilailla on suurentunut riski saada sydänperäisestä emboliasta aiheutuva aivohalvaus (8, 9).

Eteisvärinän aiheuttamien embolioiden syntymisen estäminen antikoagulaatiohoidolla on osoittautunut tehokkaaksi keinoksi aivohalvauksien estoon (10). Varfariini on pitkään ollut aivohalvausten eston standardihoito huolimatta siihen liittyvistä hankaluuksista. Viimeisen kymmenen vuoden aikana on markkinoille tullut uusia oraalisia antikoagulantteja ei-läppäperäisen eteisvärinän aiheuttaman aivohalvauksen estoon (11–14). Nämä uudet lääkkeet ovat merkittävästi kalliimpia kuin varfariini. Koska eteisvärinää sairastavia on paljon ja potilaiden määrän arvioidaan kasvavan, on uusien

oraalisten antikoagulanttien käyttöönotto herättänyt huolta terveydenhuollon rahoituksen riittävydestä. Tietoa uusien antikoagulanttien kustannusvaikuttavuudesta tarvitaan päätöksenteon tueksi.

Tämä pro gradu -tutkielma käsittelee yhden uuden oraalisen antikoagulantin rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuutta varfariiniin verrattuna ei-läppäperäisen eteisvärinän aiheuttaman aivohalvauksen estossa. Tutkimusmenetelmänä käytetään järjestelmällistä kirjallisuuskatsausta. Teoriaosassa käsitellään ensin lyhyesti aivohalvausten ja eteisvärinän yhteyttä sekä antikoagulaatiohoitoa. Sen jälkeen käydään läpi terveydenhuollon taloudellisen arvioinnin perusteita ja järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen käyttöä arviointimenetelmänä. Tämä pro gradu -tutkielma kuuluu lääketaloustieteen alaan.

2 ETEISVÄRINÄN AIHEUTTAMA AIVOHALVAUS JA SEN ESTO

Eteisvärinä on sydämen yleisin pitkäkestoinen rytmihäiriö (7, 15). Eteisvärinässä sydämen eteinen supistuu paljon kammiota nopeammin ja sähköimpulssit kulkeutuvat sattumanvaraisesti kammioden puolelle, jolloin sykkeestä tulee nopeaa ja epäsäännöllistä (6, 16). Eteisvärinä jaetaan uusiutumistaipumuksen ja keston mukaan neljään päätyyppiin: kohtauksittaiseen, jatkuvaan, pitkään jatkuneeseen ja pysyvään eteisvärinään (7, 15). Eteisvärinän hoidossa on kaksi hoitolinjaa, sykkeen- ja rytmihallinta. Niissä on useita potilaan tilasta riippuvia lääkkeellisiä ja ei-lääkkeellisiä hoitovaihtoehtoja.

Eteisvärinäpotilaan ennusteen kannalta on tärkeintä oikein toteutettu antikoagulaatiohoito (2, 6, 7). Sydämen kontrolloimaton epäsäännöllinen sykkiminen saattaa johtaa hyytymän muodostumiseen vasempaan eteiseen, josta se liikkeelle lähtiessään voi kulkeutua aivovaltimoihin ja aiheuttaa aivohalvauksen. Antikoagulaatiolääkitystä käyttämättömillä eteisvärinäpotilailla aivohalvauksen insidenssi on yli viisinkertainen verrattuna niihin, joilla sinusrytmi on normaali (8). Tämän on arvioitu vastaavan 4–5 % aivohalvauksen vuotuista insidenssiä (9). Eteisvärinään liittyvien kliinisten kokeiden perusteella

keskimääräiseksi aivohalvausten vuotuiseksi määräksi antikoagulaatiota käyttävillä eteisvärinäpotilailla on arvioitu 1,5 % (2).

2.1 Antikoagulaatiohoidon tarpeen arviointi

Antikoagulaatiohoitosuositus on sama sekä oireisessa että oireettomassa eteisvärinässä ja kohtauksittaisessa eteisvärinässä sama kuin jatkuvassa ja pysyvässä (7). Antikoagulaatiohoidon tarve arvioidaan aivohalvausriskiä ja vuotoriskiä arvioimalla. Aivohalvausriskiä on paljon arvioitu CHADS₂-pisteytyksen avulla (Taulukko 1), mutta nykyään suositellaan CHA₂DS₂-VASc- pisteytystä (2, 17, 18). Vuotoriskin arviointiin

Taulukko 1. Aivohalvausriskin arviointi CHA₂DS₂-VASc- ja CHADS₂-pisteytysten avulla (7, 17, 18, mukaillen).

Riskitekijä	CHA ₂ DS ₂ -VASc-pisteet	CHADS ₂ -pisteet
Sydämen systolinen vajaatoiminta	1	1
Kohonnut verenpaine	1	1
Ikä ≥ 75 vuotta	2	1
Diabetes	1	1
Aiempi aivohalvaus tai TIA	2	2
Valtimosairaus ^a	1	- ^b
Ikä 65–74 vuotta	1	-
Naissukupuoli, jos ikä on ≥65 vuotta	1	-

TIA = Transient Ischemic Attack; ^aAiempi sydäninfarkti, aortankaaren plakki tai vaikea perifeerinen valtimosairaus; ^bRiskitekijää ei pisteytetä; Maksimipisteet: CHA₂DS₂-VASc = 9, CHADS₂ = 6

suositellaan HAS-BLED-pisteytystä, joka on esitetty Taulukossa 2 (19). Antikoagulaatiohoitoa suositellaan yleensä aina suuren riskin potilaille (CHA₂DS₂-VASc ≥2), vaikka vuotoriski olisi suurentunut (7, 2). Myös keskisuuren riskin (CHA₂DS₂-VASc = 1) potilaille antikoagulaatiohoitoa suositellaan. Heillä hoidosta voidaan kuitenkin luopua, jos veren vuodon vaara on suuri (HAS-BLED ≥3), hoidon toteuttaminen on hankalaa, tukoksen vaara pienenee esimerkiksi verenpaineen hyvän hoidon ansiosta, eikä potilaalla ole muita vähäisempiä riskitekijöitä kuten tupakointi, hyperkolesterolemia ja munuaisten vajaatoiminta. Pienen riskin potilaille (CHA₂DS₂-VASc = 0) antikoagulaatiohoitoa ei suositella, sillä haitat ovat suurempia kuin hyödyt.

Taulukko 2. Verenvuotoriskin arviointi HAS-BLED-vuotoriskipisteityksen avulla (19, 20, mukailten).

Riskitekijä	Pisteet
Systolinen verenpaine >160 mmHg	1
Maksan tai munuaisten vaikea toimintahäiriö	1 molemmista
Aikaisempi aivohalvaus	1
Verenvuototaipumus ^a	1
INR-arvojen vaihtelu	1
Ikä yli 65 vuotta	1
Vuotoriskiä lisäävä lääkitys tai alkoholin runsas käyttö	1 molemmista

INR = International normalized ratio; ^aSyöpä, anemia, trombositopenia, trombosyyttien toimintahäiriö, aiempi vuoto

2.2 Aivohalvauksen estohoito

Ei-läppäperäisen eteisvärinän aiheuttaman aivohalvauksen estoon on käytetty tai kokeiltu useita erilaisia suun kautta otettavia lääkeaineita kuten varfariinia, asetyylisalisyylihappoa ja klopidogreeliä (10, 2). Viime vuosina lääkevalikoima on kasvanut uusilla oraalilla antikoagulantteilla apiksabaanilla, dabigatraanieteksilatilla (jatkossa dabigatraani), edoksabaanilla ja rivaroksabaanilla (11–14). Näillä on todettu olevan suotuisa riski-hyötysuhde, johon kuuluu merkittävästi alentunut aivohalvauksen, kallon sisäisen hemorragian ja kuolleisuuden määrä varfariiniin verrattuna ja samanlainen suurten verenvuotojen määrä kuin varfariiniilla (21). Ruoansulatuskanavan vuotojen määrä kuitenkin on suurempi kuin varfariinihoidolla.

Nykyisten eurooppalaisten eteisvärinän hoitosuosittelujen mukaan aivohalvauksen estoon suositellaan suun kautta tapahtuvaa antikoagulaatiohoitoa (2). Alkavassa hoidossa suositellaan uusien oraalisten antikoagulanttien, apiksabaanin, dabigatraanin, edoksabaanin tai rivaroksabaanin, käyttöä K-vitamiiniantagonistien sijasta, jos uusien antikoagulanttien käytölle ei ole estettä. Jos K-vitamiiniantagonisti on jo käytössä, sen vaihtoa uusiin oraalisiin antikoagulantteihin suositellaan, jos hoito hyvästä hoitomyöntyvyydestä huolimatta ei pysy hoitotasolla tai jos potilas haluaa vaihtaa lääkitystä. Oraalisten antikoagulanttien ja verihiutaleiden estäjien, kuten asetyylisalisyylihapon, yhteiskäyttöä ei suositella lisääntyneen verenvuotoriskin vuoksi. Verihiutaleiden estäjien monoterapiaa ei myöskään suositella.

Suomalaisissa hoitosuosituksissa ja ohjeissa aivohalvausten estohoitoon suositellaan uusia oraalisia antikoagulantteja tai K-vitamiiniantagonisti varfariinia kuten eurooppalaisissa hoitosuosituksissa (7, 20). Kela-korvauksen saadakseen eteisvärinäpotilaan, jolla on keskisuuri tukosriski ($CHA_2DS_2-VASc = 1$, Taulukko 1) ja jolle varfariini sopii, täytyy kuitenkin aloittaa aivohalvauksen estohoito varfariinihoidolla. Jos varfariinihoito ei ole tuloksellinen, potilaan on mahdollista saada korvausoikeus (Kelan korvausnumero 351), joka oikeuttaa peruskorvauksen saamiseen uusilla antikoagulantteilla tapahtuvasta eteisvärinän aiheuttamasta aivohalvauksen estohoidosta (22). Korvausten määrä on kasvussa. Vuonna 2014 korvausnumerolla 351 sai korvauksia 5042 henkilöä, kun vuonna 2015 korvauksia sai jo 15070 henkilöä (23, 24). Taulukossa 3 on perustietoa Suomessa myytävistä varfariinia ja uusia oraalisia antikoagulantteja sisältävistä lääkevalmisteista.

Taulukko 3. Ei-läppäperäisen eteisvärinän aiheuttaman aivohalvauksen estohoidossa Suomessa yleisimmin käytössä olevat oraaliset antikoagulantit (25).

Lääkeaine Kauppanimi	Suositusannos	Hinta/vrk ^a (€)	Korvausoikeus
Varfariini Marevan [®] Marevan Forte [®]	säädetään erikseen	0,08 ^b	Peruskorvaus
Apiksabaani Eliquis [®]	5 mg 2x vrk	3,05	Rajoitetusti peruskorvattava 351
Dabigatraani Pradaxa [®]	150 mg 2x vrk	3,05	Rajoitetusti peruskorvattava 351
Edoksabaani Lixiana [®]	60 mg 1x vrk	2,78	Rajoitetusti peruskorvattava 351
Rivaroksabaani Xarelto [®]	20 mg 1x vrk	2,79	Rajoitetusti peruskorvattava 351

^aLaskettu halvimman pakkauskoon mukaan, sisältää arvonlisäveron 10 %;

^bLaskettu 3 mg:n annoksen mukaan

2.2.1 K-vitamiiniantagonistit

Suomessa on käytössä yksi oraalinen K-vitamiiniantagonisti, varfariini. Muista oraalisisista K-vitamiiniantagonisteista esimerkiksi fenindioni ja fenprokumoni ovat Suomessa erityislupavalmisteita (25). Varfariinia myydään Suomessa kauppanimellä

Marevan[®] ja sitä on saatavana 3 mg:n ja 5 mg:n vahvuuksina. Sen käyttöaiheina on muun muassa tromboembolisten komplikaatioiden (aivoembolisaatio tai systeemiset embolisaatiot) estohoito eteisvärinän yhteydessä ja sitä voidaan käyttää myös läppäsairauksien yhteydessä ja keinoläppäpotilailla.

Varfariini on osoitettu tehokkaaksi lääkeaineeksi ei-läppäperäisen eteisvärinän aiheuttaman aivohalvauksen estohoidossa. Kliinisistä kokeista tehdyn meta-analyysin mukaan varfariini, jonka annos sovitettiin potilaan veriarvojen mukaan, vähensi aivohalvauksia 64 % (95 % luottamusväli, 49–74 %) kontrolliin (plasebo tai ei hoitoa) verrattuna (10). Hart työtovereineen (2007) osoitti myös, että varfariini oli tehokkaampi eteisvärinän aiheuttaman aivohalvauksen estossa kuin verihituleiden toiminnan estäjät (suhteellinen riskin vähenemä, 39 % (luottamusväli, 22–52 %)) (10).

Varfariinihoidossa on kuitenkin paljon hankaluuksia (26). Varfariinin annos on sovitettava kullekin käyttäjälle sopivaksi verinäytteen ottamista vaativan tromboplastiiniajan määrittämisellä. Määrittämisestä saadun INR-arvon (International normalized ratio) pitäisi pysyä tavoitetasossa, joka on 2–3. INR-määrittäminen tehdään noin kerran kuukaudessa yleensä terveydenhuollon laboratoriossa, mutta jonkin verran nykyään myös kotona mittaamalla. Varfariinihoidon tasapainoa kuvaa TTR-arvo (time in therapeutic range), joka kertoo ajan (%), jona hoito pysyy hoitotasolla (INR 2–3). Varfariinihoidon katsotaan olevan tehokasta ja turvallista, kun TTR \geq 70 %. Varfariinin antikoagulaatiovaikutukseen vaikuttaa perintötekijöistä johtuva yksilöllinen metabolianopeus, monet sairaudet ja muut samaan aikaan käytettävät lääkkeet, rohdosvalmisteet sekä ruokavalio (27). Näiden tekijöiden muutokset saattavat aiheuttaa vaihtelua hoitotasapainoon ja epämukavuutta, jopa vaaratilanteita potilaalle. Hyvänä puolena varfariinihoidossa on vakiintunut hoitoketju.

Verenvuodot ovat varfariinin yleisin haittavaikutus (27). Noin 8 %:lla varfariinihoitoa saavista potilaista esiintyy vuosittain verenvuotoja, vakavia vuotoja on noin 1 %:lla ja kuolemaan johtavia noin 0,25 %:lla potilaista. Vakavan vuodon yhteydessä varfariinin vaikutuksen kumoamiseen käytetään jääplasmaa, hyytymistekijätiivistettä tai K-vitamiinia.

2.2.2 Suorat hyytymistekijä X:n estäjät

Suomessa on markkinoilla kolme hyytymistekijä X:n estäjää apiksabaani, edoksabaani ja rivaroksabaani, jotka kaikki estävät aktiivista tekijää Xa (25). Niiden teho ja turvallisuus on varmistettu kliinisillä kokeilla (12–14). Niillä kaikilla on käyttöaiheena muun muassa ei-läppäperäisen eteisvärinän aiheuttaman aivohalvauksen estohoito (28–30). Hyytymistekijä Xa:n estäjien annos on vakio, eikä sen määrittämiseen tarvita verikokeita. Vaikutus ei ole herkkä ruokavalion koostumukselle ja lääkeaineinteraktioita on vähemmän kuin varfariinia käytettäessä. Lääkevaikutus alkaa ja loppuu nopeasti toisin kuin varfariinilla. Vaikka verenhiyytymisen rutiinomaista mittausta ei tarvita, esimerkiksi verenkuvaa ja munuaisten toimintaa tulisi seurata säännöllisesti (7).

Verenvuodot ovat apiksabaanin, edoksabaanin ja rivaroksabaanin yleisimpiä haittoja (28–30). Niitä voi olla missä tahansa kudoksessa ja niiden vaikeusaste vaihtelee, osa voi olla kuolemaan johtavia. Hyytymistekijä Xa:n estäjille ei ole vastalääkettä, jolla niiden vaikutuksen voisi kumota esimerkiksi äkillisissä verenvuototilanteissa. Vuotojen tyrehtyttämiseen voidaan mahdollisesti käyttää kirurgista hemostaasia, jääplasmaa, punasolutiivistettä, rekombinantti tekijä VIIa:ta tai protrombiinikompleksikonsentraatteja. Rivaroksabaanilla yleisiä haittoja verenvuotojen lisäksi ovat myös maha-, suolisto- ja vatsakivut sekä dyspepsia.

2.2.3 Suorat trombiinin estäjät

Oraalisia suorita trombiinin estäjiä on markkinoilla yksi, dabigatraani. Sen kliininen teho ja turvallisuus on tutkittu kliinisissä kokeissa (11). Dabigatrania voidaan käyttää ei-läppäperäisen eteisvärinän aiheuttaman aivohalvauksen estoon (31). Kuten hyytymistekijä Xa:n estäjillä dabigatraninkin annos on vakio, eikä verinäytteiden ottoa tarvita annoksen määrittämiseen. Kuitenkin hoidon alussa munuaisten toimintakyky täytyy arvioida ja yli 75-vuotiaiden potilaiden tai potilaiden, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toimintaa täytyy seurata vähintään kerran vuodessa. Dabigatranin vaikutus alkaa ja loppuu nopeasti, ruokavalio ei vaikuta

annokseen eikä dabigatraanilla ole niin paljon lääkeaine yhteisvaikutuksia kuin varfariinilla.

Dabigatraanin yleisimmät haittavaikutukset ovat verenvuodot sekä vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt ja pahoinvointi (31). Jos dabigatraanin vaikutus täytyy kumota äkillisesti, voidaan vaikutuksen kumoamiseen käyttää vastalääkettä idarusitsumabia (32). Verenvuotojen tyrehdyttämiseen voidaan käyttää hyytymistekijäkonsentraatteja tai rekombinantti hyytymistekijätekijä VIIa:ta.

3 TALOUDELLINEN ARVIOINTI TERVEYDENHUOLLOSSA

Terveystaloustiede on oppiaine, joka soveltaa ja kehittää taloustieteen menetelmiä terveydenhuollon alueelle (33). Lääketaloustiede on terveystaloustieteen osa-alue, jossa terveystaloustieteen, mutta myös lääketieteen, tilastotieteen ja yhteiskuntatieteen menetelmiä sovelletaan muun muassa lääkkeiden, lääkehoitojen ja -huollon taloudellisten vaikutusten tutkimiseen. Terveydenhuollon voimavarat ovat aina rajalliset, eikä kaikkia terveystarpeita pystytä tyydyttämään. Yhteiskunnassa joudutaankin miettimään, mikä on paras tapa jakaa voimavarat ja miten niistä saadaan paras mahdollinen hyöty sekä yksilölle että yhteiskunnalle.

Taloudellista arviointia ja selvityksiä tarvitaan päätöksenteon tukena, kun on tehtävä valintoja esimerkiksi hoitovaihtoehtojen kesken. Terveystaloudellisia selvityksiä vaaditaan nykyään muun muassa lääkeyritysten hakiessa lääkevalmisteelle korvattavuutta ja kohtuullista tukkuhintaa (34).

3.1 Taloudellisen arvioinnin menetelmät

Taloudellisissa arvioinneissa mitataan ja arvotetaan toisaalta vertailtavien toimenpiteiden terveysvaikutukset, terveyshyödyt, ja toisaalta toimenpiteiden kuluttamat voimavarat ja voimavarojen käytöstä aiheutuvat kustannukset, menetykset (33). Terveystaloudellisessa arvioinnissa katsotaan, mitä toimenpiteellä saavutetaan, mitkä ovat kustannukset ja

lopuksi arvioidaan toimenpiteellä saavutettava hyöty suhteessa kustannuksiin.

Taloudellisen arvioinnin menetelmiä on neljä erilaista (Taulukko 4): kustannusten minimointianalyysi (KMA), kustannushyötyanalyysi (KHA), kustannusvaikuttavuusanalyysi (KVA) ja kustannusutiliteettianalyysi (KUA) (33). Näissä kaikissa menetelmissä voimavarat mitataan ja arvioidaan samalla tavalla. Ne eroavat toisistaan siinä, miten terveysvaikutuksia mitataan.

Taulukko 4. Taloudellisen arvioinnin menetelmät (35).

Menetelmä	Kustannus-yksikkö	Vaikuttavuus-yksikkö	Vastattava kysymys
Kustannusten minimointianalyysi	Raha	Ei käytössä	Mikä on tehokkain tapa saavuttaa asetettu tavoite?
Kustannus-hyötyanalyysi	Raha	Raha	Onko asetettava tavoite hyväksyttävä?
Kustannus-vaikuttavuusanalyysi	Raha	Luonnolliset yksiköt (esimerkiksi lisäelinvuosi)	Mikä on tehokkain tapa käyttää voimavarat?
Kustannus-utiliteettianalyysi	Raha	Laatupainotetut elinvuodet	Mikä on tehokkain tapa käyttää voimavarat?

3.1.1 Kustannusten minimointianalyysi

Kustannusten minimointianalyysia voidaan käyttää, kun terveysvaikutukset (vaikuttavuus tai teho) oletetaan vaihtoehtojen välillä samoiksi (33). Vaihtoehtoista voidaan valita mikä tahansa terveyshyödyn pysyessä muuttumattomana. Kustannusten minimointianalyysissa etsitäänkin vaihtoehtoa, joka tuottaa terveyshyödyn pienimmin kustannuksin ja sitä käytetään esimerkiksi geneerisessä substituutiossa. Hyvyyden kriteeri on: mitä halvempi sitä parempi.

3.1.2 Kustannushyötyanalyysi

Kustannushyötyanalyysissä arvioidaan sekä voimavarojen käyttö että hoidosta saadut hyödyt rahana (Taulukko 4). Kun vertailtava yksikkö on yhteismitallinen, hyötyjen ja

niiden saavuttamiseksi kulutettujen resurssien vertaaminen tulee yksinkertaiseksi. Eri vaihtoehtojen vertaaminen keskenään on myös helppoa.

Kustannushyötyanalyysin yleisimmät tehokkuuskriteerit eli päätöksentekosäännöt ovat hyöty-kustannussuhde (B/C) tai hyötyjen ja kustannusten erotus eli nettohyöty (B-C) (33). Jos vaihtoehdon B/C tai B-C on suurempi kuin yksi, on tämä vaihtoehto tehokas tai kannattava. Kustannushyötyanalyysillä voidaan esimerkiksi arvioida pitäisikö budjettia laajentaa, jotta uusi hoito-ohjelma tai hoitomenetelmä voitaisiin ottaa käyttöön (36).

3.1.3 Kustannusvaikuttavuusanalyysi

Kustannusvaikuttavuusanalyysissa voimavarojen käyttö arvioidaan rahassa ja terveysvaikutukset luonnollisissa yksiköissä (Taulukko 4), esimerkiksi lisäelinvuosina, vältettyinä sairaustapauksina tai verenpaineen muutoksena (33, 36). Hyödyt ja kustannukset mitataan siis eri yksiköissä. Kustannusvaikuttavuusanalyysissa oletetaan, että valitut vertailtavat vaihtoehdot ovat hyväksyttäviä. Jos näin ei ole, ei kustannusvaikuttavuusanalyysia voi käyttää. Kustannusvaikuttavuusanalyysia ei myöskään voi käyttää, jos vertailtavien hoitojen päävaikutukset eroavat toisistaan.

Tehokkuuskriteerinä käytetään kustannus-vaikuttavuussuhdetta (C/E) (33). Mitä pienempi suhde on, sitä parempi tämä vaihtoehto on. Kustannusvaikuttavuusanalyysi ei kuitenkaan kerro, ovatko hyödyt suuremmat kuin kustannukset. Tämä täytyy päätöksentekijän arvioida erikseen tai se voidaan ratkaista myös kustannushyötyanalyysin avulla. Kustannusvaikuttavuusanalyysissa on kyse vertailusta vähintään kahden vaihtoehdon kesken, yksittäisestä vaihtoehdosta ei voi sanoa, että se olisi kustannusvaikuttavuudeltaan hyvä.

3.1.4 Kustannusutiliteettianalyysi

Kustannusutiliteettianalyysi on kustannusvaikuttavuusanalyysin erikoistapaus ja siihen pätevät kustannusvaikuttavuusanalyysin periaatteet (33, 36). Kustannusutiliteettianalyysissa ajatellaan, että terveydenhuolto tavoittelee ihmisten

eliniän kasvua ja heidän terveyteen liittyvän elämänlaatunsa parantamista. Voimavarojen käyttöä arvioidaan kustannusutiliteettianalyysissä rahana, terveysvaikutuksia, vaikuttavuutta, sen sijaan mitataan laatu painotettujen elinvuosien avulla (QALY, Quality-Adjusted Life Years), joka yhdistää elämänlaadun elämän pituuteen (Taulukko 4). Tehokkuuskriteerinä kustannusutiliteettianalyysissä käytetään kustannusutiliteettisuhdetta (C/U). Kustannusutiliteettianalyysissä yleensä oletetaan, että vertailtavat vaihtoehdot ovat molemmat hyväksyttäviä (33).

3.2 Voimavarojen arviointi taloudellisessa arvioinnissa

Terveystaloudellisessa arvioinnissa voimavarat ja niiden käyttö mitataan ja muutetaan yhteismitalliseksi eli rahamääräiseksi. Arvioitavien toimenpiteiden käytöstä aiheutuvilla kustannuksilla tarkoitetaan toisaalta rahallisia kustannuksia eli terveyshyötyjen saavuttamiseksi käytettyjen voimavarojen rahallista arvoa ja toisaalta vaihtoehtokustannuksia eli terveysvaikutusten menetyksiä parhaassa vaihtoehtoisessa käytössä (33). Teoreettisesti voimavaroja tulisi arvottaa käyttämällä vaihtoehtokustannuksia, käytännössä tämä tarkoittaa markkinahintojen käyttöä.

Taloudelliseen arviointiin mukaan otettavat voimavarat vaihtelevat arvioinnin näkökulman mukaan. Näkökulman valinta onkin tärkeää, sillä näkökulma vaikuttaa taloudellisen arvioinnin lopputulokseen (36). Yleensä terveystaloudelliset selvitykset tehdään yhteiskunnallisesta näkökulmasta, jolloin laskelmiin otetaan mukaan kaikki kustannukset ja voimavarojen käyttö sekä terveysvaikutukset riippumatta siitä, kenen maksettaviksi ne koituvat ja kenen eduksi terveyshyödyt tulevat (33). Muita näkökulmia ovat esimerkiksi maksajan näkökulma tai terveyspalvelujen tuottajan näkökulma, lisäksi arviointeja voidaan tehdä yksittäisen laitoksen tai potilaan näkökulmasta (36).

Arviointiin mukaan otettavia voimavaroja on erilaisia (35). Tärkeimpiä kustannuseriä ovat muun muassa terveydenhuollon suorat kustannukset (muun muassa lääkevalmisteet, lääkkeiden annostelu ja laitteet, avoterveydenhuollon käynnit, erikoissairaanhoidon polikliiniset käynnit, hoitopäivät), suorat muut kuin terveydenhuollon kustannukset (esimerkiksi matkakustannukset, sosiaalipalvelut, ateriapalvelut) ja tuotannonmenetykset

kuten potilaan työkyvyttömyyden tai alentuneen työkyvyn aiheuttamat tuotannonmenetykset, perheenjäsenen tai muun epävirallisen hoitajan aika- ja/tai tuotannonmenetykset sekä ennenaikaisen kuoleman aiheuttamat tuotannonmenetykset (37). Tuotannonmenetyksistä käytetään myös nimitystä tuottavuuskustannukset ja niitä on aiemmin kutsuttu epäsuoriksi kustannuksiksi (35). Tuottavuuskustannuksia voidaan arvottaa muun muassa inhimillisen pääoman menetelmällä (human capital) tai kitkakustannusmenetelmällä (friction cost) (36).

Helpoimmin arvotettavia ovat markkinahintaisten voimavarojen käyttö kuten terveydenhuollon ja muiden palvelusektorien käyttämät voimavarat (33, 36). Kustannuksista tulisi ilmetä voimavarojen määrä ja niiden rahallinen arvo (lukumäärä ja yksikköhinta). Aiempien vuosien kustannukset pitäisi muuntaa nykyarvoon ottamalla huomioon inflaatio esimerkiksi erilaisia hintaindeksejä käyttämällä. Lääkkeet ja tarvikkeet arvotetaan hankintahinnalla ilman arvonlisäveroa ja henkilöstökulut bruttopalkalla, joissa on mukana sosiaaliturvamaksut. Suomen oloihin tehtävää kustannusarviointia helpottamaan on laadittu julkaisu, joka sisältää terveydenhuollon ja sosiaalipalvelujen yksikkökustannuksia vuoden 2011 hintatasossa (38). Kustannusten laskennassa tulisi ottaa huomioon myös käytetystä pääomasta kuten tiloista, koneista ja laitteista syntyvät kustannukset (33). Markkinahinnat ilmoitetaan subventoimattomina ja verottomina, mikä joskus vaatii hintojen korjaamista. Kaksinkertaista laskentaa tulisi välttää ja uuden teknologian käyttöön liittyvä oppimiskäyrä pitäisi ottaa huomioon mahdollisuuksien mukaan.

