

# Intravenøs trombolytisk behandling av hjerneinfarkt i akuttfasen og sekundær blodproppforebyggende behandling (platehemmende behandling og antikoagulasjonsbehandling) etter hjerneslag

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 22–2010

Metodevurdering



 kunnskapssenteret

**Bakgrunn:** Hjerneslag er den tredje hyppigste dødsårsaken og den vanligste årsaken til alvorlig nevrologisk funksjonshemming i Norge. Hjerneslag har store helsemessige og økonomiske konsekvenser både for pasienter, pårørende, helsevesenet og samfunnet forøvrig. Hvilket legemiddel som bør velges ved behandling av hjerneslag er avhengig av flere faktorer, som blant annet effektivitet og pris. • Kunnskapssenteret ble bedt om å gjøre en helseøkonomisk evaluering av alternative behandlingsmetoder ved hjerneslag. **Hovedfunn:** • Intravenøs trombolytisk behandling (behandling med blodproppopløsende middel) gitt innen tre timer etter akutt hjerneslag gir både høyere helsegevinst og lavere kostnader sammenlignet med ingen trombolytisk behandling. • Trombolytisk behandling gitt mellom tre og fem timer etter hjerneslag er kostnadseffektivt i Kunnskapssenterets analyser, men bør vurderes nøye i et etisk perspektiv fordi slik behandling ser ut til å medføre både kortere forventet levetid og lavere livskvalitet sammenlignet med ingen trombolytisk behandling. • Som sekundærforebygging etter hjerneslag, gir kombinasjonsbehandling med acetylsa-

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Postboks 7004, St. Olavs plass  
N-0130 Oslo  
(+47) 23 25 50 00  
www.kunnskapssenteret.no  
Rapport: ISBN 978-82-8121-379-1 ISSN 1890-1298

nr 22-2010



kunnskapssenteret

*(fortsettelsen fra forsiden)* lisytsyre og dipyridamol større helsegevinst og reduserte livstidskostnader sammenlignet med acetylsalisylsyre alene. Sammenlignet med klopidogrel gir kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre og dipyridamol også noe helsegevinst og reduserte livstidskostnader. • For pasienter med hjerne- slag som også har atrieflimner, var antikoagulasjonsbehandling med warfarin dominant strategi (lavere kostnader og mer effektivt) som sekundærprofylakse sammenlignet med acetylsalisylsyre.

<b>Tittel</b>	Intravenøs trombolytisk behandling av hjerneinfarkt i akuttfasen og sekundær blodproppforebyggende behandling (platehemmende behandling og antikoagulasjonsbehandling) etter hjerneslag
<b>English title</b>	Intravenous thrombolytic treatment after acute stroke and secondary antithrombotic prevention treatment (antiplatelet and anticoagulant treatment) after stroke
<b>Ansvarlig</b>	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
<b>Forfattere</b>	Torbjørn Wisløff, <i>seniorrådgiver</i> Vida Hamidi, <i>seniorrådgiver (Prosjektkoordinator)</i> Tove Ringerike, <i>forsker</i> Ingrid Harboe, <i>forskningsbibliotekar</i> Marianne Klemp, <i>forskningsleder</i>
<b>ISBN</b>	978-82-8121-379-1
<b>ISSN</b>	1890-1298
<b>Rapport</b>	Nr 22–2010
<b>Prosjektnr</b>	561
<b>Rapporttype</b>	Medisinsk metodevurdering (HTA-rapport)
<b>Antall sider</b>	67 (99 med vedlegg)
<b>Oppdragsgiver</b>	Helsedirektoratet
<b>Nøkkelord</b>	Kunnskapssenteret, kunnskapssenter, metodevurdering, hjerneslag, akuttbehandling, sekundærforebygging, intravenøs trombololyse, acetylsalisylsyre, dipyridamol, klopidogrel, warfarin, legemidler, helseøkonomi, legemiddeløkonomi, økonomisk evaluering, kostnadseffektivitet
<b>Sitering</b>	Wisløff T, Hamidi V, Ringerike T, Harboe I, Klemp M. Intravenøs trombolytisk behandling av hjerneinfarkt i akuttfasen og sekundær blodproppforebyggende behandling (platehemmende behandling og antikoagulasjonsbehandling) etter hjerneslag. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 22-2010. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2010.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret vil takke førsteamanuensis Bjarne Robberstad, dr.med. Karsten Bruins Slot og professor dr.med. Bent Indredavik for å ha bidratt med sin ekspertise i dette prosjektet. Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Oslo, desember 2010

# Hovedfunn

## Bakgrunn

Hjerneslag er den tredje hyppigste dødsårsaken og den vanligste årsaken til alvorlig nevrologisk funksjonshemming i Norge. Hjerneslag har store helsemessige og økonomiske konsekvenser både for pasienter, pårørende, helsevesenet og samfunnet forøvrig. Hvilket legemiddel som bør velges ved behandling av hjerneslag er avhengig av flere faktorer, som blant annet effektivitet og pris.

Kunnskapssenteret ble bedt om å gjøre en helseøkonomisk evaluering av alternative behandlingsmetoder ved hjerneslag.

## Hovedfunn

- Intravenøs trombolytisk behandling gitt innen tre timer etter akutt hjerneslag gir både høyere helsegevinst og lavere kostnader sammenlignet med ingen trombolytisk behandling.
- Trombolytisk behandling gitt mellom tre og fem timer etter hjerneslag er kostnadseffektivt i Kunnskapssenterets analyser, men bør vurderes nøye i et etisk perspektiv fordi slik behandling ser ut til å medføre både kortere forventet levetid og lavere livskvalitet sammenlignet med ingen trombolytisk behandling.
- Som sekundærforebygging etter hjerneslag, gir kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre og dipyridamol større helsegevinst og reduserte livstidskostnader sammenlignet med acetylsalisylsyre alene. Sammenlignet med klopidogrel gir kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre og dipyridamol også noe helsegevinst og reduserte livstidskostnader.
- For pasienter med hjerneslag som også har atrieflimmer, var antikoagulasjonsbehandling med warfarin dominant strategi (lavere kostnader og mer effektivt) som sekundærprofylakse sammenlignet med acetylsalisylsyre.

Intravenøs trombolytisk behandling av hjerneinfarkt i akuttfasen og sekundær blodproppforebyggende behandling (platehemmende behandling og antikoagulasjonsbehandling) etter hjerneslag

Hva slags rapport er dette?

### Medisinsk metodevurdering

En medisinsk metodevurdering er resultatet av en systematisk oppsummering av forskningsbasert kunnskap med minst ett av følgende tillegg: vurdering av etiske, juridiske og/eller organisatoriske og sosiale konsekvenser

Hvem står bak denne rapporten?

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten på oppdrag fra Helsedirektoratet

---

# Sammendrag

---

## BAKGRUNN

---

Hjerneslag er den tredje hyppigste dødsårsaken og den vanligste årsaken til alvorlig nevrologisk funksjonshemning i Norge og har store helsemessige og økonomiske konsekvenser. Hjerneslag rammer ca. 15 000 personer i Norge årlig, hvorav om lag 25 % dreier seg om residivslag (tilbakefall/nytt slag).

Hjerneslag defineres som en plutselig oppstått lokal eller global forstyrrelse i hjernens funksjoner av vaskulær årsak som varer i mer enn 24 timer eller fører til død. Hjerneslag kan skyldes enten hjerneinfarkt (iskemisk hjerneslag) eller blødning i hjernen (hemoragisk hjerneslag).

### **Intravenøs trombolytisk behandling for pasienter med akutt hjerneslag**

Trombolytisk behandling er aktuell hos utvalgte pasienter med akutt hjerneinfarkt og må startes raskt etter at slaget oppstår.

Trombolytisk behandling ved hjerneinfarkt kan redusere funksjonshemning, på tross av økt risiko for hjerneblødning. I nasjonale retningslinjer for hjerneslag anbefales at intravenøs trombolytisk behandling må tilbys ved alle sykehusavdelinger som tar imot pasienter med akutt hjerneslag.

### **Sekundærforebyggende medikamentell behandling etter hjerneslag**

Risikoen for å få nytt hjerneinfarkt det første året etter et hjerneinfarkt er 5-15 % dersom det ikke gis forebyggende behandling. I tillegg har pasienter med hjerneslag 2-3 ganger høyere risiko for andre vaskulære hendelser sammenlignet med pasienter som ikke har hatt slag. Effektiv sekundærforebygging kan derfor gi betydelige gevinster i å forebygge nytt hjerneinfarkt og andre vaskulære hendelser, men disse gevinstene må i en samlet vurdering balanseres mot den økte risikoen for hjerneblødning.

På grunn av stor potensiell gevinst, anbefaler de nasjonale retningslinjene for hjerneslag at de fleste pasienter med hjerneslag bør få tilbud om sekundærforebygging. Antatt nytteeffekt, forventet livslengde, bivirkninger og forekomst av andre sykdommer er viktige faktorer i valget mellom ulike sekundærforebyggende tiltak.

Hensikten med denne rapporten er å vurdere effekten og kostnadseffektiviteten av medikamentelle tiltak ved behandling eller sekundærforebygging av hjerneslag som er anbefalt i slagretningslinjene. Vi har gjort dette ved å utføre systematiske oppsummeringer av klinisk effekt og helseøkonomiske analyser for følgende tiltak:

1. Intravenøs trombolytisk behandling for pasienter med akutt hjerneslag (innen 3 timer og mellom 3 og 5 timer) i tillegg til vanlig behandling, sammenlignet med behandling uten trombolyse
2. Medikamentell sekundærforebygging etter hjerneslag
  - Platehemmende behandling: kombinasjonsbehandling acetylsalisylsyre og dipyridamol i slow-release formulering sammenlignet med acetylsalisylsyre alene
  - Platehemmende behandling: kombinasjonsbehandling acetylsalisylsyre og dipyridamol i slow-release formulering sammenlignet med klopidogrel alene
  - Antikoagulasjonsbehandling med warfarin sammenlignet med platehemmende behandling med acetylsalisylsyre ved atrieflimmer og hjerneinfarkt

Vi presiserer at dette kun er et utdrag av problemstillingene i slagretningslinjene, og at de dermed ikke gir et helhetlig bilde av alle intervensjoner og sammenligninger som er aktuelle i forbindelse med hjerneslag. Problemstillingene er valgt av oppdragsgiver og er ment å representere noen av de mest sentrale punktene i retningslinjene.

---

## **METODE**

---

Arbeidet ble utført som en medisinsk metodevurdering (HTA-vurdering). For hver problemstilling sjekket vi dokumentasjonsgrunnlaget i den nasjonale slagretningslinjen. Deretter søkte vi etter nyere relevant litteratur. Vi søkte etter systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier i relevante bibliografiske databaser. To personer gjennomgikk alle titler og sammendrag og valgte ut artikler uavhengig av hverandre. Hvis minst én av prosjektmedarbeiderne vurderte en tittel eller et sammendrag som relevant eller mulig relevant, ble artikkelen bestilt i fulltekst for videre vurdering. Vi bestilte relevante systematiske oversikter og primærartikler i fulltekst, kvalitetsvurderte dem etter sjekklister, ekstraherte data og graderte den samlede dokumentasjonen med graderingsverktøyet GRADE.

Helseøkonomiske evalueringer ble utført basert på en modell tilpasset norske forhold utviklet ved Kunnskapssenteret (NorCaD). Modellen beregner endringer i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) og leveårsgevinster ved ulike typer legemiddelbehand-

ling og livstidskostnader knyttet til hjerneslag og følgetilstander. Modellen ble i disse analysene kjørt primært på 70 år gamle menn med gjennomsnittlig risiko for ytterligere hjerte- og karsykdommer. I tillegg gjorde vi analyser for 70 år gamle kvinner og for 50-årige menn og kvinner. Det ble gjort sensitivitetsanalyse på utvalgte analyser for å gi et innblikk i usikkerheten i analysene.

---

## RESULTAT

---

Den samlede dokumentasjonen for effekt bygde på fire systematiske oversikter av 14 randomiserte kontrollerte studier med høy og middels kvalitet, samt én randomisert kontrollert studie med lav risiko for systematisk feil. Vår oppsummering av effekt viste at:

Trombolytisk behandling gitt innen 3 timer etter akutt hjerneslag har ingen påvist effekt på dødelighet sammenlignet med ingen trombolytisk behandling; RR 1,03, 95 % KI 0,70-1,53 (kvaliteten av dokumentasjonen var lav), men reduserte funksjonshemming; RR 0,75, 95 % KI 0,64-0,89 (kvaliteten av dokumentasjonen var middels). Trombolytisk behandling ga samtidig økt risiko for blødning; RR 3,63, 95 % KI 1,55-8,52 (kvaliteten på dokumentasjonen var lav).

Trombolytisk behandling gitt mellom 3 og 5 timer etter akutt hjerneslag har ingen påvist effekt på dødelighet sammenlignet med ingen trombolytisk behandling i oppsummering av randomiserte kontrollerte studier; RR 1,20, 95 % KI 0,77-1,87 (kvaliteten på dokumentasjonen var middels). Det var heller ingen klar forskjell i funksjonshemming mellom behandlingene; RR 0,90, 95 % KI 0,77-1,05 (kvaliteten av dokumentasjonen var høy). Trombolytisk behandling medførte økt risiko for blødning; RR 5,25, 95 % KI 2,12-12,97 (kvaliteten på dokumentasjonen var middels).

Acetylsalisylsyre i kombinasjon med dipyridamol i slow-release formulering reduserte risikoen for å få nytt hjerneslag (residivslag) sammenlignet med acetylsalisylsyre alene som sekundærforebygging etter hjerneslag; RR 0,78; 95 % KI 0,68-0,90 (kvaliteten av dokumentasjonen var middels). For vaskulær død (RR 0,94; 95 % KI 0,79-1,13) og hjerteinfarkt (RR 0,94; 95 % KI 0,69-1,27) var det liten eller ingen påvist forskjell mellom behandlingene (kvaliteten på dokumentasjonen var høy eller middels). For blødning var ikke dokumentasjonskvaliteten god nok til å avgjøre om det er noen forskjell mellom disse to alternativene; RR 1,07, 95 % KI 0,65-1,79 (kvaliteten på dokumentasjonen var lav).

For residivslag (RR 1,01; 95 % KI 0,92-1,11), hjerteinfarkt (RR 0,90; 95 % KI 0,73-1,10), død av vaskulære hendelser (RR 0,94; 95 % KI 0,82-1,07) og blødning (RR 1,08; 95 % KI 0,96-1,22) viste våre resultater liten eller ingen forskjell mellom acetylsalisylsyre i kombinasjon med dipyridamol (i slow-release formulering) og klopidogrel som sekundærforebygging etter hjerneslag. Dokumentasjonsgrunnlaget for

disse utfallene var av middels kvalitet og ingen av analysene hadde statistisk signifikante resultater.

Warfarin sammenlignet med acetylsalisylsyre som sekundærforebygging ga færre nye slag hos pasienter med hjerneslag som også har atrieflimmer (hos pasienter med tidligere slag: RR 0,37, 95 % KI 0,18-0,75 og hos pasienter med tidligere TIA <sup>1</sup>: RR 0,63, 95 % KI 0,40-1,00). Derimot var det en økning av blødning med warfarinbehandling (RR 2,80; 95 % KI 1,70-4,80). Dokumentasjonskvaliteten for resultatene fra disse sammenligningene var bedømt til å være av middels kvalitet.

Resultater fra våre økonomiske evalueringer tydet på at intravenøs trombolytisk behandling gitt innen 3 timer etter akutt hjerneslag var dominant (lavere kostnader og mer effektiv) sammenlignet med ingen trombolytisk behandling (0,05 flere QALYs og en kostnadsreduksjon på NOK 195 000 per pasient). Samme behandling gitt mellom 3 og 5 timer etter hendelse ga 0,24 færre QALYs, mens den reduserte livstidskostnader (NOK -156 000) sammenlignet med ingen trombolytisk behandling.

Kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre og dipyridamol (i slow-release formulering) var dominant strategi (ga både mereffekt på 0,13 QALYs og en kostnadsreduksjon på NOK 46 000) sammenlignet med acetylsalisylsyre alene som sekundærforebygging etter hjerneslag.

Kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre og dipyridamol (i slow-release formulering) ga 0,09 flere QALYs og reduserte livstidskostnader (NOK -33 000) sammenlignet med klopidogrel som sekundærforebygging etter hjerneslag.

Antikoagulasjonsbehandling med warfarin ga 0,03 flere QALYs og medførte kostnadsreduksjoner på NOK 79 000 (dominant strategi) sammenlignet med acetylsalisylsyre som sekundærforebygging av hjerneslag hos pasienter med atrieflimmer.

Sensitivitetsanalysene tydet på at kostnaden per vunnet QALY er avhengig av anslaget på helseeffekt og prisen på legemidler. Resultatene viste at konklusjonene er sammenfallende for både menn og kvinner, mens det er noen forskjeller ved endret alder.

Det er verdt å merke seg at analysene på leveår istedenfor QALYs endret resultatene i liten grad.

---

## DISKUSJON

---

Kvaliteten på dokumentasjonen for de ulike utfallene varierte fra høy til svært lav. I de tilfeller kvaliteten er vurdert til lav eller svært lav betyr det at vi er usikre på hva

---

<sup>1</sup> Transitorisk iskemisk anfall



effekten av intervensjonen virkelig er. Det er trolig at videre forskning vil kunne påvirke vår tillit til resultatene og endre effektestimaterne.

Vår modell har begrensinger i den forstand at overgangssannsynlighetene i modellen er basert på kilder fra forskjellige land og av forskjellig type. Det er variasjon i hvilke og hvor mange utfall vi har funnet effektresultater på. Gjennomsnittlig oppfølgingstid i de inkluderte studiene for trombolytisk behandling var bare 3 måneder, noe som øker usikkerheten i vurdering av langtidsoverlevelse.

---

## KONKLUSJON

---

Intravenøs trombolytisk behandling var hos utvalgte pasienter med akutt hjerneslag dominant strategi (mer effektiv og førte til lavere kostnader) hvis denne utføres innen 3 timer etter slag. Hvis pasientene fikk trombolyse i perioden mellom 3 og 5 timer etter slag, er det mer sannsynlig at behandlingen gir negativ enn positiv helseeffekt. Behandlingen kan i dette tilfellet redusere kostnader for helsevesenet i et langsiktig perspektiv, men det er spesielt viktig å ta i betraktning andre vurderingselementer, som pasientenes forventede nytte av behandlingen og det etiske perspektiv.

Platehemmende behandling med kombinasjonen acetylsalisylsyre og dipyridamol i slow-release formulering ga flere QALYs og lavere kostnader (dominant strategi) som sekundærforebygging etter hjerneslag sammenlignet med acetylsalisylsyre eller klopidoogrel alene. For pasienter med hjerneslag som også har atrieflimmer, var antikoagulasjonsbehandling med warfarin dominant strategi (lavere kostnader og mer effektivt) som sekundærprofylakse sammenlignet med acetylsalisylsyre.

# Key messages (in English)

## Background

Stroke is the third most common cause of death, a major cause of severe disability and accounts for considerable consumption of healthcare resources.