Jos voimavaralla ei ole markkinahintaa, sen arvottaminen on vaikeampaa kuin markkinahintaisten voimavarojen arvottaminen (33, 36). Tällaisia voimavaroja ovat esimerkiksi vapaaehtoistyö, potilaiden ja omaisten menettämä vapaa-aika ja sellainen työaika (muun muassa kotitaloustyö), jolla ei ole markkinahintaa. Tällaisen työn arvottamiseen voidaan käyttää vertailevaa menetelmää, jossa arvioinnin perustaksi otetaan vastaavaa työtä tekevän palkansaajan palkka. Markkinahintojen korjaamisesta ja hintojen arvioinnista käytetään nimitystä varjohinnoittelu (shadow pricing).

3.3 Vaikuttavuuden arviointi kustannusvaikuttavuus- ja kustannusutiliteettianalyysissa

Taloudellisessa arvioinnissa pitäisi käyttää kliinistä tietoa vaikuttavuudesta eli hoitotoimenpiteiden aiheuttamista terveydentilan muutoksista rutiiniosuhteissa terveydenhuollon arjessa (36). Usein kuitenkin joudutaan käyttämään kontrolloiduista kliinisistä kokeista saatuja tehotietoja eli terveydentilan muutoksia, jotka tapahtuvat ihanneolosuhteissa. Terveysvaikutusten mittauksissa parhaimpina pidetään laaja-alaisia lopullisia vaikutuksia kuten esimerkiksi kuolleisuuden muutos, sydäninfarkti ja terveyteen liittyvä elämänlaatu. Kustannusvaikuttavuusanalyysissa vertailtavien toimenpiteiden aiheuttama terveysvaikutus mitataan luonnollisina yksiköinä kuten esimerkiksi lisäelinvuosina tai kivuttomina päivinä. Kustannusutiliteettianalyysissa käytetään QALYja ja QALYjen muutosta eli saatuja laatu painotettuja elinvuosia, joka voi tarkoittaa myös elinvuosien menetyksiä.

QALY lasketaan kertomalla terveyteen liittyvä elämänlaatu elämän pituudella (39). Tällöin terveyteen liittyvän elämänlaadun mittauksessa täytyy käyttää yhden indeksiluvun tuottavaa mittaria. Näitä ovat esimerkiksi European Quality of Life Instrument 5D (EQ-5D), Short Form-6D (SF-6D), Health Utilities Index (HUI), sekä Suomessa kehitetty 15D (40, 41). Suoria arvotusmenetelmiä ovat uhkapelimenetelmä (standard gamble), ajanvaihtelumenetelmä (time trade-off), asteikkomenetelmä (rating scale) ja visuaalinen analogia-asteikko -menetelmä (visual analogue scale) (36). QALYa pidetään parhaimpana terveydenhuollon vaikuttavuuden mittarina, joka mahdollistaa hyvin erilaisten hoitojen vertailun (33, 39).

3.4 Päätöksentekosäännöt kustannusvaikuttavuus- ja kustannusutiliteettianalyysissa

Päätöksentekosäännöllä tarkoitetaan kriteeriä tai kriteerejä, joiden perusteella vertailtavista vaihtoehdoista valitaan paras (33). Vertailtavista hoitotoimenpiteistä selvitetään kokonaisterveys- ja kustannusvaikutukset. Terveysyödyt ja niihin liittyvät kustannukset mitataan riittävän pitkältä ajalta (aikahorisontti), jotta kaikki hoitoihin liittyvät hyödyt ja kustannukset saadaan mukaan arviointiin. Jos toimenpiteen toteuttamisesta syntyy hyötyjä ja kustannuksia eri aikoina, ne täytyy muuttaa ajallisesti

vertailukelpoiseksi diskonttaamalla (36). Tällä hetkellä Suomessa terveystaloudellisissa selvityksissä muun muassa lääkkeiden korvattavuus- ja tukkuhintahakemuksissa diskonttokorko on nolla ja kolme prosenttia (37).

Kustannusvaikuttavuus- ja kustannusutiliteettianalyysissa on aina vähintään kaksi vertailtavaa hoitoa, jotka ovat hyväksyttäviä. Tavallisesti vertaillaan uuden hoidon (U) ja vanhan hoidon (V) kustannuksia (C) ja vaikuttavuutta (E) keskenään (33). Päätöksentekosääntönä voidaan soveltaa inkrementaalista kustannusvaikuttavuussuhdetta (ICER). Se lasketaan seuraavasti:

$$\text{ICER} = \frac{C_U - C_V}{E_U - E_V}$$

Kaikki mahdolliset inkrementaalisen päätöksenteon vaihtoehdot ja valinta vanhan ja uuden terveyden huollon menetelmän välillä on kuvattu Taulukossa 5.

Taulukko 5. Teoreettiset vaihtoehdot inkrementaalisisessa päätöksenteossa, valinta uuden (U) ja vanhan (V) terveydenhuollon menetelmän välillä eri tilanteissa (35, mukailten).

Kustannukset	Vaikuttavuus		
	U on parempi kuin V	U ja V ovat yhtä hyviä	U on huonompi kuin V
U on kalliimpi kuin V	Valinta ei ole selvä (ei dominanssia)	Valitse V (heikko dominanssi)	Valitse V (vahva dominanssi)
U ja V yhtä kalliita	Valitse U (heikko dominanssi)	U tai V (ei dominanssia)	Valitse V (heikko dominanssi)
U halvempi kuin V	Valitse U (vahva dominanssi)	Valitse U (heikko dominanssi)	Valinta ei ole selvä (ei dominanssia)

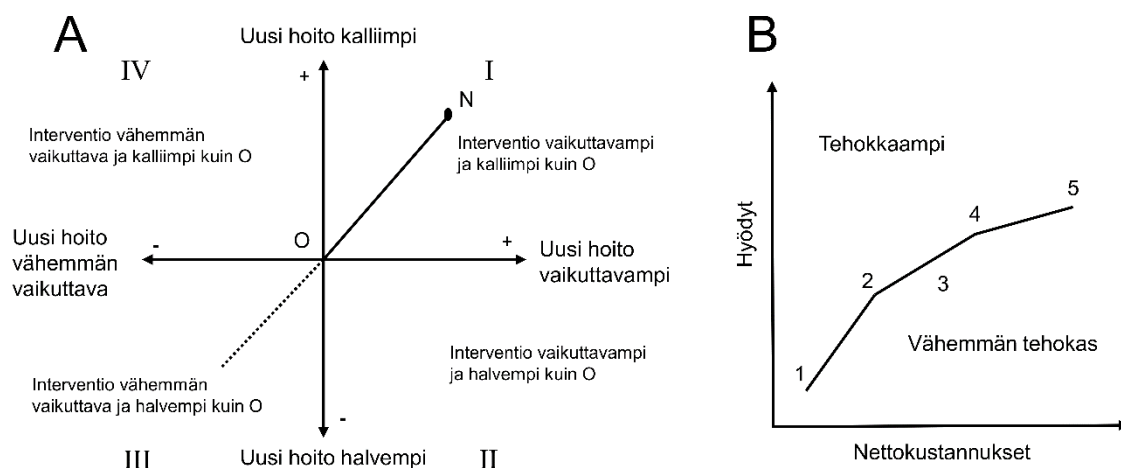
Vahvassa dominanssissa yksi vertailtavista vaihtoehdoista on vaikuttavuudeltaan toista parempi ja kustannuksiltaan halvempi (35). Heikossa dominanssissa yksi vertailtavista vaihtoehdoista on toista toivottavampi joko vaikuttavuuden tai kustannusten suhteen. Tilanteessa, jossa ei ole dominanssia, ei ole selvää kumpi vertailtavista vaihtoehdoista on paras. Laajennetusta dominanssista (extended dominance) puhutaan silloin, kun jonkun

hoitovaihtoehdon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde on suurempi kuin järjestyksessä seuraavan vaikuttavamman hoitovaihtoehdon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (36).

3.5 Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuusasteikko ja tehokkuusrintama

Kustannusvaikuttavuutta voidaan kuvata graafisesti inkrementaalisen kustannusvaikuttavuusasteikon (incremental cost-effectiveness plane) avulla (Kuvio 2A) (36). Siinä nykyinen hoito sijoitetaan akselien leikkauspisteeseen ja uusi vertailtava hoito kustannusten ja vaikuttavuuden määräämään kohtaan asteikolla. Sektorit (I–IV) kertovat uuden intervention kustannusten ja vaikuttavuuden suhteen verrattuna nykyiseen hoitoon.

Tehokkuusrintama on kuvattu kuviossa 2B. Tietylle sairaudelle tehokkuusrintama määritellään tehokkaimpina interventioina kasvavassa hyötyjärjestyksessä (42, 43). Kuviossa 2B tehokkuusrintamaa kuvataan tietyn sairauden kaikki tehokkaimmat interventiot yhdistävällä yhtenäisellä viivalla. Rintaman alapuolella olevat hoidot eivät ole kustannusvaikuttavia olemassa oleviin hoitoihin verrattuna. Tehokkuusrintamamenetelmää käytetään terveystaloudessa eri hoitovaihtoehtojen vertailussa.



Kuvio 2. Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuusasteikko (A) ja tehokkuusrintama (B) (36, 43, mukailten). A) O = nykyinen hoito; N = uusi hoito; B) Numerot viittaavat eri hoitoihin.

3.6 Epävarmuuden käsittely taloudellisessa arvioinnissa

Taloudellisessa arvioinnissa on paljon epävarmuutta, jonka lähteinä ovat arviointimenetelmät, aineisto, tulosten yleistettävyyden ja siirrettävyys (35, 36). Menetelmiin liittyvää epävarmuutta analyysiin tuovat muun muassa diskonttokoron valinta tai tapa, jolla terveysvaikutuksia arvioidaan. Aineistoon liittyvästä epävarmuudesta on kyse esimerkiksi, kun potilasjoukot arvostavat ja käyttävät terveyspalveluja eri tavalla ja terveysvaikutusten välillä on eroa potilasjoukoissa. Mitä pienempi potilasjoukko analyysiin valikoituu, sitä epävarmempi tulos saadaan. Yleistettävyydessä on kyse siitä, voidaanko yhdellä potilasryhmällä saatuja tuloksia yleistää koskemaan muita ryhmiä, esimerkiksi aikuisilla tehtyjä tutkimuksia lapsille. Siirrettävyyteen liittyvä epävarmuus tarkoittaa sitä, voidaanko yhdessä maassa tehtyä tutkimusta siirtää toiseen maahan.

Herkkyysanalyysit ovat tärkeä osa taloudellista arviointia (33, 36). Yksinkertaisessa herkkyysanalyysissä vaihdellaan yhden, kahden tai kolmen muuttujan arvoja tiedetyn tai todennäköisen vaihteluvälin rajoissa muiden muuttujien pysyessä muuttumattomina. Tällä menetelmällä nähdään yhden muuttujan vaikutus tai muutaman muuttujan yhtäaikainen vaikutus analyysin lopputulokseen. Kynnysanalyysissä muutetaan muuttujan arvoja, kunnes löydetään ne arvot, joita suuremmilla tai pienemmilla arvoilla analyysin tulokset muuttuvat. Äärimmäisten skenaarioiden analyysissä taas yhdistetään toisaalta vertailtavan vaihtoehdon kaikki optimistisimmat muuttujien arvot keskenään ja toisaalta kaikki pessimistisimmät muuttujien arvot keskenään. Näin saadaan vaihtoehtojen paras ja huonoin skenaario. Jos joku vaihtoehdoista on paras kummassakin skenaariossa, voidaan ajatella, että se on paras kaikissa oloissa. Probabilistisella herkkyysanalyysillä voidaan tutkia useiden muuttujien yhteistä epävarmuutta. Analyysissä käytetään Monte Carlo -simulointia ja oleellisena osana on muuttujien arvojen vaihtelu niille ominaisten todennäköisyysjakaumien sisällä.

3.7 Mallinnus taloudellisessa arvioinnissa

Taloudelliseen arviointiin ja päätöksentekoon voidaan käyttää mallinnusta (35, 36, 44). Mallissa todellisuutta kuvataan matemaattisesti. Mallissa yhdistellään erilaista ja eri lähteistä saatua tietoa, esimerkiksi potilasryhmien terveys- ja kustannusvaikutuksia. Mallin avulla on mahdollista tutkia, miten tulokset muuttuvat avainoletusten muuttuessa. Mallit voidaan rakentaa käyttäen pelkästään kirjallisuudesta, tilastoista, rekistereistä tai muista lähteistä peräisin olevaa tietoa tai sillä voidaan täydentää kliinistä koetta. Tavallisimpia malleja ovat päätöspuu ja Markov-malli.

Päätöspuuta voidaan käyttää silloin, kun tarkasteltava ajanjakso on suhteellisen lyhyt ja vaihtoehtoisia tapahtumia on runsaasti (35). Sen avulla pystytään kuvaamaan päätöksenteko-ongelmaa, kun siihen liittyy epävarmuutta. Markov-mallia voidaan käyttää, jos tarkastelu-aika on pitkä ja erilaisia tapahtumia on vähän. Markov-mallissa on tyypillistä tapahtumien toistuva luonne, josta tulee Markov-mallille tyypillinen syklinen rakenne. Mallissa potilaat tai potilasjoukot siirtyvät erilaisten terveystilojen välillä siirtymätodennäköisyyksien osoittamalla tavalla ja tietokoneohjelma laskee potilaiden hoitotulokset ja kustannukset (35, 45).

Uuden lääkkeen tullessa markkinoille sen vaikuttavuudesta terveydenhuollossa ei ole kertynyt kokemuksia. Tällöin käytetään paljon mallinnuksia arvioitaessa lääkehoidon hyötyjä ja kustannuksia. Uusien lääkkeiden korvattavuus- ja tukkuhintahakemuksissa täytyy Suomessakin olla lääkevalmisteen taloudellinen arviointi (34).

4 JÄRJESTELMÄLLINEN KIRJALLISUUSKATSAUS

Järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa pyritään keräämään ja yhdistämään kaikki tutkimustieto, joka täyttää etukäteen määritellyt hyväksyttävyysskriteerit (46). Yhdistetyn tiedon avulla vastataan etukäteen esitettyyn lähtökohtana olleeseen tutkimuskysymykseen. Järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa käytetään tarkkoja, yksityiskohtaisia ja järjestelmällisiä menetelmiä, jotta harhan mahdollisuus vähenisi ja

tulosten luotettavuus paransi. Luotettavia tuloksia tarvitaan päätöksenteossa.

Järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset eroavat tavallisista ei-järjestelmällisistä katsauksista. Järjestelmällisissä katsauksissa määritellään ensin selkeät tavoitteet ja etukäteen määritellyt kriteerit mukaan otettaville tutkimuksille (46, 47). Kriteereiden määrittelemisessä käytetään PICOTS-työkalua. Katsauksessa käytetyt menetelmät ovat täsmällisiä ja toistettavia. Muun muassa tietoa etsitään järjestelmällisesti etukäteen mietityn hakustrategian mukaisesti ja haku dokumentoidaan, jotta se voidaan tarvittaessa toistaa myöhemmin. Haussa pyritään tunnistamaan kaikki hyväksyttävyysskriteerit täyttävät tutkimukset. Hakua suunniteltaessa päätetään, mitä tietokantoja otetaan mukaan, kuka haun tekee ja kuka käsittelee aineiston. Lisäksi päätetään, mitä hakusanoja ja minkälaista hakulauseketta käytetään, miltä ajalta haku tehdään ja käytetäänkö esimerkiksi kielirajauksia. Hausta saadut tutkimukset käydään läpi vertaamalla niitä etukäteen määriteltyihin hyväksymiskriteereihin ja arviointiprosessi dokumentoidaan yksityiskohtaisesti. Mukaan otettujen tutkimusten tulosten validiteetti arvioidaan esimerkiksi arvioimalla harhan riskiä. Tutkimusten laadun arvioinnissa käytetään erilaisia tarkistuslistoja kuten esimerkiksi Philipsin tarkistuslistaa mallinnustutkimuksille (48). Tutkimusten perustiedot ja tulokset esitetään järjestelmällisesti ja niistä tehdään kokoavat yhteenvetotaulukot.

Järjestelmällisiä kirjallisuuskatsauksia on käytetty tiedon keräämiseen muun muassa meta-analyysia varten (46). Meta-analyysin avulla yksittäisten tutkimusten antamat tulokset voidaan yhdistää, jolloin voidaan saada tarkempia arvioita terveydenhoidon vaikutuksista. Järjestelmällisiä kirjallisuuskatsauksia on käytetty kliinisten tietojen yhdistämiseen ja arvioimiseen muun muassa terveystaloudellisia arviointeja tehtäessä. Menetelmää voidaan käyttää myös muunlaisen tiedon kuten kustannusvaikuttavuustiedon keräämiseen ja yhdistämiseen.

5 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tässä pro gradu -tutkielmassa kuvataan teoriaosassa lyhyesti eteisvärinän ja aivohalvausten yhteyttä sekä aivohalvausten estossa käytettyä antikoagulaatiolääkehoitoa. Sitten käsitellään terveydenhuollon taloudelliseen arviointiin ja järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen liittyviä menetelmiä. Kokeellisessa osassa tutkitaan järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen avulla rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuutta ei-läppäperäisen eteisvärinän aiheuttaman aivohalvauksen estossa varfariiniin verrattuna.

Yksityiskohtaiset tutkimuskysymykset ovat:

- 1) Millainen on rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuus varfariiniin verrattuna ei-läppäperäisen eteisvärinän aiheuttaman aivohalvauksen estossa?
- 2) Miten verenvuodot on otettu huomioon kustannusvaikuttavuusanalyseissa?
- 3) Millainen on kustannusvaikuttavuustutkimusten laatu?

6 AINEISTO JA MENETELMÄT

6.1 Kirjallisuushaku ja tiedon poiminta

Kirjallisuushaku tehtiin Helsingin yliopiston kirjaston kautta saatavista viitetietokannoista Ovid Medline (kolme tietokantaa), Scopus ja PubMed sekä Cochrane-kirjastosta, jossa haku automaattisesti kohdistuu kuuteen tietokantaan. Haut tehtiin 27. - 30. 1. 2017 välisenä aikana. Kirjallisuusviitteiden haussa rajoituttiin englanninkielisiin artikkeleihin ja ajanjaksoon vuodesta 2008 nykyhetkeen, mikäli tämä oli käytetyssä tietokannassa mahdollista. Vireillä olevia, rekisteröityjä järjestelmällisiä katsauksia haettiin Prospero-tietokannasta (4.1.2017), joka on Yorkin yliopiston Centre for Reviews and Dissemination -tutkimusosaston ylläpitämä. Tarkemmat tiedot tietokantahauista on esitetty Taulukossa 6.

Haku tehtiin yhdistämällä hakulausekkeeseen eteisvärinä (atrial fibrillation) vaikuttavien aineiden ja valmisteiden (warfarin, rivaroxaban, Xarelto) nimet ja kustannusvaikuttavuus termit (cost-effectiveness, cost-benefit analysis). Termeistä käytettiin eri muotoja, jotta haku kattaisi eri vaihtoehtoja. Hauissa käytettiin mahdollisuuksien mukaan hyödyksi Medical Subject Headings -sanastoa. Tarkemmat hakulausekkeet löytyvät LIITTEESTÄ 1.

Taulukko 6. Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen kirjallisuushaku tietokannoista.

Tietokanta	Käyttö- liittymä	Rajaukset	Haun päivämäärä
Ovid Medline ▪1946 to December Week 1 2016 ▪In-Process & Other Non-Indexed Citations, January 25, 2017 ▪Epub Ahead of Print, January 25, 2017	Ovid	1.1.2008– 25.1.2017 Englannin kieli	27.1.2017
PubMed	PubMed	Englannin kieli	27.1.2017
Scopus	PubMed	2008–2017	27.1.2017
Cochrane Library ▪Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), ▪Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ▪Cochrane Methodology Register (CMR), ▪Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) ▪Health Technology Assessment Database (HTA), ▪NHS Economic Evaluation Database (EED)	Cochrane Library	-	30.1.2017
Prospero, International prospective register of systematic reviews	Prospero	-	4.1.2017

NHS = National Health Service

Ovid Medline-, PubMed- ja Scopus-tietokannoista haetuista viitteistä poistettiin kaksoiskappaleet käyttämällä RefWorks-viitteidenhallintaohjelmaa. Cochrane-kirjastosta haetuista viitteistä kaksoiskappaleet poistettiin käsin. Jäljelle jääneistä viitteistä valittiin järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen aihepiiriin kuuluvat julkaisut arvioimalla viitteiden otsikkoa ja abstraktia PICOTS-työkalun avulla määriteltyjen

mukaanotto- ja poissulkukriteereiden avulla (Taulukko 7). Lopulliset viitteet valittiin järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen kokotekstin perusteella. Viitteiden arvioinnin ja valinnan teki yksi henkilö (TK), jos valinta oli epäselvä, konsultoitiin toista henkilöä (MB).

Taulukko 7. Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen mukaanotto- ja poissulkukriteerit.

	Mukaanottokriteerit	Poissulkukriteerit
Potilaat	Ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavat aikuiset (18-vuotiaat tai vanhemmat).	Eteisvärinädiagnoosia ei ole. Läppävika. Alle 18-vuotiaat.
Interventio	Rivaroksabaanin käyttö eteisvärinän aiheuttaman aivohalvauksen estossa.	Muiden hyytymistä estävien lääkkeiden käyttö eteisvärinän aiheuttaman aivohalvauksen estossa. Muu käyttöaihe kuin aivohalvauksen esto. Muu hoito.
Kontrolli	Varfariini	Joku muu kontrolli kuin varfariini
Tulosmuuttuja	Laatupainotettu elinvuosi (QALY). Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER)	Muut tulosmuuttajat tai vaikuttavuutta ei mitattu.
Tutkimusasetelma	Kustannusutiliteettitutkimukset, mallinnukset, järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset	Muun tyyppiset tutkimukset, katsaukset, abstraktit, kommentit, terveydenhuollon menetelmäarvioinnit (HTA).

Saadut viitteet käytiin läpi, niistä etsittiin ja poimittiin järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettavat tiedot. Tietojen poimimisessa käytettiin hyväksi tiedonkeruulomaketta (Taulukko 8). Rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuustulokset muunnettiin vuoden 2016 euromääräiseen arvoon Euroopan keskuspankin valuuttakurssien referenssiarvoja ja Tilastokeskuksen julkisten menojen hintaindeksiä käyttämällä (49, 50).

Taulukko 8. Tiedonkeruulomake (46, mukailten).

Julkaisun perustiedot	Kirjoittajat Artikkelin nimi Artikkelin viite Rahoituslähde ja kirjoittajien sidonnaisuudet
Tutkimuksen perustiedot	Vuosi Maa Tutkimusasetelma Mallin tyyppi ja syklin pituus Potilaat Interventiolääkkeet Vertailulääkkeet Näkökulma Aikahorisontti Diskonttokorko
Vaikuttavuustiedot	Vaikuttavuustiedon lähde Vaikuttavuustiedon mittaus tai arvotustapa
Kustannustiedot	Voimavarojen käytön lähde Valuutta Huomiodut kustannukset Huomiodut verenvuototapahtumat Inkrementaalinen kustannus ΔC Inkrementaalinen vaikuttavuus ΔE ICER ($\Delta C/\Delta E$)
Herkkyysanalyysitiedot	Herkkyysanalyysien tyypit Keskeiset tulokset
Johtopäätökset	Kirjoittajien keskeiset johtopäätökset

ICER = Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde

6.2 Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen julkaisujen laadun arviointi

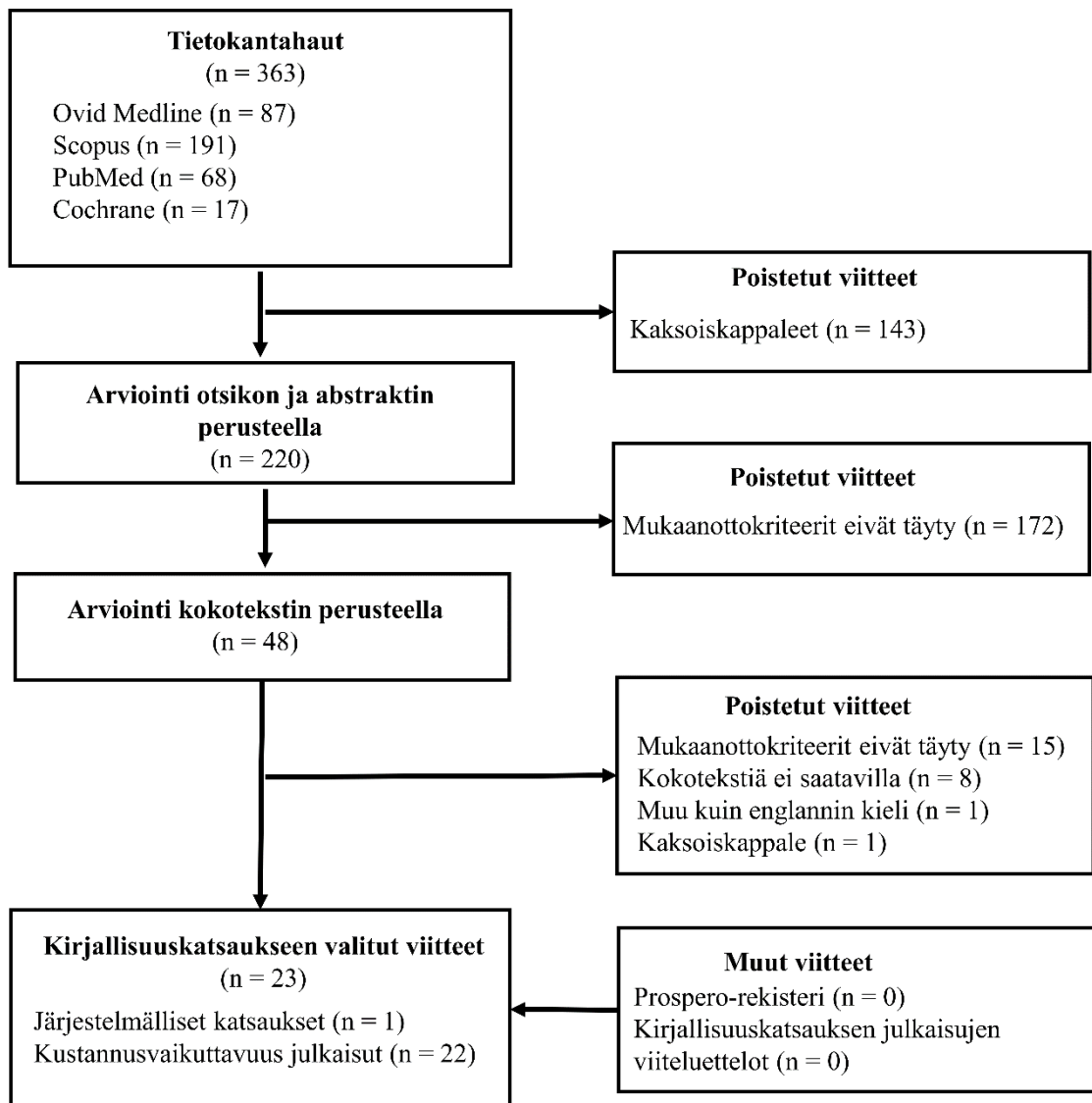
Aikaisempien järjestelmällisten kirjallisuuskatsausten arvioinnissa käytettiin hyödyksi PRISMA-tarkistuslistaa (51, LIITE 2). Saatujen kustannusvaikuttavuustutkimusten laatu arvioitiin käyttämällä Philipsin tarkistuslistaa (48, LIITE 3). Julkaisuista arvioitiin tarkistuslistan arviointikohtien sisältämien tietojen löytymistä ja paikkansapitävyyttä. Positiivisesti arvioidut kohdat laskettiin yhteen ja suhteutettiin tarkistuslistan kohtien kokonaismäärään. Jos tarkistuslistan jotkin kohdat eivät olleet sopivia julkaisun arviointiin, ne jätettiin arvioimatta ja nämä kohdat jätettiin pois myös laskettaessa tarkistuslistan kokonaiskohtien määrää ja positiivisesti arvioitujen kohtien suhteellisia osuuksia.

7 TULOKSET

7.1 Artikkelien haku tietokannoista

Meneillään olevia järjestelmällisiä kirjallisuuskatsauksia etsittiin Prospero-rekisteristä. Käytetyllä hakutermillä 'atrial fibrillation' löytyi 76 viitettä (LIITE 4), joista kahdessa tutkittiin antikoagulanttien taloudellisia vaikutuksia. Kumpaakaan tutkimusta ei oltu julkaistu, joten viitteitä ei Prospero-rekisterin kautta löytynyt.

Ovid Medline-, Scopus- ja PubMed-viitetietokannoista ja Cochrane-kirjastosta saatiin kaikkiaan 363 viitettä. Näissä viitteissä oli kaksoiskappaleita (143 viitettä), jotka poistettiin. Otsikon ja abstraktin perusteella arvioitiin 220 tutkimuksen sopivuutta järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen. Mukaanottokriteerit eivät täyttyneet 170 artikkelissa ja ne poistettiin. Koko tekstin perusteella arvioitiin 48 viitettä, näistä järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen mukaanottokriteerit täytti 23 tutkimusta, joista yksi oli aikaisemmin julkaistu järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus (52) ja loput 22 kustannusvaikuttavuustutkimuksia (53–74). Näiden julkaisujen lähdeluetteloista ei löytynyt mukaan otettavia tutkimuksia. Kuviossa 1 on esitetty järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen artikkeleiden haku ja arviointiprosessi. Artikkeleiden arvioinnissa poistetut viitteet ja poiston syy on esitetty LIITTEESSÄ 5.



Kuvio 1. Artikkeleiden haku ja arviointiprosessi (51, mukailten).

7.2 Aikaisemmat järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset

Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen kirjallisuushauista saatiin yksi aikaisemmin julkaistu järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus, joka täytti hakukriteerit. Sen keskeiset tiedot ja johtopäätökset on esitetty Taulukossa 9. Katsaus käsitteli uusien oraalistien antikoagulanttien kustannusvaikuttavuutta eteisvärinäpotilaiden aivohalvauksen estossa (52). Katsaukseen sisältyneistä 17 julkaisusta kaksi käsitteli rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuutta. Näistä toinen analysoi dabigatranin kustannusvaikuttavuutta

verrattuna rivaroksabaaniin, eikä se ollut tämän järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen mukaanottokriteerien mukainen. Toinen julkaisu tutki rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuutta varfariiniin verrattuna. Se tuli esiin jo tämän järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen hauissa (53). Kansalin ja hänen työryhmänsä (2013) julkaisemasta kirjallisuuskatsauksesta ei siis löytynyt tähän järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettavia uusia julkaisuja (52).

Taulukko 9. Aikaisemmat järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset.

Kirjoittajat, julkaisu vuosi ja viite	Kansal ym. 2013 (52)
Hakujen ajankohta	Maaliskuuhun 2013 saakka
Hyväksymiskriteerit	Alkuperäistutkimus, kokotekstijulkaisu, arvioi uusien oraalisten antikoagulanttien kustannusvaikuttavuutta eteisvärinän aiheuttaman aivohalvauksen estossa
Poissulkukriteerit	Järjestelmälliset ja ei-järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset, abstraktit
Mukaan otetut tutkimukset (rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuutta arvioivat tutkimukset)	17 tutkimusta (2 tutkimusta)
Kirjoittajien johtopäätökset	Kukin uusi antikoagulantti oli kustannusvaikuttava verrattuna varfariiniin tai asetyylisalisyylihappoon Inkrementaalisissa kustannuksissa ja hyödyissä oli paljon heterogeenisyyttä

Kansalin ja hänen työryhmänsä (2013) kirjallisuuskatsauksessa rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuutta käsittelevissä kahdessa tutkimuksessa rivaroksabaani todettiin toisessa tutkimuksessa kustannusvaikuttavaksi varfariiniin verrattuna (52). Toisessa tutkimuksessa dabigatraani dominoi rivaroksabaania. Yleisenä johtopäätöksenä kirjallisuuskatsauksessa oli, että kaikki antikoagulantit, olivat kustannusvaikuttava varfariiniin verrattuna ja että inkrementaalisissa tuloksissa oli paljon heterogeenisyyttä. Katsauksen kirjoittajilla ei ollut sidonnaisuuksia.

7.3 Kustannusutiliteettitutkimukset

Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tietokantahaussa löytyi 22 hyväksymiskriteerit täyttävää kustannusvaikuttavuustutkimusta, joissa analysoitiin rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuutta ei-läppäperäisen eteisvärinän aiheuttaman aivohalvauksen estossa varfariiniin verrattuna (53–74). Kaikki mukaan otetut tutkimukset olivat kustannusutiliteettitutkimuksia. Eniten tutkimuksia (13 tutkimusta) oli julkaistu Euroopasta. Pohjois-Amerikasta tutkimuksia oli USA:sta (3 tutkimusta) ja Kanadasta (2 tutkimusta). Aasialaisia tutkimuksia oli neljä, näistä kaksi oli Singaporesta, yksi Kiinasta ja yksi Thaimaasta. Taulukossa 10 esitetään perustiedot järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen kustannusutiliteettijulkaisuista. Tutkimukset on jaoteltu sen mukaan, mitä antikoagulantteja tutkimus sisältää.

7.4 Kustannusutiliteettimallinnukset

Kaikki järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen kustannusutiliteettianalyysit olivat taloudellisia mallinnuksia. Markov-malli oli yleisin käytetty malli (53–55, 57–61, 63–74). Yhdessä tutkimuksessa käytettiin discrete event -simulaatiomallia ja yhdessä yksilötason tilasiirtymämallia (Individual-level state-transition model), joka ottaa huomioon myös menneisyyden (56,62). Osassa tutkimuksista käytetyt mallit olivat samoja. Muun muassa Kleintjens työtovereineen (2013) ja Morais työtovereineen (2014) käyttivät samaa mallia (54, 55). Myös Lanitis työtovereineen (2014), Kongnakorn työtovereineen (2015) ja Costa työtovereineen (2015) käyttivät keskenään samaa mallia (65, 70, 71).

Taulukko 10. Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen julkaisujen (n=22) perustiedot.

Kirjoittajat Julkaisuvuosi Viite Maa	Potilaat	Interventiohoito ^a	Vertailu	Mallin aikahorisontti Mallinnuksen tyyppi / syklin pituus (kk)	Näkökulma Diskontto- korko	Elämänlaatu- tiedon lähde Mittaustapa	Rahoituslähde Kirjoittajien sidonnaisuudet
Rivaroksabaani							
Lee ym. 2012 (53) USA	65-vuotiaat eteisvärinä- potilaat, korkea aivohalvausriski (CHADS ₂ = 3), ei vasta-aihetta antikoagulanttihoidolle	Riva20 od (15 mg, jos kreati- niinipuhdistuma 15-50 ml/min).	Varfa ^c	Elinikä (35 v) Markov/1	Maksaja (Medicare) 3 % kustannukset ja QALYt	Kirjallisuus TTO, SG, EQ-5D, asiantuntija- arvio	Ei mainintaa rahoittajasta Kahdella kirjoittajista sidonnaisuuksia Janssen Pharmaceuticals Inc. -yritykseen
Kleintjens ym. 2013 (54) Belgia	Keskimäärin 73-vuotiaat ei-läppäperäistä eteis- värinää sairastavat potilaat, keskimääräinen tai korkea aivohalvausriski (CHADS ₂ = 2 tai CHADS ₂ ≥3)	Riva15-20 od	Varfa ^d	Elinikä Markov/3	Maksaja (potilaat, sai- rausvakuutus) 3 % kustannukset 1,5 % QALYt	Kirjallisuus TTO, SG, EQ-5D, EQ- VAS, HUI2/3, arvio, suora arvotus	Bayer HealthCare Pharmaceuticals Kaikilla kirjoittajilla sidonnaisuuksia Bayer HealthCare - yritykseen
Morais ym. 2014 (55) Portugali	Keski-ikä 73-vuotta, ei- läppäperäinen eteisvärinä, (CHADS ₂ ≥2, keskiarvo 3,5), 62,5 % potilaista hoidettu aikaisemmin vitamiini K -antagonistilla (ROCKET- AF potilaspopulaatio)	Riva20 od	Varfa ^d	Elinikä (20 v) Markov/3	Yhteis- kunnallinen 5 % kustannukset ja QALYt	Kirjallisuus EQ-5D, SG, TTO, suora arvotus, arvio	Ei mainintaa rahoittajasta Kirjoittajilla ei eturistiriitoja

Wu ym. 2014 (56) Kiina	Hypoteettinen kohortti, tyypillinen kiinalainen eteisvärinäpotilas	Riva20 od	Varfa ^d tai ei esto- hoitoa tai Asa75 od tai Asa75 + Klopido- greeli75 od	Elinikä Individual-level state-transition model/1	Kiinan terveydenhuolto- järjestelmä 3 % kustan- nukset ja ter- veystulokset	Kirjallisuus TTO, SG	Program of Shanghai Chief Science Kirjoittajilla ei eturistiriitoja
Mensch ym. 2015 (57) Saksa	65-vuotiaat potilaat, ei-läppäperäinen eteisvärinä, ei vasta-aihetta antikoagulaatiolle, keskimääräinen tai korkea riski saada aivohalvaus	Riva20 od	Varfa ^d	35 v Markov/1	Saksan julkinen terveydenhoitovakuutus 3 % kustan- nukset ja hyödyt	Kirjallisuus TTO, SG	Ei mainintaa rahoittajasta Kirjoittajilla ei eturistiriitoja
Rivaroksabaani ja dabigatraani							
Wang ym. 2014 (58) Singapore	Hypoteettinen kohortti, 65-vuotiaat potilaat, uusi diagnosoitu eteisvärinä, ei vasta-aihetta antikoagulaatiohoidolle	Riva20 od tai Dabi110 bid tai Dabi150 bid	Varfa ^c	Elinkä (20 v) Markov/1	Singaporen terveydenhuolto- järjestelmä 3 % kustan- nukset ja QALYt	Potilaskysely SG	Singaporen yliopisto Kirjoittajilla ei eturistiriitoja
Rivaroksabaani, apiksabaani ja dabigatraani							
Coyle ym. 2013 (59) Kanada	Keskimäärin 72-vuotiaat ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavat potilaat, ei aikaisempaa aivohalvausta tai sydäninfarktia (tyypilliset RE-LY-potilaat)	Riva od tai Api bid tai Dabi110 bid tai Dabi150 bid	Varfa ^c	Elinikä (korkeintaan 40 v) Markov/3	Maksaja (third-party payer) 5 % tulevat tapahtumat	Kirjallisuus EQ-5D, TTO, SG	Canadian Institutes of Health Research – Drug Safety and Effectiveness Network Kirjoittajien eturistiriidoista ei mainintaa.

Canestaro ym. 2013 (60) USA	Hypoteettinen kohortti, 70-vuotiaat potilaat, keskimääräinen CHADS ₂ - pistearvo 2	Riva20 od tai Api5 bid tai Dabi150 bid	Varfa ^d	Elinikä Markov/1	Yhteis- kunnallinen 3 % kustannukset ja elinvuodet	Kirjallisuus EQ-5D, TTO	CVS Caremark Kirjoittajien eturistiriidoista ei mainintaa
Harrington ym. 2013 (61) USA	Hypoteettinen kohortti, 70-vuotiaat potilaat, ei- läppäperäinen eteis- värinä, kohonnut riski saada aivohalvaus (CHADS ₂ ≥1), munuaisten kreatiniinipuhdistuma ≥50 ml/min, ei vasta-aihetta antikoagulaatiohoidolle	Riva20 od tai Api5 bid tai Dabi150 bid	Varfa ^d	30 v tai kuolemaan saakka Markov/1	Yhteis- kunnallinen 3 % kustannukset ja QALYt	Kirjallisuus EQ-5D, TTO, SG	Ei mainintaa rahoittajasta Kirjoittajien eturistiriidoista ei mainintaa
Pink ym. 2014 (62) UK	Potilaiden keski-ikä 72,3 vuotta, 70,1 %:lla potilaista CHADS ₂ - pistearvo ≤ 2 (UK:n keskimääräiset eteisvärinäpotilaat)	Riva20 od tai Api5 bid tai Dabi150 bid tai Varfa (annos säädetty genotyy- pin mukaan muodostetulla algoritmilla)	Varfa (annos säädetty kliinisiä tietoja sisäl- tävän algo- ritmin oh- jauksella)	Elinikä Discrete event -simulaatio	UK NHS 3,5 % kustannukset, elinvuodet ja QALYt	Kirjallisuus EQ-5D, TTO, SG	Medical Research Counci Kirjoittajilla ei eturistiriitoja
Jarungsuccess ym. 2014 (63) Thaimaa	Yli 65-vuotiaat potilaat, uusi diagnosoitu ei- läppäperäinen eteisvärinä, kohtalainen tai suuri riski saada aivohalvaus (CHADS ₂ ≥2), ei aikaisempaa aivohalvausta	Riva20 od tai Api5 bid tai Dabi110 bid tai Dabi150 bid	Varfa ^d	30 v tai kuolemaan saakka Markov/12	Hallituksen, yhteis- kunnallinen 3 % kustan- nukset ja terveystulokset	Potilaskysely ja kirjallisuus EQ-5D	Ei mainintaa rahoittajasta Kirjoittajilla ei eturistiriitoja

Krejczyk ym. 2014 (64) Saksa	Hypoteettinen kohortti, 65-vuotiaat potilaat, ei-läppäperäinen eteisvärinä, kohonnut riski saada aivohalvaus (CHADS ₂ >1)	Riva20 od tai Api5 bid tai Dabi110 bid tai Dabi150 bid	Varfa ^c	20 v Markov/12	Saksan julkisen terveydenhoitovakuutus 5 % kustannukset ja hyödyt	Kirjallisuus TTO, SG, asiantuntija-arvio	Ei mainintaa rahoittajasta eikä eturistiriidoista
Lanitis ym. 2014 (65) Ranska	Tuhannen eteisvärinäpotilaan kohortti	Riva20 od tai Api5 bid tai Dabi110 bid tai Dabi150 bid tai Dabi150/110 bid ^b	Varfa ^c	Elinikä Markov/1,5	Ranskan kansallinen terveysvakuutus 4 % kustannukset ja QALYt	Kirjallisuus EQ-5D, TTO, SG	Pfizer ja Bristol-Myers Squibb Kaikilla kirjoittajilla sidonnaisuuksia Pfizer tai Bristol-Myers Squibb -yrityksiin
Rogoni ym. 2014 (66) Italia	Hypoteettinen kohortti, 71-vuotiaat potilaat, ei-läppäperäinen eteisvärinä, ei vammaisuutta mahdollisista aikaisemmista aivohalvauksista tai kallon sisäisistä verenvuodoista (RE-LY-potilaat)	Riva20 od tai Api5 bid tai Dabi150 bid	Varfa ^d	Elinikä Markov/3	Italian terveydenhuoltojärjestelmä 3,5 % kustannukset ja QALYt	Kirjallisuus EQ-5D, TTO	Ei ulkopuolista rahoitusta Kirjoittajilla ei eturistiriitoja
Verhoef ym. 2014 (67) UK / (Alankomaat)	Hypoteettinen kohortti, 70-vuotiaat eteisvärinäpotilaat, aloittavat oraalisen antikoagulaatiohoidon	Riva od tai Api bid tai Dabi bid	Varfa ^c	Elinikä Markov/1	Terveydenhuoltosektori 3,5 % kustannukset ja vaikutukset	Kirjallisuus EQ-5D, TTO, SG, asiantuntija-arvio	European Community's Seventh Framework Programme Kirjoittajien eturistiriidoista ei mainintaa

Wisløff ym. 2014 (68) Norja	Hypoteettinen kohortti, 75-vuotiaat eteisvärinäpotilaat, keskimääräinen (CHA ₂ DS ₂ -VASc = 2, HAS-BLED = 1) tai suuri (CHA ₂ DS ₂ -VASc = 4, HAS-BLED = 2) aivohalvaus- tai verenvuotoriski	Riva20 od tai Api5 bid tai Dabi110 bid tai Dabi150/110 bid	Varfa	Elinikä (105 vuoden ikään) Markov/12	Norjan julkisesti rahoitettu terveydenhuolto järjestelmä 4 % kustannukset ja vaikutukset	Kirjallisuus EQ-5D	Ei ulkopuolista rahoitusta Kirjoittajilla ei eturistiriitoja
Zheng ym. 2014 (69) UK	71-vuotiaat potilaat, 63,6 % miehiä, 16,6 %:lla ollut sydäninfarkti, ei vammaisuutta kokeen alussa, 31,9 %:lla CHADS ₂ ≤1, 55,8 %:lla CHADS ₂ – pisteitä 2 tai 3, 12,3 %:lla pisteitä 3, 8,9 %:lla pisteitä 4 – 6 (RE-LY-potilaat)	Riva20 od tai Api5 bid tai Dabi150/110 bid	Varfa	Elinikä Markov/3	UK NHS 3,5 % kustannukset ja terveystulokset	Kirjallisuus EQ-5D, TTO, SG, asiantuntija-arvio	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Kaikilla kirjoittajilla sidonnaisuuksia Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG –yritykseen.
Kongnakorn ym. 2015 (70) Belgia	Potilaskohortti, ei-läppäperäinen eteisväriä, ei vasta-aihetta antikoagulaatiohoidolle	Riva20 od tai Api5 bid tai Dabi110 bid tai Dabi150/110 bid	Varfa ^c	Elinikä Markov/1,5	Belgian kansallinen sairausvakuutusjärjestelmä 3,0 % kustannukset, 1,5 % terveystulokset	Kirjallisuus EQ-5D	Pfizer ja Bristol-Myers Squibb Neljällä seitsemästä kirjoittajasta sidonnaisuuksia Pfizeriin.
Costa ym. 2015 (71) Portugali	Potilaskohortti, keskimääräinen ikä 70 vuotta, 64,7 % miehiä, CHADS ₂ -pisteitä 1 tai 2 69 %:lla, 3 tai 4 pistettä 27 %:lla ja 5 tai 6 pistettä 4 %:llä (ominaisuudet pääasiassa ARISTOTELE-tutkimuksesta)	Riva15-20 od tai Api2,5-5 bid tai Dabi150/110 bid, jos vuotoriski suuri tai verapamiili käytössä	Varfa	Elinikä Markov/1,5	Portugalin kansallinen terveydenhoitojärjestelmä 5 % kustannukset ja utiliteetit	Kirjallisuus EQ-5D, TTO, SG	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, SA ja Laboratórios Pfizer Lda Yhdellä kirjoittajista sitoumuksia Pfizer-yhtiöön

Mieli ym. 2016 (72) Kanada	Kanadalaiset päivystyspotilaat, uusi alkava eteisvärinä, keski-ikä 68,9 vuotta, 47,9 % naisia, vaihteleva aivohalvausriski, ei vasta-aihetta antikoagulaatiohoidolle	Riva tai Api tai Dabi tai LAAO	Varfa ^d	Elinikä Markov/1	Ontarion terveysministeriö 5 % kustannukset ja terveystulokset	Kirjallisuus TTO, SG asiantuntija-arvio	Heart and Stroke Foundation of Canada, University of Toronto, Ontario Ministry of Health Kirjoittajilla ei eturistiriitaa
Rivaroksabaani, apiksabaani, dabigatraani ja edoksabaani							
Janzic ja Kos 2015 (73) Slovenia	70-vuotiaat potilaat, kohonnut aivohalvausriski, alkava antikoagulaatiohoito, tutkimuksen alussa ei vammaisuutta	Riva20 od tai Api5 bid tai Dabi150 bid tai Edo60 od tai Varfa, jonka annos säädetty genotyypin mukaan	Varfa ^d	Elinikä Markov/1	Maksaja (third party payer) 3 % kustannukset ja QALYt	Kirjallisuus EQ-5D, TTO, SG, arvio,	Ei ulkopuolista rahoitusta Kirjoittajilla ei eturistiriitaa
Zhao ym.2016 (74) Singapore	Hypoteettinen kohortti, 65-vuotiaat eteisvärinäpotilaat, keskimääräinen tai suuri riski saada aivohalvaus (CHADS ₂ -pisteet 2)	Riva20 od tai Api5 bid tai Dabi110 bid tai Dabi150 bid tai Edo60 od tai Asa <100 od tai Asa100-300 od tai Asa <100 od + Klopidooreeli75 od	Varfa ^c	Elinikä Markov/1	Näkökulmaa ei ilmoitettu 3 % kustannukset ja kliiniset tulosmuuttajat	Kirjallisuus EQ-5D, TTO, SG, arvio	Ei ulkopuolista rahoitusta Kirjoittajilla ei eturistiriitaa

USA = Amerikan Yhdysvallat; UK = Yhdistyneet Kuningaskunnat; CHADS₂ = Sydämen vajaatoiminta, Hypertonia, Ikä ≥ 75 v, Diabetes, Aiempi aivohalvaus tai TIA; ROCKET-AF = Rivaroxaban Once Daily Oral Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation; RE-LY = Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy; ARISTOTELE = Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation; CHA₂DS₂-VASc = Sydämen vajaatoiminta, Hypertonia, Ikä ≥ 75 v, Diabetes, Aiempi aivohalvaus tai TIA, Verisuonisairaus, 65-74 vuoden ikä, Naissukupuoli ≥65-vuotiailla; HAS-BLED = Verenpaine, Epänormaali munuaisten/maksan toiminta, Aivohalvaus, Verenvuototaipumus, INR-arvojen vaihtelu, Ikä >65 v, Vuotoriskiä lisäävä lääkitys, Alkoholin runsas käyttö; INR = Tromboplastiiniaika (Internationa Normalized Ratio); Riva = Rivaroksabaani, Api = Apiksabaani, Dabi = Dabigatraani, Edo = Edoksabaani, Asa = Asetosalisyylihappo, numero lyhennyksen perässä viittaa vahvuuteen; Varfa = varfariini; bid = kaksi kertaa päivässä, od = kerran päivässä, LAAO = Vasemman eteiskorvakkeen sulku; QALY = Laatumuutos elinvuosi, NHS = Nationa Health Service; TTO = time trade off, SG = standard gamble; EQ-5D = European Quality of Life Instrument 5D. ^aToissijainen hoito asetyyalisyylihappo. ^bDabi150/110 dabigatraani 150 mg kaksi kertaa päivässä ja vaihto 110 mg:aan 80-vuotiaana; ^cVarfariini, jonka annos säädetty; ^dVarfariini, jonka annos säädetty, tavoitteena INR-arvo 2–3;

Malleissa oli paljon vaihtelua, vaikka vaikuttavuustiedot oli yleensä saatu samoista lähteistä, uusien antikoagulanttien satunnaistettujen kliinisten kokeiden tiedoista (11–14, 53–74). Epäsuoraa vertailua tai verkostometanalyysia saatettiin käyttää kliinisten tietojen saattamiseksi vertailtavaan muotoon (59, 62, 65, 67, 69–71, Taulukko 10). Eri tutkimuksissa mallien terveydentilatason saattoivat vaihdella. Mallien hypoteettisten kohorttien potilaiden ominaisuudet eri tutkimuksissa erosivat toisistaan. Muun muassa keskimääräinen ikä (65–75 vuotta), aivohalvausriski (CHADS₂ 0–6) ja aikaisempien neurologisten tapahtumien määrä ja laatu vaihteli (53–74). Näkökulmassa, aikahorisontissa ja diskonttokorossa oli myös vaihtelua (Taulukko 10).

Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen kustannusutiliteettitutkimusten (n = 22) rahoittajiksi oli kuudessa julkaisussa ilmoitettu yritys, näistä viidessä (23 %) kyseessä oli uusien suun kautta otettavien antikoagulaatiolääkkeiden valmistaja (54, 60, 65, 69–71). Tutkimuksia, joissa ainakin yhdellä artikkelin kirjoittajista oli sidonnaisuuksia lääkeyrityksiin, oli kuusi. Kirjallisuuskatsauksen kustannusutiliteettijulkaisuista alle puolet (8 julkaisua) oli sellaisia, joissa oli selkeästi ilmoitettu, että ne eivät olleet saaneet rahoitusta yrityksiltä eikä niiden kirjoittajilla ollut sidonnaisuuksia lääkeyrityksiin.

7.5 Rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuus varfariiniin verrattuna

Rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuus varfariiniin verrattuna vaihteli järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen kustannusutiliteettijulkaisuissa (53–75, Taulukko 11). Rivaroksabaani oli kustannusvaikuttava kahdessatoista tutkimuksessa muun muassa Singaporessa ja useissa Euroopan maissa (53–55, 57, 58, 61, 66–68, 70, 72, 74). Rivaroksabaanihoito ei ollut kustannusvaikuttava kuudessa tutkimuksessa ja dominoitui loppuissa tutkimuksissa joko suoraan tai laajennetusti toisella tutkimuksessa mukana olleella uudella antikoagulantilla (Taulukko 11). Kustannusvaikuttavuustulokset on esitetty Taulukossa 11 ja vertailua helpottamaan tehdyt muunnokset vuoden 2016 euromääräiseen arvoon LIITTEESSÄ 6.

Taulukko 11. Rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuus (n=22).

Kirjoittajat Julkaisuvuosi Viite Maa	Huomioon otetut kustannukset	Huomioon otetut veren- vuotojen kustannukset	ICER (valuutta/QALY) perustapaus	Herkkyysanalyysit ja tulokset WTP-kynnysarvo Kustannusvaikuttavuuden todennäköisyys	Johtopäätökset ja huomautukset
Rivaroksabaani					
Lee ym. 2012 (53) USA	Vain suorat kustannukset. Lääkekustannukset, INR-monitorointi, kliinisten tapahtumien ja komplikaatioiden kustannukset	Akuuttihoito: ICH, ECH, CRNMB Pitkäaikainen hoito: ICH	Riva20 vs Varfa \$27498	OWSA, TWSA, PSA ICH:n ja iskeemisten aivohalvausten vaaran aleneminen, Rivan kustannus, aikahorisontti 50000 \$/QALY Riva >80 %.	Riva saattaoi olla kustannus- vaikuttava vaihtoehto Varfalle
Kleintjens ym. 2013 (54) Belgia	Lääkekustannukset, INR-monitorointi, rutiinihoito/konsul- taatiot, kliinisten tapahtumien ja komplikaatioiden kustannukset, kuntoutus- kustannukset	Akuuttihoito: ICH, suuri EC vuoto, CRNMB Pitkäaikainen hoito: ICH	Riva15-20 vs Varfa €8809	OWSA, PSA Iskeemisten aivohalvausten suhteellinen riski (Riva), monitorointikerrat (Varfa) 20000 €/QALY (35000 €/QALY) Riva 79 % (87 %)	Riva oli kustannusvaikuttava vaihtoehto Varfalle
Morais ym. 2014 (55) Portugali	Lääkekustannukset, INR-monitorointi, rutiinihoito, kliinisten tapahtumien ja komplikaatioiden kustannukset, kuntoutuskustannuk- set ja pitkäaikainen seuranta	Akuuttihoito: ICH, suuri EC vuoto, CRNMB Pitkäaikainen hoito: ICH	Riva20 vs Varfa €3895	OWSA, PSA Malli epäherkkä parametrien muutoksille Hoidon keskeyttäminen (Riva) aivohalvauksien ja ICH:n suhteellinen riski 30000 €/QALY Riva 72 %	Riva oli kustannusvaikuttava Varfaan verrattuna Potilaan aika- ja matkakustannuksia ei ilmoitettu Tuotannonmenetyksiä ei huomioitu

Wu ym. 2014 (56) Kiina	Suorat sairaala- ja avohoitokustannukset: Lääkekustannukset, INR-monitorointi, kliinisten tapahtumien ja komplikaatioiden kustannukset	Akuuttihoito: ICH, suuri ja pieni verenvuoto Pitkäaikainen hoito: ICH	Riva20 vs Varfa \$216273 Riva20 vs ei estohoitoa \$116884 Riva20 vs Asa75 \$153944 Riva20 vs Asa75 + Klopidooreeli \$155979	OWSA, TWSA, PSA Useat parametrit, muun muassa TTR-arvo, Rivan hinta, aivohalvauksien määrä, ICH:n riskisuhteelle 16350 \$/QALY Riva 0 % (CHADS ₂ =3) Varfa 49 % (CHADS ₂ =3)	Riva ei näytänyt olevan kustannusvaikuttava hoito Tutkimuksessa käytettiin yksilötason tilasiirtymämallia (individual-level state-transition model), joka otti huomioon nykytilan ja menneisyyden.
Mensch ym. 2015 (57) Saksa	Vain suorat kustannukset. Lääkekustannukset, INR-monitorointi, kliinisten tapahtumien ja komplikaatioiden kustannukset, kuntoutus- ja hoivakustannukset	Akuuttihoito: ICH (vamautumisen mukaan), suuri ECH, CRNMB Pitkäaikainen hoito: ICH	Riva20 vs Varfa €15207	OWSA, PSA Aikahorisontti (1v ICER €76435) Yleisesti tulos epäherkkä parametrien muutoksille 15000 €/QALY (25000 €/QALY) Riva 73 % (99 %)	Riva näytti olevan kustannusvaikuttava vaihtoehto Varfaan verrattuna, potilailla, joilla oli keskimääräinen tai korkea riski saada aivohalvaus
Rivaroksabaani ja dabigatraani					
Wang ym. 2014 (58) Singapore	Suorat lääketieteelliset kustannukset. Lääkekustannukset, INR-monitorointi, lääkärin ja farmasistin konsultaatiot, kliinisten tapahtumien ja komplikaatioiden kustannukset	Akuuttihoito: ICH, suuri ja pieni ECH Pitkäaikainen hoito: ICH	Riva20 vs Varfa \$26727 Dabi150 vs Varfa \$196886 Varfa dominoi dabi110:tä	OWSA, TWSA, PSA Hinta (Riva), utiliteettiarvot Tulokset epäherkkiä parametrien vaihtelulle 58500 \$/QALY Riva 97,8 % Dabi150 0,5 % Dabi110 0,0 % Varfa 1,7 %	Riva oli kustannusvaikuttava hoitovaihtoehto varfariiniin verrattuna Utiliteettiarvot oli saatu singaporelaisille potilaille (100 potilasta), SG-menetelmällä tehdystä kyselystä