Which medication should be chosen for the treatment of stroke depends on several factors, including efficiency and price.

## Task requirement

The Norwegian Directorate of Health's development groups for the preparation of national clinical guideline for stroke have commissioned the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services to conduct economic evaluations of some central recommendations in the stroke guideline. We evaluated the clinical efficacy and conducted health economic evaluation of:

1. Intravenous thrombolytic treatment of patients with acute stroke (within 3 hours and between 3 to 5 hours after symptom onset) in addition to standard treatment compared to treatment without thrombolysis
2. Pharmacological secondary prevention of stroke
  - Antiplatelet therapy: acetylsalicylic acid (ASA) combined with slow-release dipyridamole compared with ASA monotherapy
  - Antiplatelet therapy: ASA combined with slow-release dipyridamole compared with clopidogrel monotherapy
  - Anticoagulation therapy with warfarin compared with ASA for prophylaxis of stroke in patients with atrial fibrillation

## Main Results

- Thrombolytic treatment within 3 hours after stroke reduces lifetime costs and adds quality-adjusted life years (QALYs) compared with standard treatment without thrombolysis for selected stroke patients.
- Thrombolysis given between 3 and 5 hours after stroke is cost-effective compared to no thrombolytic treatment. However, the choice of thrombolysis in this time interval should also be carefully considered from an ethical perspective, because it leads to shorter life expectancy relative to no thrombolytic treatment.
- The combination of ASA and extended-release dipyridamole increases QALYs and reduces lifetime costs compared with ASA monotherapy in secondary prevention of stroke.

Intravenous thrombolytic treatment after acute stroke and secondary antithrombotic prevention treatment (antiplatelet and anticoagulant treatment) after stroke

What kind of report is this?

Health technology assessment

Who produced it?

-The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services on behalf of the Norwegian Directorate of Health

- The use of ASA combined with slow-release dipyridamole for patients of 70 years reduces lifetime costs and adds QALYs compared to clopidogrel for secondary prevention of stroke.
- Anticoagulation therapy with warfarin has lower expected costs and higher expected QALYs compared with ASA therapy for stroke patients with atrial fibrillation.

---

# Executive summary (in English)

## **Pharmacological treatments of stroke (intravenous thrombolytic treatment after acute stroke and pharmacological secondary prevention of stroke)**

---

### **BACKGROUND**

---

Stroke is the third most common cause of death, a major cause of severe disability and accounts for considerable consumption of healthcare resources. Approximately 15,000 persons each year have a stroke in Norway; about 25 % of these strokes are recurrences.

Stroke is defined as a sudden local or global disturbance in brain functions of vascular cause that persists for more than 24 hours or cause death. Stroke can be caused by either ischemia (a lack of blood supply to the brain) or bleeding in the brain (haemorrhagic cerebral stroke).

#### **Intravenous thrombolytic treatment for patients with acute stroke**

Thrombolytic therapy, when predefined criteria are met, is one of the most promising treatments for acute cerebral ischemia and should be started quickly after the onset of stroke. Thrombolytic therapy can significantly reduce disability; however it can also cause serious bleeding in the brain. The national clinical guideline for treatment and rehabilitation of stroke has recommended that intravenous thrombolytic treatment should be offered at every hospital that accepts patients with acute stroke.

#### **Pharmacological secondary prevention of stroke**

The risk of suffering a recurrent stroke is between 5 and 15 % during the first year after the initial stroke if preventive treatment is not used. For patients surviving an acute stroke, there is a 2-3 times increased risk of other vascular events. Therefore, effective secondary prevention may reduce the incidence of recurrent strokes and other cardiovascular events.

The Norwegian national guideline for stroke has recommended that due to a large potential gain from secondary prophylaxis, all patients with cerebral stroke should be offered a secondary preventive treatment. Expected benefit, life expectancy and comorbidity are important factors in choosing between different secondary prevention strategies.

The objective of this report is to evaluate the clinical efficacy and conduct health economic analyses of the pharmacological strategies of acute treatment or secondary prevention of stroke for the following comparisons which are recommended in the national guideline for stroke:

1. Intravenous thrombolytic treatment of patients with acute stroke (within 3 hours and between 3 to 5 hours after symptom onset) in addition to standard treatment compared to treatment without thrombolysis
2. Pharmacological secondary prevention of stroke
  - Antiplatelet therapy: acetylsalicylic acid (ASA) combined with slow-release dipyridamole compared with ASA monotherapy
  - Antiplatelet therapy: ASA combined with slow-release dipyridamole compared with clopidogrel monotherapy
  - Anticoagulation therapy with warfarin compared with ASA for prophylaxis of stroke in patients with atrial fibrillation

We emphasize that this is only an excerpt of the issues in the stroke guidelines, and these comparisons therefore do not represent a complete picture of all the interventions and comparisons that are relevant in stroke treatment. The objectives in this report were chosen by the commissioner in the Directorate of Health and are intended to represent the most central points in the guidelines.

---

## **METHODS**

---

This report was conducted as a health technology assessment. For each objective, we checked the documentation basis in the national guideline. Subsequently, we searched for the latest systematic reviews and randomized controlled trials in relevant bibliographic databases. Two persons have gone through all the titles and abstracts and selected the articles independently. We have ordered relevant systematic reviews and primary articles in full text, and assessed the quality using checklists and graded the overall quality of evidence.

Health economic evaluations were done using NorCaD (developed by Norwegian Knowledge Centre for the Health Services and University of Oslo), a Markov-model based on Norwegian incidence data and treatment costs. The model calculated quality-adjusted life years (QALYs) and life years gained with different strategies and life time costs related to stroke. The model was run on 70-year-old men with average risk for further cardiovascular diseases. We also analysed males at 50 years of age

and females at both 50 and 70 years of age. The patients were followed until death or 100 years of age.

In addition, we performed sensitivity analyses to get an impression on uncertainty surrounding our analyses.

---

## RESULTS

---

The overall documentation of efficacy was based on four systematic reviews (with 14 different RCT's) of high and moderate quality and a randomized controlled trial with low risk of bias. The results showed that:

Thrombolytic treatment given within 3 hours after acute ischemic stroke appeared more effective in reducing disability compared with standard treatment without thrombolysis; RR 0.75, 95 % CI (confidence interval) 0.64-0.89 (the quality of evidence was moderate). There is not sufficient evidence to conclude regarding whether there is any difference in mortality between these strategies; RR 1.03, 95 % CI 0.70-1.53 (the quality of evidence was low). Thrombolytic therapy increased the risk of symptomatic intracranial haemorrhage; RR 3.63, 95 % CI 1.55-8.52 (the quality of evidence was low).

We found no evidence that thrombolysis given between 3-5 hours after stroke onset reduced mortality compare with standard treatment without thrombolysis; RR 1.20, 95 % CI 0.77-1.87 (the quality of evidence was moderate). There is no clear difference in reducing disability between these strategies; RR 0.90, 95 % CI 0.77-1.05 (the quality of evidence was high). Thrombolytic therapy (in the range between 3-5 hours) increased the risk of symptomatic intracranial haemorrhage; RR 5.25, 95 % CI 2.12-12.97 (the quality of evidence was moderate).

The combination of ASA and slow-release dipyridamole reduced the risk of recurrent stroke compared with ASA alone in the secondary prevention of stroke; RR 1.20, 95 % CI 0.77-1.87 (the quality of evidence was moderate). When we compared the effects of ASA plus slow-release dipyridamole with ASA alone, there was little or no difference on death from vascular causes (RR 0.94, 95 % CI 0.79-1.13) and heart attacks; RR 0.94, 95 % CI 0.69-1.27 (the quality of evidence was high or moderate). For bleeding events, the quality of evidence was too low to determine that there is difference between these two strategies; RR 1.07, 95%CI 0.65-1.79 (the quality of evidence was low).

There was little or no difference in the rate of recurrent stroke (RR 1.01, 95 % CI 0.92-1.11), heart attacks (RR 0.90, 95 % CI 0.73-1.10), death from vascular causes (RR 0.94, 95 % CI 0.82-1.07) and hemorrhagic event (RR 1.08, 95% CI 0.96-1.22) between the recipients of ASA plus slow-release dipyridamole and the recipients of clopidogrel. The quality of evidence for these outcomes was moderate and none of the analyses were statistically significant.

Warfarin reduced the risk of recurrent stroke in patients with atrial fibrillation and recent ischaemic stroke compared with ASA (RR 0.37, 95 % CI 0.18-0.75). On the other hand, patients treated with warfarin suffered bleeding events more often than patients treated with ASA (RR 2.80, 95 % CI 1.70-4.80). The quality of evidence for the results of these comparisons was moderate.

Results from our health economic model showed that thrombolytic treatment within 3 hours after stroke was the dominant strategy (provided 0.05 additional QALYs and reduced lifetime costs by NOK 195,000 per patient) compared with standard treatment.

Thrombolysis given between 3 and 5 hours resulted in a loss in QALYs of 0.24 compared to no thrombolytic treatment. Thrombolysis also reduced costs, resulting in a cost-effectiveness ratio of NOK 665,000 per QALY gained.

The combination of ASA and slow-release dipyridamole was the dominant strategy (providing a gain of 0.13 QALYs and reduced lifetime cost NOK 46,000) compared with ASA monotherapy in secondary prevention of stroke.

The use of ASA combined with slow-release dipyridamole for patients of 70 years resulted in a QALY gain of 0.09 and reduced lifetime costs (NOK -33,000) compared to clopidogrel in secondary prevention of stroke.

Anticoagulation therapy with warfarin improved effectiveness by 0.03 QALYs and reduced cost by NOK 79,000 (dominant strategy) compared with ASA therapy for stroke patients with atrial fibrillation.

Probabilistic sensitivity analysis showed the cost per QALY gained was dependent on the health effect estimate and drug costs. The results also showed little sensitivity with gender variation but some of the conclusions may change with age variation.

We also calculated the cost per life year gained, and found that the main results changed only in a small degree.

---

## **DISCUSSION**

---

The quality of the evidence varied from high to low. In cases where quality is assessed as low or very low it means that we are uncertain what the effects of intervention really is. This entails that there is possibility that future research will affect our confidence in the estimate of effect and that future estimates may be different.

The limitations of our analysis comprise the fact that the transition probabilities in the model are based on sources from different countries and of different information

sources. There is variation in which and how many outcomes we have found estimates of effect for. Average follow-up of the included trials of thrombolytic therapy was only 3 months, which increases the uncertainty in the assessment of data for long-term survival.

---

## **CONCLUSION**

---

Intravenous thrombolysis given within 3 hours resulted in better quality of life of the patients and lower cost (dominant strategy) compared with no thrombolytic treatment. Thrombolytic therapy given between 3 and 5 hours is more likely to have negative than positive total effects on health. Treatment in this time interval was less expensive than traditional therapy in a life time perspective, however the choice of such treatment should also be considered based on other criteria, such as expected benefit of treatment and an ethical perspective.

Antiplatelet therapy with a combination of ASA and slow-release dipyridamole was a dominant strategy (more effective and lower cost) compared with only ASA and clopidogrel in secondary prophylaxis after stroke. Anticoagulation therapy with warfarin was a dominant strategy (more effective and lower cost) relative to ASA for stroke patients with atrial fibrillation.



---

# Innhold

<b>HOVEDFUNN</b>	<b>2</b>
<b>SAMMENDRAG</b>	<b>3</b>
<b>KEY MESSAGES (IN ENGLISH)</b>	<b>8</b>
<b>EXECUTIVE SUMMARY (IN ENGLISH)</b>	<b>10</b>
<b>FORORD</b>	<b>17</b>
<b>PROBLEMSTILLING</b>	<b>19</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>20</b>
Bakgrunn	20
Intravenøs trombolytisk behandling for pasienter med akutt hjerneslag	20
Sekundærforebyggende medikamentell behandling etter hjerneslag	21
<i>Behandling med blodplatehemmere</i>	22
<i>Antikoagulasjonsbehandling</i>	22
Generelt om helseøkonomiske evalueringer	23
<b>EVALUERING AV KLINISK DOKUMENTASJON</b>	<b>27</b>
Metode	27
<i>Litteratursøk</i>	27
<i>Inklusjonskriterier</i>	27
<i>Artikkelutvelging</i>	28
<i>Analyse av data</i>	29
<i>Gradering av dokumentasjonsgrunnlaget</i>	29
Resultat	30
<i>Intravenøs trombolytisk behandling for pasienter med akutt hjerneslag</i>	30
<i>Sekundærforebyggende medikamentell behandling etter hjerneslag</i>	31
<i>Kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre og dipyridamol i slow-release formulering versus acetylsalisylsyre alene i sekundærprofylakse etter hjerneslag</i>	31
<i>Kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre og dipyridamol i slow-release formulering versus klopidogrel i sekundærprofylakse etter hjerneslag</i>	33
<i>Warfarin versus acetylsalisylsyre hos slagpasienter med atrieflimmer</i>	34
<b>HELSEØKONOMISK EVALUERING</b>	<b>37</b>
Metode	37

<i>Modellstruktur</i>	37
<i>Helseeffekt</i>	39
<i>Kostnadskomponenter</i>	41
<i>Livskvalitetsdata</i>	44
<i>Diskontering</i>	44
Resultat	44
<i>Intravenøs trombolytisk behandling av pasienter med akutt hjerneslag sammenlignet med ingen trombolytisk behandling</i>	44
<i>Sekundærforebyggende medikamentell behandling etter hjerneslag</i>	48
<b>DISKUSJON</b>	<b>55</b>
Oppsummering og diskusjon av resultater	55
Sammenlignbare studier	58
Analysens begrensninger	59
<b>KONKLUSJON</b>	<b>61</b>
Behov for videre forskning	62
<b>REFERANSER</b>	<b>63</b>
<b>VEDLEGG 1 SØKESTRATEGIER</b>	<b>68</b>
<b>VEDLEGG 2 INKLUDERTE STUDIER</b>	<b>80</b>
<b>VEDLEGG 3 EKSKLUDERTE STUDIER</b>	<b>83</b>
<i>Referanser til ekskluderte studier</i>	85
<b>VEDLEGG 4 META-ANALYSER</b>	<b>90</b>
<b>VEDLEGG 5 GRADERING AV DOKUMENTASJONGRUNNLAG</b>	<b>92</b>
<b>VEDLEGG 6 BEGREPSFORKLARINGER OG FORKORTELSER</b>	<b>96</b>

---

# Forord

Helsedirektoratet ved arbeidsgruppene (akutt, forebygging og rehabilitering) for utarbeidelse av nasjonale retningslinjer for hjerneslag henvendte seg til Kunnskaps-senteret for å få utført helseøkonomiske evalueringer og beregnet kostnadseffektivitet av de sentrale anbefalingene i slagretningslinjene.

Vi har splittet bestillingen i to hoveddeler med egne medisinske metodevurderinger. Del en omhandler akutt behandling av pasienter med hjerneslag i slagenheter og del to omhandler intravenøs trombolytisk behandling av hjerneinfarkt i akuttfasen og sekundær blodproppforebyggende behandling (platehemmende behandling og anti-koagulasjonsbehandling) etter hjerneslag.

Denne rapporten består av vurderinger av effekt og sikkerhet samt helseøkonomiske modellanalyser av de medikamentelle tiltakene. Funnene i den foreliggende rapporten vil inngå i kunnskapsgrunnlaget ved utarbeidelse av nasjonale retningslinjer for forebygging, behandling og rehabilitering ved hjerneslag.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Prosjektkoordinator: Vida Hamidi, seniorrådgiver, Kunnskaps-senteret
- Torbjørn Wisløff, seniorrådgiver, Kunnskaps-senteret
- Tove Ringerike, seniorforsker, Kunnskaps-senteret
- Ingrid Harboe, forskningsbibliotekar, Kunnskaps-senteret
- Marianne Klemp, forskningsleder, Kunnskaps-senteret

I tillegg har vi fått bistand fra:

Bent Indredavik, professor, St.Olavs Hospital  
Lars Granum, seniorrådgiver, Statens legemiddelverk

Interne fagfeller har vært:

- Brynjar Landmark, forsker, Kunnskaps-senteret
- Kristian Samdal, forsker, Kunnskaps-senteret

Eksterne fagfeller har vært:

- Bjarne Robberstad, førsteamanuensis, Senter for internasjonal helse, Universitetet i Bergen
- Karsten Bruins Slot, forsker, Statens legemiddelverk

Denne rapporten er ment å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene. I møtet med den enkelte pasient må forskningsbasert dokumentasjon ses i sammenheng med andre relevante forhold, pasientenes behov og egne kliniske erfaringer.

*Gro Jamtvedt*  
*Avdelingsdirektør*

*Marianne Klemp*  
*Forskningsleder*

*Vida Hamidi*  
*Prosjektleder*

---

# Problemstilling

Mandatet fra Helsedirektoratet innebar at vi skulle foreta helseøkonomiske evalueringer for medikamentelle tiltak ved behandling eller sekundærprofylakse av hjerneslag. Vi har gjort dette ved å lage en metodevurdering med vurdering av effekt og helseøkonomiske analyser av følgende tiltak:

1. Intravenøs trombolytisk behandling for pasienter med akutt hjerneslag (innen 3 timer og mellom 3 og 5 timer) i tillegg til vanlig behandling sammenlignet med behandling uten trombolyse
2. Medikamentell sekundærprofylakse etter hjerneslag:
  - Platehemmende behandling for pasienter med hjerneslag: kombinasjonsbehandling acetylsalisylsyre og dipyridamol i slow-release formulering sammenlignet med acetylsalisylsyre alene
  - Platehemmende behandling for pasienter med hjerneslag: kombinasjonsbehandling acetylsalisylsyre og dipyridamol i slow-release formulering sammenlignet med klopidogrel alene
  - Antikoagulasjonsbehandling med warfarin sammenlignet med platehemmende behandling med acetylsalisylsyre ved atrieflimmer og hjerneinfarkt

Vi presiserer at disse problemstillingene kun er et utdrag av problemstillingene i slagretningslinjene, og at de dermed ikke representerer noe helhetlig bilde av alle intervensjoner og sammenligninger som er aktuelle i forbindelse med hjerneslag. Problemstillingene er valgt av oppdragsgiver og er ment å representere de mest sentrale punktene i retningslinjene.

---

# Innledning

---

## BAKGRUNN

---

Hjerneslag er den tredje hyppigste dødsårsaken og den vanligste årsaken til alvorlig nevrologisk funksjonshemning i Norge og har store helsemessige og økonomiske konsekvenser både for pasienter, pårørende, helsevesenet og samfunnet forøvrig. Hjerneslag rammer ca. 15 000 personer i Norge årlig, hvorav om lag 25 % dreier seg om residivslag (1). Estimerer indikerer at gjennomsnittlige livstidskostnader for et hjerneslag i Norge ligger på om lag NOK 600 000 (i 2006-kroner). Den totale samfunnskostnaden for hjerneslag er derfor anslått til ca. 7-8 milliarder norske kroner årlig (2).

Hjerneslag defineres av Verdens helseorganisasjon som en plutselig oppstått lokal eller global forstyrrelse i hjernens funksjoner av vaskulær årsak som vedvarer i mer enn 24 timer eller fører til død. Hjerneslag kan skyldes enten hjerneinfarkt (iskemisk hjerneslag) eller blødning i hjernen (hemorragisk hjerneslag). Hjerneinfarkt utgjør 85- 90 % av alle hjerneslag, de fleste skyldes okklusjon i en hjernearterie pga. tromber eller embolier. Risikoen for å få drypp (transitorisk iskemisk anfall, TIA) eller hjerneslag stiger med alderen. Antall slag vil trolig øke med ca. 50 % i de neste 25 år som følge av økningen i andelen eldre hvis ikke forebygging av slag blir mer effektiv (3).

Hjerneslag er en sykdom med både høy dødelighet (ca 20-25% av pasientene dør innen 6 måneder) og invaliditet (ca 40-45% av pasientene er funksjonelt avhengige etter 6 mnd). Videre er det påvist at funksjonell status etter 3-6 mnd har en signifikant og stor betydning for overlevelse på lang sikt, dvs. pasienter som er funksjonelt uavhengige lever lengre enn pasienter som ikke er det (4;5).

---

## INTRAVENØS TROMBOLYTISK BEHANDLING FOR PASIENTER MED AKUTT HJERNESLAG

---

Mål for initial akuttbehandling av hjerneslag er å øke muligheten for å overleve, begrense hjerneskadene og hindre nytt slag. Trombolytisk behandling er aktuelt hos utvalgte pasienter med akutt hjerneinfarkt og må startes raskt etter at slaget oppstår. Behandlingen er indisert hos pasienter over 18 år og under 80 år (1). Målet for

trombolytisk behandling er å rekanalisere en okkludert arterie. Rekanalisering oppnås raskere hos pasienter behandlet med trombolyse enn hos pasienter uten slik behandling og er assosiert med godt langtidsresultat (6).

En av forutsetningene for trombolytisk behandling er at behandling kan starte innen kort tid etter symptomdebut. Flere randomiserte studier har vist at behandling med vevsplasminogen aktivator (tPA, alteplase)<sup>1</sup> innen tre timer etter anfallet er effektivt (8-10). Det er også dokumentert at behandling innen 4 1/2 timer etter sykdomsstart kan redusere alvorlig funksjonshemming hos selekterte pasienter med iskemisk hjerneslag (5), men at effekten er usikker i tidsvinduet opp mot 6 timer (1). Foreløpig er intravenøs trombolytisk behandling med alteplase kun godkjent for bruk innen 3 timer (1).

Symptomatiske blødninger opptrer hyppigere blant trombolyserte pasienter. For å redusere blødningsrisikoen bør kontraindikasjoner og forsiktighetsregler følges nøye (1).

På grunn av det snevre terapeutiske tidsvinduet og det spredte bosetningsforholdet får kun få pasienter med hjerneslag behandlingen i Norge (7). En ganske nylig undersøkelse blant norske leger som er involvert i behandling av pasienter med hjerneslag viste at færre enn 2 % av alle pasienter med hjerneslag får trombolytisk behandling i Norge (11). Tiltak for å redusere forsinkelse (raskere prehospitaltjenester, befolkningsopplysning osv.) vil derfor trolig øke prosenten betydelig. I nasjonale retningslinjer for hjerneslag anbefales at intravenøs trombolytisk behandling må tilbys ved alle sykehusavdelinger som tar imot pasienter med akutt hjerneslag (1). Dette gjelder foreløpig kun utvalgte pasienter som ankommer sykehus innen 3 timer etter slag. Retningslinjene anbefaler også at trombolytisk behandling organiseres og gjennomføres som en del av tilbudet i slagenheter.

---

## **SEKUNDÆRFOREBYGGENDE MEDIKAMENTELL BEHANDLING ETTER HJERNESLAG**

---

Risikoen for å få nytt hjerneinfarkt det første året etter et hjerneinfarkt er mellom 5 og 15 % dersom det ikke gis forebyggende behandling (12;13). Innen fem år etter en slik episode har omtrent 30 % fått residiv (tilbakefall) hvis det ikke gis forebyggende behandling (1), og henimot 20 % av pasientene med et nytt slag dør innen en måned etter sitt residiv (14). I tillegg har pasienter med hjerneslag høyere risiko for andre vaskulære hendelser sammenlignet med pasienter som ikke har hatt slag (15-17). Effektiv sekundærprofylakse kan derfor innebære betydelige gevinster i forhold til hjerneinfarkt og andre kardiovaskulære hendelser.

---

<sup>1</sup> Alteplase (0,9 mg/kg, maksimalt 90 mg) er eneste godkjente behandlingsregime (7).

Tradisjonelt er sekundærforebygging av hjerneslag definert som en enkelt eller en kombinasjon av behandling eller prosedyrer for å redusere risikoen for nytt hjerneslag hos grupper av individer som har hatt hjerneslag. Røykeslutt, økt fysisk aktivitet og andre livsstilsendringer (for eksempel diett), operativ behandling av karotisstenoser og medikamentell behandling kan være viktige sekundærprofylaktiske tiltak. Økonomiske evalueringer er i denne rapporten begrenset til medikamentelle tiltak alene.

I de norske nasjonale retningslinjene for hjerneslag anbefales det at grunnet stor potensiell gevinst ved sekundærprofylakse bør de fleste pasienter med hjerneslag få tilbud om dette. Antatt nytteeffekt, forventet livslengde, bivirkninger og komorbiditet er viktige faktorer i valget mellom ulike sekundærprofylaktiske tiltak (1).

## **Behandling med blodplatehemmere**

Platehemmende behandling som sekundærprofylakse er aktuelt hos alle pasienter med hjerneslag uten kardial embolikilde <sup>1</sup> (1). Profylakse med platehemmere har vist seg å redusere risikoen for ikke-dødelige og dødelige slag med henholdsvis 28 % og 16 %, sammenlignet med placebo (18).

Valg av platehemmende medikamenter etter hjerneslag er avhengig av flere faktorer som effektivitet, komorbiditet, bivirkninger/toleranse og pris (19). Acetylsalisylsyre, som er billigste alternativ, kan redusere risikoen med ca. 25 % for nye hjerneslag hos pasienter som har hatt hjerneslag (20). Lavere doser av acetylsalisylsyre (50-150 mg) ble anbefalt i nasjonale retningslinjer siden høyere doser ikke har vist bedre effekt og lavere doser har mindre bivirkninger (1). Det er dokumentert at kombinasjonen acetylsalisylsyre og dipyridamol <sup>2</sup> kan redusere risiko for nye hjerneinfarkt med 18 % sammenlignet med acetylsalisylsyre alene (21). Noen pasienter (omtrent 20-25% av pasientene) kan imidlertid ikke bruke dipyridamol på grunn av medikamentindusert hodepine (Professor dr. med. Bent Indredavik, personlig meddelelse). Klopido­grel er mer effektiv enn acetylsalisylsyre i å forhindre nye iskemiske hjerneslag og vaskulære hendelser (18). Klopido­grel vil være et alternativ ved intoleranse for eller terapi­svikt ved inntak av acetylsalisylsyre og dipyridamol. Kombinasjonsbe­handlingen med acetylsalisylsire og dipyridamol er på nåværende tidspunkt rimeli­gere enn klopido­grel alene.

## **Antikoagulasjonsbehandling**

### ***Atrieflimmer***

Antikoagulasjon i sekundærforebygging er aktuelt hos pasienter med hjerneinfarkt eller transitorisk iskemisk anfall (TIA) hvor den mest sannsynlige årsak er en emboli fra hjertet (1).

---

<sup>1</sup> De vanligste embolikilder i hjertet er atrieflimmer, nylig gjennomgått hjerteinfarkt (siste 3 måneder) og mekanisk hjerteventil.

<sup>2</sup> Vi vurderte kun dipyridamol i slow-release formulering i denne rapporten.



Cerebral kardio-embolisme<sup>1</sup> forårsaker omtrent 30 % av alle hjerneinfarkt. Blant disse er atrieflimmer den dominerende årsaken og der forebyggingspotensialet er størst (1;22). Den årlige risikoen for hjerneinfarkt ved atrieflimmer er 5 % og risikoen for gjentatt slag hos pasienter med hjerneslag som også har atrieflimmer er 10-20% i løpet av det første året (1;23).

Antikoagulasjon (warfarin-behandling) i sekundærprofylakse bør benyttes hos alle hjerneinfarkt pasienter med sannsynlig kardial embolikilde (for eksempel atrieflimmer) (7). De pasienter som av ulike grunner ikke kan benytte antikoagulasjonsbehandling som sekundærprofylakse, anbefales behandlet med platehemmer (1). Warfarin-behandlingen kan gi komplikasjoner (økt risiko for blødning) (24;25).

---

## GENERELT OM HELSEØKONOMISKE EVALUERINGER

---

Pasientrettighetsloven og prioriteringsforskriften legger tre hovedkriterier til grunn for prioritering av tiltak i helsesektoren: helseproblemets alvorlighetsgrad, tiltakets nytte og tiltakets kostnadseffektivitet. På samme måte står det i legemiddelforskriften at kostnadene ved bruk av legemidler må stå i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling for at et medikament skal få refusjon på blåresept. I helseøkonomiske evalueringer sammenligner man kostnader og effekter av alternative medisinske tiltak (26). Hensikten med en økonomisk evaluering er å sammenstille anslag på forventet helseeffekt og anslag på ressursbruk og kostnader knyttet til et helsetiltak (virkemidler, legemidler, program) i forhold til et annet, slik at man oppnår størst mulig helsegevinst innenfor et gitt budsjett.

Det finnes flere forskjellige helseøkonomiske analyser man kan bruke. De fire mest brukte er kostnadseffektivitetsanalyse (*CEA/ cost-effectiveness analysis*), *cost-utility analysis (CUA)*, kostnadsminimeringsanalyse (*CMA/ cost-minimization*) og kostnad-nytteanalyse (*CBA/ cost-benefit analysis*). Det er visse likhetstrekk mellom de fire analysene, for eksempel hvordan man beregner kostnader. Forskjellen ligger i effektmålene, altså hvordan de forskjellige analysene måler effekten av forskjellige undersøkelser eller behandlinger i helsevesenet.

Det finnes mange forskjellige effektmål og hvilke(t) man bruker kommer an på hensikten med analysen. For eksempel, når man gjennomfører en *cost-utility analyse* ser man på QALYs (kvalitetsjusterte leveår) og når man gjennomfører kostnadseffektivitetsanalyse ser man på utvalgte sykdomsspesifikke mål eller leveår.

---

<sup>1</sup> Et hjerneinfarkt klassifiseres som betinget i kardial emboli hvis det eksisterer en potensiell embolikilde i hjertet.

De fleste helseøkonomiske evalueringer måler effekt i livskvalitet (QALY) eller helsetjenesteperspektiv, for eksempel vunne leveår eller unngåtte hendelser. I disse analysene sammenligner man kostnad og effekt for to eller flere alternative tiltak eller programmer. Et spesialtilfelle av *CEA* foreligger når to eller flere alternative behandlinger har samme effekt og man bare behøver å måle kostnader (kostnadsminimeringsanalyse). Når man måler effekt i *CUA*, kombinerer man levetid og livskvalitet i ett mål (QALY). Med en slik metode er det lettere å sammenligne effekten av forskjellige tiltak på tvers i helsesektoren.

Helseøkonomiske analyser kan også variere med hensyn til hvilket perspektiv (for eksempel helsetjenesteperspektiv eller samfunnsperspektiv) som analysen skal gjelde for. Hvis analysen har et samfunnsperspektiv, inkluderer en i tillegg til kostnader for helsetjenesten også kostnader og ressursbruk utenfor helsesektoren, for eksempel kostnader som blir påført pasienten/ familien og produksjonskostnader.

I kostnadseffektivitetsanalyse er man spesielt opptatt av å måle merkostnader og mereffekt av en ny behandling sammenlignet med eksisterende behandling. Derfor er det vanlig å uttrykke resultatene av en helseøkonomisk analyse i form av en ratio som består av kostnad per vunnet effekt (*ICER/ incremental cost-effectiveness ratio*).

Hvor mye samfunnet er villig til å betale per ekstra gevinst er ikke et fastsatt tall i Norge, dvs. per i dag eksisterer det ingen offisiell norsk økonomisk verdi per vunnet QALY/leveår som kan anses som en "terskelverdi" for anvendelse relatert til kostnadseffektivitetsanalyser i helsesektoren. Verdensbanken har foreslått BNP (brutto nasjonalprodukt) per innbygger som pragmatisk grense for verdien av vunnet leveår. Dette utgjorde ca NOK 502 000 i 2009 (27). Finansdepartementet anbefalte en grense på minst 425 000 2005-kr som verdi på et leveår (28). I USA har ofte USD 50 000 (NOK 270 000) per vunnet QALY ("et godt leveår") vært brukt som grense for hva som anses å være kostnadseffektivt (29). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) i England har operert med 20 000- 30 000 pund (tilsvarende om lag 200 000 – 300 000 norske kroner) som grense (30). I 2007 ble en rapport publisert av Helsedirektoratet (31) der det framgår at samfunnets verdsetting av et statistisk leveår - og dermed et år med full helse/QALY - ligger i intervallet mellom 300 000 og 1 million norske kroner. Som et "beste anslag" har man foreslått NOK 500 000 for tverrsektorielle tiltak. Imidlertid presiserer Helsedirektoratet at dette ikke er å anse som en "terskelverdi" for anvendelse relatert til kostnadseffektivitetsanalyser i helsesektoren. Hvorvidt grensa skal gjelde for leveår eller QALY er ikke spesifisert, men i denne rapporten har vi brukt grensa på NOK 500 000 uavhengig av om analysene er gjort på leveår eller QALYs

Helseøkonomiske analyser kan utføres ved å modellere kostnader og gevinster ved forskjellige intervensjoner. For å undersøke usikkerheter knyttet til både medisinske variabler og kostnadsestimater over en gitt periode benytter vi vanligvis simule-

ringsmodeller. Simuleringsmodeller er fleksible instrumenter som kan anvendes på ulike behandlingsformer, på ulike pasientgrupper og i ulike land (32). En slik modell representerer en sammenligning av de viktigste kostnader og konsekvenser ved alternative helsetiltak. Mens kliniske eller epidemiologiske studier ikke er designet for å kunne gi beslutningsstøtte alene, er dette selve hovedformålet ved utvikling av denne typen simuleringsmodeller. Det er således ikke en svakhet at modeller baserer seg på ulike informasjonskilder. Det er tvert i mot hele hensikten med en helseøkonomisk modell å organisere ulike typer informasjon på en måte som kan brukes til å understøtte beslutninger på en best mulig måte. I arbeidet med vår modell har vi forsøkt å identifisere og verdsette forskjellen mellom de aktuelle behandlingalternativene, og lagt mindre vekt på felles elementer. Ved å se bort fra felles elementer har det latt seg gjøre å gjennomføre denne studien med mindre bruk av ressurser enn dersom vi hadde modellert kostnader og effekter på en mer komplett måte. Det betyr samtidig at resultatene først og fremst kan benyttes til vurderinger av såkalt teknisk effektivitet i slagbehandling, mens man i utgangspunktet ikke kan bruke resultatene mer generelt til sammenligninger på tvers av behandlingsområder.

I økonomiske analyser gjøres ofte sensitivitetsanalyser for å vise hvor mye forskjellige variabler påvirker utfallet og hva som skjer om parametrene i evalueringen endres. I enveis eller flerveis sensitivitetsanalyser varierer man antakelser og verdier på en eller flere sentrale variabler i modellen om gangen, og ser hvordan dette slår ut på resultatene. Usikkerhet knyttet til variablene kan også vurderes med probabilistiske sensitivitetsanalyser. Probabilistiske sensitivitetsanalyser gir en oversikt over den samlede effekten av variasjon i alle de usikre variablene. Denne analysen utføres ved å variere parametre samtidig ifølge sin sannsynlighetsfordeling. Dette gjøres for alle parametre som det er usikkerhet rundt, både kostnader, effektdata og overgangssannsynligheter. Deretter trekker man så 1 000 ganger (eller flere) en tilfeldig verdi for hver parameter og beregner så *ICER* for hver av disse trekningene.

Det er vanlig å rapportere probabilistiske sensitivitetsanalyser ved å vise alle trekningene fra modellen i et koordinatsystem med inkrementell kostnad på y-aksen og inkrementell effekt på x-aksen (scatterplot). I tillegg er det vanlig å lage en figur som viser hvor sannsynlig det er at hvert av alternativene som blir undersøkt er det mest kostnadseffektive (*cost-effectiveness acceptability curve – CEAC*). Man kan også lage en verdi av forskningsanalyse (*value of information analysis*). Dette er en analyse hvor man ser på hvor mye samfunnet vil være villig til å betale for forskning som kan bidra til å redusere usikkerheten rundt beslutningene som undersøkes.

Som nevnt er valg av medikamentell behandling av hjerneslag avhengig av flere faktorer blant annet effektivitet og pris. Hensikten med denne rapporten er å vurdere effekten og kostnadseffektiviteten av intravenøs trombolytisk behandling av hjerneinfarkt i akutfasen og sekundær blodproppforebyggende behandling (platehemmende behandling og antikoagulasjonsbehandling) etter hjerneslag. På grunn av relativt kort tidshorisonnt av prosjektet er sammenligningene kun basert på bestilling-

en fra oppdragsgiver. Analysene er basert på en modell tilpasset norske forhold utviklet ved Kunnskapssenteret (NorCaD) (33).

---

# Evaluering av klinisk dokumentasjon

---

## METODE

---

### Litteratursøk

Litteratursøket er gjort i to trinn. For hver problemstilling sjekket vi dokumentasjonsgrunnlaget i den nasjonale retningslinjen. Deretter søkte vi etter nyere relevant litteratur. Av praktiske årsaker ble det utført et samlet søk med filter for systematiske oversikter (SR) og randomiserte kontrollerte studier (RCT), samtidig med søk etter helseøkonomiske studier (disse ble kun brukt i diskusjonen). I tråd med dokumentasjonshierarkiet lette vi først etter SR, men dersom SR ikke var tilgjengelig inkluderte vi RCT.

Vi søkte systematisk etter litteratur i følgende databaser:

- The Cochrane Library:  
Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- DARE via Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
- NHS EED via Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
- Ovid MEDLINE
- Ovid EMBASE

Forskningsbibliotekar Ingrid Harboe planla og utførte samtlige søk. De fullstendige søkestrategiene er vist i vedlegg 1.