Rivaroksabaani, Abiksabaani, Dabigatraani					
Coyle ym. 2013 (59) Kanada	Lääkekustannukset, INR-monitorointi, kliinisten tapahtumien ja komplikaatioiden kustannukset	Akuuttihoito: ICH, suuri ja pieni verenvuoto Pitkäaikainen hoito: ICH	Riva vs Varfa CAD55757 Api vs Varfa CAD24312 Dabi110 vs Varfa CAD66354 Dabi150 vs Varfa CAD20797 Dapi150 dominoi muita lääkehoitoja	OWSA, kynnysanalyysi, PSA Hinta (Api), pienten ja suurten verenvuotojen kustannukset (Dabi150), aikahorisontti, potilaiden ominaisuudet (ikä, CHADS ₂ -arvo) 50000 CAD/QALY Riva 2,1 % Api 44,1 % Dabi150 50,8 % Dapi110 1,6 % Varfa 1,4 %	Riva ja Dapi 110 todennäköisesti eivät olleet kustannusvaikuttavia. Dabi150 oli todennäköisesti optimaalinen hoitovaihtoehto perusanalysissä. Tulos oli epävarma. Api saattoi myös olla kustannusvaikuttava. Tutkimuksessa käytettiin verkosto-meta-analyysiä, ja epäsuoraa vertailua. Apin hinta oli arvio.
Canestaro ym. 2013 (60) USA	Kaikki kustannukset riippumatta maksajasta. Lääkekustannukset, INR-monitorointi, rutiinihoito liittyen NOAC:hin, kliinisten tapahtumien ja komplikaatioiden kustannukset	Akuuttihoito: ICH (haitan mukaan), GI-vuoto, EC-vuoto (muu kuin GI-vuoto) Pitkäaikainen hoito: ICH (haitan mukaan)	Riva20 vs Varfa \$111465 Api5 vs Varfa \$93062 Dabi150 vs Varfa \$140557 Api5 dominoi Dabi150:tä ja Api5 dominoi laajennetusti Riva20:tä	OWSA, TWSA, PSA Apin tulokseen vaikuttivat: Hoidon teho, riskit, potilaiden ominaisuudet, lääkekustannukset 100000 \$/QALY Api 39,8 % Varfa 39,8 % Riva ja Dabi alhainen todennäköisyys	Riva ja Dabi todennäköisesti eivät olleet kustannusvaikuttavia. Api näytti olevan optimaalisin hoitovaihtoehto antikoagulaatioon, mutta tulos oli epävarma Potilaiden aika- ja matkakustannuksia ei ilmoitettu. Tuotannonmenetyksiä ei huomioitu. Apiksabaanin hinta oli arvio. Varfan tiedot oli standardoitu kolmesta (NOAC:tien) kliinisestä kokeesta

<p>Harrington ym. 2013 (61)</p> <p>USA</p>	<p>Lääkekustannukset, INR-monitorointi, rutiinihoito (NOAC), dyspepsiahoito, potilaan aikakustannukset, kliinisten tapahtumien ja komplikaatioiden kustannukset</p>	<p>Akuuttihoito: ICH, GI-vuoto, pieni verenvuoto</p> <p>Pitkäaikainen hoito: ICH</p>	<p>Riva20 vs Varfa \$3190</p> <p>Api5 vs Varfa \$15026</p> <p>Dabi150 vs Varfa \$11150</p>	<p>OWSA, PSA</p> <p>Neurologisten tapahtumien määrä (Riva), hoidon kustannukset (NOAC), dyspepsiahoito (Dabi)</p> <p>Malli epäherkkä muuttujien vaihtelulle</p> <p>50000 \$/QALY</p> <p>Riva 14,9 %</p> <p>Api 45,1 %</p> <p>Dabi 40 %</p> <p>Varfa 0 %</p>	<p>Riva, Api ja Dabi saattoivat olla kustannustehokkaita vaihtoehtoja varfariiniin verrattuna. Api todennäköisimmin kustannusvaikuttavin.</p> <p>Potilaan matkakustannuksia ei ilmoitettu. Tuotannonmenetyksiä ei otettu huomioon. Apiksabaanin hinta oli arvio. Varfan kliiniset arvot oli saatu kliinisten kokeiden Varfa-tuloksia yhdistämällä</p>
<p>Pink ym. 2014 (62)</p> <p>UK</p>	<p>Lääkekustannukset, INR-monitorointi, kliinisten tapahtumien ja komplikaatioiden kustannukset</p>	<p>Akuuttihoito: Suuri ja pieni verenvuoto</p>	<p>Dabi150 ja Api5 dominoivat Riva20:tä</p> <p>Api5 dominoi laajennetusti Dabi150:tä</p> <p>Api5 vs Varfa (genotyyppi ohjaus) £19858</p> <p>Varfa (genotyyppi ohjaus) vs Varfa (kliininen ohjaus) £13226</p>	<p>OWSA, PSA</p> <p>Aivohalvausten lukumäärä, verisuonikuolleisuus, hoidon hyötyjen kesto</p> <p>Hoitojen suosituimmuusjärjestys pysyi ennallaan.</p> <p>≥13703 £/QALY</p> <p>Apilla oli suurin todennäköisyys olla kustannusvaikuttava</p>	<p>Api oli kustannusvaikuttavin hoito verrattuna Dabiin, Rivaan ja Varfaan, jonka annostelua ohjattiin genotyypitiedon avulla sekä Varfaan, jonka annostelua ohjattiin kliinisen algoritmin avulla.</p> <p>Tutkimuksessa käytettiin epäsuoraa vertailua.</p>

<p>Jarungsuccess ym. 2014 (63)</p> <p>Thaimaa</p>	<p>Yhteiskunnallinen näkökulma: Suorat lääketieteelliset ja suorat ei-lääketieteelliset kustannukset. Lääkkeet, INR-monitorointi, rutiini- ja dyspepsiahoito, kliiniset tapahtumat ja komplikaatiot, muiden samanaikaisten sairauksien hoito, epämuodollinen hoito aivohalvauksen jälkeen, potilaiden omat kustannukset (matkat, ruoka, majoitus). Hallituksen perspektiivi: suorat lääketieteelliset kustannukset.</p>	<p>Akuuttihoito: Suuri verenvuoto</p>	<p>Yhteiskunnallinen näkökulma, (hallituksen näkökulma)</p> <p>Riva20 vs Varfa THB5030280,45 (THB5050231,84)</p> <p>Api5 vs Varfa THB5565388,48 (THB5583860,99)</p> <p>Dabi110 vs Varfa THB46286254,56 (THB46426823,22)</p> <p>Dabi150 vs Varfa THB2252938,19 (THB2268738,48)</p>	<p>PSA</p> <p>-</p> <p>Kolme kertaa henkeä kohti laskettu Thaimaan bruttokansantuote</p> <p>Kaikki iteroinnit olivat kynnysarvon yläpuolella.</p>	<p>Varfariini oli todennäköisimmin kustannusvaikuttava kummankin näkökulman mukaan. Probabilistinen herkkyysanalyysi tuki tätä tulosta. NOAC:tit todennäköisesti kustannusvaikuttavia, jos niitä määrätään potilaille, joille varfariini ei sovi, tai niiden hinta laskee >85 %.</p> <p>Api 5 mg:n tabletin hinta oli saatu laskemalla Api 2,5 mg:n tabletin hinnasta. Lääketieteelliset kustannukset vain yhdestä sairaalasta. Potilaiden aikakustannuksia ei ilmoitettu eikä tuotannonmenetyksiä huomioitu</p> <p>Varfan tiedot yhdistetty klinisten kokeiden Varfan tiedoista</p>
<p>Krejczyk ym. 2014 (64)</p> <p>Saksa</p>	<p>Lääkekustannukset, INR-monitorointi, kliinisten tapahtumien ja komplikaatioiden kustannukset, kuntoutuskustannukset</p>	<p>Akuuttihoito: ICH (vaikeusasteen mukaan), suuri verenvuoto, pieni verenvuoto</p>	<p>Riva20 vs Varfa €133926</p> <p>Api5 vs Varfa €57245</p> <p>Dabi110 vs Varfa €294349</p> <p>Dabi150 vs Varfa €163184</p>	<p>OWSA, TWSA, PSA</p> <p>Lääkkeiden hinta, utiliteetit, aivohalvausriski, suurten verenvuotojen riski</p> <p>Kustannusvaikuttavuuden kynnysarvo: Riva ≥136500 €/QALY Api ≥60500 €/QALY Dabi 150 ≥175500 €/QALY Dabi110 ≥278000 €/QALY</p>	<p>Mikään NOAC:teista ei ollut kustannusvaikuttava arvioidulla maksuhalukkuuden kynnysarvolla 50000 €/QALY.</p>

Lanitis ym. 2014 (65) Ranska	Vainsuorat lääketieteelliset hoitojen kustannukset. Lääkekustannukset, INR-monitorointi, rutiinihoito liittyen NOAC:hin, kliinisten tapahtumien ja komplikaatioiden kustannukset	Akuuttihoito: ICH (vaikeusasteen mukaan), muu ICH, GI-vuodot, ei-ICH/ei-GI-tyyppiset vuodot, CRNMB Pitkäaikainen hoito: ICH	Api5 vs Varfa €12227 Riva20, Dapi110, Dapi150 ja Dapi150/110 ^a dominoituvat	OWSA, PSA Apin ICER €5188–€24792, kun parametrien arvoja vaihdeltiin <15000 €/QALY Varfa todennäköisimmin kustannusvaikuttava. <30000 €/QALY Riva 5 % Api 75 % Varfa 14 %:n	Apiksabaani oli kustannusvaikuttava vaihtoehto varfariiniin ja muihin NOAC:hin verrattuna. Kustannukset sisälsivät kaikki verot. Tutkimuksessa käytettiin tehokkuus rintama (efficiency frontier) menetelmää ja epäsuoraa vertailua.
Rogoni ym. 2014 (66) Italia	Lääkekustannukset, INR-monitorointi, käynti kardiologilla, EKG, munuaisten toiminnan määrittäminen (NOAC), käynti antikoagulaatio-palvelussa, kliinisten tapahtumien ja komplikaatioiden kustannukset	Akuuttihoito: ICH, suuri EC vuoto Pitkäaikainen hoito: ICH	Riva20 vs Varfa €20089 (CHADS ₂ =2) €13063 (CHADS ₂ ≥3) Api5 vs Varfa €9631 (CHADS ₂ ≤1), €9660 (CHADS ₂ =2), €4723 (CHADS ₂ ≥3) Dabi150 vs Varfa €7320 (CHADS ₂ ≤1), €7609 (CHADS ₂ =2), €12029 (CHADS ₂ ≥3)	OWSA, PSA Aikahorisontti, päivittäiset hoitokustannukset, aivohalvausten suhteellinen riski, TTR 25000 €/QALY Riva 71,1 % Api 94,8 % Dabi 96,2 %	Riva, Api ja Dabi olivat kustannusvaikuttavia. Tulokset olivat epävarmoja Varfa-hoidon tiedot saatu yhdistämällä kliinisten kokeiden Varfa tulokset Rivalle ja Apille käytetty Dabin hintaa
Verhoef ym. 2014 (67) UK / (Alankomaat)	Lääkekustannukset INR-monitorointi-kustannukset kliinisten tapahtumien ja komplikaatioiden kustannukset	Akuuttihoito: ICH, ECH	Riva vs Varfa €16949 (dominoitui) Api vs Varfa €11470 (dominoitui) Dabi vs Varfa €11172	OWSA, PSA ICH:n todennäköisyys (Riva) 20000 €/QALY (€36000 €/QALY) Riva 5 % (4 %) Api 35 % (41 %) Dabi 41 % (48 %)	Riv, Api ja Dabi olivat kaikki kustannusvaikuttavia vaihtoehtoja varfariiniin verrattuna UK:ssa. Tutkimuksessa käytettiin epäsuoraa vertailua. Alankomaissa tehdyn tutkimuksen tuloksia ei esitetty, vertailuhoitona ei käytetty Varfaa.

<p>Wisløff ym. 2014 (68)</p> <p>Norja</p>	<p>Lääkekustannukset, INR-monitorointi-kustannukset, lääkärikäynti (NOAC), kliinisten tapahtumien ja komplikaatioiden kustannukset (sisältävät muun muassa kuljeus-kustannuksia)</p>	<p>Akuuttihoito: ICH, suuri GI-verenvuoto</p>	<p>Aivohalvauksen tai verenvuodon riski keskimääräinen (riski suuri): Riva20 vs Varfa €29990 (€20492)</p> <p>Api5 vs Varfa €18955 (€-4585)</p> <p>Dabi110 vs Varfa €66121 (€37250)</p> <p>Dabi150/110 vs Varfa €15920 (€-16102)</p>	<p>OWSA, skenaarioanalyysi, probabilistinen analyysi</p> <p>Pienet muutokset oletuksissa saattoivat helposti muuttaa johtopäätöksiä, sekä NOAC:lla että varfariinilla.</p>	<p>NOAC:ttien voitiin katsoa olevan kustannustehokkaita varfariiniin verrattuna. Api ja Dabi150/110 näyttivät olevan kustannusvaikuttavimpia Tuloksissa oli paljon epävarmuutta.</p> <p>Lääkekustannukset olivat vuodelta 2013, muut kustannukset vuodelta 2012</p>
<p>Zheng ym. 2014 (69)</p> <p>UK</p>	<p>Lääkekustannukset INR-monitorointi, kliinisten tapahtumien ja komplikaatioiden kustannukset, lääkehoidon keskeyttämiss-kustannukset</p>	<p>Akuuttihoito: ICH, ECH (kuolemaanjohtava), ECH (ei-GI), GI-vuoto, pieni vuoto</p> <p>Pitkäaikainen hoito: ICH</p>	<p>Dabi150/110 dominoi Riva20:tä, Api5:tä ja Varfaa</p>	<p>OWSA, PSA</p> <p>Iskeemisen aivohalvauksen ja kallon sisäisen verenvuodon riskisuhteet.</p> <p>25000 £/QALY Riva 0 % Api 8 % Dabi150/110 92 % Varfa 0 %</p>	<p>Dabi150/110 dominoi taloudellisesti Apia ja Rivaa.</p> <p>Tutkimuksessa käytettiin epäsuoraa vertailua.</p>

<p>Kongnakorn ym. 2015 (70)</p> <p>Belgia</p>	<p>Vain suorat kustannukset. Lääkekustannukset, INR-monitorointi, rutiinihoito, kliinisten tapahtumien ja komplikaatioiden kustannukset</p>	<p>Akuuttihoito: ICH, muu ICH, muu suuri verenvuoto, CRNMB</p> <p>Pitkäaikainen hoito: ICH</p>	<p>Riva20 vs Varfa €7765</p> <p>Api5 vs Varfa €7212</p> <p>Dabi110 vs Varfa €13564</p> <p>Dabi150/110 vs Varfa €7585</p> <p>Dapi150/110 ja Riva20 dominoivat Dabi110:tä, Api5 dominoi laajennetusti Dabi150/110:tä ja Rivaa inkrementaalisisessa analyysissä</p>	<p>OWSA, PSA</p> <p>Apin ICER €5971–€24233 skenaarioanalyysissä. Aivohalvauksen vaarasuhde (Rivan ja Apin välillä), sydäninfarktin ja ICH:n määrien muutos, oletus hoidon lopettamisen suuruudesta</p> <p>30000 €/QALY</p> <p>Rivan 9 % Apin 82 % Dabi110 1 % Dabi150/110 8 % Varfa 0 %</p>	<p>NOAC:t olivat kustannusvaikuttavia vaihtoehtoja varfariiniin verrattuna. Api ja Varfa näyttivät olevan taloudellisesti optimaalisimpia. Erot hoitojen välillä olivat pienet</p> <p>Analyysissä käytetty tehokkuusrintamamenetelmää (efficiency frontier) ja verkostometa-analyysiä</p>
<p>Costa ym. 2015 (71)</p> <p>Portugali</p>	<p>Lääkekustannukset, INR-monitorointi, rutiinihoito, kliinisten tapahtumien ja komplikaatioiden kustannukset</p>	<p>Akuuttihoito: ICH (vaikeusasteen mukaan), muut kallon sisäiset vuodot, GI-vuoto, eikallonsisäinen-ei-GI-vuoto, CRNMB</p> <p>Pitkäaikainen hoito: ICH, CRNMB</p>	<p>Api2,5-5 dominoi Riva15-20:tä</p> <p>Api2,5-5 vs Varfa €5529,05</p> <p>Apik2,5-5 vs Dabi150/110 €9162,77</p>	<p>OWSA, PSA</p> <p>Tulokset eivät olleet herkkiä parametrien muutoksille. Apin ICER €4909–€6741 Api dominoi Rivaa kaikissa skenaarioissa.</p> <p>20000 €/QALY</p> <p>Api 70 %.</p>	<p>Api oli kustannusvaikuttava Varfaan ja Dabi-hoitoon verrattuna ja se dominoi Riva-hoitoa</p> <p>Analyysissä käytetty epäsuoraa vertailua</p>

Mieli ym. 2016 (72) Kanada	Lääkekustannukset, INR-monitorointikustannukset, kliinisten tapahtumien ja komplikaatioiden kustannukset, toimenpiteiden kustannukset	Akuuttihoito: ICH pieni tai suuri verenvuoto Pitkäaikainen hoito: ICH	Riva vs Varfa CAD31300 Api vs Varfa CAD28167 Abi dominoi Dabia ja LAAO:ta ja laajennetusti Rivaa	PSA Tuloksissa on huomattavaa epävarmuutta 50000 CAD/QALY (100000 CAD/QALY) Api 40,2 % (48,1 %)	Api saattoi olla suosituin hoitovaihtoehto pitkäaikaiseen aivohalvauksen estoon. Api oli taloudellisesti houkuttelevampi vaihtoehto kuin LAAO. Tulos oli epävarma.
Rivaroksabaani, Apiksabaani, Dabiksabaani ja Edoksabaani					
Janzic ja Kos 2015 (73) Slovenia	Lääkekustannukset, INR-monitorointikustannukset, rutiinihoito, kliinisten tapahtumien ja komplikaatioiden kustannukset, farmakogeneettinen testaus	Akuuttihoito: ICH, ECH Pitkäaikainen hoito: Vammautuneen hoito	Riva20 vs varfa €66328 Api5 vs varfa €15679 Dab150 vs Varfa €16959 Edo60 vs Varfa €18994 Varfa (genotyypin ohjaus) vs Varfa €6959	OWSA, TWSA, MSA, PSA Teho- ja kustannusparametrit, ICH-määrien muutos, utiliteetit, monitorointikustannukset (Varfa) Varfahoidon laatu (NOAC) 25000 €/QALY Riva <1% Apin 57 % Dabi 28 % Edo 14 % Varfa 49 %, kun TTR 70 %.	Riva ei kustannusvaikuttava perustapauksessa (TTR 60 %). Api, Dabi ja Edo olivat kustannusvaikuttavia vaihtoehtoja Varfalle, kun TTR ≤65 %. Jos TTR >65 % Varfa suosituin. Tutkimuksessa varfariini arvot yhdistetty kliinisten kokeiden (NOAC) Varfa-tuloksista.
Zhao ym. 2016 (74) Singapore	Lääkekustannukset, konsultaatio ja laboratoriokustannukset varfariinille NOAC:ille ja Asa:lle, kliinisten tapahtumien ja komplikaatioiden kustannukset	Akuuttihoito: ICH, GI-vuoto Pitkäaikainen hoito: ICH	Riva20 vs Varfa \$26824 Api5 vs Varfa \$24476 Dabi110 vs Varfa \$129246 Dabi150 vs Varfa \$41448	Deterministinen, PSA Iskeemisten aivohalvausten, ICH:n ja ruoansulatuskanavan vuotojen määrän muutokset, Apin hinta 49700 \$/QALY Riva 0,30 Api 0,36 Edolla 0,30	Kaikki NOAC:t (Dabi110:tä lukuunottamatta) olivat kustannusvaikuttavia perusanalyyseissä Varfaan verrattuna. Tutkimuksessa käytettiin verkostometatyyppisiä analyysejä Havainnoivan tutkimuksen tiedoilla Rivan ja Dabin kustannusvaikuttavuus Varfaan verrattuna iäkkäillä

			Edo60 vs Varfa \$28808 Asa <100 vs Varfa dominoitui Asa100 – 300 vs Varfa \$723200 Asa+Klopidogreeli vs Varfa dominoitui	Dapin, Varfan, ja Asa:n todennäköisyys olla kustannusvaikuttava oli alhainen.	(≥75-vuotiaat) eteisvärinäpotilailla saattaa jäädä toteutumatta todellisen elämän ICH- ja verenvuotoriskien vallitessa. Havainnoivan tutkimuksen tutkimusmateriaalia oli vain Rivalta ja Dabilta.
--	--	--	---	---	---

USA = Amerikan Yhdysvallat; UK = Yhdistyneet Kuningaskunnat; INR = Tromboplastiiniaika (Internationa Normalized Ratio); NOAC = Uudet oraaliset antikoagulantit; EKG = Elektrokardiogrammi; ICH = Kallon sisäinen verenvuoto; ECH = Kallon ulkoinen verenvuoto; CRNMB = Kliinisesti merkitykselliset ei-suuret verenvuodot; EC = kallon ulkoinen; GI = ruoansulatuskanava; ICER = Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde; QALY = Laatu painotettu elinvuosi; Riva = Rivaroksabaani, Api = Apiksabaani, Dabi = Dabigatraani, Edo = Edoksabaani, Asa = Asetosalisyylihappo, numero lyhennyksen perässä viittaa vahvuuteen; Varfa = varfariini; LAAO = vasemman eteiskorvakkeen sulkku; CAD = Kanadan dollari; THB = Thaimaan baht; CHADS₂ = Sydämen vajaatoiminta, Hypertonia, Ikä ≥ 75 v, Diabetes, Aiempi aivohalvaus tai TIA; TTR = Aika terapeuttisella alueella; WTP = Maksuhalukkuus; OWSA = Yksisuuntainen herkkyysanalyysi, TWSA = Kaksisuuntainen herkkyysanalyysi, MSA = Multivariable Sensitivity Analysis, PSA = Probabilistinen herkkyysanalyysi

^aDabi150/110 dabigatraani 150 mg kaksi kertaa päivässä ja vaihto 110 mg:aan 80-vuotiaana

Verrattaessa rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuutta varfariiniin saatiin alhaisin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde 2580 €/QALY USA:ssa yhteiskunnallisesta näkökulmasta tehdyssä tutkimuksessa ja korkein 174915 €/QALY Kiinassa terveydenhuoltojärjestelmän näkökulman mukaan tehdyssä tutkimuksessa (56, 61, LIITE 6). USA:ssa rivaroksabaani oli kustannusvaikuttava. Kiinassa rivaroksabaanihoitoa ei pidetty kustannusvaikuttavana siellä käytetyllä kynnyksarvolla (henkeä kohti laskettu bruttokansantuote). Eurooppalaisissa tutkimuksissa alhaisin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde 4188 €/QALY saatiin Portugalissa yhteiskunnallisesta näkökulmasta tehdyssä tutkimuksessa ja kallein 139163 €/QALY Saksassa julkisen terveydenhoitovakuutuksen näkökulmasta tehdyssä tutkimuksessa (55, 64). Portugalissa rivaroksabaani oli kustannusvaikuttava hoito varfariiniin verrattuna maksuhalukkuuden kynnyksarvolla 30000 €/QALY, sen sijaan Saksassa tämän tutkimuksen mukaan rivaroksabaani ei ollut kustannusvaikuttava tutkimuksessa käytetyllä maksuhalukkuuden kynnyksarvolla 50000 €/QALY.

Samalla Markov-mallilla tehdyissä kahdessa analyysissä saatiin Portugalissa puolet alhaisempi inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde 4188 €/QALY kuin Belgiassa 9802 €/QALY (55, 70, LIITE 6). Näissä tutkimuksissa tutkimusasetelma, kustannukset, aikahorisontti (20 vuotta, elinikä), näkökulma (yhteiskunnallinen, kansallinen sairausvakuutusjärjestelmä) ja diskonttokorko (5 % verrattuna 3 % ja 1,5 %) erosivat tutkimusten välillä (Taulukko 11). Maksuhalukkuuden kynnyksarvona käytettiin molemmissa tutkimuksissa 30000 €/QALY, joten rivaroksabaania pidettiin kustannusvaikuttavana hoitovaihtoehtona varfariiniin verrattuna molemmissa maissa.

Ranskassa, Belgiassa ja Portugalissa tehdyissä kustannusvaikuttavuustutkimuksissa, joissa analysoitiin rivaroksabaanin, apiksabaanin ja dabigatraanin kustannusvaikuttavuutta keskenään ja varfariiniin verrattuna samaa mallia käyttäen, rivaroksabaani dominoitui apiksabaanilla kahdessa tutkimuksessa (65, 71). Kolmannessa, Belgiassa tehdyssä tutkimuksessa rivaroksabaanin inkrementaaliseksi kustannusvaikuttavuussuhteeksi varfariiniin verrattuna saatiin 7923 €/QALY, mutta inkrementaalisisessa analyysissä apiksabaani kuitenkin dominoi rivaroksabaania laajennetusti (70, Taulukko 11, LIITE 6). Analyysit oli tehty kunkin maan kansallisen

terveydenhuolto- tai sairausvakuutusjärjestelmän näkökulmasta ja aikahorisontti oli kaikissa elinikä. Koska analyysit oli tehty eri maissa, niiden kustannukset vaihtelivat, diskonttokorot olivat erilaiset ja maksuhalukkuuden kynnyksarvoissa oli vaihtelua. Portugalissa käytettiin maksuhalukkuuden kynnyksarvoa 20000 €/QALY (71). Ranskassa ja Belgiassa korkein kynnyksarvo oli 30000 €/QALY (65, 70). Ranskassa maksuhalukkuuden kynnyksarvolla 15000 €/QALY varfariini olisi ollut todennäköisimmin kustannusvaikuttava hoitovaihtoehto (65).

Kahdessa Belgiassa tehdyssä tutkimuksessa saatiin keskenään hyvin samansuuruiset inkrementaaliset kustannusvaikuttavuus suhteet (Taulukko 11, LIITE 6). Maksajan (potilaat ja sairausvakuutus) näkökulman mukaan tehdyssä tutkimuksessa inkrementaaliseksi kustannusvaikuttavuussuhteeksi saatiin 9803 €/QALY ja Belgian kansallisen sairausvakuutusjärjestelmän näkökulman mukaan tehdyssä tutkimuksessa 7923 €/QALY. Näkökulman lisäksi tutkimusasetelma ja mallit olivat erilaiset (54, 70, Taulukko 10). Kleintjensin ja hänen työryhmänsä (2013) tekemässä tutkimuksessa rivaroksabaani oli kustannusvaikuttava varfariiniin verrattuna maksuhalukkuuden kynnyksarvolla 20000 €/QALY (54). Kongnakornin ja hänen työryhmänsä (2015) tekemässä tutkimuksessa rivaroksabaani oli kustannusvaikuttava hoitovaihtoehto maksuhalukkuuden kynnyksarvolla 30000 €/QALY, vaikkakin se dominoitui laajennetusti apiksabaanilla (70).

Saksassa kahdessa julkisen terveydenhoitovakuutuksen näkökulmasta tehdyssä tutkimuksessa kustannusvaikuttavuustulokset sen sijaan erosivat toisistaan: inkrementaaliset kustannusvaikuttavuussuhteet olivat 15444 €/QALY ja 139163 €/QALY (57, 64, LIITE 6). Näissä tutkimuksissa mallit, aikahorisontit ja diskonttokorot vaihtelivat. Menschin ja hänen työryhmänsä (2015) tutkimuksessa rivaroksabaani näytti olevan kustannusvaikuttava hoito käytettäessä maksuhalukkuuden kynnyksarvoa 25000 €/QALY (57). Krejczyn ja hänen työryhmänsä (2014) tutkimuksessa rivaroksabaani ei ollut kustannusvaikuttava, vaikka maksuhalukkuuden kynnyksarvona oli 50000 €/QALY (64).

USA:ssa tehdyssä kolmessa tutkimuksessa inkrementaaliseksi

kustannusvaikuttavuussuhteiksi saatiin yhteiskunnallisesta näkökulmasta tehdyissä tutkimuksissa 3190 \$/QALY (2580 €/QALY) ja 111465 \$/QALY (86093 €/QALY) sekä maksajan (Medicare) näkökulman mukaan tehdyssä tutkimuksessa 27498 \$/QALY (21238 €/QALY) (53, 60, 61, Taulukko 11, LIITE 6). Yhteiskunnallisen näkökulman mukaan tehdyissä tutkimuksissa oli eroja malleissa ja kustannuksissa, mutta diskonttokorko ja aikahorisontti olivat samanlaiset. Canestaron ja hänen työryhmänsä (2013) tekemässä tutkimuksessa rivaroksabaani ei ollut kustannusvaikuttava, vaikka maksuhalukkuuden kynnyisarvo oli 100000 \$/QALY, kun taas Harringtonin ja hänen työryhmänsä (2013) tutkimuksessa rivaroksabaani oli todennäköisesti kustannusvaikuttava maksuhalukkuuden kynnyisarvolla 50000 \$/QALY (60, 61). Samalla kynnyisarvolla, 50000 \$/QALY, maksajan näkökulmasta tehdyssä tutkimuksessa rivaroksabaani osoittautui kustannusvaikuttavaksi (53).