### Inklusjonskriterier

Inklusjonskriteriene varierte for hver av de fem problemstillingene:

For problemstillingen knyttet til intravenøs trombolytisk behandling for pasienter med akutt hjerneslag har vi følgende inklusjonskriterier:

**Studiedesign:** Systematisk oversikter og randomiserte kontrollerte studier  
**Populasjon:** Pasienter med akutt hjerneslag

- Intervensjon:** Intravenøs trombolytisk behandling (innen 3 timer / mellom 3 og 5 timer)+ vanlig slagbehandling
- Sammenligning:** Placebo + vanlig slagbehandling
- Utfall:** Død, funksjonshemming, symptomatisk blødning
- Språk:** Ingen språkbegrensninger i litteratursøket, men vi inkluderte kun systematiske oversikter eller enkeltstudier som var publisert på engelsk eller skandinaviske språk

For de tre problemstillingene knyttet til sekundærforebyggende medikamentell behandling etter hjerneslag hadde vi følgende inklusjonskriterier:

- Studiedesign:** Systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier
- Populasjon:** Pasienter med tidligere hjerneslag samt atrieflimmer (for problemstilling 3 under)
- Utfall:** Død, forebyggelse av nye slag og/eller andre kardiovaskulære hendelser, symptomatisk blødning
- Språk:** Ingen språkbegrensninger i litteratursøket, men vi inkluderte kun systematiske oversikter eller enkeltstudier som var publisert på engelsk eller skandinaviske språk.

#### **Problemstilling 1:**

Platehemmende behandling i sekundærprofylakse: kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre og dipyridamol versus acetylsalisylsyre alene.

#### **Problemstilling 2:**

Platehemmende behandling i sekundærprofylakse: kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre og dipyridamol versus klopidoogrel alene.

#### **Problemstilling 3:**

Antikoagulasjonsbehandling med warfarin versus platehemmende behandling med acetylsalisylsyre ved atrieflimmer og hjerneinfarkt i sekundærprofylakse.

#### **Artikkelutvelging**

To prosjektmedarbeidere gikk uavhengig av hverandre gjennom titler og abstrakt til referansene identifisert i litteratursøket. Hvis minst én av prosjektmedarbeiderne vurderte en tittel eller et sammendrag som relevant eller mulig relevant, ble artikkelen bestilt i fulltekst for videre vurdering. Artikkelen ble vurdert i henhold til de predefinerte inklusjonskriteriene. Uenighet ble avklart ved diskusjon.

To personer fra Kunnskapssenteret vurderte uavhengig av hverandre kvaliteten på de inkluderte systematiske oversiktene samt en vurdering av risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte primærartiklene (jfr sjekklister vedlegg til håndboken (34)).

## Analyse av data

Effektdata for problemstillingene er hentet direkte fra systematiske oversikter eller primærstudier der det var mulig. To personer fra Kunnskapssenteret hentet ut effektdataene uavhengig av hverandre. Der det var nødvendig har vi utført utfyllende meta-analyser.

Resultatene fra meta-analysene er presentert i forest plot<sup>1</sup> hvor resultatene fra hver enkelt studie er satt opp i tillegg til det samlede resultatet av analysen. Innen hver sammenligning gis følgende informasjon i forest plottet:

- De studiene/artiklene som bidrar med data listes opp (inkl. resultater for de to gruppene som sammenlignes).
- ”Test for heterogeneity” (forutsetter minst to studier/artikler). Test for om det kan antas at resultatene fra studiene/artiklene stemmer overens. P-verdi<sup>2</sup> mindre eller lik 0,1 eller I-Square<sup>3</sup> større enn 50-60% angir at det er stor heterogenitet (ulikhet) mellom studiene.
- ”Test for overall effect”. Test for om det er forskjell på intervensjonsgruppen og kontrollgruppen. P-verdi mindre eller lik 0,05 angir statistisk signifikant forskjell.
- Resultatene for hver enkelt studie, subtotal og total presenteres grafisk og med tall i kolonnene RR (random) 95 % konfidensintervall (KI).

I den grafiske presentasjonen (jevnfør siste punkt ovenfor) er resultatene for de enkelte studiene markert med en firkant. Usikkerheten på resultatene for hver enkelt studie er markert ved hjelp av horisontale linjer, som angir intervallet hvor den virkelige verdien med 95 % sikkerhet befinner seg innenfor. For total og subtotal er resultatet markert ved hjelp av en rombe, hvor bredden på romben er et uttrykk for usikkerheten som er knyttet til resultatet. Resultatene presenteres dessuten i tall [med 95 % KI] (siste kolonne i forest plottene) (vedlegg 4).

## Gradering av dokumentasjonsgrunnlaget

I tillegg til å gjøre en totalvurdering av kvalitet for hver systematiske oversikt og RCT, er det mulig å gjøre en samlet vurdering av dokumentasjonsgrunnlaget for de enkelte utfall. Dette har vi gjort ved hjelp av GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*). Graderingen angir hvor stor tillit vi har til resultatene fra den tilgjengelige dokumentasjonen og gir dermed en indikasjon på om vi kan forvente at nye studier vil kunne endre resultatene eller ikke. I GRADE vurderer man studietype, studiekvalitet, konsistens, presisjon og direkthet

---

<sup>1</sup> Et forest plot er en grafisk presentasjon av individuelle resultater fra hver studie som er inkludert i en statistisk analyse, sammen med resultatet av analysen.

<sup>2</sup> I statistisk hypotesetesting er p-verdien sannsynligheten for å oppnå et resultat minst like ekstremt som det observerte hvis nullhypotesen ( $H_0$ ) er sann. Jo lavere verdien er, jo mer sannsynlig er den alternative hypotesen.

<sup>3</sup> Statistisk test som tester for heterogenitet.

(grad av samsvar mellom studiedeltakere, intervensjon og endepunkt i enkeltstudier sammenlignet med de personer, tiltak og endepunkt vi egentlig er interessert i). Dette gjør at vi får følgende kategorier for kvalitet og pålitelighet til effektestimater:

**Tabell 1** GRADE-kategorier for påliteligheten til effektestimater

Graderingskvalitet	Betydning
⊕⊕⊕⊕ <b>Høy</b>	Det er usannsynlig at videre forskning vil kunne endre vår tillit til effektestimatet
⊕⊕⊕○ <b>Middels</b>	Det er sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimatet i betydelig grad, og kan endre effektestimatet
⊕⊕○○ <b>Lav</b>	Det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimatet i betydelig grad, og sannsynligvis vil endre det
⊕○○○ <b>Svært lav</b>	Ethvert effektestimat er svært usikkert

Vedlegg 5 angir de sammenligninger og utfall vi har utført gradering på. Det er også tydeliggjort hvilke vurderinger vi har lagt til grunn og dermed hvilken kvalitet dokumentasjonsgrunnlaget har.

## RESULTAT

### Intravenøs trombolytisk behandling for pasienter med akutt hjerneslag

#### Resultat av litteratursøk

Vi gjorde et søk i Cochrane Library etter ”thrombolysis and stroke” i tittel, emneord og sammendrag. Vi fant én relevant og omfattende systematisk oversikt (35) utført innen rammen av Cochrane-samarbeidet (tabell 2). Den var fra oktober 2009 (dato for litteratursøk: oktober 2008), av høy kvalitet og oppfylte våre predefinerte inklusjonskriterier. Vi søkte derfor ikke etter ytterligere publikasjoner.

**Tabell 2** Inkludert systematisk oversikt (intravenøs trombolytisk behandling)

Studie	Tittel
<b>Wardlaw et al. 2009 (35)</b>	Thrombolysis for acute ischaemic stroke (review)

#### Resultat for effekt og sikkerhet

Effekten av intravenøs trombolytisk behandling ved akutt hjerneslag sammenlignet med placebo er basert på en ny og omfattende systematisk oversikt av høy kvalitet (35). Vi delte opp meta-analysene fra denne oversikten i forskjellige tidsvindu (in-



nen 3 timer og mellom 3 og 5 timer). Basert på denne oppdelingen har vi i vår analyse basert effektestimaterne på studier hvor behandlingsregimet var r-tPA (alteplase). Vi hentet ut data på død, slagsekvele<sup>1</sup> og blødning fra disse studiene. og utførte en egen meta-analyse, fordi Cochrane-rapporten hadde sammensatte effektmål, som ikke kan brukes i NorCaD-modellen. Meta-analysene angir en svak ikke-signifikant økning av dødelighet med trombolyse. Det er imidlertid en effekt av trombolyse på sekveler etter slag. Denne effekten var kun signifikant for de som fikk trombolyse tidlig. Risikoen for blødninger var signifikant økt for de som fikk trombolyse uavhengig av når de fikk denne.

Resultatene fra meta-analysene (se vedlegg 4) er vist i tabell 3. Gradering viste at dokumentasjonsgrunnlaget varierte fra lav til høy kvalitet.

**Tabell 3** Effekt av intravenøs trombolytisk behandling ved hjerneslag

Innen 3 timer sammenlignet med placebo					
Utfall	Antall studier	Antall pasienter	Oppfølgings-tid	Effekt RR* [95 % KI]	Dokumentasjons-kvalitet
<b>Død</b>	6	957	90 dager	1,03 [0,70 – 1,53]	⊕⊕OO Lav
<b>Slagsekveler</b>	6	957	90 dager	0,75 [0,64 – 0,89] <sup>†</sup>	⊕⊕⊕O Middels
<b>Blødning</b>	6	957	90 dager	3,63 [1,55 – 8,52] <sup>†</sup>	⊕⊕OO Lav
Mellom 3 og 5 timer sammenlignet med placebo					
	Antall studier	Antall pasienter	Oppfølgings-tid	Effekt RR* [95 % KI]	Dokumentasjons-kvalitet
<b>Død</b>	3	1 465	90 dager	1,20 [0,77 – 1,87]	⊕⊕⊕O Middels
<b>Slagsekveler</b>	2	1 391	90 dager	0,90 [0,77 – 1,05]	⊕⊕⊕⊕ Høy
<b>Blødning</b>	3	1 465	90 dager	5,25 [2,12 – 12,97] <sup>†</sup>	⊕⊕⊕O Middels

\*RR: relativ risiko

<sup>†</sup> Statistisk signifikante resultater

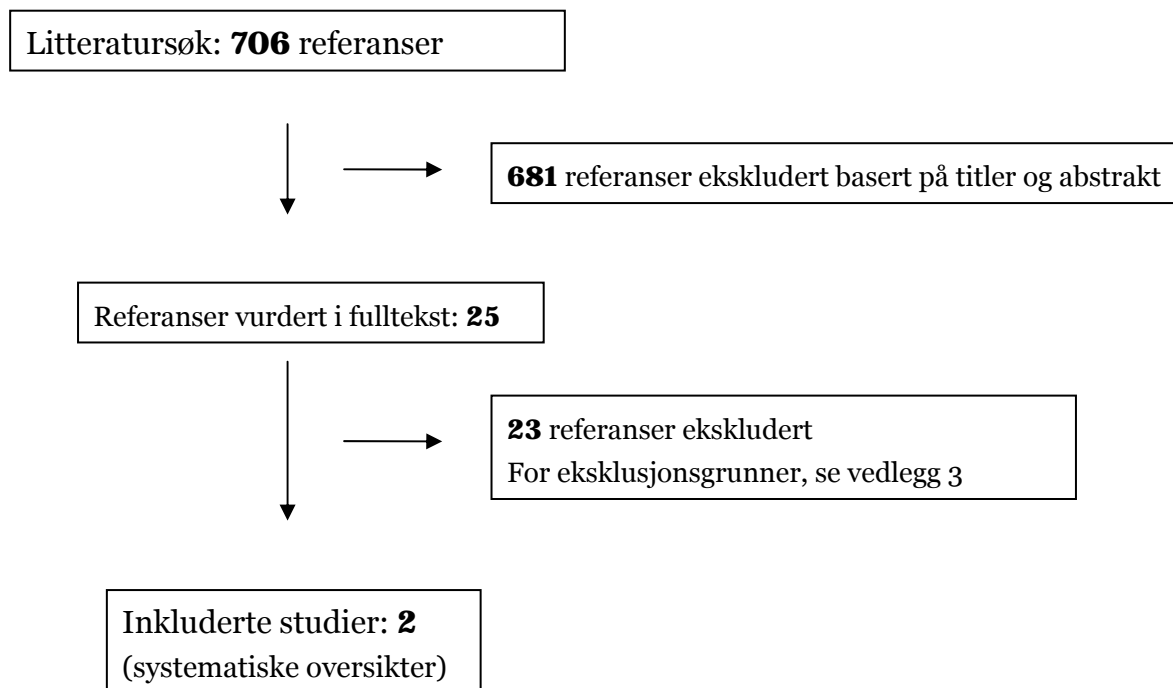
## **Sekundærforebyggende medikamentell behandling etter hjerneslag**

### **Kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre og dipyridamol i slow-release formulering versus acetylsalisylsyre alene i sekundærprofylakse etter hjerneslag**

#### **Resultat av litteratursøk**

Vi identifiserte 706 referanser som sammenlignet kombinasjonen acetylsalisylsyre og dipyridamol sammenlignet med acetylsalisylsyre alene. Av disse vurderte vi 25 referanser (SR) som mulig relevante og de ble vurdert i fulltekst.

<sup>1</sup> Definert som "dependency" i Cochrane-oversikten (35).



**Figur 1** Flytskjema over identifisert litteratur for sammenligningen acetylsalisylsyre og dipyridamol vs. acetylsalisylsyre

De 23 referansene som vi ekskluderte er listet i vedlegg 3 med grunner for eksklusjon. De to systematiske oversiktene som vi inkluderte i rapporten er listet i tabell 4 og beskrevet i vedlegg 2. Vi fant ingen relevante RCT-er som var publisert etter at litteratursøket i de systematiske oversiktene var utført.

**Tabell 4** Systematiske oversikter som er inkludert i rapporten (ASA+dipyridamol vs. ASA)

Studie	Tittel
<b>De Schryver et al. 2007 (21)</b>	Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease
<b>Halkes et al. 2008 (36)</b>	Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk

### **Resultat for effekt og sikkerhet**

Effekt av kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre og dipyridamol sammenlignet med acetylsalisylsyre alene er hentet fra den nyeste Cochrane-oversikten av høy kvalitet (21) og en nylig publisert meta-analyse utført av Halkes og medarbeidere av middels kvalitet (36). Data på vaskulær død og blødning er basert på Cochrane oversikten <sup>1</sup> (21) og data på residivslag og hjerteinfarkt på Halkes-studien (36). Effektestimatene viste at acetylsalisylsyre i kombinasjon med dipyridamol ga statistisk signifikant færre residivslag enn acetylsalisylsyre alene. Det var derimot ikke statis-

<sup>1</sup> Vi har analysert data fra Cochrane-oversikten i egne meta-analyser, fordi noen av studiene som var inkludert er på andre pasientgrupper enn det som er relevant i denne rapporten.

tisk signifikant forskjell mellom behandlingene for vaskulær død, hjerteinfarkt eller blødning.

Gradering viste at dokumentasjonsgrunnlaget for effektvurdering av acetylsalisylsyre + dipyridamol versus acetylsalisylsyre varierte fra høy til lav kvalitet (tabell 5).

**Tabell 5** Effekt av acetylsalisylsyre og dipyridamol sammenlignet med acetylsalisylsyre alene

Ufall (ASA+dipyridamol vs. ASA)	Antall studier	Antall pasienter	Oppfølgingstid	Effekt RR* [95% KI]	Dokumentasjonskvalitet
<b>Vaskulær død</b>	7	7 686	22-72 måneder	0,94 [0,79-1,13]	⊕⊕⊕⊕ Høy
<b>Residivslag</b>	5	7 612	6-42 måneder	0,78 [0,68-0,90] †	⊕⊕⊕○ Middels
<b>Hjerteinfarkt</b>	5	7 612	24-72 måneder	0,94 [0,69-1,27]	⊕⊕⊕○ Middels
<b>Blødning</b>	5	6 512	24-72 måneder	1,07 [0,65-1,79]	⊕⊕○○ Lav

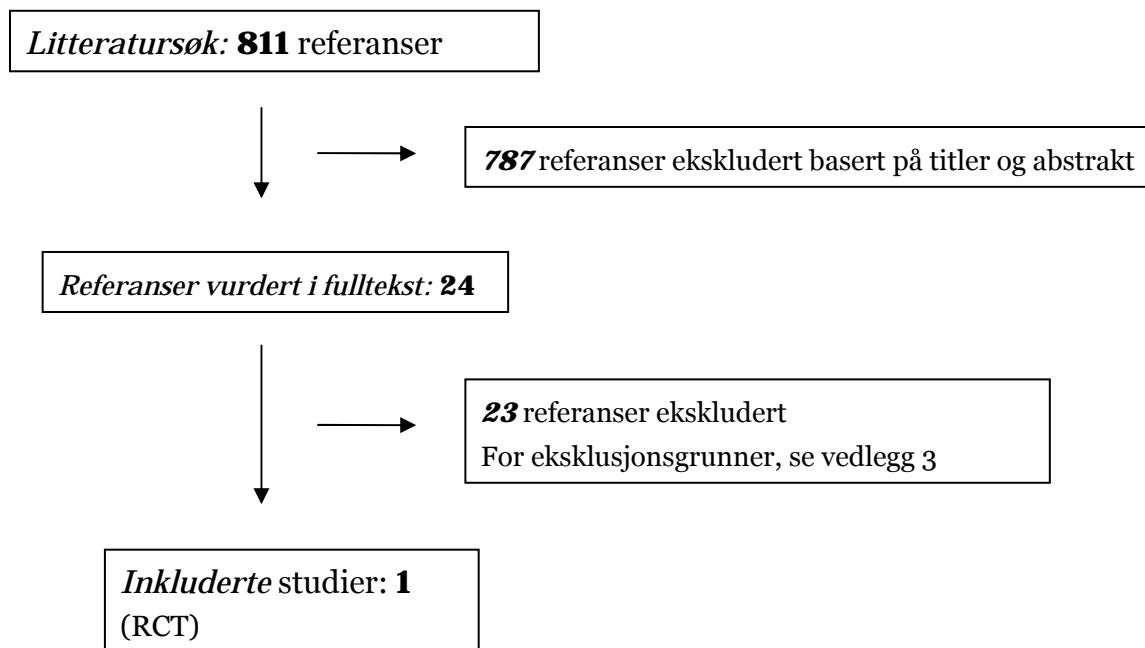
\*RR: relativ risiko

† Statistisk signifikante resultater

### Kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre og dipyridamol i slow-release formulering versus klopidogrel i sekundærprofylakse etter hjerneslag

#### Resultat av litteratursøk

Vi identifiserte 811 referanser som sammenlignet kombinasjonen acetylsalisylsyre og dipyridamol med klopidogrel. Vi vurderte 24 referanser som mulig relevante og bestilte dem i fulltekst.



**Figur 2** Flytskjema over identifisert litteratur for sammenligningen acetylsalisylsyre og dipyridamol vs. klopidogrel

De 23 referansene som vi ekskluderte er listet i vedlegg 3 med begrunnelse for eksklusjon. Den randomiserte studien som vi har inkludert i rapporten er beskrevet i tabell 6 og vedlegg 2.