CHADS₂- tai CHA₂DS₂-VASc-riskipisteysten avulla arvioidun aivohalvausriskin vaikutusta oli tutkittu osassa julkaisuissa alaryhmäanalyysien avulla (53,56, 63, 66, 68). Rogonin ja hänen työryhmänsä (2014) ja Wisløffin ja hänen työryhmänsä (2014) saamien tulosten perusteella rivaroksabaanin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde varfariiniin verrattuna laski, kun aivohalvausriski nousi (66, 68). Leen ja hänen työryhmänsä (2012) taas saivat päinvastaisen tuloksen (53). Kun aivohalvauksen riski kasvoi (CHADS₂-pisteet kasvoivat 0:sta 6:teen) rivaroksabaanin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde nousi (\$26624:stä \$31078:saan). Inkrementaalisen kustannusvaikuttavuussuhteen muutokset eivät kuitenkaan vaikuttaneet kustannusvaikuttavuuteen näissä kolmessa tutkimuksessa (53, 66, 68). Kahdessa muussa tutkimuksessa aivohalvausriskin muutoksen ja inkrementaalisen kustannusvaikuttavuussuhteen välillä ei ollut selkeää yhteyttä (56,63).

7.6 Herkkyysanalyysit

Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen kustannusutiliteettitutkimuksissa oli kaikissa käytetty herkkyysanalyysieja rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuustuloksen arviointiin (Taulukko 11). Determinististen herkkyysanalyysien tulokset olivat vaihtelevia. Osassa tutkimuksista kustannusvaikuttavuustulos oli herkkä parametrien muutoksille, osassa ei.

Herkkyyttä aiheuttivat vaihtelevasti eri parametrit. Kustannusvaikuttavuustulokset olivat yleisesti herkkiä iskeemisen aivohalvauksen ja kallon sisäisen verenvuodon riskien ja näiden tapahtumien määrien muutoksille (53–55, 59, 60, 62, 64, 66, 67, 69, 70, 73). Kustannusvaikuttavuustulokset saattoivat olla herkkiä myös aikahorisontille, lääkkeiden hinnalle, utiliteetti-arvoille ja ajalle, jolla varfariinihoito pysyi terapeuttisella INR-alueella (TTR) (56–60, 64, 66, 73, Taulukko 11).

Probabilistisella herkkyyksianalyysillä katsottiin kaikkien parametrien yhtäaikaista vaikutusta kustannusvaikuttavuustuloksiin. Yleisesti tulokset osoittivat, että alhaisen ICER-arvon saanut hoitovaihtoehto oli todennäköisesti optimaalinen vaihtoehto hoidoksi ja päinvastoin korkea ICER viittasi vähemmän optimaaliseen hoitovaihtoehtoon (53–59, 66, 73). Aina tämä yleistys ei pitänyt paikkaansa (61). Lisäksi havaittiin, että, jos kustannusvaikuttavuusanalyysissä oli rivaroksabaanin lisäksi muita uusia oraalisia antikoagulantteja ja analyysissä oli käytetty epäsuoraa vertailua tai verkostometanalyysia, niin probabilistisen herkkyyksianalyysin antamien tulosten mukaan rivaroksabaani oli harvoin optimaalisin hoitovaihtoehto (58–60, 62, 65, 69, 70, 72, Taulukko 11).

7.7 Verenvuototapahtumat kustannusutiliteettitutkimuksissa

Järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen valituissa kustannusutiliteettitutkimuksissa verenvuotojen aiheuttamat kustannukset oli ilmoitettu vaihtelevasti (Taulukko 11). Lähes kaikissa (91 %) oli ilmoitettu kallon sisäisen verenvuodon (ICH) aiheuttamat akuutin hoidon kustannukset ja usein (73 %) myös sen aiheuttama pitkäaikainen hoito. Muita tutkimuksissa ilmoitettuja verenvuotojen aiheuttamia akuuttihoitokustannuksia aiheuttivat ruoansulatuskanavan verenvuodot, kallon ulkoiset verenvuodot (saattoivat joskus tarkoittaa ruoansulatuskanavan verenvuotoja), kallon ulkoiset verenvuodot, jotka eivät olleet ruoansulatuskanavan verenvuotoja ja kliinisesti merkittävät ei-suuret verenvuodot. Joissain tutkimuksissa käytettiin verenvuotojen kustannuksista ilmoitettaessa karkeaa jakoa, suuret verenvuodot ja pienet verenvuodot (62, 63). Ilmoitetuissa verenvuotojen kustannuksissa oli vaihtelua tutkimusten välillä (53–74).

7.8 Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen julkaisujen laatu

Aikaisemman järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen laatu arvioitiin PRISMA-tarkistuslistan avulla (51, 52, LIITE 2). Tarkistettavista kohdista jäi kokonaan täyttymättä 57 % katsaukseen soveltuvista kohdista. Erityisesti puutteita oli menetelmissä, joista 82 % jäi täyttymättä. Aikaisemmassa järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa ei oltu esitetty hakustrategiaa eikä mukaanotto- ja poissulkukriteereissä käytetty PICOTS-työkalua. Tarkkaa syytä artikkelien poissulkuun tutkimuksesta ei oltu kerrottu. Kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettujen julkaisujen laatua ei myöskään oltu arvioitu.

Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen kustannusutiliteettitutkimusten (n = 22) laatu arvioitiin Philipsin ja hänen työryhmänsä (2004) julkaisemaa tarkistuslistaa käyttämällä (48, LIITE 3). Arvioinnin yhteenvedotulokset on esitetty Taulukossa 12 ja yksityiskohtaisemmat tulokset LIITTEESSÄ 7. Keskimäärin 71 % tarkistuslistan arviointiin soveltuvista kohdista oli täyttynyt julkaisuissa (vaihteluväli 62–86 %). Viidessä tutkimuksessa (23 %) täyttyneitä kriteereitä oli ≥ 75 % (vaihteluväli 75–86 %). Lopuissa tutkimuksissa (77 %) täyttyneiden kriteereiden määrä vaihteli 62–72 %. Sovellettavista kriteereistä parhaiten julkaisuissa olivat täyttyneet rakenteeseen liittyvät kriteerit, joista 83 % täyttyi julkaisuissa. Tietoon liittyvistä kriteereistä täyttyi 64 %. Eniten puutteita tässä osiossa oli hoitojen vaikutukseen (treatment effects) ja perustason tietoihin (baseline data) liittyvissä kriteereissä sekä epävarmuuden käsittelyyn liittyvissä kriteereissä (assessment of uncertainty) (LIITE 7). Mallin ulkoiseen ja sisäiseen konsistenssiin liittyvistä sovellettavista kriteereistä täyttyi 53 %.

Taulukko 12. Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen alkuperäisjulkaisujen (n = 22) laatu arvioituna Philipsin tarkistuslistaa käyttäen (48).

Tutkimuksen viite	Philipsin tarkistuslistalta saadut pisteet n=57 (soveltuvien kohteiden määrä)	Pisteet suhteutettuna soveltuviin kohtiin (%)
Lee ym. 2012, USA (53)	33 (49)	67
Kleintjens ym. 2013, Belgia (54)	42 (49)	86
Morais ym. 2014, Portugali (55)	32 (48)	67
Wu ym. 2014, Kiina (56)	35 (49)	71
Mensch ym. 2015, Saksa (57)	41 (51)	80
Wang ym. 2014, Singapore (58)	34 (50)	68
Coyle ym. 2013, Kanada (59)	38 (48)	79
Canestaro ym. 2013, USA (60)	30 (49)	63
Harrington ym. 2013, USA (61)	36 (50)	72
Pink ym. 2014, UK (62)	36 (48)	75
Jarungsuccess ym. 2014, Thaimaa (63)	33 (50)	66
Krejczyk ym. 2014, Saksa (64)	35 (50)	70
Lanitis ym. 2014, Ranska (65)	35 (49)	71
Rogoni ym. 2014, Italia (66)	35 (49)	71
Verhoef ym. 2014, UK/Alankomaat (67)	34 (50)	68
Wisløff ym. 2014, Norja (68)	39 (48)	81
Zheng ym. 2014, UK (69)	35 (49)	71
Kongnakorn ym. 2015, Belgia (70)	33 (49)	67
Costa ym. 2015, Portugali (71)	36 (51)	71
Mieli ym. 2016, Kanada (72)	32 (49)	65
Janzic ja Kos 2015, Slovenia (73)	31 (50)	62
Zhao ym.2016, Singapore (74)	32 (47)	68

8 POHDINTA

8.1 Tutkimuksen validiteetti ja reliabiliteetti

Tutkimuksen tärkeä ominaisuus on sen validiteetti, pätevyys, jolla tarkoitetaan tutkimuksen kykyä mitata sitä asiaa, mitä tutkimuksessa on tarkoitus mitata (46). Validiteetti voidaan jakaa sisäiseen ja ulkoiseen validiteettiin (33, 46). Sisäisellä validiteetilla tarkoitetaan sitä, saadaanko tutkimuksella esitettyyn kysymykseen oikea, harhaton vastaus. Ulkoinen validiteetti taas on yhdistettävissä tutkimustulosten yleistettävyyteen ja sovellettavuuteen (46). Reliabiliteetti kertoo, miten luotettavasti ja

toistettavasti tutkimusmenetelmä mittaa haluttua ilmiötä ja johtuuko tulos sattumasta.

Järjestelmällistä kirjallisuuskatsausta voitiin pitää validina ja reliabelina menetelmänä etsittäessä tietoa rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuudesta. Tässä työssä kirjallisuushaku tehtiin läpinäkyvästi etukäteen päätettyjen hakukriteerien kuten viitetietokannoissa käytettyjen hakusanojen sekä sisäänotto- ja poissulkukriteerien avulla. Tällainen menettely vähensi harhan syntymistä tutkimuksia valittaessa ja paransi sisäistä validiteettia. Haku on myös toistettava, koska kaikki vaiheet dokumentoitiin, jolloin haku on mahdollista uusina myöhemmin samalla tavalla. Haun yksityiskohtainen dokumentointi lisäsi reliabiliteettia.

Cochrane-ohjeiston mukaan kahden henkilön pitäisi valita artikkelit ja kerätä niistä tiedot (46). Tässä kirjallisuuskatsauksessa artikkelit kuitenkin valitsi ja tiedot etsi yksi tutkija (TK). Vaikka tutkijalla olikin mahdollisuus konsultoida toista tutkijaa (MB), tämä menettelytapa saattoi lisätä virheitä sekä aiheuttaa harhaa ja heikentää sisäistä validiteettia ja reliabiliteettia.

Tässä järjestelmällisessä katsauksessa kirjallisuushaut tehtiin useista viitetietokannoista, jotta haku saataisiin mahdollisimman kattavaksi. Tämä lisäsi tutkimuksen validiteettia. Kirjallisuushaussa saatiin yli kolmesataa katsaukseen mahdollisesti soveltuvaa artikkeliviitettä. Tämä oli kohtuullinen määrä, jos ajatellaan kirjallisuushaun kattavuutta. Kokousabstraktien hyväksyminen mukaan tutkimukseen olisi saattanut lisätä kattavuutta ja validiteettia. Kirjallisuushaussa onnistuttiin todennäköisesti kuitenkin hyvin, sillä uusimmistakaan artikkeleista ei löytynyt sellaisia viitteitä, joita kirjallisuushaussa ei jo olisi tullut esille. Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen kirjallisuushaku oli validi.

Tutkimuksessa rajoitettiin englanninkieliseen kirjallisuuteen. Tämä saattoi aiheuttaa harhaa järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen sisältyneisiin julkaisuihin ja heikentää sisäistä validiteettia, mutta saattoi vaikuttaa myös ulkoiseen validiteettiin ja yleistettävyyteen. Kielirajoituksen takia viitetietokantahauista löytyneistä julkaisuista yksi suljettiin pois tästä kirjallisuuskatsauksesta (LIITE 5). Määrä on pieni, joten kielirajoituksen vaikutus tähän tutkimukseen on todennäköisesti vähäinen. Enemmän

tuloksiin saattoi vaikuttaa vain englanninkielisten hakutermien käyttäminen, jolloin osa muun kuin englanninkielisestä kirjallisuudesta ehkä jäi pois. Tämä saattaa lisätä harhan mahdollisuutta tuloksissa. Tutkimukset pyritään nykyään kuitenkin usein julkaisemaan englanniksi, joten tälläkään valinnalla ei todennäköisesti ollut suurta vaikutusta tutkimuksen tuloksiin eikä validiteettiin.

Rajoittuminen Helsingin yliopiston kirjaston kautta saatuun materiaaliin saattoi aiheuttaa harhaa tutkimukseen. Abstraktien perusteella kahdeksan kirjallisuuskatsaukseen mahdollisesti soveltuvaa artikkelia jäi pois kokotekstiarvioinnista, koska niitä ei ollut Helsingin yliopiston kokoelmissa (LIITE 5). Maksulliseen palveluun ei tässä työssä päädytty.

8.2 Tulosten tarkastelu

Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen mukaanottokriteerit täytti yksi aikaisempi järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus (52). Siinä tutkittiin uusien oraalisten antikoagulanttien kustannusvaikuttavuutta eteiväriinapotilaiden aivohalvauksen estossa. Pelkästään rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuutta varfariiniin verrattuna käsitteleviä järjestelmällisiä kirjallisuuskatsauksia ei löytynyt. Tämä järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus sisältää siis uuden, rivaroksabaanitutkimuksia käsittelevän yhteenvedon.

Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen mukaanottokriteerit täytti 22 kustannusutiliteettitutkimusta, joissa oli tutkittu mallinnuksen avulla rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuutta varfariiniin verrattuna ei-läppäperäisen eteiväriin aiheuttaman aivohalvauksen estossa (53–74). Tutkimukset osoittivat, että rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuus varfariiniin verrattuna oli vaihtelevaa. Suurimmassa osassa tutkimuksista rivaroksabaani osoittautui kustannusvaikuttavaksi hoidoksi varfariiniin verrattuna, mutta ei kaikissa tutkimuksissa. Rivaroksabaanihoito oli kustannusvaikuttavaa muun muassa Belgiassa, Italiassa, Norjassa ja Singaporessa (54, 58, 66, 68, 70, 74). Kiinassa, Thaimaassa ja Sloveniassa rivaroksabaani ei ollut kustannusvaikuttava hoitovaihtoehto (56, 63, 73). Ristiriitaisia

kustannusvaikuttavuustuloksia sen sijaan saatiin USA:sta, Saksasta ja Kanadasta, joissa osassa tutkimuksista rivaroksabaanihoito oli kustannusvaikuttavaa, osassa ei (53, 57, 59–61, 64, 72). Samansuuntaiseen tulokseen oli päädytty järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa, jossa tutkittiin dabigatraanin kustannusvaikuttavuutta varfariiniin verrattuna (75). Siinä havaittiin, että dabigatraani oli kustannusvaikuttava vain osassa tutkimusmaista.

Osittain tämän järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen kustannusutiliteettitulosten vaihtelua selittää tutkimusten heterogeenisyys. Kustannusutiliteettitutkimuksia oli tehty eri maissa, joten tutkimusten terveydenhuoltojärjestelmät ja hoitokäytännöt erosivat toisistaan ja kustannukset olivat erilaiset. Myös tutkimusten mallinnukset olivat erilaisia, muun muassa terveydentilat, perustilan potilaspopulaatio, aikahorisontti, diskonttokorko ja näkökulma vaihtelivat. Tutkimusten heterogeenisyys vaikeutti niiden vertailua ja yleisten johtopäätösten tekoa. Samaan johtopäätökseen oli päädytty aikaisemmin julkaistussa uusien oraalisten antikoagulanttien kustannusvaikuttavuutta tutkineessa järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa, joka sisältyi tähän järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen (52). Myös dabigatraanin kustannusvaikuttavuutta käsittelevässä järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa ja apiksabaanin kustannusvaikuttavuutta käsittelevässä järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa havaittiin mukaan otetuissa tutkimuksissa olevan paljon heterogeenisyyttä, joka esti tulosten vertailua (75, 76). Järjestelmällisten kirjallisuuskatsausten käyttöä taloudellisten arviointien kokoajina ja katsausten antamien tulosten hyödyllisyydestä päätöksentekijöille on esitetty kritiikkiä (77). Tämän järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tulokset viittaavat siihen, että kritiikki on aiheellista.

Kustannusvaikuttavuustutkimuksissa käytettyjä matemaattisia malleja voi periaatteessa siirtää maasta toiseen (35). Niin oli meneteltykin osassa tähän katsaukseen sisältyvistä tutkimuksista, joissa yhtä mallia oli käytetty kahdessa ja toista mallia kolmessa maassa (54, 55, 65, 70, 71). Samalla mallilla saatiin näissä tutkimuksissa samansuuntaisia tuloksia rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuudelle. Malleja saatetaan joutua kuitenkin siirrettäessä muuttamaan ja sopeuttamaan uuden maan hoitokäytäntöihin, joten hyödyt mallin siirrosta saattavat jäädä vähäisiksi (35).

Kustannusvaikuttavuusarviointien tuloksia voidaan periaatteessa myös siirtää maasta toiseen, käytännössä kuitenkin siirtoa rajoittavat monet syyt, erityisesti erot käytetyissä menetelmissä (36, 77). Tässä järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa saatiin samassa maassakin tehdyistä tutkimuksista erilaisia tuloksia rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuudelle varfariiniin verrattuna, jos tutkimuksen rakenteessa, malleissa ja niihin syötetyissä arvoissa oli eroja (53, 57, 59–61, 64, 72). Kustannusvaikuttavuustulosten siirrettävyys maasta toiseen näyttää heikolta.

Kun järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen mukaan valituissa julkaisuissa analysoitiin rivaroksabaanin ja varfariinin lisäksi apiksabaanin ja dabigatraanin kustannusvaikuttavuutta, näytti siltä, että rivaroksabaani ei yleensä ollut optimaalinen hoitovaihtoehto (58–60, 62, 65, 69, 70, 72). Näissä tutkimuksissa käytettiin usein epäsuoraa vertailua, jossa ei voitu kontrolloida potilaiden perustason ominaisuuksia, kliinisen kokeen tekotapaa, antikoagulaation tasoa eikä CHADS₂-pisteiden määrittämää riskiprofiilia (71). Vaikuttavuustiedon lähteenä käytetyssä rivaroksabaanin tehoa ja turvallisuutta tutkineessa satunnaistetussa kliinisessä kokeessa (ROCKET-AF) potilaiden CHADS₂-pisteet olivat keskimäärin yhtä pistettä korkeammalla tasolla kuin dabigatraanin (RE-LY) tai apiksabaanin (ARISTOTELE) satunnaistetuissa kliinisissä kokeissa (11–13, 21). Nämä potilaat eivät siis olleet täysin vertailukelpoisia (78). Epäsuoran vertailumenetelmän käytöllä kustannusutiliteettitutkimuksissa on saattanut olla vaikutusta siihen, minkälainen kustannusvaikuttavuustulos rivaroksabaanille näissä tutkimuksissa saatiin.

Rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuutta ei ole arvioitu Suomen terveydenhoitojärjestelmässä, sen sijaan kahden muun uuden oraalisen antikoagulantin, dabigatraanin ja apiksabaanin, kustannusvaikuttavuutta varfariiniin verrattuna on arvioitu (79, 80). Inkrementaaliseksi kustannusvaikuttavuussuhteeksi dabigatraanille saatiin 13410 €/QALY, jonka todennäköisyys olla kustannusvaikuttava maksuhalukkuuden kynnyksarvolla 28000 €/QALY oli suuri. Apiksabaanin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde oli 1824 €/QALY ja myös se oli suurella todennäköisyydellä kustannusvaikuttava, kun maksuhalukkuuden kynnyksarvo oli 37576

€/QALY. Näiden tulosten perusteella ei kuitenkaan voi tehdä suoria johtopäätöksiä rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuudesta Suomessa.

Maksuhalukkuus vaikuttaa hoitojen kustannusvaikuttavuuteen. Monessakaan maassa ei ole asetettu kynnyksarvoa maksuhalukkuudelle. Tästä on poikkeuksena Englanti, jonka terveysviranomainen (NICE, National Institute for Health and Care Excellence) on ilmoittanut maksuhalukkuuden rajaksi £20000–£30000 (€23000–€35000; 1 € = 0,86 £, Suomen pankin valuuttalaskuri, 9.4.2017), joskaan rajat eivät ole ehdottomia kumpaankaan suuntaan (81, 82). Maailman terveysjärjestön (WHO) mukaan interventio on erittäin kustannusvaikuttava, jos se alittaa kynnyksarvon, joka on pienempi kuin maan henkeä kohti laskettu bruttokansantuote, ja kustannusvaikuttava, jos interventio alittaa kynnyksarvon, joka on 1-3 kertaa henkeä kohti laskettu bruttokansantuote (83). Köyhissä maissa bruttokansantuote on pieni, jolloin uudet usein kalliit hoidot eivät yleensä ole kustannusvaikuttavia. Näin kävi thaimaalaisessa tutkimuksessa, jossa rivaroksabaanin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (503028,45 THB/QALY) varfariiniin verrattuna oli suurempi kuin kolme kertaa Thaimaan henkeä kohti laskettu bruttokansantuote, eikä hoito siis ollut kustannusvaikuttava (63). Suomessa maksuhalukkuuden kynnyksarvoa ei ole asetettu.

Jos NICE:n suositusta maksuhalukkuuden kynnyksarvolle (£20000 vastaa €23000, 1 € = 0,86 £, Suomen pankin valuuttalaskuri, 9.4.2017) käytettäisiin kaikissa tämän järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen kustannusutiliteettitutkimuksissa, rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuustulokset muuttuisivat (82). Aikaisemmin kustannusvaikuttaviksi havaituista rivaroksabaanitutkimuksista (12 tutkimusta) kolmessa maksuhalukkuuden kynnyksarvo ylittyisi, eikä rivaroksabaania enää näissä pidettäisi kustannusvaikuttavana hoitona (68, 72, 74). Jos olisi erityistä syytä käyttää NICE:n asettamaa korkeampaa kynnyksarvoa £30000 (vastaa €35000), kustannusvaikuttavuustulokset pysyisivät ennallaan tämän kirjallisuuskatsauksen kustannusutiliteettitutkimuksissa.

Yhteiskunnallista näkökulmaa tulisi suosia terveystaloudellisissa arvioinneissa, jotta kaikkia osapuolia koskevat terveyshyödyt ja kustannukset tulisi huomioitua (33, 36).

Neljässä tämän katsauksen tutkimuksessa näkökulma oli yhteiskunnallinen (55, 60, 61, 63). Kaikkia kustannuksia ei näissä tutkimuksissa kuitenkaan otettu huomioon, sillä aika- ja matkakustannuksia ei aina arvoitettu eikä omaisille koituvia kustannuksia huomioitu. Tuotannonmenetyksiä ei otettu lainkaan mukaan analyysiin. Eteisvärinäpotilaat ovat iäkkäitä ja yleensä poissa työelämästä, joten on mahdollista, että tuotannonmenetyksiä ei synny. Jos yhteiskunnallisen näkökulman mukaisesti tutkimuksissa olisi otettu kaikki potilaille, omaisille, terveydenhuollolle ja yhteiskunnalle koituvat kustannukset huomioon, rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuus varfariiniin verrattuna olisi ehkä parantunut.

Alaryhmäanalyysien antamat tulokset aivohalvausriskin vaikutuksesta rivaroksabaanin inkrementaaliseen kustannusvaikuttavuussuhteeseen olivat vaihtelevia (53,56, 63, 66, 68). Kustannusvaikuttavuuteen vaihtelulla ei kuitenkaan näyttänyt olevan vaikutusta. Samansuuntainen tulos on aikaisemmin saatu dabigatranin kustannusvaikuttavuutta varfariiniin verranneessa tutkimuksessa, jossa CHADS₂-pisteiden muutos vaikutti inkrementaaliseen kustannusvaikuttavuussuhteeseen, mutta ei kustannusvaikuttavuuteen (84).

Terveystaloudellisessa arvioinnissa olisi suositeltavaa, että terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattaisiin suoraan potilailta hyvällä mittarilla (35). Rivaroksabaanihoidon vaikutusta elämän laatuun ei oltu näiden julkaisujen kirjoituksen aikana arvoitettu. Yksi tutkimuksissa käytetty arvotus otettiin ksimelagatranin kustannusvaikuttavuustutkimuksesta, jossa ksimelagatranihoidon vaikutus elämänlaatuun oli saatu asiantuntijoille (lääkärit ja päätösanalyttikot) lähetetystä kyselystä (85). Ksimelagatranihoidon kuukausittaiset maksan toiminnan mittaukset, jollaisia rivaroksabaanihoidolla ei ollut. Onkin kyseenalaista, kuvaako ksimelagatranihoidosta saatu arvotus lainkaan rivaroksabaanihoidoa. Tässä järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa ksimelagatranihoidon elämänlaatuarviota oli käytetty neljässä tutkimuksessa ja se on saattanut aiheuttaa harhaa tuloksiin (53, 64, 67, 72).

Terveystaloudellisissa selvityksissä pyritään käyttämään terveydenhuollosta saatavaa

kliinistä vaikuttavuustietoa, mutta käytännössä tiedot saadaan usein satunnaistetuista kliinisistä teho- ja turvallisuuskokeista, joissa hoitovaikutus on yleensä suurempaa kuin terveydenhuollon arjessa (33, 36). Kliiniset tiedot vaikuttavat olennaisesti kustannusvaikuttavuusanalyysien tuloksiin. Tämä havaittiin käyttämällä rivaroksabaanihoidolle kliinisten tietojen lähteenä havainnoivan tutkimuksen tuloksia (74). Tutkimuksen mukaan rivaroksabaani ei terveydenhuollon arjessa saatujen kliinisten tietojen vallitessa olisikaan kustannusvaikuttava, vaikka tehokokeista saatuja tietoja käytettäessä niin olikin ollut. Lisää tutkimusta tarvitaan, jotta uusien oraalisten antikoagulanttien kustannusvaikuttavuudesta todellisessa hoitoympäristössä saataisiin luotettavaa tietoa.

Verenvuodot ovat tärkeimpiä antikoagulaatiohoidon aiheuttamia haittavaikutuksia ja ne saattavat vaikuttaa hyvinkin paljon antikoagulaatiohoidon kustannusvaikuttavuuteen riippuen verenvuotojen vaikeusasteesta, hoitojen kalleudesta ja hoitotuloksista (27–31). Verenvuototapahtumat oli otettu huomioon kaikissa järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen kustannusutiliteettitutkimuksissa, vaikka mukaan otetuissa vuototapahtumissa olikin vaihtelua (53–74). Vaihtelu lisäsi tutkimusten heterogeenisyyttä ja vaikeutti kustannusvaikuttavuustulosten vertailua.

Potilaiden itsensä maksamia verenvuodosta aiheutuvia kustannuksia, kuten sidetarpeita, ei tutkimuksissa otettu huomioon (53–74). Tämä johtui osittain siitä, että järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tutkimukset oli tehty yleensä terveydenhuollon näkökulmasta, jolloin kustannuksiin otettiin mukaan suoria terveydenhuollon kustannuksia. Yhteiskunnallisesta näkökulmasta tehdyissä tutkimuksissa potilaiden itsensä maksamia verenvuodon kustannuksia ei myöskään otettu huomioon (55, 60, 61, 63). Tämä on saattanut vaikuttaa kustannusvaikuttavuustuloksiin.

Antikoagulaatiolääkkeen vastavaikuttajan vaikutusta verenvuotojen aiheuttamiin kustannuksiin ei näissä kustannusutiliteettimallinnuksissa pohdittu. Varfariinille tällainen vastavaikuttaja, K-vitamiini, on olemassa, mutta rivaroksabaanille ei (26). Tällä hetkellä dabigatraanille vastavaikuttaja, idarusitsumabi, on kehitetty (32). Vastavaikuttajan käytöllä on todennäköisesti vaikutusta verenvuotokomplikaatioiden hoidon

kustannuksiin ja hoitojen kustannusvaikuttavuuteen, joten tulevaisuudessa niiden ottaminen mukaan antikoagulantteja käsitteleviin kustannusvaikuttavuustutkimuksiin saattaa olla perusteltua.

Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tutkimuksista osa oli saanut rahoitusta lääkeryityksiltä (54, 65, 69–71). Näissä tutkimuksissa rahoittajaorganisaation valmiste osoittautui kustannusvaikuttavaksi vertailuvalmisteeseen verrattuna ja optimaaliseksi hoitovaihtoehdoksi muihin tutkimuksissa mahdollisesti mukana olleisiin uusiin antikoagulantteihin verrattuna. Tutkittaessa sponsoroinnin vaikutuksia tutkimusten tuloksiin on havaittu, että lääketeollisuuden sponsoroimissa tutkimuksissa on todennäköisempää saada tulos, joka on suotuisa sponsorille, kuin tutkimuksissa, joissa sponsori on joku muu kuin lääketeollisuus (86). Tässä järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa saadut tulokset tukivat tätä havaintoa. On tärkeää, että julkaisuissa on mainittu rahoituslähde ja kirjoittajien sidonnaisuudet. Se lisää tutkimusten raportoinnin läpinäkyvyyttä ja mahdollistaa päätöksentekijöille tutkimusten kriittisen arvioinnin.

Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen johtopäätösten luotettavuus riippuu sen yksittäisten tutkimusten luotettavuudesta ja tutkimusten laatua pyritäänkin arvioimaan eri tavoin (46, 87). Tämän järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen kustannusutiliteettitutkimuksien laatua arvioitiin Philipsin tarkistuslistan avulla ja niissä havaittiin jonkin verran puutteita (48). Philipsin tarkistuslistaa ja siihen liittyvää ohjeistusta on tarkoitettu käytettäväksi apuna luettaessa mallinnusartikkeleita ja arvioitaessa malleja ja toisaalta muodostettaessa uusia malleja. Sitä käytetään kuitenkin myös laadun arviointiin, vaikka se ei tarjoa laadulle arvosteluasteikkoa. Useamman tarkistuslistan käyttäminen olisi mahdollisesti tehnyt laadun arvioinnista monipuolisempaa ja lisännyt arvioinnin luotettavuutta. Luotettavuutta olisi myös lisännyt, jos useampi kuin yksi tutkija olisi arvioinut laatua. Tämä olisi vähentänyt virheiden mahdollisuutta ja pienentänyt subjektiivisista tulkinnoista syntyvää harhaa.

9 JOHTOPÄÄTÖKSET

Tässä järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa tutkittiin rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuutta varfariiniin verrattuna ei-läppäperäisen eteisvärinän aiheuttaman aivohalvauksen estossa. Kirjallisuuskatsaukseen valittujen tutkimusten mukaan rivaroksabaani todennäköisesti oli kustannusvaikuttava hoitovaihtoehto osassa Euroopan maista ja Singaporessa, mutta ei Kiinassa, Thaimaassa ja Sloveniassa. Kustannusvaikuttavuustuloksissa oli ristiriitaisuutta USA:ssa, Kanadassa ja Saksassa. Tutkimuksissa, joissa oli verrattu rivaroksabaanin, apiksabaanin, dabigatranin ja varfariinin kustannusvaikuttavuutta keskenään, havaittiin, että rivaroksabaani oli harvoin optimaalinen hoitovaihtoehto.

Kaikki järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen kustannusutiliteetti tutkimukset olivat mallinnuksia, joten niiden antamiin tuloksiin on syytä suhtautua kriittisesti. Vaikuttavuustiedon lähteet oli yleensä otettu satunnaistetuista kliinisistä kokeista, mutta käytettäessä terveyden hoidon arjesta saatuja vaikuttavuustietoja kustannusvaikuttavuustuloksen havaittiin muuttuvan. Lisää tutkimusta tarvitaankin, että rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuudesta todellisessa hoitoympäristössä saataisiin lisää tietoa.

Verenvuototapahtumat oli otettu mukaan kustannuslaskentaan vaihtelevasti. Tämä osaltaan lisäsi kustannusutiliteettitutkimusten heterogeenisyyttä ja tulosten vaihtelua. Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen kustannusutiliteettitutkimusten heterogeenisuus vaikeutti tulosten vertaamista ja selkeiden johtopäätösten tekemistä rivaroksabaanin kustannusvaikuttavuudesta. Kustannusutiliteettitutkimusten laadussa oli puutteita ja tutkimustulosten siirrettävyys oli heikko.

KIRJALLISUUSLUETTELO

- 1 Lip GYH, Brechin CM, Lane DA: The global burden of atrial fibrillation and stroke. A systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside North America and Europe. *Chest* 142: 1489–1498, 2012
- 2 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-C, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Alexandru Popescu B, Schotten U, Van Putte B, Vardas P: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The task force for the management of atrial fibrillation of the European society of cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European heart rhythm association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European stroke organization (ESO). *Eur Heart J* 37: 2893–2962, 2016
- 3 Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ: Lifetime risk for development of atrial fibrillation. The Framingham hearth study. *Circulation* 110: 1042–1046, 2004
- 4 Kastarinen H, Enlund H, Kiviniemi V, Kokki E, Oravilahti T, Peura P: Dabigatraanin hoidollinen ja taloudellinen arvo eteisvärinäpotilaan antikoagulaatiohoitona aivohalvausten ja systeemisten veritulppien ehkäisyssä varfariiniin verrattuna. *Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja* 4, 2012
- 5 Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB: Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham study. *Am Heart J* 131: 790–795, 1996
- 6 Nattel S: New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 415: 219–226, 2002
- 7 Eteisvärinä (online). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2015 (viitattu 30.3.2017). Saatavilla Internetissä: www.käypähoito.fi
- 8 Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WB: Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham study. *Neurology* 28: 973–977, 1978
- 9 Petersen P: Thromboembolic complications in atrial fibrillation. *Stroke* 21: 4–13, 1990
- 10 Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI: Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 146: 857–867, 2007

- 11 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener H-C, Joyner CD, Wallentin L, the RE-LY Steering Committee and Investigators: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 361: 1139–51, 2009
- 12 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit C, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FWA, Zhu J, Wallentin L: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 365:981–992, 2011
- 13 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KAA, Califf RM: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New Engl J Med* 365:883–891, 2011
- 14 Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, ENGAGE AF-TIMI 48 tutkijaa: Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 369: 2093–2104, 2013
- 15 Lip GYH, Tse H-F, Lane DA: Management of atrial fibrillation. *Lancet* 370: 604–618, 2007
- 16 Kettunen R: Tietoa potilaalle: Eteisvärinä (flimmeri) ja eteislepatus (flutteri) (online). Lääkärikirja Duodecim 2016, (viitattu 20.3.2017). Saatavilla Internetissä: www.terveysportti.fi/libproxy.helsinki.fi/dtk/ltk/koti?p_haku=dlk00015%20%28002.004%29
- 17 Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 285: 2864–2870, 2001
- 18 Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM: Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. *The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation*. *Chest* 137: 263–272, 2010
- 19 Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH: A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *The Euro Heart Survey*. *Chest* 138: 1093–1100, 2010
- 20 Raatikainen P: Antikoagulaatiohoidon aiheet ja toteutus eteisvärinässä. Lääkäriin käsikirja (on line): Kustannus Oy Duodecim 16.9.2016 (viitattu 21.3.2016).

- Saatavilla Internetissä:
www.terveysportti.fi.libproxy.helsinki.fi/dtk/ltk/avaa?p_artikkeli=ykt00115&p_haku=eteisv%C3%A4rin%C3%A4
- 21 Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM: Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 383: 955–962, 2014
 - 22 Kela 2016: 351 Apiksabaani, dabigatraani, edoksabaani ja rivaroksabaani eteisvärinän hoitoon (viitattu 20.3.2017). Saatavilla Internetissä: www.kela.fi/laake351
 - 23 Kelan sairausvakuutusilasto 2014. 8/2015 (viitattu 31.3.2017). Saatavilla Internetistä: https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/156398/Kelan_sairausvakuutusilasto_2014.pdf
 - 24 Kelan sairausvakuutusilasto 2015. 8/2016 (viitattu 31.3.2017) Saatavilla Internetissä: https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/167041/Kelan_sairausvakuutusilasto_2015.pdf
 - 25 Lääkkeet ja hinnat: Terveysportti (on line) 15.3.2017. (Viitattu 21.3.2017) Saatavilla Internetissä: www.terveysportti.fi.libproxy.helsinki.fi/terveysportti/laakkeet.koti
 - 26 Kallio J: Veren hyytymiseen vaikuttavat lääkeaineet. Kirjassa: Farmakologia ja toksikologia. s. 626–6307. painos. Toim Koulun M, Tuomisto J, Kustannusosakeyhtiö Medicina Kuopio 2007
 - 27 Valmisteyhteenveto Marevan® (on line) 2006. (Viitattu 31.3.2017) Saatavilla Internetissä: <http://spc.fimea.fi/indox/nam/html/nam/humspc/1/241641.pdf>
 - 28 Valmisteyhteenveto Eliquis® (on line) 2011. (Viitattu 31.3.2017) Saatavilla Internetissä: www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
 - 29 Valmisteyhteenveto Xarelto® (on line) 2013. (Viitattu 31.3.2017) Saatavilla Internetissä: www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC5000571108.pdf
 - 30 Valmisteyhteenveto Lixiana® (on line) 2015. (Viitattu 31.3.2017) Saatavilla Internetissä: www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf

- 31 Valmisteyhteenveto Pradaxa® (on line) 2013. (Viitattu 31.3.2017) Saatavilla Internetissä: www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
- 32 Valmisteyhteenveto Praxbind® (on line) 2015. (Viitattu 15.4.2017) Saatavilla Internetissä: www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003986/WC500197462.pdf
- 33 Sintonen H, Pekurinen M: Terveystaloustiede. s. 10, 250–253, 263–272, 1.–2. painos WSOY Oppimateriaalit OY, 2006
- 34 Lääkkeiden hintalautakunta: Myyntiluvallisen lääkevalmisteen peruskorvattavuuden, erityiskorvattavuuden ja kohtuullisen tukkuhinnan hakeminen. Hakemusohje ML 31.1.2017 (viitattu 16.3.2017). Saatavissa Internetissä: www.hila.fi/c/document_library/get_file?folderId=792380&name=DLFE-9814.pdf
- 35 Sintonen H: Taloudellinen arviointi. Kirjassa: Menetelmien arviointiterveydenhuollossa, s. 90–115, 1. painos. Toim. Mäkelä M, Kaila M, Lampe K, Teikari M, Kustannus Oy Duodecim Hämeenlinna 2007
- 36 Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL: Methods for the economic evaluation of health care programmes. s. 8–42, 72–85, 103–196, 276–314, 3. painos. Oxford University Press, Oxford 2005
- 37 Lääkkeiden hintalautakunta: Terveystaloudellisen selvityksen laatiminen lääkevalmisteen korvattavuus- ja tukkuhintahakemukseen. Hakemusohje 31.1.2017 (viitattu 16.3.2017). Saatavissa Internetissä: www.hila.fi/c/document_library/get_file?folderId=1133981&name=DLFE-9842.pdf
- 38 Kapiainen s, Väisänen A, Haula T: Terveyden- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011 (vitattu 26.3.2017). Juvenes Print – Suomen Yliopistopaino Oy, Tampere, 2014. Saatavilla Internetissä: www.julkari.fi/handle/10024/114683
- 39 Blom M, Aaltonen K: Vaikuttavuustutkimus lääketaloustieteessä. Suomen lääkärilehti 19: 1423–1427, 2013
- 40 Saarni SI, Härkönen T, Sintonen H, Suvisaari J, Koskinen S, Aromaa A, Lönnqvist J: The impact of 29 chronic conditions on health-related quality of life: A general population survey in Finland using 15D and EQ-5D. Qal Life Res 15: 1403–1414, 2006
- 41 Sintonen H: Terveysteen liittyvän elämänlaadun mittaaminen. Suomen lääkäri 68: 1261–1267, 2013

- 42 Caro JJ, Nord E, Siebert U, McGuire A, McGregor M, Henry D, De Pouvourville G, Atella V, Kolominsky-Rabas P: The Efficiency frontier approach to economic evaluation of health-care interventions. *Health Econ* 19: 1117–1127, 2010
- 43 Shafrin J: The efficiency frontier in health economics. *Healthcare Economist* 9.6.2014 (viitattu 4.4.2017). Saatavilla Internetissä: <http://healthcare-economist.com/2014/06/09/the-efficiency-frontier-in-health-economics/>
- 44 Räsänen P, Sintonen H: Terveystalouden taloudellinen arviointi. *Suomen lääkäri* 68: 1255–1260, 2013
- 45 Beck JR, Pauker SG: The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making* 3: 419–458, 1983
- 46 Higgins JPT, Green S: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration, 2011. (Viitattu 30.3.2017). Saatavilla Internetissä: <http://handbook.cochrane.org/>
- 47 Autti-Rämö I, Grahn R: Kirjallisuushaku. Kirjassa: Menetelmien arviointiterveydenhuollossa, s. 46–61, 1. painos. Toim. Mäkelä M, Kaila M, Lampe K, Teikari M, Kustannus Oy Duodecim Hämeenlinna 2007
- 48 Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, Woolacott N and Glanville J: Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess* 8: 1–172, 2004
- 49 Euroopan keskuspankki: Statistical data warehouse, EBC / Eurosystem policy and exchange rates. 30.12.2016. (viitattu 9.4.2017) Saatavilla Internetissä: <http://sdw.ecb.europa.eu/browseSelection.do?df=true&ec=&dc=&oc=&pb=&rc=&DATASET=0&removeItem=&activeTab=&FREQ=A&CURRENCY=SGD&node=9691296&legendRef=reference&legendPub=published&legendNor=>
- 50 Suomen virallinen tilasto (SVT): Julkisten menojen hintaindeksi [verkkójulkaisu]. ISSN=1798-4505. Helsinki: 13.2.2017 Tilastokeskus (viitattu: 9.4.2017). Saatavilla internetissä: www.stat.fi/til/jmhi/jmhi_2010-06-23_uut_001.html
- 51 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D: The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Plos med* 6: e1000100, 2009
- 52 Kansal AR, Zheng Y, Pokora T, Sorensen SV. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Baillieres Best Pract Clin Haematol* 26: 225–237, 2013
- 53 Lee S, Anglade MW, Pham D, Pisacane R, Kluger J, Coleman CI. Cost-effectiveness of rivaroxaban compared to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 110: 845–851, 2012

- 54 Kleintjens J, Li X, Simoens S, Thijs V, Goethals M, Rietzschel ER, Asukai Y, Saka O, Evers T, Faes P, Vansielegheem S, De Ruyck M. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation in the Belgian healthcare setting. *Pharmacoeconom* 31: 909–918, 2013
- 55 Morais J, Aguiar C, McLeod E, Chatzitheofilou I, Fonseca Santos I, Pereira S. Cost-effectiveness of rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in the Portuguese setting. *Rev Port Cardiol* 33: 535–544, 2014
- 56 Wu B, Kun L, Liu X, He B. Cost-effectiveness of different strategies for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in a health resource-limited setting. *Cardiovasc Drugs Ther* 28: 87–98, 2014
- 57 Mensch A, Stock S, Stollenwerk B, Muller D. Cost effectiveness of rivaroxaban for stroke prevention in German patients with atrial fibrillation. *Pharmacoeconom* 33: 271–283, 2015
- 58 Wang Y, Xie F, Kong MC, Lee LH, Ng HJ, Ko Y. Cost-effectiveness of dabigatran and rivaroxaban compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther* 28: 575–585, 2014
- 59 Coyle D, Coyle K, Cameron C, Lee K, Kelly S, Steiner S, Wells GA. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Value in Health* 16: 498–506, 2013
- 60 Canestaro WJ, Patrick AR, Avorn J, Ito K, Matlin OS, Brennan TA, Shrank WH, Choudhry NK. Cost-effectiveness of oral anticoagulants for treatment of atrial fibrillation. *Circulation. Cardiovasc Qual Outcom* 6: 724–731, 2013
- 61 Harrington AR, Armstrong EP, Nolan PEJ, Malone DC. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke* 44: 1676–1681, 2013
- 62 Pink J, Pirmohamed M, Lane S, Hughes DA. Cost-effectiveness of pharmacogenetics-guided warfarin therapy vs. alternative anticoagulation in atrial fibrillation. *Clin Pharmacol Ther* 95: 199–207, 2014
- 63 Jarungsuccess S, Taerakun S. Cost-utility analysis of oral anticoagulants for Nonvalvular Atrial fibrillation patients at the police general hospital, Bangkok, Thailand. *Clin Ther* 36: 1389–1394.e4, 2014
- 64 Krejczy M, Harenberg J, Marx S, Obermann K, Frolich L, Wehling M. Comparison of cost-effectiveness of anticoagulation with dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with non-valvular atrial fibrillation across countries. *J Thromb Thrombolysis* 37: 507–523, 2014

- 65 Lanitis T, Cotte FE, Gaudin AF, Kachaner I, Kongnakorn T, Durand-Zaleski I. Stroke prevention in patients with atrial fibrillation in France: comparative cost-effectiveness of new oral anticoagulants (apixaban, dabigatran, and rivaroxaban), warfarin, and aspirin. *J Med Econ* 17: 587–598, 2014
- 66 Rognoni C, Marchetti M, Quaglini S, Liberato NL. Apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cost-effectiveness analysis. *Clin Drug Investig* 34: 9–17, 2014
- 67 Verhoef TI, Redekop WK, Hasrat F, de Boer A, Maitland-van der Zee AH. Cost effectiveness of new oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in two different European healthcare settings. *Am J Cardiovasc Drugs* 14: 451–462, 2014
- 68 Wisløff T, Hagen G, Klemp M. Economic evaluation of warfarin, dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Pharmacoeconom* 32: 601–612, 2014
- 69 Zheng Y, Sorensen SV, Gonschior A, Noack H, Heinrich-Nols J, Sunderland T, Kansal AR. Comparison of the cost-effectiveness of new oral anticoagulants for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in a UK setting. *Clin Ther* 36: 2015–2028.e2, 2014
- 70 Kongnakorn T, Lanitis T, Annemans L, Thijs V, Goethals M, Marbaix S, Wautrecht J. Stroke and systemic embolism prevention in patients with atrial fibrillation in Belgium: comparative cost effectiveness of new oral anticoagulants and warfarin. *Clinical Drug Investig* 35: 109–119, 2015
- 71 Costa J, Fiorentino F, Caldeira D, Ines M, Lopes Pereira C, Pinheiro L, Vaz-Carneiro A, Borges M, Gouveia M. Cost-effectiveness of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation in Portugal. *Rev Port Cardiol* 34: 723–737, 2015
- 72 Micieli A, Wijeyesundera HC, Qiu F, Atzema CL, Singh SM. A Decision Analysis of Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion Relative to Novel and Traditional Oral Anticoagulation for Stroke Prevention in Patients with New-Onset Atrial Fibrillation. *Med Decis Making* 36: 366–374, 2016
- 73 Janzic A, Kos M. Cost effectiveness of novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation depending on the quality of warfarin anticoagulation control. *Pharmacoeconom* 33: 395–408, 2015
- 74 Zhao YJ, Lin L, Zhou HJ, Tan KT, Chew AP, Foo CG, Oh CTD, Lim BP, Lim WS. Cost-effectiveness modelling of novel oral anticoagulants incorporating real-world elderly patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 220: 794–801, 2016
- 75 Hesselbjerg JL, Pedersen HS, Asmussen MB, Petersen KD: Is dabigatran considered a cost-effective alternative to warfarin treatment: a review of current

- economic evaluations worldwide. *J Med Econ* 16: 845–858, 2013
- 76 Pinyol C, Cepeda JM, Roldan I, Rodlan V, Jimenez S, Gonzalez P, Soto J: A systematic literature review on the cost-effectiveness of apixaban for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. *Cardiol Ther* 5: 171–186, 2016
- 77 Anderson R: Systematic reviews of economic evaluations: utility of futility? *Health Econ* 19: 350–364, 2010
- 78 Limone BL, Baker, WL, Kluger J, Coleman CI: Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: A systematic review of cost-effectiveness models. *PlosOne* 8: e62183, 2013
- 79 Hallinen T, Soini, E, Tuovinen M: Dabigatraanin kustannusvaikuttavuus eteisvärinäpotilaiden aivohalvausten ehkäisyssä. *Dosis* 28: 130–144, 2012
- 80 Hallinen T, Soini E, Linna M, Saarnai SI: Cost-effectiveness of apixaban and warfarin in the prevention of thromboembolic complications among atrial fibrillation patients. *SpringerPlus* 5: 1354, 2016
- 81 NICE: National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal 2013, 4.4.2013. 6.3 Decision-making. Viitattu 9.3.2017, Saatavissa internetissä: www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781
- 82 Suomen pankin valuuttalaskuri, 9.4.2017, (viitattu 10.4.2017). Saatavilla Internetissä: www.suomenpankki.fi/fi/Tilastot/valuuttakurssit/
- 83 WHO: Cost effectiveness and strategic planning (WHO-CHOICE), 2005 (viitattu 16.3.2017). Saatavissa Internetissä: www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/
- 84 Davidson T, Husberg M, Janzon M, Oldgren J, Levin L-Å: Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in Sweden. *Eur Heart J* 34: 177–183
- 85 O'Brien CI, Gage BF: Costs and effectiveness of Ximelagatran for stroke prophylaxis in chronic atrial fibrillation. *J Am Med Ass* 293: 699–706, 2005
- 86 Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O: Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *Britt Med J* 326: 1–10, 2003
- 87 Teikari M, Roine RP: Tiedon tulkinta ja raportointi. Kirjassa: Menetelmien arviointiterveydenhuollossa, s. 126–143, 1. painos. Toim. Mäkelä M, Kaila M, Lampe K, Teikari M, Kustannus Oy Duodecim Hämeenlinna 2007

LIITE 1

Tietokantahauissa käytetyt hakulausekkeet.

Käytetyt Ovid® Medline® tietokannat, hakulauseke ja hakustrategia

Ovid MEDLINE, 1946 to December Week 1 2016, Ovid MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, January 25, 2017, Ovid MEDLINE Epub Ahead of Print, January 25, 2017

((("atrial fibrillation".mp. or exp Atrial Fibrillation) OR ("atri* fibrillation".mp.) OR ("auricular fibrillation".mp. or exp Atrial Fibrillation) AND (limit 4 to yr="2008 -Current")) AND (("cost-effectiveness".mp. or exp Cost-Benefit Analysis) OR (exp Cost-Benefit Analysis/ or "cost-effect*".mp. or exp "Costs and Cost Analysis") OR (exp Cost-Benefit Analysis/ or "cost-utility".mp.) AND (limit 9 to yr="2008 -Current")) AND ((warfarin.mp. or exp Warfarin) OR (exp Warfarin/ or "vitamin K antagonist*".mp.) OR (exp Coumarins/ or Coumarin*.mp.) AND (limit 14 to yr="2008 -Current")) AND ((rivaroxaban.mp. or exp Rivaroxaban) OR (Xarelto.mp. or exp Rivaroxaban) AND (limit 18 to yr="2008 -Current")) AND (limit 20 to english language))

Search Strategy:

-
- 1 "atrial fibrillation".mp. or exp Atrial Fibrillation/ (68646)
 - 2 "atri* fibrillation".mp. (68659)
 - 3 "auricular fibrillation".mp. or exp Atrial Fibrillation/ (47956)
 - 4 1 or 2 or 3 (68805)
 - 5 limit 4 to yr="2008 -Current" (38573)
 - 6 "cost-effectiveness".mp. or exp Cost-Benefit Analysis/ (100585)
 - 7 exp Cost-Benefit Analysis/ or "cost-effect*".mp. or exp "Costs and Cost Analysis"/ (297561)
 - 8 exp Cost-Benefit Analysis/ or "cost-utility".mp. (77964)
 - 9 6 or 7 or 8 (298135)
 - 10 limit 9 to yr="2008 -Current" (126637)
 - 11 warfarin.mp. or exp Warfarin/ (28200)
 - 12 exp Warfarin/ or "vitamin K antagonist*".mp. (22215)
 - 13 exp Coumarins/ or Coumarin*.mp. (54594)
 - 14 11 or 12 or 13 (66538)
 - 15 limit 14 to yr="2008 -Current" (26545)
 - 16 rivaroxaban.mp. or exp Rivaroxaban/ (3482)
 - 17 Xarelto.mp. or exp Rivaroxaban/ (1866)
 - 18 16 or 17 (3486)
 - 19 limit 18 to yr="2008 -Current" (3445)
 - 20 5 and 10 and 15 and 19 (93)
 - 21 limit 20 to english language (87)

PubMed-tietokannan hakulauseke

("atrial fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "atrial fibrillation"[All Fields]) AND (("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]) OR (("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) AND utility[All Fields])) AND ("warfarin"[MeSH Terms] OR "warfarin"[All Fields]) AND (("apixaban"[Supplementary Concept] OR "apixaban"[All Fields]) OR ("edoxaban"[Supplementary Concept] OR "edoxaban"[All Fields]) OR ("dabigatran"[MeSH Terms] OR "dabigatran"[All Fields]) OR ("rivaroxaban"[MeSH Terms] OR "rivaroxaban"[All Fields]))

Scopus -tietokannan hakulauseke

(TITLE-ABS-KEY ("atrial fibrillation" OR "atri* fibrillation" OR "auricular fibrillation") AND TITLE-ABS-KEY ("cost-effectiveness" OR "cost-effect*" OR "cost-utility" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Costs and Cost Analysis") AND TITLE-ABS-KEY (warfarin OR "vitamin K antagonist*" OR coumarin*) AND TITLE-ABS-KEY (apixaban OR "Factor Xa Inhibitor*" OR eliquis OR dabigatran OR pradaxa OR edoxaban OR lixiana OR savaysa OR rivaroxaban OR xarelto)) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2013) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2012) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2011) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2010) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2009) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2008)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English")))

Cochrane Libraryyn hakulauseke

"atrial fibrillation" in Title, Abstract, Keywords and "cost benefit analysis" OR "cost-effectiveness" and "warfarin" and apixaban OR "Factor Xa Inhibitor" OR dabigatran OR edoxaban OR rivaroxaban OR "novel anticoagulants"

Prosperon hakulauseke

Prosperossa käytettiin hakutermiä 'atrial fibrillation'.

LIITE 2
PRISMA-tarkistuslista

Checklist of items to include when reporting a systematic review (with or without meta-analysis).

TITLE

Title

1 Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.

ABSTRACT

Structured summary

2 Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.

INTRODUCTION

Rationale

3 Describe the rationale for the review in the context of what is already known.

Objectives

4 Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).

METHODS

Protocol and registration

5 Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.

Eligibility criteria

6 Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.

Information sources

7 Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.

Search

8 Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.

Study selection

9 State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).

Data collection process

10 Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.

Data items

11 List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.

Risk of bias in individual studies

12 Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.

Summary measures

13 State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).

Synthesis of results

14 Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.

Risk of bias across studies

15 Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).

Additional analyses

16 Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.

RESULTS

Study selection

17 Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.

Study characteristics

18 For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.

Risk of bias within studies

19 Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).

Risk of bias within studies

20 For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.

Synthesis of results

21 Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.

Risk of bias across studies

22 Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).

Additional analysis

23 Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).

DISCUSSION

Summary of evidence

24 Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).

Limitations

25 Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).

Conclusions

26 Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.

FUNDING

Funding

Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review

Lähde

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D: The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Plos med 6: e1000100, 2009

LIITE 3

Philipsin tarkistuslista

Structure

S1 Statement of decision problem/objective

1. Is there a clear statement of the decision problem?
2. Is the objective of the evaluation and model specified and consistent with the stated decision problem?
3. Is the primary decision-maker specified?

S2 Statement of scope/perspective

4. Is the perspective of the model stated clearly?
5. Are the model inputs consistent with the stated perspective?
6. Has the scope of the model been stated and justified?
7. Are the outcomes of the model consistent with the perspective, scope and overall objective of the model?

S3 Rationale for structure

8. Is the structure of the model consistent with a coherent theory of the health condition under evaluation?
9. Are the sources of data used to develop the structure of the model specified?
10. Are the causal relationships described by the model structure justified appropriately?

S4 Structural assumptions

11. Are the structural assumptions transparent and justified?
12. Are the structural assumptions reasonable given the overall objective, perspective and scope of the model?

S5 Strategies/comparators

13. Is there a clear definition of the options under evaluation?
14. Have all feasible and practical options been evaluated?
15. Is there justification for the exclusion of feasible options?

S6 Model type

16. Is the chosen model type appropriate given the decision problem and specified causal relationships within the model?

S7 Time horizon

17. Is the time horizon of the model sufficient to reflect all important differences between options?
18. Are the time horizon of the model, the duration of treatment and the duration of treatment effect described and justified?

S8 Disease states/pathways

19. Do the disease states (state transition model) or the pathways (decision tree model) reflect the underlying biological process of the disease in question and the impact of interventions?

S9 Cycle length

20. Is the cycle length defined and justified in terms of the natural history of disease?

Data

D1 Data identification

21. Are the data identification methods transparent and appropriate given the objectives of the model?
22. Where choices have been made between data sources, are these justified appropriately?
23. Has particular attention been paid to identifying data for the important parameters in the model?
24. Has the quality of the data been assessed appropriately?
25. Where expert opinion has been used, are the methods described and justified?

D2 Data modelling

26. Is the data modelling methodology based on justifiable statistical and epidemiological techniques?

D2a Baseline data

27. Is the choice of baseline data described and justified?
28. Are transition probabilities calculated appropriately?
29. Has a half-cycle correction been applied to both cost and outcome?
30. If not, has this omission been justified?

D2b Treatment effects

31. If relative treatment effects have been derived from trial data, have they been synthesised using appropriate techniques?
32. Have the methods and assumptions used to extrapolate shortterm results to final outcomes been documented and justified?
33. Have alternative assumptions been explored through sensitivity analysis?
34. Have assumptions regarding the continuing effect of treatment once treatment is complete been documented and justified?
35. Have alternative assumptions been explored through sensitivity analysis?

D2c Costs

36. Are the costs incorporated into the model justified?
37. Has the source for all costs been described?
38. Have discount rates been described and justified given the target decision-maker?

D2d Quality of life weights (utilities)

39. Are the utilities incorporated into the model appropriate?

- 40. Is the source for the utility weights referenced?
- 41. Are the methods of derivation for the utility weights justified?