**Tabell 6** Inkludert RCT (ASA+dipyridamol vs. klopidogrel)

Studie	Land	Antall Pasienter	Intervensjon	Komparator	Oppfølging-periode
<b>Sacco et al. 2008 (37)</b>	Multi-nasjonal (695 sentere i 35 land på alle kontinenter)	20 332 Intervensjon:10 181 Kontroll:10 151	Kombinasjons-behandling aspirin 25 mg + dipyridamol 200 mg i slow-release formulering	Klopidogrel 75 mg	2,5 år

### Resultat for effekt og sikkerhet

Effekt av kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre og dipyridamol sammenlignet med klopidogrel er basert på én RCT (37) med lav risiko for systematiske skjevheter (se vedlegg 2). Vi samlet inn data på vaskulær dødelighet, residivslag, hjerteinfarkt og blødning fra denne studien. Resultatene viste liten eller ingen forskjell mellom acetylsalisylsyre i kombinasjon med dipyridamol og klopidogrel for alle våre utfall. Den samlede dokumentasjonen for effektvurdering av acetylsalisylsyre + dipyridamol versus klopidogrel er av middels kvalitet for alle utfallene (tabell 7).

**Tabell 7** Effekt av ASA+dipyridamol vs. klopidogrel

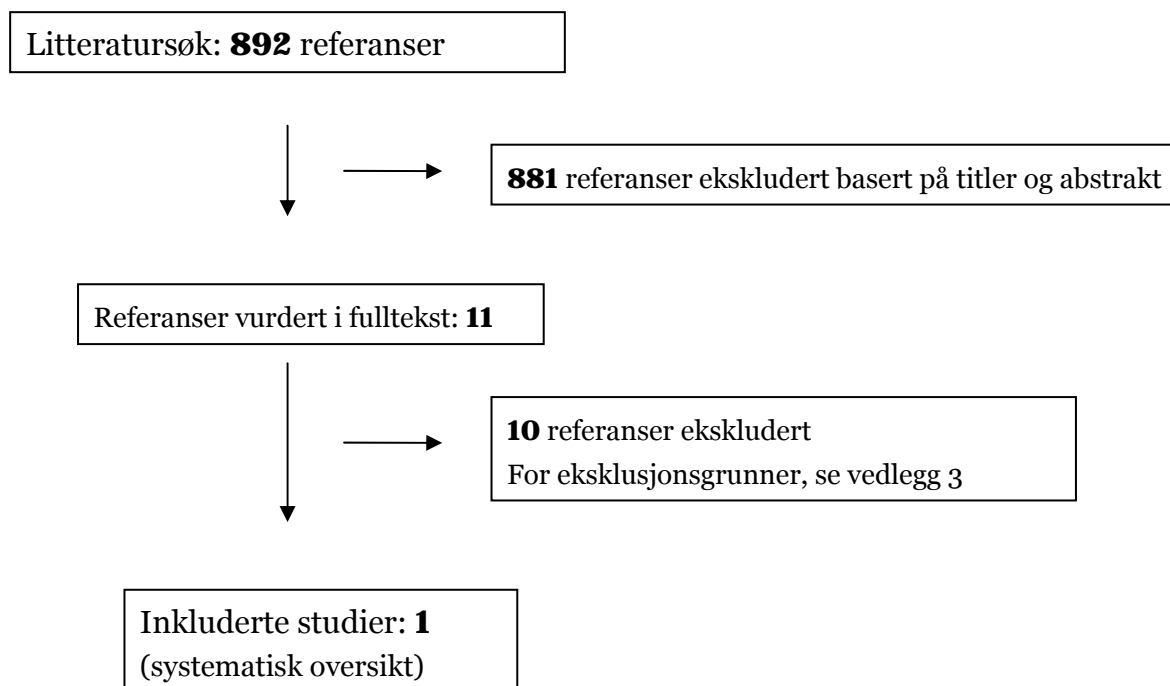
Utfall (ASA+dipyridamol vs. klopidogrel)	Antall studier	Antall pasienter	Effekt RR* [95% KI]	Dokumentasjonskvalitet
<b>Vaskulær død</b>	1	20 332	0,94 [0,82-1,07]	⊕⊕⊕○ Middels
<b>Residivslag</b>	1	20 332	1,01 [0,92-1,11]	⊕⊕⊕○ Middels
<b>Hjerteinfarkt</b>	1	20 332	0,90 [0,73-1,10]	⊕⊕⊕○ Middels
<b>Blødning</b>	1	20 332	1,08 [0,96-1,22]	⊕⊕⊕○ Middels

\*RR: relativ risiko

### Warfarin versus acetylsalisylsyre hos pasienter med hjerneslag som også har atrieflimmer

#### Resultat av litteratursøk

Vi fant 892 unike referanser i søket etter litteratur for effekt av warfarin sammenlignet med acetylsalisylsyre som sekundærprofylakse ved atrieflimmer og hjerneinfarkt. Basert på titler og/eller sammendrag vurderte vi 11 referanser som mulig relevante. De ble bestilt i fulltekst og videre vurdert for relevans og kvalitet. Vi endte med å inkludere en systematisk oversikt som oppfylte inklusjonskriteriene våre.



**Figur3** Flytskjema over identifisert litteratur for sammenligningen warfarin vs. ASA

De 10 referansene som vi ekskluderte er listet i vedlegg 3 med grunner for eksklusjon. Den systematiske oversikten som vi inkluderte i rapporten er listet i tabell 8 og beskrevet i vedlegg 2. Vi har ikke funnet noen relevante RCT-er som var publisert etter at litteratursøket i den systematiske oversikten var utført.

**Tabell 8** Inkludert systematisk oversikt (warfarin vs. ASA)

Studie	Tittel
<b>Saxena &amp; Koudstaal 2004 (38)</b>	Anticoagulant versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack

### Resultat for effekt og sikkerhet

Ved litteratursøket etter warfarin sammenlignet med acetylsalisylsyre for sekundærforebygging av hjerneslag hos pasienter med atrieflimmer inkluderte vi den nyeste Cochrane-oversikten i rapporten (38). Vi har vurdert kvaliteten av denne systematiske oversikten som høy. Kun én RCT (39) fra denne oversikten<sup>1</sup> kunne likevel oppfylle våre inklusjonskriterier. Denne studien hadde beregnet relativ risikoreduksjon basert på Cox-regresjon, som tar hensyn til at hendelsene kommer over tid. Siden helseøkonomiske Markov-modeller er basert på hendelser som kommer over tid, er effektresultater fra Cox-regresjon bedre egnet for helseøkonomiske modeller enn effektmål som kun er basert på måling på et gitt tidspunkt (40). Fordi det kun er én inkludert studie, har vi brukt resultatet fra studien (39) i våre analyser og ikke effek-

<sup>1</sup> Det er kun to RCT-er som er inkludert i denne Cochrane-oversikten. En av dem er ekskludert på grunn av irrelevant komparator.

ten fra Cochrane-rapporten (38), som bare er basert på andeler. Vi har hentet ut data for endepunktene residivslag (tidligere TIA eller slag) og blødning.

Resultatene viste at warfarin sammenlignet med acetylsalisylsyre ga statistisk signifikant færre nye slag hos de pasientene som tidligere hadde hatt slag, mens forskjellen var grense-signifikant hos de pasientene som tidligere kun hadde hatt TIA. Warfarin ga signifikant flere blødninger enn acetylsalisylsyre.

Gradering viste at dokumentasjonsgrunnlaget for effektvurdering av warfarin versus acetylsalisylsyre var av middels kvalitet for våre endepunkt (tabell 9).

**Tabell 9** Effekt av warfarin vs. ASA

Utfall (warfarin vs. ASA)	Antall studier	Antall pasienter	Effekt RR* [95 % CI]	Dokumentasjonskvalitet
<b>Residivslag (tidligere slag)</b>	1	337	0,37 [0,18-0,75] †	⊕⊕⊕○ Middels
<b>Residivslag (tidligere TIA)</b>	1	107	0,63 [0,40-1,00]	⊕⊕⊕○ Middels
<b>Blødning</b>	1	834	2,80 [1,70-4,8] †	⊕⊕⊕○ Middels

\*RR: relativ risiko

† Statistisk signifikante resultater

---

# Helseøkonomisk evaluering

---

## METODE

---

### Modellstruktur

Vi undersøkte kostnadseffektiviteten ved medikamentell behandling av hjerneslag, med en Markov-modell utviklet ved Kunnskapssenteret og Universitetet i Oslo for å evaluere kostnadseffektiviteten av medikamentell primærforebygging av hjerte- og karsykdom (NorCaD) (33).

Modellen beregner endringer i kvalitetsjusterte leveår og leveårsgevinster ved ulike type legemiddelbehandling og livstidskostnader knyttet til hjerneslag og følgetilstander. For å tilpasse NorCaD-modellen til slagbehandling, gjorde vi endringer i hvor pasientene er ved oppstart. I den opprinnelige NorCaD-modellen startet alle pasientene i tilstanden ”frisk”. I analysen av trombolytisk behandling, starter alle i tilstandene ”alvorlig slagsekvele<sup>1</sup>”, ”moderat slagsekvele<sup>2</sup>” eller ”mildt slagsekvele<sup>3</sup>” (figur 5). Fordelingen blant disse tilstandene er basert på tall fra det svenske Riks-Stroke-registeret, som registrerer alle hjerneslag i Sverige (41). I Norge har vi foreløpig ikke nasjonale data med alle hjerneslag. I analysene av sekundærforebyggende tiltak starter alle i tilstanden ”mildt slagsekvele”, da de som har mer alvorlige slagsekveler antas å ha et mer sammensatt behandlingsopplegg. Fordi NorCaD-modellen har denne muligheten til å starte i de forskjellige tilstandene, regner vi modellen som svært godt egnet til å modellere også tiltak etter at pasienter har fått hjerte- og karsykdom (her: slag). Både kostnader og effekter er antatt å påløpe årlig, og vare resten av livet (eller til fylte 100 år).

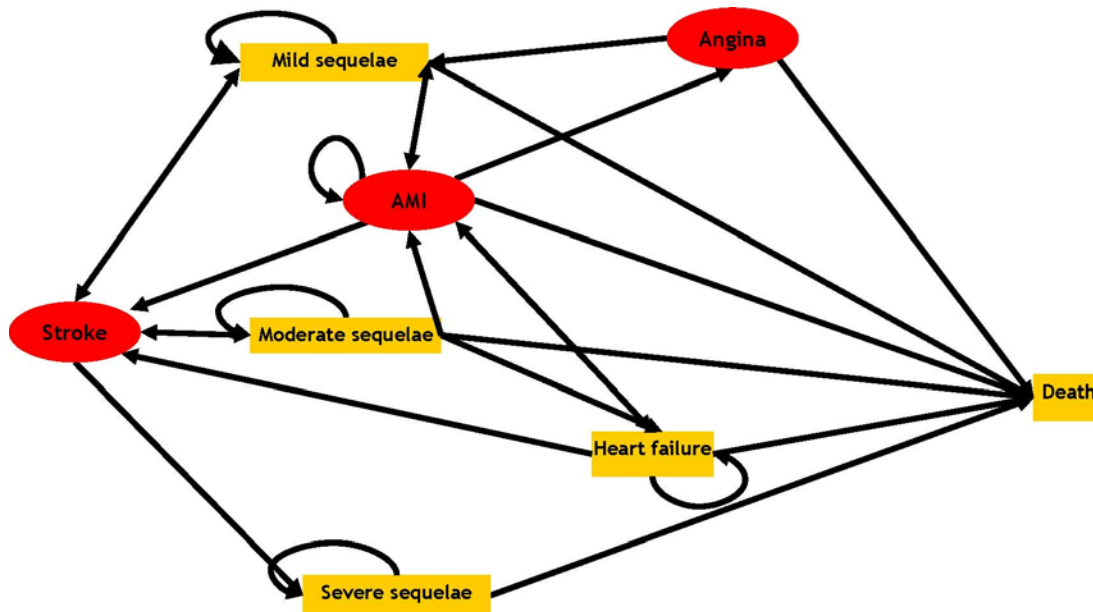
I tillegg ble modellen utvidet med mulighet for blødninger. Vi tok utgangspunkt i en pasientgruppe bestående av 70 år gamle menn med nylig gjennomgått slag. Vi valgte menn som utgangspunkt, fordi insidensen av slag er lik eller noe høyere for menn (33). Som tilleggsanalyse, utførte vi i tillegg analyser på 70 år gamle kvinner, samt 50-årige menn og kvinner.

---

<sup>1</sup> Alvorlige slagsekveler defineres som kritisk helsetilstand med behov for langtidsbehandling på et sykehjem eller sykehus.

<sup>2</sup> Pasienter med moderate slagsekveler bor hjemme og har behov for hjemmepleiere.

<sup>3</sup> Pasienter med milde slagsekveler bor hjemme uten behov for hjemmepleiere.



**Figur5** Modellstruktur (firkantede bokser er tilstander, ovale bokser er hendelser)

Når pasientene er i de forskjellige sekveletilstandene har de risiko for ytterligere hendelser (tabell 12). Disse tallene er hentet fra NorCaD-modellen og er basert på data fra flere forskjellige kilder (16;17;27;42-45). I modellen har pasientene da risiko for å få hjerteinfarkt, hjertesvikt, angina og nye hjerneslag, i tillegg til at de kan dø både av følgetilstander og av andre årsaker.

**Tabell 12** Risiko for nye hendelser mer enn ett år etter slag

Tilstand	Hendelse	Kvinner		Menn		Kilde
		50	70	50	70	
<b>Milde slagsekveler</b>	AMI*	0,0007	0,0246	0,0021	0,0255	(17;44)
<b>Milde slagsekveler</b>	Slag	0,0009	0,0344	0,0029	0,0357	(17;27;44)
<b>Milde slagsekveler</b>	Død	0,0005	0,0198	0,0017	0,0205	(17;44)
<b>Moderate slagsekveler</b>	AMI*	0,0008	0,0309	0,0026	0,0321	(16;44)
<b>Moderate slagsekveler</b>	Hjertesvikt	0,0004	0,0140	0,0012	0,0145	(44) og ekspert uttalelse
<b>Moderate slagsekveler</b>	slag	0,0008	0,0301	0,0026	0,0313	(42-44)
<b>Moderate slagsekveler</b>	Død	0,0004	0,0140	0,0012	0,0145	(17;44)
<b>Alvorlige slagsekveler</b>	Død	0,0006	0,0210	0,0018	0,0218	(17;44)

\* Akutt hjerteinfarkt



## Helseeffekt

Effekten av de medikamentelle tiltakene er lagt inn som relative risikoer direkte på overgangssannsynligheter for de forskjellige hendelsene. De relative risikoene er lagt inn i modellen som sannsynlighetsfordelinger, fordi dette representerer usikkerheten i forutsetningene på en mer realistisk måte enn punkttestimat. Vi har benyttet lognormale fordelinger, fordi de underliggende konfidensintervallene for relativ risiko parametrene blir kalkulert på en log-skala (46). Forventning og standardfeil for de lognormale fordelingene er basert på effektdata fra kapitlet "Evaluering av klinisk dokumentasjon" tidligere i denne rapporten. I det kapitlet henviser vi også til gradering av hvert utfall ved hjelp av GRADE. Disse graderingene forteller om kvaliteten på dokumentasjonen og dermed også i hvilken grad man kan stole på dataene. Vi ser det som naturlig å inkorporere denne ekstra usikkerheten i våre probabilistiske analyser. Vi anser derfor at konfidensintervaller tilhørende utfall som er gradert til "høy" kvalitet er 95 % konfidensintervaller. Konfidensintervaller tilhørende utfall som er gradert til "middels", "lav" og "svært lav" kvalitet har vi derimot mindre tiltro til og vi har derfor regnet ut standardfeil i lognormal fordeling basert på henholdsvis 90 %, 80 % og 70 % konfidensintervaller (tabell 13).

Helseeffekt for følgende sammenligninger er oppsummert i kapitlet "Evaluering av klinisk dokumentasjon":

1. Intravenøs trombolytisk behandling for pasienter med akutt hjerneslag (innen 3 timer og for mellom 3 og 5 timer)
2. Platehemmende behandling: kombinasjonsbehandling acetylsalisylsyre og dipyridamol versus acetylsalisylsyre alene
3. Platehemmende behandling: kombinasjonsbehandling acetylsalisylsyre og dipyridamol versus klopidogrel
4. Antikoagulasjonsbehandling med warfarin versus platehemmende behandling med acetylsalisylsyre ved atrieflimmer og hjerneinfarkt

**Tabell 13** Parametre til lognormal fordeling for de ulike sammenligningene

	<b>RR*</b> <b>[95 % KI]</b>	<b>Dokumentas-</b> <b>jonskvalitet †</b>	<b>ln(RR)</b>	<b>ln(SE)</b>
<b>Trombolyse innen 3 timer vs. placebo</b>				
Død	1,03 [0,70–1,53]	⊕⊕OO Lav	0,030	0,455
Slagsekveler	0,75 [0,64–0,89]	⊕⊕⊕O Middels	-0,288	0,107
Blødning	3,63 [1,55–8,52]	⊕⊕OO Lav	1,289	0,907
<b>Trombolyse mellom 3 og 5 timer vs. placebo</b>				
Død	1,20 [0,77–1,87]	⊕⊕⊕O Middels	0,182	0,270
Slagsekveler	0,90 [0,77–1,05]	⊕⊕⊕⊕ Høy	-0,105	0,079
Blødning	5,25 [2,12–12,97]	⊕⊕⊕O Middels	1,658	0,551
<b>ASA+dipyridamol vs. ASA</b>				
Vaskulær død	0,94 [0,79-1,13]	⊕⊕⊕⊕ Høy	-0,062	0,091
Residivslag	0,78 [0,68-0,90]	⊕⊕⊕O Middels	-0,248	0,085
Hjerteinfarkt	0,94 [0,69-1,27]	⊕⊕OO Lav	-0,062	0,185
Blødning	1,07 [0,65-1,79]	⊕⊕⊕O Middels	0,068	0,395
<b>ASA+dipyridamol vs. klopido-rel</b>				
Vaskulær død	0,94 [0,82-1,07]	⊕⊕⊕O Middels	-0,062	0,068
Residivslag	1,01 [0,92-1,11]	⊕⊕⊕O Middels	0,010	0,048
Hjerteinfarkt	0,90 [0,73-1,10]	⊕⊕⊕O Middels	-0,105	0,105
Blødning	1,08 [0,96-1,22]	⊕⊕⊕O Middels	0,077	0,061
<b>Warfarin vs. ASA</b>				
Residivslag (tidligere slag)	0,37 [0,18-0,75]	⊕⊕⊕O Middels	-0,994	0,427
Residivslag (tidligere TIA)	0,63 [0,40-1,00]	⊕⊕⊕O Middels	-0,462	0,282
Blødning	2,80 [1,70-4,8]	⊕⊕⊕O Middels	1,030	0,316

\* RR: relativ risiko

† Konfidensintervaller tilhørende utfall som er gradert til "høy" kvalitet er ansett 95 % konfidensintervaller. Konfidensintervaller tilhørende utfall som er gradert til "middels", "lav" og "svært lav" kvalitet har vi mindre tiltro til og derfor er standardfeil i lognormal fordeling regnet ut basert på henholdsvis 90 %, 80 % og 70 % konfidensintervaller

## Kostnadskomponenter

### ***Intravenøs trombolytisk behandling av pasienter med akutt hjerneslag sammenlignet med ingen trombolytisk behandling***

I arbeidet med vår modell har vi forsøkt å identifisere og verdsette forskjeller mellom de to behandlingalternativene, og lagt mindre vekt på felles elementer. Dessuten ble det forutsatt at akutt behandling med trombolytiske legemidler organiseres og gjennomføres i en spesialenhet (slagenhet) bemannet med et tverrfaglig spesialopplært personale og med et standardisert program for diagnostikk, observasjon og akutt behandling. Kostnadene er beregnet ut fra et helsetjenesteperspektiv og indirekte kostnader ble dermed ikke inkludert.

Anbefalt dosering av alteplase (Actilyse, Boehringer Ingelheim Limited) er 0,9 mg alteplase/kg kroppsvekt (maksimum 90 mg) gitt som intravenøs infusjon over 60 minutter, med 10 % av totaldosen som en initial intravenøs bolus (47). Actilyse kommer i sett à 10, 20 og 50 mg til en pris (AUP; apotekenes utsalgspris) på henholdsvis NOK 1 325, 2 315 og 4 987 ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no); 31.05.2010). Hvert sett inneholder: i) hetteglass: Alteplase 10 mg, resp. 20 mg og 50 mg, L-arginin, fosforsyre, polysorbat 80. ii) hetteglass: sterilt vann 10 ml, resp. 20 ml og 50 ml (47). Hvis vi antar at gjennomsnittsvikt for pasienter rundt 75 kg, vil gjennomsnittlig dosering per pasient være 67,5 mg alteplase. Kostnaden per behandling blir da ca. NOK 7 300.

Vanlig mottak av akutt slagpasient krever én sykepleier i 2 timer. Ved mottak av pasienter med hjerneslag aktuelle for trombolytisk behandling kreves 2 sykepleiere i 2 timer for at behandlingen skal gå raskest mulig. Altså 2 sykepleiertimer ekstra. Overvåkingen videre er også litt mer intens og kan bedømmes til 1 time ekstra. Det blir dermed 3 timer ekstra sykepleie<sup>1</sup> ved trombolytisk behandling (kilde: professor dr. med. Bent Indredavik).

Antall polikliniske konsultasjoner, bruk av laboratorie- og radiologitjeneste og bruk av andre medikament forutsetter vi vil være noenlunde likt i begge behandlingalternativene (kilde: professor dr. med. Bent Indredavik).

Nedenfor vises en oppstilling av anslag på kostnader knyttet til trombolytisk behandling per pasient.

---

<sup>1</sup> Antall timer ekstra sykepleie ved trombolytisk behandling er forskjellig i norske sykehus. Vi brukte 3 timer i våre analyser, men dette varierer med opptil 15 ekstra timer sykepleiertid.

**Tabell 14** Kostnader ved trombolytisk behandling per pasient i NOK

	<b>Anslag på resursbruk</b>	<b>Enhetskostnad (NOK)</b>	<b>Merkostnader (NOK)</b>	<b>Kommentar / Kilde</b>
<b>Legemidler (Actilyse 0,9 mg/kg)</b>	Ca. 70 mg	2 315+4 987	7302*	Legemiddelverkets (SLVs) (47)
<b>Personelltimer (sykepleiertid)</b>	3 timer ekstra (stor variasjon; noen steder kan dette være opptil 15 timer)	300 (inkl. sosiale utgifter)	900	Anslaget er basert på personlig meddelelse ved Professor dr. med. Bent Indredavik
<b>Liggedøgn</b>	1,5 dgr. kortere	- 4 511†	-6 767	Anslaget er basert på en dansk studie (48)
<b>Ekstra CT-scanning</b>	Gj.sn. 1 ekstra CT	400	400	Anslaget er basert på personlig meddelelse ved Professor dr. med. Bent Indredavik
<b>Bruk av forbruksartikler</b>	2-3 sprøyter 1 infusjonssett ekstra §		120	Anslaget er basert på personlig meddelelse ved Professor dr. med. Bent Indredavik
<b>Behandling av bivirkninger</b>		0,0025*35 127* (0,284*0,95+0,005*0,25+0,038*0,46+0,673*0,99)	84	DRG-koder (14B, 43, 66, 174) fra ISF 2008, andeler fra TRITON-TIMI 38 studien (personlig kommunikasjon legemiddelverket)
<b>Opplæringskostnader</b>	6-12 timer pr sykepleier årlig		150	Anslaget er basert på antall slagsykepleiere og antall sykehussenger i Norge
<b>Sum per Pasient</b>			<b>2 189</b>	

\* I praksis har en del sykehus avtaler så medikamentet kan skaffes litt billigere.

† Kostnaden er tatt fra Fjærtoft *et al.* 2005 (49) og justert opp fra 1997 til 2008 basert på konsumprisindeks fra SSB (50).

§ I tillegg trenges en infusjonspumpe, som ikke nødvendigvis brukes bare til behandlingen og den kunne også anvendes for andre formål.

Fordi flere av disse kostnadskomponentene er usikre, har vi utført sensitivitetsanalyser hvor totalkostnad per pasient varierer mellom 0 og 8 000 kroner. Dette dekker for eksempel at antall sykepleiertimer kan variere stort.

### **Sekundærforebyggende medikamentell behandling etter hjerneslag**

Medikamentkostnadene er hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase (47) gjelder trinnpris der det finnes og ellers maksimal AUP (apotekenes utsalgspris), se tabell

15. De beregnede kostnadene er primært basert på doseringer som anbefales i nasjonale retningslinjer <sup>1</sup> (1). Vår analyse ble utført fra helsetjenestens<sup>2</sup> perspektiv.

For en detaljert beskrivelse av andre kostnader som påløper under og etter behandling for de forskjellige hendelser og tilstander henvises det til Kunnskapssenterets rapport om NorCaD- modellen (33). Kort oppsummert er kostnadene i hovedsak basert på DRG-priser, legemiddelpriser og takster for legebesøk. Kostnadskomponentene er oppdatert til 2008-nivå.

**Tabell 15** Priser på medikamenter (NOK)

Medikament gruppe	Medikament	Dose (mg)	Antall tabletter i pakken	Trinnpris/AUP* pr pakke	Trinnpris/AUP* pr tablett	Tablet-behov Pr dag	Pris pr behandlingsdag	Årlige kostnader pr pasient
<b>Platehemmende behandling</b>								
Platehemmer	Acetylsalisylsyre (Albyl-E)	75	100	99,4	0,99	1	0,99	363
Platehemmer	Dipyridamol (Persantin)	200	60	136,9	2,28	2	4,56	1 666
Platehemmer	Kombinasjonstablett ASA+ dipyridamol (Asasantin)	25+200	100	239,4	2,39	2	4,78	1746 <sup>†</sup>
Platehemmer	Klopidogrel (Plavix)	75	100	1 698,5	16,99	1	16,99	6 204
<b>Warfarin vs. ASA</b>								
Antikoagulasjonsmiddel	Warfarin (Marevan)	2,5	100	131,4	1,31	3	3,94	1 440
Platehemmer	Acetylsalisylsyre (Albyl-E)	75	100	99,4	0,99	4	3,98	1 452

\*AUP: apotekenes utsalgspris

<sup>†</sup> Da kostnaden til kombinasjonstablett er billigere enn total sum av hver, ble prisen på dette brukt i analysen.

§ Analyser ble utført både med én pille 80 mg per dag og to piller 40 mg per dag

Kilde: Legemiddelverkets (SLVs) prisdatabase 31.05.2010

For warfarin har vi i tillegg tatt med kostnad ved måling av INR-verdi hver fjerde uke. Reell kostnad per test er anslått å være NOK 138 (51).

<sup>1</sup> Dersom ble dette ikke spesifisert i retningslinjene, basert vi oss på det som sto i studiene eller bestillingen.

<sup>2</sup> I tillegg inkluderte vi enkelte kostnader som kan påløpe pasienter (for eksempel kostnader knyttet til reseptfrie medikamenter).

## Livskvalitetsdata

Data på livskvalitet er hentet fra en britisk HTA-rapport utført av The University of Sheffield, School of Health and Related Research (ScHARR) (52). Livskvaliteten ble i studien målt ved hjelp av EQ-5D skjemaet. Disse verdiene ble valgt fordi dette er verdier som også har blitt brukt i evalueringer for Legemiddelverket og disse vil derfor gi konsistens på tvers av helseøkonomiske evalueringer i Norge <sup>1</sup>. For tilstandene etter slag finnes en norsk studie som har målt livskvalitet med ”standard gamble”-metoden (53). Vi har derfor tatt med disse alternative verdiene i en egen analyse (scenarioanalyse).

**Tabell 16** Livskvalitetsvekter

Slagsekvele	Ara <i>et al.</i> 2008 (52)	Slot og Berge 2009 (53)
Mild	0,783	0,93
Moderat	0,612	0,78
Alvorlig	0,468	0,18

Det kan stilles spørsmål om hvorvidt QALY fanger opp livskvalitet på den måten den er ment. Vi har derfor også utført analyser basert på leveår.

## Diskontering

Dersom kostnader og gevinster som er knyttet til et helsetiltak påløper over tid, må alle verdier konverteres til verdier på ett og samme tidspunkt (såkalt diskontering). Når beregne verdien av alle fremtidige kostnader og gevinster bli beregnet til i dag, kalles summen for nåverdien (32). Grunnen til at man diskonterer er at nåverdien av fremtidige kostnader og gevinster er relativt lavere enn verdiene på tidspunktet de inntreffer. I vår modell er kostnader og helseeffekt diskontert med 4 % per år i tråd med anbefalingen fra Finansdepartementet (54).

---

## RESULTAT

---

### **Intravenøs trombolytisk behandling av pasienter med akutt hjerneslag sammenlignet med ingen trombolytisk behandling**

Intravenøs trombolytisk behandling gitt innen 3 timer etter slag førte til 0,06 vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) sammenlignet med ingen trombolytisk behandling for 70 år gamle menn. I tillegg reduserte trombolytisk behandling livstidskostnader

---

<sup>1</sup> Dessuten er EQ-5D det et av de mest benyttete generiske deskriptive helsemål som produserer enkommensurabel helseindeks som kan brukes til QALY kalkulering.

(ca. NOK -200 000) sammenlignet med ingen trombolyse. En slik strategi anses for å være dominant (høyere helsegevinst og lavere kostnader) (tabell 17).

**Tabell 17** Forventede kostnader, effekt og kostnadseffektivitet i et livstidsperspektiv, 4 % diskontering

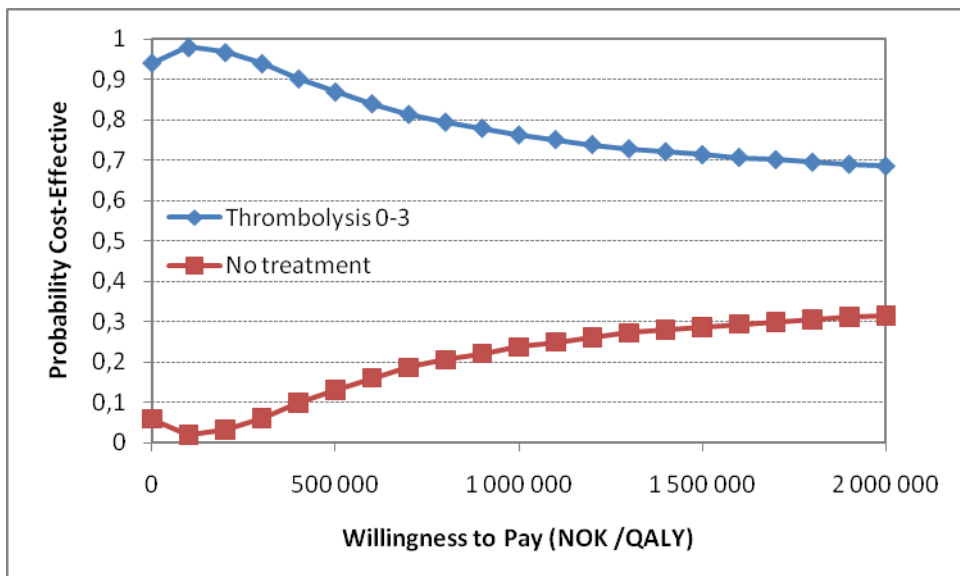
	Kostnader (NOK)	Merkostnad (NOK)	Effekt (QALYs)	Mereffekt (Vunne QALY)	Kostnad per vunnet QALY (ICER, NOK)
<b>Ingen trombolyse</b>	1 127 000		6,43		
<b>Trombolyse 0-3 timer</b>	928 000	-200 000	6,49	0,06	Dominant (-3 454 000)

Intravenøs trombolytisk behandling gitt mellom 3 og 5 timer etter slag resulterte i 0,24 færre QALYs sammenlignet med ingen trombolytisk behandling. Trombolysen medførte også en kostnadsreduksjon på NOK 155 000. Altså koster ingen trombolytisk behandling ca. NOK 654 000 per vunnet QALY sammenlignet med trombolysen mellom 3 og 5 timer (tabell 18).

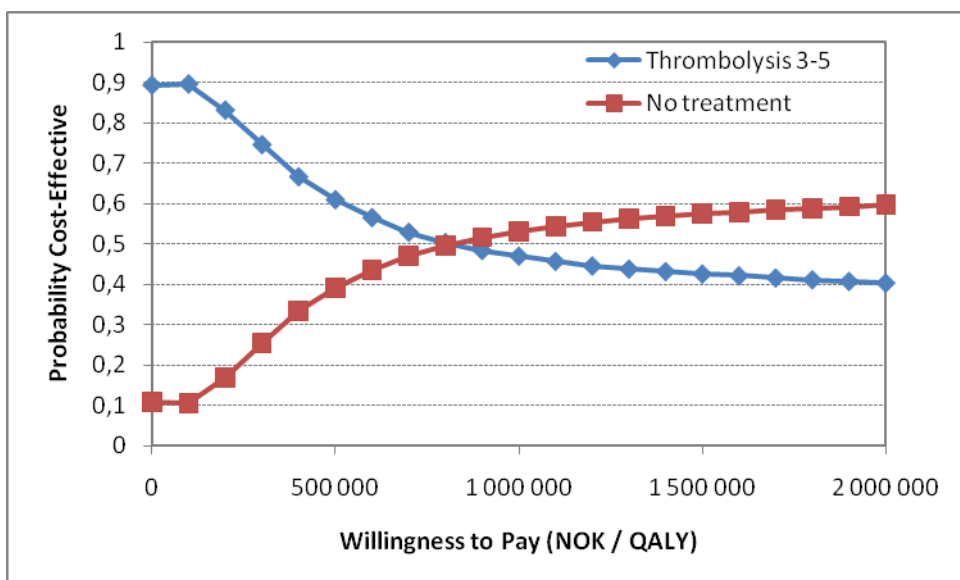
**Tabell 18** Forventede kostnader, effekt og kostnadseffektivitet i et livstidsperspektiv, 4 % diskontering

	Kostnader (NOK)	Merkostnad (NOK)	Effekt (QALYs)	Mereffekt (Vunne QALY)	Kostnad per vunnet QALY (ICER, NOK)
<b>Trombolysen 3-5 timer</b>	973 000		6,20		
<b>Ingen trombolysen</b>	1 127 000	155 000	6,43	0,24	654 000

I probabilistisk sensitivitetsanalyse var trombolysen innen 3 timer det mest kostnads-effektive alternativet i 87 % av simuleringene sammenlignet med ingen trombolysen, mens trombolysen i løpet av perioden 3-5 timer var kostnadseffektiv i 61 % for en antatt betalingsvilje på NOK 500 000 per vunnet leveår (figur 6). Hvorvidt dette er en riktig grense i tilfeller som dette med forventet negativ effekt blir ytterligere drøftet i diskusjonen. For øvrig kan det nevnes at positiv effekt av trombolysen er observert i henholdsvis 61 % og 35 % av simuleringene.



**Figur6a** Simulering av trombolyse (innen 3 timer) og ingen trombolyse med 10 000 iterasjoner



**Figur6b** Simulering av trombolyse (mellom 3 og 5 timer) og ingen trombolyse med 10 000 iterasjoner

Vi analyserte også 50 år gamle menn og 50 og 70 år gamle kvinner. Alle disse analysene ga også at trombolyse innen 3 timer gir både flere QALYs og lavere kostnader enn ingen trombolytisk behandling (trombolyse dominant strategi). For 70 år gamle kvinner og 50 år gamle menn var trombolyse mellom 3 og 5 timer en kostnadsbesparende strategi med lavere effekt sammenlignet med ingen trombolytisk behandling, som for 70 år gamle menn. For 50 år gamle kvinner er imidlertid trombolyse gitt mellom 3 og 5 timer dominant strategi (høyere helsegevinst, lavere kostnader) sammenlignet med ingen trombolytisk behandling. Dette skyldes at for 50 år gamle kvinner er forventet gjestående levealder høyere enn for 70-åringene og 50 år gamle menn. Dermed vil den ikke-signifikante økte dødeligheten av trombolyse ha mindre innvirkning på total forventet livskvalitet, samtidig som den ikke-signifikante reduksjonen av slagsekveler vil ha større betydning.



Enveis sensitivitetsanalyser viser at kostnadseffektiviteten for trombolyse er stabil i forhold til kostnadsestimatene. For 0-3 timer endret ratioene fra -3,61 til -3,53 millioner kroner per QALY i forhold til ingen trombolyse når kostnadene ble endret fra 0 til 8 000 kroner (denne kostnaden er NOK 2 189 i tabell 14). I sammenligningen mellom trombolyse gitt i periode 3-5 timer og ingen trombolyse varierte kostnadseffektiviteten mellom 666 000 per QALY og 664 000 per QALY.

Resultatene er svært sensitive for variasjoner av effekten av trombolyse. Når effekten ble variert mellom laveste og høyeste verdi fra konfidensintervallene i tabell 13 varierte effekten for trombolyse innen 3 timer mellom 5,87 og 7,16 QALY, mens trombolyse mellom 3 og 5 timer varierte mellom 5,47 og 6,95 QALY. Altså kan variasjoner innen konfidensintervallet resultere i at trombolyse er alt fra dominant (høyere helsegevinst, lavere kostnader) til dominert strategi (lavere helsegevinst, høyere kostnader).

Vi analyserte også modellen hvor QALY-verdier for følgetilstander etter slag var basert på en norsk studie (53). I disse analysene varierte effekten av trombolyse innen 3 timer mellom 0,19 og 0,57 QALY for forskjellig alder og kjønn. Altså er trombolyse innen 3 timer dominant strategi (mer effektivt, lavere kostnader) sammenlignet med ingen trombolyse også når effektdata er basert på norske tall for livskvalitet. For trombolyse gitt i perioden mellom 3 til 5 timer etter slag varierte effekten mellom -0,18 og +0,25 QALY i favør av trombolyse. Dette gir at trombolyse gitt i perioden mellom 3 og 5 timer etter slag er dominant (mer effektivt, lavere kostnader) sammenlignet med ingen trombolyse basert på norske QALY-tall for 50-åringer (begge kjønn). For 70-åringer er effekten av trombolyse gitt i denne perioden mindre effektivt og koster mindre enn ingen trombolyse.