D3 Data incorporation

- 42. Have all data incorporated into the model been described and referenced in sufficient detail?
- 43. Has the use of mutually inconsistent data been justified (i.e. are assumptions and choices appropriate)?
- 44. Is the process of data incorporation transparent?
- 45. If data have been incorporated as distributions, has the choice of distribution for each parameter been described and justified?
- 46. If data have been incorporated as distributions, is it clear that second order uncertainty is reflected?

D4 Assessment of uncertainty

- 47. Have the four principal types of uncertainty been addressed?
- 48. If not, has the omission of particular forms of uncertainty been justified?

D4a Methodological

- 49. Have methodological uncertainties been addressed by running alternative versions of the model with different methodological assumptions?

D4b Structural

- 50. Is there evidence that structural uncertainties have been addressed via sensitivity analysis?

D4c Heterogeneity

- 51. Has heterogeneity been dealt with by running the model separately for different subgroups?

D4d Parameter

- 52. Are the methods of assessment of parameter uncertainty appropriate?
- 53. If data are incorporated as point estimates, are the ranges used for sensitivity analysis stated clearly and justified?

Consistency

C1 Internal consistency

- 54. Is there evidence that the mathematical logic of the model has been tested thoroughly before use?

C2 External consistency

- 55. Are any counterintuitive results from the model explained and justified?
- 56. If the model has been calibrated against independent data, have any differences been explained and justified?
- 57. Have the results of the model been compared with those of previous models and any differences in results explained?

LIITE 4

Prospero-rekisterin hakustrategia ja saadut viitteet (n = 76).
Haku tehtiin 4.1.2017, hakusanat 'atrial fibrillation'.

Artikkelit, joissa käsiteltiin antikoagulanttien taloudellista arviointia (n = 2)	analysis of randomized controlled trials (Published)
11/02/2016	24/06/2014
Systematic review of cost-effectiveness studies of rivaroxaban compared with warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation (Ongoing)	Catheter ablation for treatment of atrial fibrillation (Ongoing)
13/09/2016	30/08/2016
Systematic review of economic evaluation comparing the new oral anticoagulants and warfarin in atrial fibrillation patients (Ongoing)	Colchicine prophylactic treatment for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis (Ongoing)
Muut saadut viitteet (n = 74)	09/07/2016
24/02/2014	Comparative efficacy and safety of novel oral anticoagulants (apixaban, rivaroxaban, dabigatran, edoxaban) and warfarin among atrial fibrillation diagnosed patients: a network meta-analysis (Ongoing)
A systematic review and meta-analysis of the novel oral anticoagulants (NOACs) versus warfarin for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation at an increased risk of stroke (Ongoing)	20/09/2016
31/05/2016	Comparative safety and efficacy of different pharmaceutical strategies to prevent postoperative atrial fibrillation after heart surgery: Bayesian framework network meta-analysis (Ongoing)
A systematic review of interventions to increase the prescription of oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation (Ongoing)	04/05/2016
27/07/2012	Comparing efficacy and safety of pulmonary vein isolation using cryoballoon versus radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis (Ongoing)
Antithrombotic agents for the prevention of stroke and other thrombotic events in patients with atrial fibrillation (Ongoing)	19/10/2015
11/06/2015	Comparing the efficacy and safety outcome of minimally invasive surgical ablation, catheter ablation and anti-arrhythmic drug treatment in patients with persistent atrial fibrillation (Ongoing)
Association between postoperative atrial fibrillation and the levels of hemoglobin or hematocrit (Ongoing)	30/11/2016
18/01/2016	Comparison of novel oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: a systematic review and meta-analysis (Ongoing)
Atrial fibrillation and coronary heart disease - a fatal combination: why, and which one begets the other? A systematic review of studies published between 2006 and 2015 (Ongoing)	04/09/2015
23/01/2014	Comparison of treatment effect estimates of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation between observational studies using propensity score methods and randomized controlled trials: a systematic review (Ongoing)
Atrial fibrillation and heart failure: a systematic review and meta-analysis of clinical outcomes in reduced versus preserved ejection fraction (Published)	23/11/2015
17/06/2016	Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery [Cochrane Protocol] (Ongoing)
Barriers to anticoagulant prescribing in atrial fibrillation (Ongoing)	05/12/2014
09/03/2011	Describing the cognitive effects of interventions
Blockade of the renin angio-tensin system for primary prevention of non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta	

- for prevention of cardioembolic events in atrial fibrillation (Ongoing)
05/02/2016
- Detection of atrial fibrillation among patients with stroke due to large or small vessel disease: a meta-analysis (Completed)
10/02/2015
- Digoxin and cardiovascular mortality in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis (Ongoing)
14/12/2016
- Digoxin versus placebo, no intervention, or other medical interventions for atrial fibrillation and atrial flutter: a protocol for a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis (Ongoing)
10/06/2011
- Echocardiography in newly diagnosed atrial fibrillation patients (Ongoing)
08/08/2013
- Effect of patient decision aids on treatment-related decisional quality among adults with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis (Ongoing)
07/10/2015
- Effectiveness and safety of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation, deep vein thrombosis, or pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis (Ongoing)
09/08/2016
- Efficacy and safety of ablation for patients with non-paroxysmal atrial fibrillation [Cochrane Protocol] (Ongoing)
25/10/2013
- Efficacy and safety of cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a meta-analysis of clinical trials (Ongoing)
04/07/2016
- Efficacy and safety of cryoballoon versus radiofrequency ablation for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized clinical trials (Ongoing)
13/09/2013
- Efficacy and safety of periprocedural dabigatran in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation: evidence from a meta-analysis (Ongoing)
25/02/2015
- Efficacy and safety of rivaroxaban compared with vitamin K antagonists for peri-procedural anticoagulation in catheter ablation of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis (Published)
19/08/2016
- Efficacy of direct factor Xa inhibitors compared to warfarin in preventing stroke in adults with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review protocol (Ongoing)
09/11/2015
- Efficacy of N-acetylcystein in prevention of postoperative atrial fibrillation occurrence: a systematic review and meta-analysis (Ongoing)
02/04/2015
- Evaluation of the prognostic value of left atrial spontaneous echo contrast (LA SEC) on transesophageal echocardiography (TEE) in patients in non-valvular atrial fibrillation (NVAf) following cardiac event (Ongoing)
15/04/2015
- Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with atrial fibrillation [Cochrane Protocol] (Ongoing)
13/12/2016
- Head-to-head comparisons between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation: evidence from observational studies (Ongoing)
31/05/2016
- Health Professionals' views and experiences of prescribing oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation (Ongoing)
23/02/2016
- Healthcare professional and patient views, behaviours and experiences surrounding novel oral anticoagulants (NOACs) for the management of non-valvular atrial fibrillation (AF): a systematic review protocol (Ongoing)
21/09/2016
- High dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants is more effective than warfarin in elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized trials (Ongoing)
21/07/2016
- Incidence and recurrence of Atrial Fibrillation That Occurs Transiently with Stress (AFOTS) from an acute medical condition: a protocol for a systematic review (Ongoing)
23/06/2016
- Incidence of post-operative atrial fibrillation in abdominal surgery: a protocol for a systematic review and meta-analysis (Ongoing)
14/11/2016
- Interventions aiming at rate control versus rhythm control for atrial fibrillation and atrial flutter. A protocol for a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis (Ongoing)
14/10/2015
- Mineralocorticoid receptor antagonists in atrial fibrillation: a systematic review (Ongoing)
04/09/2015
- Monitoring for atrial fibrillation in discharged stroke and transient ischemic attack patients: a

- clinical and cost-effectiveness analysis and review of patient preferences (Published)
07/07/2014
- Monophasic and biphasic shock for transthoracic conversion of atrial fibrillation: systematic review and network meta-analysis (Completed)
27/03/2012
- N-3 polyunsaturated fatty acids to prevent atrial fibrillation: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (Published)
28/01/2015
- New oral anticoagulants for atrial fibrillation in older adults (Ongoing)
29/05/2015
- New oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease [Cochrane Protocol] (Ongoing)
07/12/2016
- New-onset atrial fibrillation in adult critically ill patients: protocol for a topical systematic review (Ongoing)
04/09/2014
- Non-vitamin K oral anticoagulants in the cardioversion of patients with atrial fibrillation: systematic review (Published)
09/08/2013
- Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation (Completed)
15/06/2011
- Parenteral anticoagulants for the treatment of atrial fibrillation: a systematic review (Ongoing)
20/11/2015
- Patient preferences and values for antithrombotic therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review (Ongoing)
20/07/2016
- Prediction models for postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting: a systematic review (Ongoing)
10/05/2016
- Preoperative hypertension in relation to postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis (Ongoing)
11/05/2016
- Ranolazine as an option for rhythm control strategy in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis (Ongoing)
20/10/2016
- Rate control versus rhythm control in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis (Ongoing)
11/02/2014
- Safety and efficacy of novel oral anticoagulants (NOACs) in the prevention of stroke in atrial fibrillation and the treatment of venous thromboembolism in the elderly (Ongoing)
16/09/2014
- Screening strategies for atrial fibrillation: a systematic review and cost-effectiveness analysis (Ongoing)
29/06/2015
- Shensongyangxin capsules (a traditional Chinese patent medicine) for paroxysmal atrial fibrillation (Ongoing)
01/09/2016
- Surgical ablation for atrial fibrillation: a comparison of hybrid ablation vs. epicardial ablation alone (Ongoing)
13/09/2013
- Surgical ablation versus catheter ablation for atrial fibrillation (Ongoing)
21/09/2015
- Surgical atrial fibrillation ablation: a systematic review of randomized trials (Ongoing)
21/03/2016
- Systematic review and meta-analysis of ablation strategy heterogeneity in atrial fibrillation (Ongoing)
09/02/2015
- Systematic review of quality indicators for patient-reported outcomes in atrial fibrillation (Completed)
20/07/2015
- The association between socioeconomic status, atrial fibrillation its treatment and clinical outcome: a systematic review (Ongoing)
25/11/2016
- The effect of prophylactic use of amiodarone on the incidence of atrial fibrillation in post-op CABG patients (Ongoing)
20/09/2016
- The efficacy and safety of hybrid (urgery for atrial fibrillation: a meta-analysis (Ongoing)
27/03/2013
- The efficacy of pad placement for electrical cardioversion of atrial fibrillation/flutter: a systematic review (Ongoing)
11/08/2015
- The frequency of stroke risk assessment tools used to assess patients presenting to the emergency department with atrial fibrillation and flutter (Ongoing)
18/03/2015
- The impact of atrial fibrillation pattern the risk of thromboembolism, mortality and bleeding: a systematic review and meta-analysis (Ongoing)
28/07/2014
- The preventive effect of atorvastatin on atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials (Ongoing)
08/12/2016
- The prognostic accuracy of stroke risk

prediction scores for patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis (Ongoing)

05/08/2016

Thyroid function within normal range and risk of atrial fibrillation: a systematic review and individual participant data analysis (Ongoing)

09/09/2015

Validity and reproducibility of

echocardiographic measures of systolic and diastolic left-ventricular function in patients with atrial fibrillation: a systematic review (Completed)

08/06/2015

Vitamin C for treating atrial fibrillation [Cochrane Protocol] (Ongoing)

LIITE 5.

Ovid Medline, Scopus- ja PubMed-tietokannoista ja Cochrane-kirjastosta saadut viitteet. Kaksoiskappaleet ja järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen mukaanottokriteerit täyttäneet artikkelit on poistettu (n = 197).

Kokotekstin perusteella poistetut viitteet ja syy

Mukaanottokriteerit eivät täyty (n = 15)

Amin A, Deitelzweig S, Jing Y, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Lin J, Graham J. Estimation of the impact of warfarin's time-in-therapeutic range on stroke and major bleeding rates and its influence on the medical cost avoidance associated with novel oral anticoagulant use-learnings from ARISTOTLE, ROCKET-AF, and RE-LY trials. *Journal of Thrombosis & Thrombolysis* 2014, 38: 150-159.

Anonymous: New Oral Anticoagulants for the Prevention of Thromboembolic Events in Patients with Atrial Fibrillation: Recommendations. *CADTH Ther Rev* 2012

Anonymous: Recommendations for Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke and Systemic Embolism in Patients With Atrial Fibrillation. *CADTH Ther Rev* 2013

Bentz BA. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulants in everyday practice: Stroke prevention in atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners* 2015, 27: 721-731.

Bista D, Chalmers L, Bereznicki L, Peterson G. Potential use of NOACs in developing countries: pros and cons. *Eur J Clin Pharmacol* 2014, 70: 817-828.

Hernandez I, Smith KJ, Zhang Y. Cost-effectiveness of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation at high risk of bleeding and normal kidney function. *Thromb Res* 2016, painossa

Kasmeridis C, Apostolakis S, Ehlers L, Rasmussen LH, Boriani G, Lip GYH. Cost effectiveness of treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: Focus on the novel oral anticoagulants. *Pharmacoeconomics* 2013, 31:

971-980

Kourlaba G, Maniadakis N, Andrikopoulos G, Vardas P. Economic evaluation of rivaroxaban in stroke prevention for patients with atrial fibrillation in Greece. *Cost Effectiveness & Resource Allocation* 2014, 12: 5

Limone BL, Baker WL, Kluger J, Coleman CI. Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review of cost-effectiveness models. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2013, 8: e62183

Mani H, Lindhoff-Last E. New oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness. *Drug design, development & therapy* 2014, 8: 789-798.

Reddy VY, Akehurst RL, Armstrong SO, Amorosi SL, Beard SM, Holmes DRJ. Time to Cost-Effectiveness Following Stroke Reduction Strategies in AF: Warfarin Versus NOACs Versus LAA Closure. *J Am Coll Cardiol* 2015, 66: 2728-2739.

Singh SM, Wijesundera HC. Cost-Effectiveness of Novel Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Curr Cardiol Rep* 2015, 17: 61.

Solomon MD, Ullal AJ, Hoang DD, Freeman JV, Heidenreich P, Turakhia MP. Cost-effectiveness of pharmacologic and invasive therapies for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Med* 2012, 13: 86-96

von Schéele B, Fernandez M, Hogue SL, Kwong WJ. Review of economics and cost-effectiveness analyses of anticoagulant therapy for stroke prevention in atrial fibrillation in the US. *Ann Pharmacother* 2013, 47: 671-685.

You JHS. Novel oral anticoagulants versus warfarin therapy at various levels of anticoagulation control in atrial fibrillation - A cost-effectiveness analysis. *Journal of General Internal Medicine* 2014, 29: 438-446

Kokotekstiä ei saatavilla (n = 8)

Amin A, Bruno A, Trocio J, Lin J, Lingohr-Smith M. Comparison of differences in medical costs when new oral anticoagulants are used for the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation and venous thromboembolism vs warfarin or placebo in the US. *Journal of Medical Economics* 2015, 18: 399-409.

Amin A, Stokes M, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Wu N, Lawrence JH. Estimated medical cost reductions associated with use of novel oral anticoagulants vs warfarin in a real-world non-valvular atrial fibrillation patient population. *Journal of Medical Economics* 2014, 17: 771-781.

Ansari JG, Garcha GS, Lakkis N. Oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Cardiovascular and Hematological Agents in Medicinal Chemistry* 2014, 12: 34-41.

Baron-Esquivias G, Fernandez-Aviles F, Atienza F, Pastor Pueyo P, Toro R, Sanmartin Fernandez M. Efficacy and safety of rivaroxaban in real-life patients with atrial fibrillation. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2015, 13: 341-353.

Liberato NL, Marchetti M. Cost-effectiveness of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a systematic and qualitative review. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 2016, 16: 221-235.

Liu C, Chen H. Cost-Effectiveness Analysis of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in Taiwan. *Clinical Drug Investigation* 2016,

Metzger A, Nagaraj T. New Oral Anticoagulants: Clinical Parameters and Uses in Practice. *Consultant Pharmacist* 2015, 30: 329-345.

Silingardi M. New anticoagulant drugs versus warfarin in atrial fibrillation: Economic evaluation and cost-effectiveness analysis. *Ital J Med* 2013, 7: 65-70.

Kaksoiskappale (n = 1)

Krejczyk M, Harenberg J, Wehling M, Obermann K, Lip GYH. Cost-effectiveness of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation with edoxaban compared to

warfarin in Germany. *BioMed Research International* 2015, 2015: 876923.

Ei englanninkielinen (n = 1)

Rudakova AV, Tatarskii BA. Cost-effectiveness of apixaban compared to other new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Kardiologia* 2014, 54: 43-52.

Otsikon ja abstraktin perusteella poistetut Ovid Medline- Scopus, PubMed- viitetietokannoista saadut artikkelit (n = 166)

Ahmad Y, Lip GYH. Warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Time to switch? *Int J Clin Pract* 2013, 67: 603-605.

Alli O, Holmes D, Jr. Evaluation of the WATCHMAN left atrial appendage closure device. *Expert Review of Medical Devices* 2014, 11: 541-551.

Altman R, Vidal HO. Battle of oral anticoagulants in the field of atrial fibrillation scrutinized from a clinical practice (the real world) perspective. *Thromb J* 2011, 9: 12-9560-9-12.

Amin A. New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: An update for managed care and hospital decision-makers. *Formulary* 2012, 47: 299-305.

Anderson E, Johnke K, Leedahl D, Glogoza M, Newman R, Dyke C. Novel oral anticoagulants vs warfarin for the management of postoperative atrial fibrillation: clinical outcomes and cost analysis. *Am J Surg* 2015, 210: 1095-1102.

Andrew NE, Hankey GJ, Cadilhac DA. Evidence-to-practice gaps in post-stroke management: A focus on care in a stroke unit and anticoagulation to prevent death, disability and recurrent stroke. *Future Neurology* 2014, 9: 449-459

Aranda JM. Anticoagulation in atrial fibrillation: new therapeutic alternatives. *Bol Asoc Med P R* 2012, 104: 64-65.

Athanasakis K, Karampli E, Tsounis D, Bilitou A, Kyriopoulos J. Cost-effectiveness of apixaban vs. other new oral anticoagulants for the prevention of stroke: an analysis on patients with non-valvular atrial fibrillation in the Greek

- healthcare setting. *Clinical Drug Investigation* 2015, 35: 693-705.
- Baber U, Mastoris I, Mehran R. Balancing ischaemia and bleeding risks with novel oral anticoagulants. *Nature Reviews Cardiology* 2014, 11: 693-703.
- Baik SH, Hernandez I, Zhang Y. Evaluating the Initiation of Novel Oral Anticoagulants in Medicare Beneficiaries. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* 2016, 22: 281-292.
- Baker WL, Chamberlin KW. New oral anticoagulants vs. Warfarin treatment: No need for pharmacogenomics? *Clin Pharmacol Ther* 2014, 96: 17-19
- Barrios V, Escobar C. Rivaroxaban: A once-daily anticoagulant for the prevention of thromboembolic complications. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2013, 11: 129-141.
- Bauer KA. Recent progress in anticoagulant therapy: Oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2011, 9: 12-19.
- Beer JH. Vitamin K antagonists are hard to beat by the price - Are they? Some answers, new questions and the GPs' dilemma. *Swiss Medical Weekly* 2013, 143:
- Berger PB. Assessment of Advantages and Disadvantages of Agents Used For Therapeutic Anticoagulation. *Disease-a-Month* 2012, 58: 462-468.
- Bernacki GM, Becker RC. Oral anticoagulants in older adults with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis* 2013, 36: 403-415.
- Biskupiak J, Ghate SR, Jiao T, Brixner D. Cost implications of formulary decisions on oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2013, 19: 789-798.
- Brooks RC, Hasley PB, Jasti H, Macpherson D. Update in general internal medicine: Evidence published in 2011. *Ann Intern Med* 2012, 156: 649-654.
- Bryer A. New antithrombotic drugs: A revolution in stroke management. *Cardiovascular Journal of Africa* 2012, 23: 61-62.
- Burnett A, Tiongson J, Downey R, Mahan CE. The hidden costs of anticoagulation in hospitalized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Expert Opin Pharmacother* 2013, 14: 1119-1133.
- Cairns JA. Which oral anticoagulant for which atrial fibrillation patient: recent clinical trials and evidence-based choices. *Can J Cardiol* 2013, 29: 1165-1172.
- Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen S-, Crijns HJG, Damiano Jr. RJ, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim Y-, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao H-, Wilber D, Ad N, Cummings J, Gillinov AM, Heidbuchel H, January C, Lip G, Markowitz S, Nair M, Ovsyshcher IE, Pak H-, Tsuchiya T, Shah D, Siong TW, Vardas PE. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012, 14: 528-606.
- Carag MR, Arora RR. The efficacy of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. *Am J Ther* 2014, 21: 412-418.
- Carter NJ, Plosker GL. Rivaroxaban: a review of its use in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Drugs* 2013, 73: 715-739.
- Chakrabarti AK, Patel SJ, Kohli P, Udell JA, Singh P, Gopalakrishnan L, Kumar V, Gibson CM. Cost-effective medicines for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation. *Journal of Atrial Fibrillation* 2012, 2:
- Collins DR, Coughlan T. Atrial fibrillation - not so NICE in Ireland! *Ir Med J* 2012, 105:
- Cope S, Clemens A, Hammes F, Noack H, Jansen JP. Critical appraisal of network meta-analyses evaluating the efficacy and safety of new oral anticoagulants in atrial fibrillation stroke prevention trials. *Value in Health* 2015, 18: 234-249.
- Cucchiara BL, Kasner SE. Apixaban in atrial fibrillation: From bleeding cows to 21st century medicinal chemistry. *Stroke* 2011, 42: 2376-2378.
- da Silva RMFL. Novel oral anticoagulants in Non-Valvular atrial fibrillation. *Cardiovascular*

- and Hematological Agents in Medicinal Chemistry 2014, 12: 3-8.
- Damani RH, Suarez JI. Secondary Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *South Med J* 2016, 109: 721-729.
- Deedwania PC. New oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. *Am J Med* 2013, 126: 289-296.
- Deedwania P, Huang GW. An update on antithrombotic therapy in atrial fibrillation: The role of newer and emergent drugs. *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2012, 13: e89-e104.
- Deedwania PC, Huang GW. Role of emerging antithrombotic therapy in the prevention of cardioembolic complications in patients with atrial fibrillation. *American Journal of Cardiovascular Drugs* 2011, 11: 265-275.
- Deftereos S, Hatzis G, Kossyvakis C, Bouras G, Panagopoulou V, Kaoukis A, Tousoulis D, Stefanadis C. Prevention and treatment of venous thromboembolism and pulmonary embolism: The role of novel oral anticoagulants. *Current Clinical Pharmacology* 2012, 7: 175-194.
- Deitelzweig S, Amin A, Jing Y, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Lin J, Graham J. Medical cost reductions associated with the usage of novel oral anticoagulants vs warfarin among atrial fibrillation patients, based on the RE-LY, ROCKET-AF, and ARISTOTLE trials. *Journal of Medical Economics* 2012, 15: 776-785.
- Deitelzweig S, Amin A, Jing Y, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Lin J, Graham J. Medical costs in the US of clinical events associated with oral anticoagulant (OAC) use compared to warfarin among non-valvular atrial fibrillation patients >75 and <75 years of age, based on the ARISTOTLE, RE-LY, and ROCKET-AF trials. *Journal of Medical Economics* 2013, 16: 1163-1168.
- Desai NR, Krumme AA, Schneeweiss S, Shrank WH, Brill G, Pezalla EJ, Spettell CM, Brennan TA, Matlin OS, Avorn J, Choudhry NK. Patterns of initiation of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation- quality and cost implications. *Am J Med* 2014, 127: 1075-82.e1.
- Di Minno G, Russolillo A, Ventre I, Di Minno A, Prisco D. New oral anticoagulants: recommendations, precautions and perspectives for use. *G Ital Cardiol (Rome)* 2012, 13: 28S-37S.
- Di Minno G, Russolillo A, Gambacorta C, Di Minno A, Prisco D. Improving the use of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur J Intern Med* 2013, 24: 288-294.
- Dowling T, Patel A, Oakley K, Sheppard M. Assessing the impact of a targeted pharmacist-led anticoagulant review clinic. *Clinical Pharmacist* 2016, 8:
- Dreyer R, Murugiah K, Nuti SV, Dharmarajan K, Chen SI, Chen R, Wayda B, Ranasinghe I. Most important outcomes research papers on stroke and transient ischemic attack. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2014, 7: 191-204.
- Dunning J, Nagendran M, Alfieri OR, Elia S, Kappetein AP, Lockowandt U, Sarris GE, Kolh PH. Guideline for the surgical treatment of atrial fibrillation. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2013, 44: 777-791.
- Dzeshka MS, Lip GYH. Edoxaban for reducing the risk of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Expert Opin Pharmacother* 2015, 16: 2661-2678.
- Eckman MH. Decision-making about the use of non-vitamin K oral anticoagulant therapies for patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis* 2016, 41: 234-240.
- Elmariah S, Fifer MA. Medical, surgical and interventional management of hypertrophic cardiomyopathy with obstruction. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 2012, 14: 665-678.
- Faltas B, Kouides PA. Update on perioperative bridging in patients on chronic oral anticoagulation. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2009, 7: 1533-1539.
- Fanikos J. Atrial fibrillation and anticoagulation management: a wake-up call to practitioners, patients, and policymakers. *Journal of Medical Economics* 2013, 16: 1190-1192.
- Fisher M. MRI screening for chronic anticoagulation in atrial fibrillation. *Frontiers in Neurology* 2013, 4 OCT:
- Foley J, Lip GYH. Do the current atrial fibrillation guidelines for stroke prevention need to be changed with the availability of new data on the new oral anticoagulants? *Int J Clin Pract* 2012, 66: 422-424.
- Frontera JA, Lewin III JJ, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, del Zoppo GJ, Kumar MA, Peerschke EIB, Stiefel MF,

- Teitelbaum JS, Wartenberg KE, Zerfoss CL. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocritical Care* 2016, 24: 6-46.
- Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, Khatri P, Neyens R, Turakhia MP, Turan TN, Wood KA. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: A science advisory for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association - The American academy of neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2012, 43: 3442-3453.
- Gafoor S, Sievert H, Matic P. Close the appendage, open the future. *Heart* 2015, 101: 828-829.
- Gallego P, Roldan V, Lip GYH. Conventional and new oral anticoagulants in the treatment of chest disease and its complications. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 2013, 188: 413-421.
- Gallego P, Roldán V, Lip GYH. Novel oral anticoagulants in cardiovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014, 19: 34-44.
- Ghijben P, Lancsar E, Zavarsek S. Preferences for oral anticoagulants in atrial fibrillation: a best-best discrete choice experiment. *Pharmacoeconomics* 2014, 32: 1115-1127.
- Giannopoulos G, Deftereos S. The new kids on the block: Oral direct IIa and Xa inhibitors enter the proscenium of anticoagulation treatment. *Current Clinical Pharmacology* 2012, 7: 147-148.
- Gibson CM. Long-term anticoagulation in cardiovascular indications. *Eur J Haematol* 2010, 85: 20-28.
- Goh O, Lai G, Tu TM, Lee KE. The quest to prevent stroke in atrial fibrillation: Fighting the fluttering heart in Singapore. *Neurology* 2014, 82: 2034-2036.
- Goudevenos J, Pipilis A, Vardas P. Novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: Will the benefit outweigh the cost? *Hellenic Journal of Cardiology* 2012, 53: 137-141.
- Granger CB, Armaganijan LV. Newer Oral Anticoagulants Should Be Used as First-Line Agents to Prevent Thromboembolism in Patients with Atrial Fibrillation and Risk Factors for Stroke or Thromboembolism. *Circulation* 2012, 125: 159-164.
- Gutierrez C, Blanchard DG. Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation. *Am Fam Physician* 2016, 94: 442-452.
- Haft JI. Stroke prevention in atrial fibrillation: Impact of novel oral anticoagulants. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2013, 19: 241-248.
- Hallinen T, Soini EJ, Asseburg C, Kuosmanen P, Laakkonen A. Warfarin treatment among Finnish patients with atrial fibrillation: Retrospective registry study based on primary healthcare data. *BMJ Open* 2014, 4:
- Hankey GJ. Replacing aspirin and warfarin for secondary stroke prevention: Is it worth the costs? *Curr Opin Neurol* 2010, 23: 65-72.
- Hankey GJ, Eikelboom JW. Novel oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Curr Atheroscler Rep* 2013, 15: 344.
- Harder S, Graff J. Novel oral anticoagulants: Clinical pharmacology, indications and practical considerations. *Eur J Clin Pharmacol* 2013, 69: 1617-1633.
- Harenberg J, Marx S, Krejczyk M, Wehling M. New anticoagulants - promising and failed developments. *Br J Pharmacol* 2012, 165: 363-372.
- Harenberg J, Wehling M. Future of Anticoagulant Therapy. *Cardiovascular Therapeutics* 2011, 29: 291-300.
- Harris K, Mant J. Potential impact of new oral anticoagulants on the management of atrial fibrillation-related stroke in primary care. *Int J Clin Pract* 2013, 67: 647-655
- Hohnloser SH, Cappato R, Ezekowitz MD, Evers T, Sahin K, Kirchhof P, Meng IL, van Eickels M, Camm AJ, X-VerT Steering Committee and Investigators. Patient-reported treatment satisfaction and budget impact with rivaroxaban vs. standard therapy in elective cardioversion of atrial fibrillation: a post hoc analysis of the X-VerT trial. *Europace* 2016, 18: 184-190.
- Hollands JM, Gowan M, Riney JN, Deal EN, Kates AM. Role of new drugs for management of atrial fibrillation. *Ann Pharmacother* 2012, 46: 1656-1670.
- Hylek EM, Ko D, Cove CL. Gaps in translation from trials to practice: Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) for stroke