Ved å analysere på leveår istedenfor QALYs, fikk vi at effektforskjellen ble 0,15 leveår i favør av ingen trombolytisk behandling. Altså koster ingen trombolyse ca. 1 371 000 per vunnet leveår sammenlignet med trombolyse gitt innen 3 timer (tabell 19). Trombolyse gitt mellom 3 og 5 timer sammenlignet med ingen trombolyse reduserte effekten med 0,49 leveår og ga en kostnadsreduksjon på NOK 155 000. Dette ga en kostnadseffektivitetsratio på 319 000 kroner per vunne leveår (tabell 20). Årsaken til at effektforskjellen går i favør av ingen trombolytisk behandling er at effektdataene (tabell 3) går i forskjellige retninger for forskjellige utfall.

**Tabell 19** Forventede kostnader, effekt og kostnadseffektivitet i et livstidsperspektiv, 4 % diskontering (leveår som utfall)

	Kostnader (NOK)	Merkostnad (NOK)	Effekt (Leveår)	Mereffekt (Vunne leveår)	Kostnad per vunnet leveår (ICER, NOK)
<b>Trombolyse 0-3 Timer</b>	928 000		8,25		
<b>Ingen trombolyse</b>	1 127 000	200 000	8,39	0,15	1 371 000

**Tabell 20** Forventede kostnader, effekt og kostnadseffektivitet i et livstidsperspektiv, 4 % diskontering (leveår som utfall)

	Kostnader (NOK)	Merkostnad (NOK)	Effekt (Leveår)	Mereffekt (Vunne leveår)	Kostnad per vunnet leveår (ICER, NOK)
<b>Trombolyse 3-5 Timer</b>	973 000		7,91		
<b>Ingen trombolyse</b>	1 127 000	155 000	8,39	0,49	319 000

## Sekundærforebyggende medikamentell behandling etter hjerneslag

### ASA+dipyridamol vs. ASA

Acetylsalisylsyre + dipyridamol sammenlignet med acetylsalisylsyre alene ga 0,13 vunne QALYs, altså om lag en og en halv måned. Selv om kombinasjonen av dipyridamol og acetylsalisylsyre er betydelig dyrere enn kun acetylsalisylsyre, reduserer dipyridamol + acetylsalisylsyre fremtidige hendelser i så stor grad at forventet kostnad gjennom livet blir over 46 000 lavere for 70-årige menn på acetylsalisylsyre + dipyridamol (tabell 21).

**Tabell 21** Forventede kostnader, effekt og kostnadseffektivitet i et livstidsperspektiv, 4 % diskontering

Medikament	Kostnader (NOK)	Merkostnad (NOK)	Effekt (QALYS)	Mereffekt (Vunne QALY)	Kostnad per vunnet QALY (ICER, NOK)
<b>ASA</b>	352 092		7,02		
<b>ASA+dipyridamol</b>	305 604	-46 000	7,15	0,13	Dominant (-369 000)

Med hensyn til leveår ga kombinasjonsbehandling (ASA+dipyridamol) 0,14 flere leveår, altså er kombinasjonsbehandling en dominant strategi sammenlignet med acetylsalisylsyre alene (tabell 22).

**Tabell 22** Forventede kostnader, effekt og kostnadseffektivitet i et livstidsperspektiv, 4 % diskontering (leveår som utfall)

Medikament	Kostnader (NOK)	Merkostnad (NOK)	Effekt (Leveår)	Mereffekt (Vunne leveår)	Kostnad per vunnet leveår (ICER, NOK)
<b>ASA</b>	352 092		8,48		
<b>ASA+dipyridamol</b>	305 604	-46 000	8,61	0,14	Dominant (-342 000)

### **ASA+dipyridamol vs. klopidogrel**

Acetylsalisylsyre og dipyridamol sammenlignet med klopidogrel ga 0,09 flere QALYs, altså gir acetylsalisylsyre + dipyridamol i gjennomsnitt litt over en kvalitetsjustert levemåned mer enn klopidogrel. I tillegg medfører klopidogrel merkostnader på NOK 32 600. Altså gir kombinasjonen av acetylsalisylsyre + dipyridamol både mer effekt og lavere kostnader sammenlignet med klopidogrel (tabell 23).

**Tabell 23** Forventede kostnader, effekt og kostnadseffektivitet i et livstidsperspektiv, 4 % diskontering

<b>Medikament</b>	<b>Kostnader (NOK)</b>	<b>Merkostnad (NOK)</b>	<b>Effekt (QALYs)</b>	<b>Mereffekt (Vunne QALY)</b>	<b>Kostnad per vunnet QALY (ICER, NOK)</b>
<b>Klopidogrel</b>	338 182		7,06		
<b>ASA+dipyridamol</b>	305 604	-33 000	7,15	0,09	Dominant (-345 000)

Når effekten ble uttrykt som leveår istedenfor QALY, fikk vi 0,13 flere leveår i favør av kombinasjonsbehandling (ASA+dipyridamol), altså er kombinasjonen av acetylsalisylsyre og dipyridamol dominant sammenlignet med klopidogrel (tabell 24).

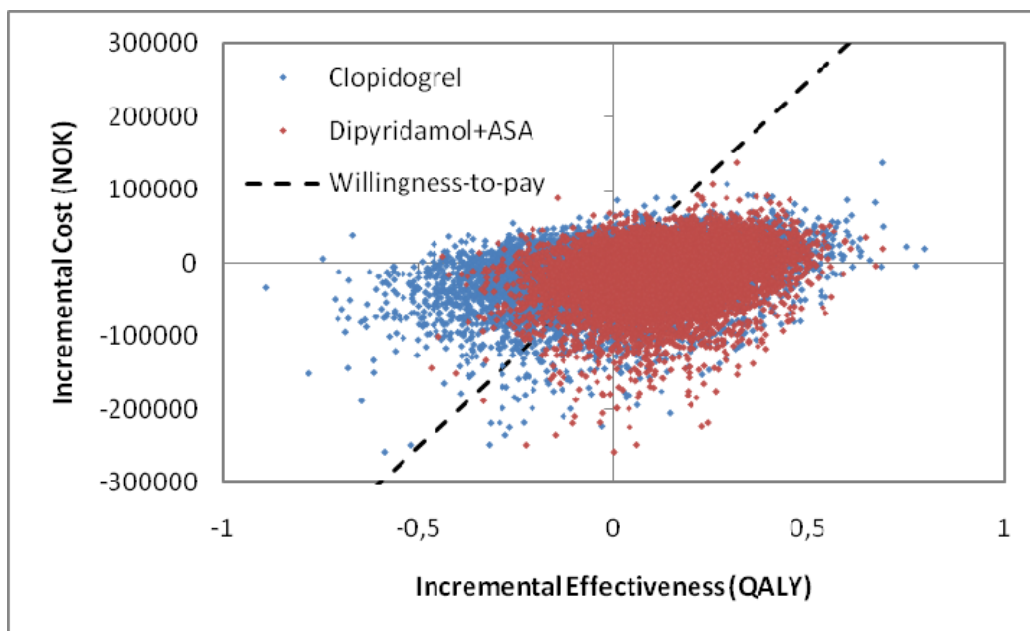
**Tabell 24** Forventede kostnader, effekt og kostnadseffektivitet i et livstidsperspektiv, 4 % diskontering (leveår som utfall)

<b>Medikament</b>	<b>Kostnader (NOK)</b>	<b>Merkostnad (NOK)</b>	<b>Effekt (Leveår)</b>	<b>Mereffekt (Vunne leveår)</b>	<b>Kostnad per vunnet leveår (ICER, NOK)</b>
<b>Klopidogrel</b>	338 182		8,48		
<b>ASA+dipyridamol</b>	305 604	-33 000	8,61	0,13	Dominant (-247 000)

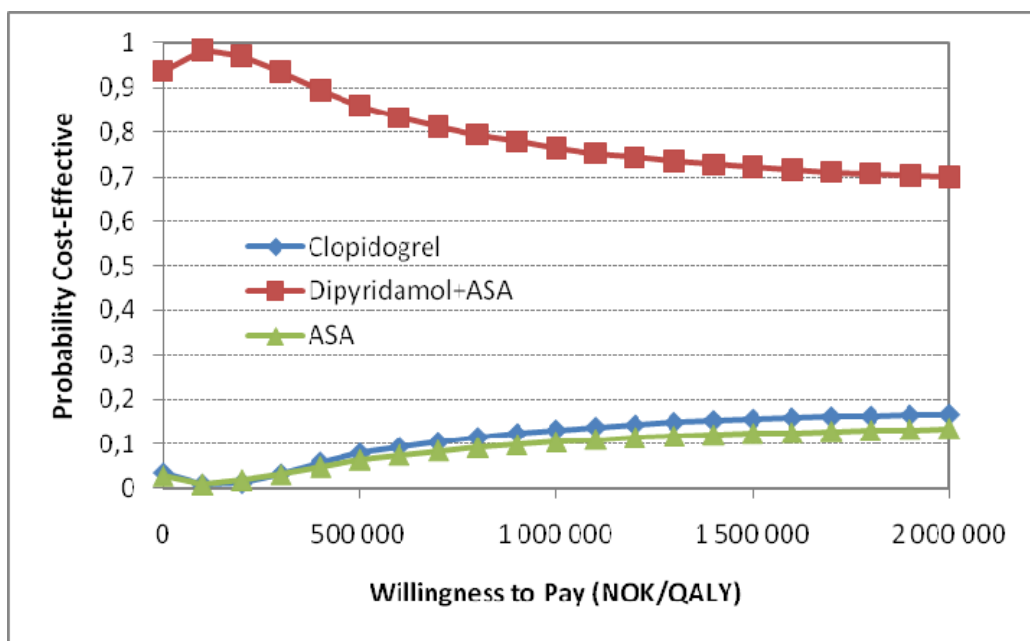
### **Klopidogrel vs. ASA+dipyridamol vs. ASA**

I probabilistisk sensitivitetsanalyse er det standard praksis å inkludere alle strategier som kan være relevante. Vi har derfor tatt med alle de tre alternative strategiene i en analyse (klopidogrel, ASA+dipyridamol og ASA). I en Monte Carlo simulering med 10 000 iterasjoner var kombinasjonen av acetylsalisylsyre og dipyridamol det mest kostnadseffektive alternativet i 86 % av iterasjonene for en betalingsvilje på NOK 500 000 per vunnet leveår. Til sammenligning var klopidogrel mest kostnadseffektivt i 8 % av simuleringene (figur 7b). I figur 7a er acetylsalisylsyre origo, mens de røde og blå prikkene representerer de 10 000 simuleringene av modellresultatet for henholdsvis acetylsalisylsyre + dipyridamol og klopidogrel. I denne figuren er punkter til høyre for 0 positiv effekt sammenlignet med acetylsalisylsyre alene. For sammenligningen mellom ASA+dipyridamol og klopidogrel gjelder at 77,55 % av de røde prikkene er til høyre for tilsvarende blå prikker, altså gir simuleringen i 77,55 % av

tilfellene at ASA+dipyridamol er mer effektivt enn klopidogrel. I figur 7 b, er de samme punktene plottet i såkalte kostnadseffektivitets akseptabilitetskurver, hvor det for hver simulering blir beregnet hvor sannsynlig det er at hver enkelt intervensjon er den mest kostnadseffektive.



**Figur7a** Simulering av platehemmende behandling med 10 000 iterasjoner



**Figur7b** Simulering av platehemmende behandling med 10 000 iterasjoner

Analyser på 50 år gamle menn og kvinner, viser at det ikke er kostnadseffektivt å behandle med klopidogrel sammenlignet med acetylsalisylsyre innenfor en terskelverdi på NOK 500 000 per vunnet QALY. Det er imidlertid kostnadseffektivt å behandle med acetylsalisylsyre + dipyridamol sammenlignet med begge de andre strategiene (tabell 25).

**Tabell 25** Forventede kostnader, livskvalitet og kostnadseffektivitet i et livstidsperspektiv, 4 % diskontering

	Medikament	Kostnader (NOK)	Mer-kostnad (NOK)	Effekt (QALY)	Mer-effekt (Vunne QALY)	Kostnad per vunnet QALY (ICER, NOK)	Mer-kostnad (NOK)	Mer-effekt (Vunne QALY)	Kostnad per vunnet QALY (ICER, NOK)
Kvinner 50 år	ASA	328 000		15,74					
	Klopidogrel	383 000	56 000	15,77	0,02	2 244 000			
	ASA + dipyridamol	297 000	-86 000	15,81	0,04		-30 000*	0,07*	Dominant* (-463 000)
Kvinner 70 år	ASA	437 000		8,52					
	Klopidogrel	415 000	-22 000	8,56	0,04	Dominant (-554 000)			
	ASA + dipyridamol	374 000	-41 000	8,64	0,08	Dominant (-504 000)			
Menn 50 år	ASA	318 000		15,03					
	Klopidogrel	375 000	57 000	15,06	0,02	2 371 000			
	ASA + dipyridamol	293 000	-82 000	15,12	0,06		-25 000*	0,09*	Dominant* (-285 000)
Menn 70 år	ASA	352 000		7,02					
	Klopidogrel	338 000	-14 000	7,05	0,03	Dominant (-441 000)			
	ASA + dipyridamol	306 000	-33 000	7,15	0,09	Dominant (-345 000)			

\* ASA+dipyridamol er sammenlignet med ASA for 50-åringer, fordi klopidogrel er dominert strategi.

Fordi klopidogrel nylig har mistet patentet, er det ventet at prisen vil synke. Vi utførte derfor enveis sensitivitetsanalyse på prisen til klopidogrel. Denne viste at klopidogrel vil være kostnadseffektivt for 50 år gamle kvinner hvis prisen synker med 93 % eller mer (under NOK 344 per år) (se tabell 26) dersom prisene på acetylsalisylsyre og dipyridamol forblir konstante i samme tidsrommet. For alle årlige klopidogrel-priser over dette, vil acetylsalisylsyre + dipyridamol være kostnadseffektivt og/eller dominant. For de resterende grupper, vil acetylsalisylsyre + dipyridamol være kostnadseffektivt og/eller dominant uansett pris på klopidogrel.

**Tabell 26** Prosentvis prisreduksjon på klopidogrel

Kjønn	Alder	ASA+dipyridamol dominant	ASA+dipyridamol kostnadseffektivt	Klopidogrel kostnadseffektivt
<b>Kvinner</b>	50	0-67 %	67 % -93 %	93 % - 100 %
<b>Kvinner</b>	70	0-61 %	61 % -100 %	Aldri
<b>Menn</b>	50	0-68 %	68 % -97 %	Aldri
<b>Menn</b>	70	0-60 %	60 % -100 %	Aldri

Når vi gjorde egne analyser basert på norske tall for livskvalitet etter slag (53), ble fortsatt dipyridamol dominant sammenlignet med klopidogrel og acetylsalisylsyre alene. Klopidogrel sammenlignet med acetylsalisylsyre ga lignende resultater som vårt utgangssenario, med unntak av at klopidogrel var kostnadseffektivt sammenlignet med acetylsalisylsyre for kvinner på 50 år.

Fordi effektene som ble lagt inn i modellen var ikke-signifikante, gjorde vi enveis sensitivitetsanalyser innenfor variasjonen i konfidensintervallene for å teste hvor stor effekten på død og hjerteinfarkt måtte være for at klopidogrel skulle være kostnadseffektivt sammenlignet med ASA+dipyridamol. Disse analysene viste at effekten på hjerteinfarkt ikke alene kan endre resultatene nevneverdig. Hvis effekten på død var over 1,057, altså 5,7 % økt mortalitet med ASA+dipyridamol, ville konklusjonene endres til at klopidogrel var mer kostnadseffektivt.

Vi gjorde også analyser med leveår istedenfor kvalitetsjusterte leveår. For både 50-åringer og 70-åringer gir acetylsalisylsyre + dipyridamol en økt effekt sammenlignet med klopidogrel. Kostnadene er også lavest med acetylsalisylsyre + dipyridamol, altså er kombinasjonsbehandlingen dominant sammenlignet med klopidogrel.

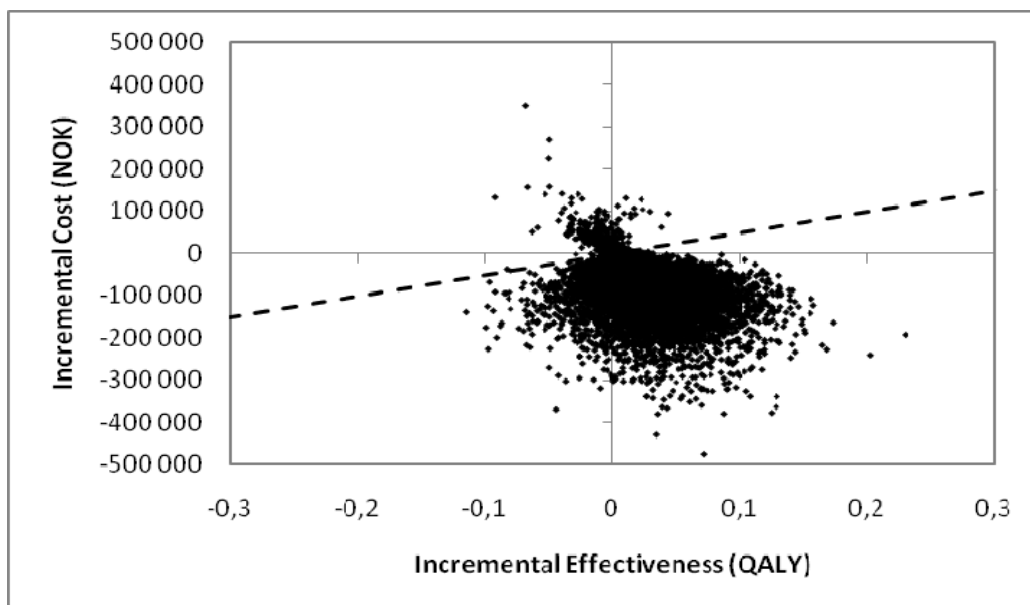
### **Warfarin vs. ASA**

Som man kan se av meta-analysene på warfarin (tabell 12), har warfarin både positive og negative effekter sammenlignet med acetylsalisylsyre. Modellanalysene tyder på at disse motstridende effektene bortimot annullerer hverandre med tanke på kvalitetsjusterte leveår. Warfarin sammenlignet med acetylsalisylsyre ga 0,03 vunne QALY, altså om lag 9 dager. Warfarin reduserer fremtidige slaghendelser og følgetilstander i så stor grad at forventet kostnad gjennom livet blir 79 000 lavere for en 70-årig mann på warfarin i sekundærprofylakse av hjerneslag hos pasienter med atrieflimmer (tabell 27).