- prevention in atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2014, 111: 783-788.
- Hyman D, Morales-Vidal S, Schneck MJ. Antithrombotic therapy for stroke prevention in patients with heart failure. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 2012, 14: 215-226.
- Iyer V, Singh HS, Reiffel JA. Dabigatran: Comparison to warfarin, pathway to approval, and practical guidelines for use. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2012, 17: 237-247.
- Jennings I, Kitchen D, Keeling D, Fitzmaurice D, Heneghan C, on behalf of the BCSH Committee. Patient self-testing and self-management of oral anticoagulation with vitamin K antagonists: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014, 167: 600-607.
- Johnson SG. Improving cost-effectiveness of and outcomes from drug therapy in patients with atrial fibrillation in managed care: Role of the pharmacist. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2009, 15: S19-S25.
- Jones C, Pollit V, Fitzmaurice D, Cowan C. The management of atrial fibrillation: Summary of updated NICE guidance. *BMJ (Online)* 2014, 348:
- Kalabalik J, Rattinger GB, Sullivan J, Slugocki M, Carbone A, Rivkin A. Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Special Patient Populations with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Review of the Literature and Application to Clinical Practice. *Drugs* 2015, 75: 979-998.
- Kansal AR, Sharma M, Bradley-Kennedy C, Clemens A, Monz BU, Peng S, Roskell N, Sorensen SV. Dabigatran versus rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in Canada. Comparative efficacy and cost-effectiveness. *Thrombosis & Haemostasis* 2012, 108: 672-682.
- Kaur A, Lee K. Challenges associated with widespread use of newer oral anticoagulants in the United States. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2014, 20: 104-105.
- Keating GM. Apixaban: A review of its use for reducing the risk of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Drugs* 2013, 73: 825-843.
- Kepez A, Erdogan O. Anticoagulation for non-valvular atrial fibrillation: New anticoagulant agents. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2013, 13: 379-384.
- Kerbel R, Feinbloom D. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clinical Practice* 2012, 9: 629-637.
- Kessler R. Commentary. *Ann Intern Med* 2012, 157: JC3-12.
- Khaykin Y, Shamiss Y. Cost of atrial fibrillation: Invasive vs non-invasive management in 2012. *Current Cardiology Reviews* 2012, 8: 368-373.
- Khemasuwan D, Suramaethakul N. Novel oral anticoagulation in management of venous thromboembolism, atrial fibrillation, and acute coronary syndrome. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2012, 18: 476-486.
- Killer M, Trinkka E, Kraus J, Broussalis E. Discovery, development and effectiveness of coagulation-inhibiting drugs for stroke therapy. *Expert Opinion on Drug Discovery* 2011, 6: 353-369.
- Kirby M. Promoting research that optimises primary care management of CVD. *Primary Care Cardiovascular Journal* 2009, 2: 157-158.
- Knapp E, Watson K. Medication management of atrial fibrillation emerging therapies for rhythm control and stroke prevention. *P and T* 2011, 36: 518-531.
- Kosar L, Jin M, Kamrul R, Schuster B. Oral anticoagulation in atrial fibrillation: Balancing the risk of stroke with the risk of bleed. *Canadian Family Physician* 2012, 58: 850-858.
- Laliberte F, Cloutier M, Crivera C, Nelson WW, Olson WH, Schein J, Vanderpoel J, Germain G, Lefebvre P. Effect of rivaroxaban versus warfarin on health care costs among nonvalvular atrial fibrillation patients: observations from rivaroxaban users and matched warfarin users. *Adv Ther* 2015, 32: 216-227.
- Laliberte F, Pilon D, Raut MK, Nelson WW, Olson WH, Germain G, Schein JR, Lefebvre P. Is rivaroxaban associated with lower inpatient costs compared to warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation?. *Current Medical Research & Opinion* 2014, 30: 1521-1528
- Lee VW, Tsai RB, Chow IH, Yan BP, Kaya MG, Park J, Lam Y. Cost-effectiveness analysis of left atrial appendage occlusion compared with pharmacological strategies for stroke prevention in atrial fibrillation. *BMC Cardiovascular*

Disorders 2016, 16: 167.

Levy JH, Key NS, Azran MS. Novel oral anticoagulants : Implications in the perioperative setting. *Anesthesiology* 2010, 113: 726-745.

Limone BL, Baker WL, Mearns ES, White CM, Kluger J, Coleman CI. Common flaws exist in published cost-effectiveness models of pharmacologic stroke prevention in atrial fibrillation. *J Clin Epidemiol* 2014, 67: 1093-1102.

Lip GYH, Wang K-, Chiang C-. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) for stroke prevention in Asian patients with atrial fibrillation: Time for a reappraisal. *Int J Cardiol* 2015, 180: 246-254.

Lord J, Willis S, Eatock J, Tappenden P, Trapero-Bertran M, Miners A, Crossan C, Westby M, Anagnostou A, Taylor S, Mavranezouli I, Wonderling D, Alderson P, Ruiz F. Economic modelling of diagnostic and treatment pathways in National Institute for Health and Care Excellence clinical guidelines: The Modelling Algorithm Pathways in Guidelines (MAPGuide) project. *Health Technol Assess* 2013, 17: 1-150.

Maan A, Heist EK, Ruskin JN, Mansour M. Practical issues in the management of novel oral anticoagulants-cardioversion and ablation. *Journal of Thoracic Disease* 2015, 7: 115-131.

Mannucci PM, Nobili A, Garattini S. New drugs for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Eur J Intern Med* 2012, 23: 1-5.

Manolis AJ, Poulimenos LE. Prevention of stroke by antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Journal of Atrial Fibrillation* 2013, 5: 84-92.

Marcelo C. It is time to replace dicumarinics. *Revista Argentina de Cardiologia* 2012, 80: 381-383.

Marcolino MS, Polanczyk CA, Bovendorp ACC, Marques NS, da Silva LA, Turquia CPB, Ribeiro AL. Economic evaluation of the new oral anticoagulants for the prevention of thromboembolic events: A cost-minimization analysis. *Sao Paulo Medical Journal* 2016, 134: 322-329.

Masbah N, Macleod M. The cost savings of newer oral anticoagulants in atrial fibrillation-related stroke prevention. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016,

Masuda Y, Matsuno K, Shimizu C. Companion Diagnostics for Thrombotic Disease. *Rinsho Byori* 2015, 63: 1316-1322.

McCullagh L, Tilson L, Walsh C, Barry M. The authors reply. *Pharmacoeconomics* 2010, 28: 784-785.

Mega JL. A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011, 365: 1052-1054.

Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S. Dabigatran in atrial fibrillation: Incremental benefit over a time horizon of 5 or 10 years. *J Cardiovasc Med* 2013, 14: 683-685.

Messori A, Maratea D, Fadda V, Trippoli S. New and old anti-thrombotic treatments for patients with atrial fibrillation. *International Journal of Clinical Pharmacy* 2013, 35: 297-302.

Miller JD, Ye X, Lenhart GM, Farr AM, Tran OV, Kwong WJ, Magnuson EA, Weintraub WS. Cost-effectiveness of edoxaban versus rivaroxaban for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAf) in the US. *Clinicoeconomics & Outcomes Research* 2016, 8: 215-226.

Mody SH, Huynh L, Zhuo DY, Tran KN, Lefebvre P, Bookhart B. A cost-analysis model for anticoagulant treatment in the hospital setting. *Journal of Medical Economics* 2014, 17: 492-498.

Morais J. Reply to the comment on "Cost-effectiveness of rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in the Portuguese setting". *Revista Portuguesa de Cardiologia* 2015, 34: 707-708.

Noheria A, Syed FF, De Simone CV, Asirvatham SJ. Optimization of stroke prophylaxis strategies in nonvalvular AF - Drugs, devices or both? *Journal of Atrial Fibrillation* 2015, 8: 71-80.

Noll G, Noll S, Hürlimann D. Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *Semin Hematol* 2014, 51: 139-146.

Paje D, Kaatz S. New Oral Anticoagulants. *Hospital Medicine Clinics* 2013, 2: e456-e471.

Patel TK, Passman RS. Atrial fibrillation and stroke: The evolving role of rhythm control. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 2013, 15: 299-312.

Patel TK, Yancy CW, Knight BP. Left atrial appendage exclusion for stroke prevention in atrial fibrillation. *Cardiology Research and Practice* 2012, 1:

- Peacock WF, Rafique Z, Singer AJ. Direct-Acting Oral Anticoagulants: Practical Considerations for Emergency Medicine Physicians. *Emergency Medicine International Print* 2016, 2016: 1781684.
- Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Palareti G, Poli D, Testa S, Tiraferri E, Toso A, Tripodi A, Manotti C. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation; a consensus document of the Italian federation of thrombosis centers (FCSA). *Thromb Haemost* 2011, 106: 868-876.
- Potpara TS, Lane DA. Diving to the foot of an iceberg: The SEARCH for undiagnosed atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2014, 112: 1-3.
- Prasad V, Kaplan RM, Passman RS. New frontiers for stroke prevention in atrial fibrillation. *Cerebrovascular Diseases* 2012, 33: 199-208.
- Rajappan K. Rivaroxaban and other novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: Time to embrace the future. *Heart* 2013, 99: 361-362.
- Ranganathan RLN, Venkatesh P. Atrial fibrillation and stroke prevention: Is warfarin still an option? - No. *J Neural Transm* 2013, 120: 1453-1456.
- Reddy P, Giugliano RP. The role of rivaroxaban in atrial fibrillation and acute coronary syndromes. *Journal of Cardiovascular Pharmacology & Therapeutics* 2014, 19: 526-532.
- Reiffel JA. The new novel oral anticoagulants (NOACs) in patients with atrial fibrillation: Dogma, dilemmas, and decisions on dosing. *Journal of Atrial Fibrillation* 2014, 6: 6-9.
- Ribowsky JH, Ismael AG. Oral anticoagulants for atrial fibrillation: Which one to choose?. *Advance for NPs & PAs* 2012, 3: 31-32.
- Riva N, Lip GYH. A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. Which anticoagulant should we choose for long-term prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation? *Pol Arch Med Wewn* 2012, 122: 45-53.
- Rosa GM, Bianco D, Parodi A, Valbusa A, Zawaideh C, Bizzarri N, Ferrero S, Brunelli C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of dronedarone, a new antiarrhythmic agent for the treatment of atrial fibrillation. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* 2014, 10: 1751-1764.
- Rosario S, Keyhani AM, D'Agostino DC, Delaughter CM, Vitarelli A. Pharmacology, benefits, unaddressed questions, and pragmatic issues of the newer oral anticoagulants for stroke prophylaxis in non-valvular atrial fibrillation and proposal of a management algorithm. *Int J Cardiol* 2014, 174: 471-483.
- Rose A. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation [2]. *N Engl J Med* 2011, 365: 2333-2334.
- Rothwell PM. Stroke: More trials, more answers. *The Lancet Neurology* 2012, 11: 2-3.
- Samardhi H, Santos M, Denman R, Walters DL, Bett N. Current management of atrial fibrillation. *Australian Prescriber* 2011, 34: 100-104.
- Sanaei O. How big is the impact of the warfarin cost on the cost-effectiveness of rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation? *Am J Cardiol* 2012, 110: 1384-1385.
- Sanoski CA. Current approaches to anticoagulation for reducing risk of atrial fibrillation-related stroke. *Journal of Pharmacy Practice* 2013, 26: 204-213.
- Santos-Gallego CG, Bayón J, Badimón JJ. Thrombi of different pathologies: Implications for diagnosis and treatment. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 2010, 12: 274-291.
- Saraf K, Morris PD, Morris P, Garg P, Sheridan P, Storey R. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): clinical evidence and therapeutic considerations. *Postgrad Med J* 2014, 90: 520-528.
- Schulman S, Majeed A. A benefit-risk assessment of dabigatran in the prevention of venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *Drug Safety* 2011, 34: 449-463.
- Schulman S, Majeed A. The oral thrombin inhibitor dabigatran: Strengths and weaknesses. *Semin Thromb Hemost* 2012, 38: 7-15.
- Schulz UG. The new oral anticoagulants and stroke. *Maturitas* 2012, 73: 273-274.
- Sehgal V, Bajwa SJS, Bajaj A. New orally active anticoagulants in critical care and anesthesia practice: The good, the bad and the ugly. *Annals of Cardiac Anaesthesia* 2013, 16: 193-200.

- Shafeeq H, Tran TH. New oral anticoagulants for atrial fibrillation: Are they worth the risk? *P and T* 2014, 39: 54-64.
- Shaheen MH, Das P, Koshy SKG, Jha SK, Kabra R. An anticoagulation option for nonvalvular atrial fibrillation. *J Fam Pract* 2012, 61: E1-E6.
- Shameem R, Ansell J. Disadvantages of VKA and requirements for novel anticoagulants. *Best Practice and Research: Clinical Haematology* 2013, 26: 103-114.
- Shamoun F, Obeid H, Ramakrishna H. Novel anticoagulants in atrial fibrillation: Monitoring, reversal and perioperative management. *BioMed Research International* 2015, 2015:
- Silva Miguel L, Ferreira J. Clinical and economic consequences of using dabigatran or rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Rev Port Cardiol* 2016, 35: 141-148.
- Silva Miguel L. Comment on "Cost-effectiveness of rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in the Portuguese setting". *Revista Portuguesa de Cardiologia* 2015, 34: 705-706.
- Simpson E, Stevenson M, Scope A, Poku E, Minton J, Evans P. Echocardiography in newly diagnosed atrial fibrillation patients: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013, 17: 1-263.
- Singh SN. Costs and clinical consequences of suboptimal atrial fibrillation management. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2012, 4: 79-90.
- Smucker WD. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: An update on safety, evidence-based treatment decisions, and the new oral anticoagulants. *Annals of Long-Term Care* 2013, 21: 28-34.
- Steffel J, Braunwald E. Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thrombo-embolism. *Eur Heart J* 2011, 32: 1968-1976.
- Testai FD, Gorelick PB. New approaches to stroke prevention in atrial fibrillation. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 2010, 12: 261-273.
- The Lancet Neurology. Stroke prevention: getting to the heart of the matter. *The Lancet Neurology* 2010, 9: 129.
- Trivi M. It is time to replace dicumarinics. *Revista Argentina de Cardiologia* 2012, 80: 384-386.
- Trujillo TC. Emerging anticoagulants for venous thromboembolism prevention. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2010, 67: S17-S25.
- Tsiara S, Pappas K, Boutsis D, Laffan M. New oral anticoagulants: Should they replace heparins and warfarin? *Hellenic Journal of Cardiology* 2011, 52: 52-67.
- Vakharia VN, Tai D, Marcus H, Vakharia NN, Nandi D. New oral anti-coagulants: Implications for neurosurgery. *Br J Neurosurg* 2015, 29: 182-188.
- Walenta K, Sinning JM, Werner C, Böhm M. Hotline update of clinical trials and registries presented at the at the European Society of Cardiology Congress in Paris 2011. *Clinical Research in Cardiology* 2011, 100: 955-971.
- Ward M. Adherence to long-term warfarin therapy remains challenging. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2013, 19: 290.
- Wells G, Coyle D, Cameron C, Steiner S, Coyle K, Kelly S, Tang A, Healey J, Hsieh SC, van Berkomp J. Safety, Effectiveness, and Cost-Effectiveness of New Oral Anticoagulants Compared with Warfarin in Preventing Stroke and Other Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation [Internet]. *CADTH Therapeutic Reviews*, 2012,
- Wiffen P. Brief notes from the EAHP Congress held in Barcelona, 26-28 March 2014. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2014, 21: 190-191.
- Wynne HA. Antithrombotic treatment in non-rheumatic atrial fibrillation. *CME Journal Geriatric Medicine* 2011, 13: 79-84.
- Xiong Q, Lip GYH. Selection of Warfarin or One of the New Oral Antithrombotic Agents for Long-Term Prevention of Stroke among Persons with Atrial Fibrillation. *Current Treatment Options in Neurology* 2015, 17:
- Yang E. A clinician's perspective: Novel oral anticoagulants to reduce the risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation - Full speed ahead or proceed with caution? *Vascular Health and Risk Management* 2014, 10: 507-522.
- Yingchoncharoen T, Jha S, Burchill LJ, Klein AL. Transesophageal echocardiography in atrial fibrillation. *Cardiac Electrophysiology Clinics* 2014, 6: 43-59.
- You JH. Universal versus genotype-guided use of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients: A decision analysis.

Pharmacogenomics 2015, 16: 1089-1100.

Zhang S. Viewpoint: Clinical considerations of anticoagulation therapy for patients with atrial fibrillation. *Journal of Zhejiang University: Science B* 2012, 13: 609-615.

Ziff OJ, Camm AJ. Individualized approaches to thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am Heart J* 2016, 173: 143-158.

Otsikon ja abstraktin perusteella poistetut Cochrane-kirjastosta saadut viitteet, joista kaksoiskappaleet on poistettu (n = 6)

Bruins Slot K, Berge E: Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 8, 2013

Krejczy M, Marx S, Obermann K, Wehling M, Harenberg J: Value-based pricing for dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with non-valvular atrial fibrillation in Germany. *European heart journal* 33: 815, 2012

Psenkova M, Lukac M, Mackovicova S, Stachova M, Bielik J, Pietsch GA, Asukai Y, Lloyd A, Evers T: Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: Costutility analysis of rivaroxaban versus warfarin in Slovakia. *Value in health* 15 (7) A375, 2012

Lip GYH, Kongnakorn T, Phatak H, Kuznik A, Lanitis T, Liu LZ, Iloeje U, Hernandez L, Dorian P: Cost-effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Clinical therapeutics* 36 (2): 192-210, 2014

Panikker S, Lord J, Jarman JWE, Jones DG, Haldar S, Butcher C, Khan H, Mantziari L, Nicol E, Hussain W, Clague J, Foran JP, Markides V, Wong T: Cost analysis of left atrial appendage closure from randomised controlled trial and real-world experience relative to oral anticoagulation by stroke risk sub-groups. *Heart rhythm* 13 (5) S150, 2016.20201474

Coleman CI, Straznitskas AD, Sobieraj DM, Kluger J, Anglade MW: Cost-effectiveness of clopidogrel plus aspirin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in whom warfarin is unsuitable: *American Journal of Cardiology* 109 (7): 1020-1025, 2012

LIITE 6

Rivaroksabaanin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde julkaisussa esitettyssä muodossa ja vuoden 2016 euromääräiseksi arvoksi muutettuna^a

Kirjoittajat, tutkimuksen tekemää ja viite	Kustannusten hakuvuosi	ICER (valuutta/QALY) kustannusten hakuvuoden arvossa	ICER (€/QALY) vuoden 2016 arvossa
Lee ym. 2012, USA (H1)	2011	\$27498	21239
Kleintjens ym. 2013, Belgia, (H2)	2010	€8809	9803
Morais ym. 2014, Portugali (H3)	2011	€3895	4188
Wu ym. 2014, Kiina (H4)	2012	\$216273	174915
Mensch ym. 2015, Saksa (H5)	2014	€15207	15444
Wang ym. 2014, Singapore (H6)	2012	\$26727	21615
Coyle ym. 2013, Kanada (H7)	2011	CAD55757	43563
Canestaro ym. 2013, USA (H8)	2011	\$111465	86093
Harrington ym. 2013, USA (H10)	2012	\$3190	2580
Pink ym. 2014, UK (H9)	2011	Rivaroksabaani dominoitui	-
Jarungsuccess ym. 2014, Thaimaa (H11)	2013	THB5030280,45 Yhteiskunnallinen näkökulma THB5050231,84 Hallituksen näkökulma	125712 126210
Krejczyk ym. 2014, Saksa (H12)	2012	€133926	139163
Lanitis ym. 2014, Ranska (H13)	2012	Rivaroksabaani dominoitui	-
Rogoni ym. 2014, Italia (H14)	2013	€20089 CHADS ₂ = 2 €13063 CHADS ₂ ≥3	20498 13329
Verhoef ym. 2014, UK / Alankomaat (H15)	2012	€16949 (dominoitui)	17612
Wisløff ym. 2014, Norja (H16)	2012	€29990 keskimääräinen aivohalvausriski €20492 suuri aivohalvausriski	31163 21293
Zheng ym. 2014, UK (H17)	2013	Rivaroksabaani dominoitui	-
Kongnakorn ym. 2015, Belgia (H18)	2013	€7765 Rivaroksabaani dominoitui laajennetusti	7923
Costa ym. 2015, Portugali (H19)	2013	Rivaroksabaani dominoitui	-
Micieli ym. 2016, Kanada (H20)	2012	CAD31300	25326
Janzic ja Kos 2015, Slovenia (H21)	2014	€66328	67363
Zhao ym. 2016, Singapore (H22)	2015	\$26824	24402

USA = Amerikan Yhdysvallat; UK = Yhdistyneet Kuningaskunnat; ICER = Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde; QALY = Laatupainotettu elinvuosi; CAD = Kanadan dollari; THB = Thaimaan baht; CHADS₂ = Sydämen vajaatoiminta, Hypertonია, Ikä ≥ 75 v, Diabetes, Aiempi aivohalvaus tai TIA; ^a Muutos Euroopan keskuspankin valuuttakurssien referenssiarvojen ja Tilastokeskuksen julkisten menojen hintaindeksin avulla.

LIITE 7 Laadun arviointi Philipsin tarkistuslistaa käyttämällä (48)^a.

Kirjoittaja, vuosi, maa, viite	S1 Statement of decision problem/objective (n = 3)	S2 Statement of scope/perspective (n = 4)	S3 Rationale for structure (n = 3)	S4 Structural assumptions (n = 2)	S5 Strategies/comparators (n = 3)	S6 Model type (n = 1)	S7 Time horizon (n = 2)	S8 Disease states/pathways (n = 1)	S9 Cycle length (n = 1)	D1 Data identification (n = 5)	D2 Data modelling (n = 1)	D2a Baseline data (n = 4)	D2b Treatment effects (n = 5)	D2c Costs (n = 3)	D2d Quality of life weights (utilities) (n = 3)	D3 Data incorporation (n = 5)	D4 Assessment of uncertainty (n = 2)	D4a Methodological (n = 1)	D4b Structural (n = 1)	D4c Heterogeneity (n = 1)	D4d Parameter (n = 2)	C1 Internal consistency (n = 1)	C2 External consistency (n = 3)	Yhteensä (n = 57)
Lee ym. 2012, USA (53)	2	3	2 (2)	2	2	1	2	1	1	2 (4)	1	2	0 (2)	3	1	3 (4)	0	0	1	1	2	0	1 (1)	33 (49)
Kleintjens ym. 2013, Belgia (54)	2	4	2 (2)	2	2	1	1	1	1	5	1	2	0 (2)	3	3	4 (4)	1 (1)	1	1	1	2	1	1 (1)	42 (49)
Morais ym. 2014, Portugali (55)	3	3	2 (2)	2	2	1	0	1	1	4	1	2	0 (2)	3	3	1 (2)	0	0	0	1	2	0	0 (1)	32 (48)
Wu ym. 2014, Kiina (56)	2	4	2 (2)	2	2	1	2	1	1	2 (4)	1	2	0 (2)	2	3	3 (4)	0	1	0	1	2	0	1 (1)	35 (49)

Kirjoittaja, vuosi, maa, viite	S1 (n = 3)	S2 (n = 4)	S3 (n = 3)	S4 (n = 2)	S5 (n = 3)	S6 (n = 1)	S7 (n = 2)	S8 (n = 1)	S9 (n = 1)	D1 (n = 5)	D2 (n = 1)	D2a (n = 4)	D2b (n = 5)	D2c (n = 3)	D2d (n = 3)	D3 (n = 5)	D4 (n = 2)	D4a (n = 1)	D4b (n = 1)	D4c (n = 1)	D4d (n = 2)	C1 (n = 1)	C2 (n = 3)	Yhteensä (n = 57)
Mensch ym. 2015, Saksa (57)	2	4	2 (2)	2	1	1	2	1	1	4 (4)	1	2	0 (2)	3	3	4 (4)	0	1	0	1	2	1	3	41 (51)
Wang ym. 2014, Singapore (58)	2	4	2 (2)	2	1	1	2	1	1	3	1	2	0 (2)	3	3	3 (4)	0	0	0	0	2	0	1 (1)	34 (50)
Coyle ym. 2013, Kanada (59)	2	4	2 (2)	2	2 (2)	1	2	1	1	3 (4)	1	2	2 (3)	2	3	4 (4)	0	1	0	1	1 (1)	0	1 (1)	38 (48)
Canestaro ym. 2013, USA (60)	1	3	2 (2)	2	2 (2)	1	2	1	1	1 (4)	1	2	0 (3)	2	3	3 (4)	0	0	0	1	2	0	1 (1)	31 (49)
Harrington ym. 2013, USA (61)	3	3	2 (2)	2	2 (2)	1	2	1	1	3 (4)	1	2	1 (3)	2	3	3 (4)	0	1	0	0	2	0	1 (2)	36 (50)
Pink ym. 2014, UK (62)	1	4	2 (2)	2	1	1	2	1	0 (0)	3 (4)	1	2 (2)	1 (3)	2	3	4 (4)	0	0	1	1	2	0	2 (2)	36 (48)
Jarungsuccess ym. 2014, Thaimaa (63)	2	3	2 (2)	2	2 (2)	1	1	1	0	4	1	1	1 (3)	3	2	3 (4)	0	0	0	1	2	0	1 (1)	33 (50)
Krejczy ym. 2014, Saksa (64)	1	4	3	2	1	1	0	1	0	5	1	3 (3)	0 (2)	3	2	4 (4)	0	1	0	0	2	0	1 (1)	35 (50)
Lanitis ym. 2014, Ranska (65)	3	4	2 (2)	2	2 (2)	1	1	1	1	3 (4)	1	1	1 (3)	3	3	3 (4)	0	0	0	0	2	0	1 (1)	35 (49)
Rogoni ym. 2014, Italia (66)	2	4	2 (2)	2	1	1	2	1	1	3 (4)	1	2	1 (3)	2	3	4 (4)	0	0	0	1	1 (1)	0	1 (1)	35 (49)

Kirjoittaja, vuosi, maa, viite	S1 (n = 3)	S2 (n = 4)	S3 (n = 3)	S4 (n = 2)	S5 (n = 3)	S6 (n = 1)	S7 (n = 2)	S8 (n = 1)	S9 (n = 1)	D1 (n = 5)	D2 (n = 1)	D2a (n = 4)	D2b (n = 5)	D2c (n = 3)	D2d (n = 3)	D3 (n = 5)	D4 (n = 2)	D4a (n = 1)	D4b (n = 1)	D4c (n = 1)	D4d (n = 2)	C1 (n = 1)	C2 (n = 3)	Yhteensä (n = 57)
Verhoef ym. 2014, UK/Alankomaat (67)	2	4	2 (2)	2	0	1	2	1	1	3 (4)	1	2	1 (3)	2	2	4 (4)	0	1	0	0	2	0	1 (1)	34 (50)
Wisløff ym. 2014, Norja (68)	2	4	2 (2)	2	2 (2)	1	2	1	0	4 (4)	1	2	2 (2)	3	3	3 (4)	0	0	1	1	1 (1)	0	2 (2)	39 (48)
Zheng ym. 2014, UK (69)	1	4	2 (2)	1	2 (2)	1	2	1	1	3 (4)	1	2	1 (3)	3	3	2 (4)	0	1	0	1	2	0	1 (1)	35 (49)
Kongnakorn ym. 2015, Belgia (70)	2	4	2 (2)	1	2 (2)	1	1	1	1	3 (4)	1	0	1 (3)	2	3	3 (4)	0	1	0	1	2	0	1 (1)	33 (49)
Costa ym. 2015, Portugali (71)	2	4	2 (2)	2	1	1	1	1	1	3	1	2	3 (3)	3	2	2 (4)	0	1	0	1	2	0	1 (1)	36 (51)
Mieli ym. 2016, Kanada (72)	3	4	2 (2)	1	1 (2)	1	2	1	1	3 (4)	1	1	2 (4)	2	2	3 (4)	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)	32 (49)
Janzic ja Kos 2015, Slovenia (73)	2	4	2 (2)	2	1	1	1	1	1	4 (4)	1	2	1 (3)	2	2	2 (4)	0	0	0	0	2	0	0 (1)	31 (50)
Zhao ym.2016, Singapore (74)	2	1 (2)	2 (2)	2	2 (2)	1	1	1	1	3 (4)	1	2	1 (3)	2	3	3 (4)	0	0	0	1	2	0	1 (1)	32 (47)

^aNumero viittaa täyttneiden kriteerien määrään, suluissa oleva numero viittaa arvioitavaksi soveltuvien kohtien määrään