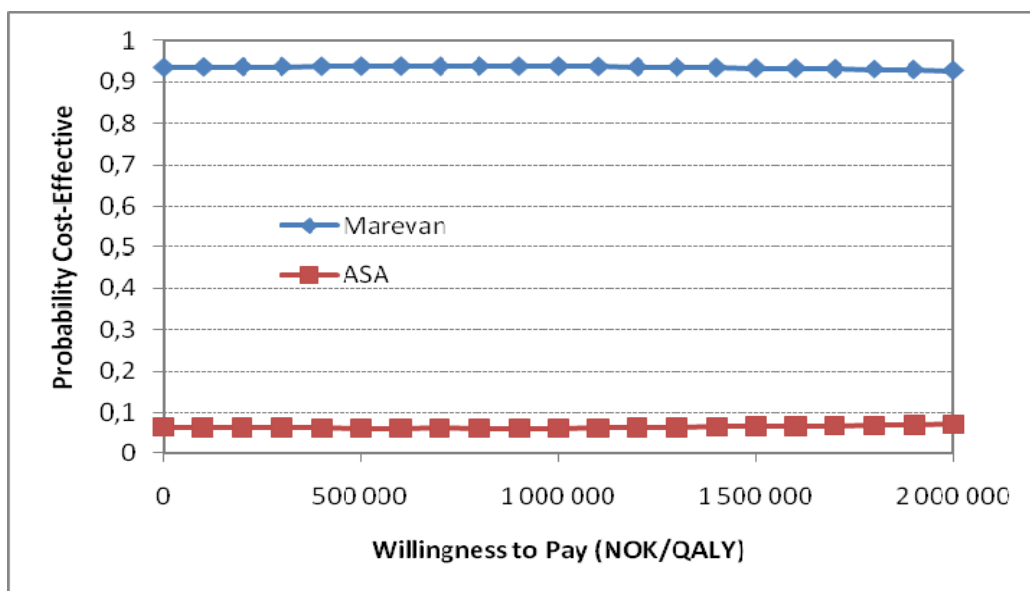
**Tabell 27** Forventede kostnader, effekt og kostnadseffektivitet i et livstidsperspektiv, 4 % diskontering

<b>Medikament</b>	<b>Kostnader (NOK)</b>	<b>Merkostnad (NOK)</b>	<b>Effekt (QALYS)</b>	<b>Mereffekt (Vunne QALY)</b>	<b>Kostnad per vunnet QALY (ICER, NOK)</b>
<b>ASA</b>	354 735		7,73		
<b>Warfarin</b>	275 528	-79 000	7,76	0,03	Dominant (-3 132 000)

I probabilistisk sensitivitetsanalyse var warfarin det mest kostnadseffektive alternativet i 94 % av simuleringene (figur 8b). Som man kan se av figur 8a, vil en endring av betalingsvilje (stiplet linje) endre resultatene minimalt fordi kun 16 % av simuleringene er i øvre høyre kvadrant eller nedre venstre kvadrant.



**Figur8a** Simulering av warfarin og ASA med 10 000 iterasjoner



**Figur8b** Simulering av warfarin og ASA med 10 000 iterasjoner

Analyser på 50 år gamle menn og kvinner, samt kvinner på 70 år ga liknende resultater som for 70 år gamle menn, altså at warfarin gir reduserte livstidskostnader og økt leveårsgvinst sammenlignet med acetylsalisylsyre som sekundærprofylakse av hjerneslag hos pasienter med atrieflimmer. Dermed er warfarin dominant behandlingsstrategi (lavere kostnader og høyere helsegevinst) sammenlignet med acetylsalisylsyre. Vi utførte også sensitivitetsanalyser hvor vi sammenlignet warfarin med 75 mg acetylsalisylsyre per dag. Dette ga resultater med samme konklusjoner som når warfarin var sammenlignet med 4x75 mg ASA per dag.

Analyser med norske QALY-vekter (53) resulterer i effekt på 0,05 QALY i favør av warfarin, dette endrer altså heller ikke at warfarin er dominant strategi sammenlignet med acetylsalisylsyre.

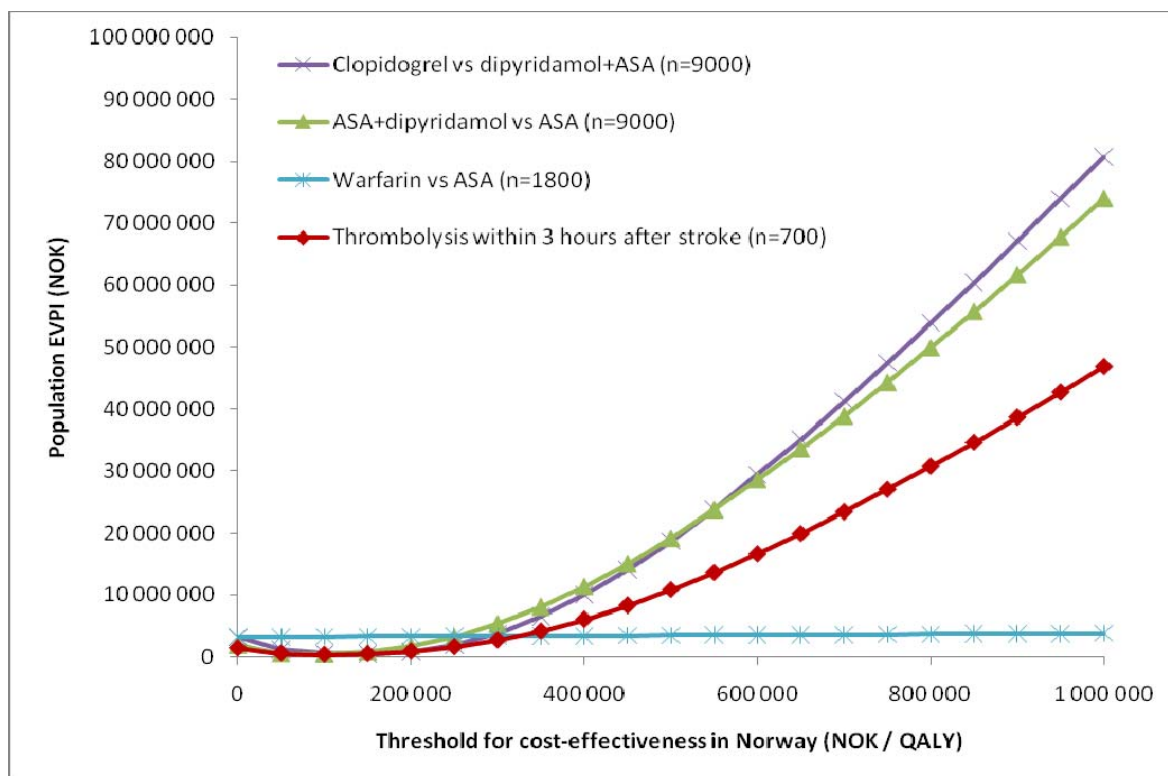


Analyser med leveår leder til 0,01 vunne leveår i favør av warfarin. Resultatene blir allikevel gjennomgående de samme, at warfarin er dominant sammenlignet med acetylsalisylsyre (tabell 28).

**Tabell 28** Forventede kostnader, effekt og kostnadseffektivitet i et livstidsperspektiv, 4 % diskontering (leveår som utfall)

Medikament	Kostnader (NOK)	Merkostnad (NOK)	Effekt (Leveår)	Mereffekt (Vunne leveår)	Kostnad per vunnet leveår (ICER, NOK)
ASA	354 735		8,48		
Warfarin	275 528	-79 000	8,49	0,01	Dominant (-9 898 000)

For å få en oversikt over hvilken av sammenligningene som var beheftet med størst usikkerhet, utførte vi "verdi av forskningsanalyse" (value of information). I denne analysen regner man ut hvor stor verdi (i form av penger) som ligger i usikkerheten rundt hver enkelt sammenligning. I figur 10 har vi kombinert de ulike sammenligningene og det viser at usikkerheten rundt beslutningen om platehemmende behandling er større enn de andre sammenligningene (hvis betalingsvilje per vunnet QALY er over ca NOK 400 000).



**Figur 10** Verdi av forskningsanalyse basert på simuleringer av hver sammenligning med 10 000 iterasjoner



---

# Diskusjon

Vi har utført en metodevurdering av intravenøs trombolytisk behandling av hjerneinfarkt i akuttfasen og sekundær blodproppforebyggende behandling (platehemmende behandling og antikoagulasjonsbehandling) etter hjerneslag som er anbefalt i nasjonale retningslinjer for hjerneslag. Metodevurderingen består av vurdering av effekt og sikkerhet av de medikamentelle tiltakene og helseøkonomiske evalueringer av disse tiltakene basert på en modell tilpasset norske forhold utviklet ved Kunnskapssenteret (NorCaD). Modellen beregnet endringer i kvalitetsjusterte leveår og leveårsgevinster ved ulike typer legemiddelbehandling og livstidskostnader knyttet til hjerneslag og følgetilstander.

---

## OPPSUMMERING OG DISKUSJON AV RESULTATER

---

Den samlede dokumentasjonen for effekt og sikkerhet bygger på fire systematiske oversikter (av totalt 14 RCT-er) av høy og middels kvalitet og en randomisert kontrollert studie med lav risiko for systematiske feil. Vi vurderte videre dokumentasjonskvaliteten for hvert av endepunktene vi har inkludert. Dokumentasjonskvaliteten varierte fra høy til svært lav. I hovedsak var den høy eller middels. I de tilfeller kvaliteten er vurdert til lav betyr det at vi er usikre på hva effekten av intervensjonen virkelig er. Det er trolig at videre forskning vil påvirke vår tillit til resultatene og endre effektestimater. I denne rapporten hvor resultatene for effekt og sikkerhet benyttes i en helseøkonomisk modell, er usikkerhet knyttet til resultatene lagt inn i modellen sammen med selve resultatene.

Vi fant ikke dokumentasjon for at trombolyse reduserer dødelighet (dokumentasjonskvaliteten var av middels eller lav kvalitet). Dokumentasjon av høy og middels kvalitet tilsa at trombolytisk behandling reduserte funksjonshemming. Trombolyse medførte imidlertid økt risiko for blødning (dokumentasjonskvaliteten var av middels eller lav kvalitet).

Acetylsalisylsyre i kombinasjon med dipyridamol ga færre nye slag (residivslag) enn acetylsalisylsyre alene som sekundærprofylakse etter hjerneslag (kvaliteten av dokumentasjonen var middels). For vaskulær død og hjerteinfarkt fant vi ikke dokumentasjon som tilsier at det er noen forskjeller mellom behandlingene (kvaliteten av dokumentasjonen var høy eller middels). For blødning var ikke dokumentasjonskva-

liteten god nok (lav kvalitet) til å avgjøre om det er noen forskjeller mellom disse to alternativene.

For slag, hjerteinfarkt, død av kardiovaskulære hendelser og blødning fant vi ikke dokumentasjon som tilsier at det er noen forskjeller mellom acetylsalisylsyre i kombinasjon med dipyridamol og klopido-rel. Dokumentasjonsgrunnlaget for disse utfallene var av middels kvalitet.

Warfarin sammenlignet med acetylsalisylsyre ga færre nye slag (residivslag). Derimot ga warfarin flere blødninger når det ble gitt som sekundærprofylakse hos pasienter med hjerneslag som også har atrieflimmer. Dokumentasjonskvaliteten for effektivvurdering var av middels kvalitet.

Resultater fra vår helseøkonomiske modell viste at:

Intravenøs trombolytisk behandling gitt innen 3 timer ga flere QALYs i et livstidsperspektiv sammenlignet med ingen trombolytisk behandling. I tillegg ga trombolyse betydelig lavere livstidskostnad fordi en stor andel av slagsekvelene (funksjonstap) unngås. Dermed var trombolyse gitt innen 3 timer en dominant (mer effektivt, lavere kostnader) strategi sammenlignet med ingen trombolytisk behandling.

I tilfeller der det ikke lykkes å gi trombolyse innen 3 timer, kan en alternativ strategi være å gi det innen 5 timer. Våre analyser tyder på at trombolytisk behandling gitt mellom 3 og 5 timer etter slag ga en reduksjon i gjennomsnittlig forventet QALYs på 0,24. Den reduserte levetiden i modellanalysen skyldes at det er en svakt ikke-signifikant økning av dødelighet og økt forekomst av blødninger i effektstudiene. Som man kan se av analysene var forventet leveårstap ved trombolyse mellom 3 og 5 timer etter slag beregnet til 0,49. Behandlingen reduserte imidlertid funksjonstap, noe som er med på å gjøre det totale QALY-tapet mindre. Våre resultater viste at trombolytisk behandling gitt mellom 3 og 5 timer etter hjerneslag kan redusere kostnader for helsevesenet i et langsiktig perspektiv, samtidig som den da reduserer forventet levetid. Denne konklusjonen er imidlertid diskutabel relatert til prioriteringskriteriene fra Lønning II-utvalget (NOU 1997: 18). Hvis det er sånn at kravet om forventet nytte ikke er oppfylt, er det ikke relevant å se på kostnadseffektivitet. I dette tilfellet ser det ut som de som overlever trombolyse vil ha en bedre forventet livskvalitet enn de som overlever uten å ha fått trombolyse. Problemet her, er at trombolyse (gitt i perioden mellom 3 og 5 timer etter slag) også er forventet å medføre flere dødsfall. Totalt sett, basert på oppsummerte QALY-tall, har altså ikke trombolyse gitt mellom 3 og 5 timer noen forventet gjennomsnittlig nytte og oppfyller altså ikke dette prioriteringskriteriet.

Et annet aspekt ved analysen av trombolyse gitt mellom 3 og 5 timer etter slag, er at det ikke er gitt at man skal basere seg på samme grense for kostnadseffektivitet når intervensjoner medfører lavere kostnader og lavere effekt. Selv om teorien er basert på at denne grensa skal være den samme som for intervensjoner som har høyere ef-

fekt og merkostnader, så har man vist i studier at enkeltpersoner mener en grense for intervensjoner som er ”billigere og dårligere” bør være ca to til seks ganger høyere (55). Altså vil ikke våre analyser av trombolyse gitt i perioden mellom 3 og 5 timer etter slag være kostnadseffektivt hvis man tar dette inn i betraktningen (se figur 6b). Det har vært diskutert hvorvidt man skal ta i bruk intervensjoner som har negativ forventet effekt og reduserer kostnadene (56). Hvis man baserer seg på at man uansett ikke vil ta i bruk intervensjoner som gir negativ effekt, endrer dette store deler av forutsetningene for analysene, spesielt kostnadseffektivitetsakseptabilitet og verdi av forskning. Vi har derfor ikke tatt med trombolyse gitt mellom 3 og 5 timer i verdi av forskningsanalysene.

I sensitivitetsanalyser hvor livskvalitet etter slag var basert på norske tall, ga trombolyse gitt innen 3 timer både høyere helsegevinst og lavere kostnader sammenlignet med ingen trombolytisk behandling (for 50-åringer også når trombolyse ble gitt i perioden mellom 3 og 5 timer etter slag). Altså oppfyller i dette tilfellet trombolyse alle prioriteringskriteriene hvis man bruker denne typen QALY-tall. Dette aktualiserer igjen at man bør gjøre en enhetlig og grundig jobb på feltet livskvalitet for å unngå denne typen forskjellige konklusjoner.

Modellanalysene viste at platehemmende behandling med acetylsalisylsyre og dipyridamol ga en mereffekt på 0,13 QALY sammenlignet med acetylsalisylsyre alene ved sekundærprofylakse etter hjerneslag. Livskvalitetsgevinsten sammenlignet med klopidogrel var på 0,09. Vi beregnet at kostnadene i et livstidsperspektiv til henholdsvis lavere for kombinasjonen acetylsalisylsyre + dipyridamol i forhold til både acetylsalisylsyre og klopidogrel. Altså var acetylsalisylsyre + dipyridamol dominant strategi sammenlignet med klopidogrel for 70 år gamle menn. Acetylsalisylsyre alene er også dominert av kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre og dipyridamol.

Når man tar i betraktning den ikke-signifikante effekten på samtlige fire typer hendelser etter slag, kan det virke kategorisk å konkludere at ASA+dipyridamol er mer kostnadseffektivt enn klopidogrel. I vår helseøkonomiske modellering er imidlertid effektestimaterne med deres usikkerhet tatt med i betraktningen sammen med hendelsenes hyppighet og hendelsenes alvorlighet for pasienten i form av livskvalitet og risiko for død. Disse analysene viste at gjennomsnittseffekten ligger rundt 0,09 kvalitetsjusterte leveår av ASA+dipyridamol sammenlignet med klopidogrel. Denne effekten går i favør av dipyridamol+ASA i 77,55 % av simuleringene og tilsvarende i favør av klopidogrel i 22,45 % av simuleringene. Dermed er det en viss usikkerhet rundt denne effektforskjellen.

Den gjennomsnittlige livskvalitetsgevinsten ved antikoagulasjonsbehandling med warfarin sammenlignet med acetylsalisylsyre ved atrieflimmer og hjerneinfarkt var 0,03 år. Totalkostnaden var imidlertid lavere med warfarin, og dermed var behandling med warfarin dominant strategi sammenlignet med acetylsalisylsyre. Som omtalt i Dagens Medisin nr 19 – 2010, så utvikles stadig nye medikamenter innen dette

feltet. Dette kan føre til at det innen få år kan være relevant å gjøre nye analyser for å se om warfarin fortsatt er det mest kostnadseffektive alternativet.

Analyser på 50 år gamle menn og kvinner viste at klopido­grel sammenlignet med ASA ga en kostnad per vunnet QALY høyere enn foreslått grense for vurdering av kostnadseffektivitet i helsesektoren. I de resterende analysene av andre sammenligninger og populasjoner var kostnadseffektiviteten omtrent identisk med utgangsscenarioet (menn 70 år). Dette tydet på at konklusjonene var sammenfallende for både menn og kvinner, mens det var noen forskjeller ved endret alder.

Våre konklusjoner er i hovedsak i samsvar med anbefalingene i nasjonale retningslinjer for slagbehandling (2010) (1). Det er imidlertid noen små forskjeller:

- Basert på at en grense for kostnadseffektivitet gjelder både for positiv og negativ forventet effekt, indikerte våre analyser at trombolys­e gitt i perioden mellom 3 og 5 timer kan være kostnadsbesparende. Det bemerkes at våre resultater viste at trombolys­e gitt i dette tidsvinduet har 65 % sannsynlighet for å gi mindre helseeffekt enn ingen trombolytisk behandling <sup>1</sup>.
- I retningslinjene omtales klopido­grel monoterapi og kombinasjonsterapi med ASA og dipyridamol som likeverdige. Vi har funnet at ASA+dipyridamol gir både bedre helsegevinst og lavere kostnader sammenlignet med klopido­grel og er den mest kostnadseffektive strategien i 86 % av våre simuleringer.

---

## **SAMMENLIGNBARE STUDIER**

---

Våre resultater er i stor grad i samsvar med resultater fra andre land.

En systematisk oversikt over publiserte helseøkonomiske studier av intravenøs trombolytisk behandling for akutt hjerneslag antyd­et at behandlingen har potensial for å redusere kostnader for helsevesenet (57). De fleste studiene sammenlignet intravenøs behandling innen 3 timer etter slag med konvensjonell behandling (ingen trombolytisk behandling). De reduserte livstidskostnadene varierte fra NOK 25 000 til NOK 4,7 millioner for intravenøs behandling sammenlignet med ingen trombolytisk behandling. Mens de kvalitetsjusterte leveårsgevinstene var mellom 0,04 til 3,46 år. Altså konkluderte forfatterne i disse studiene at intravenøs trombolytisk behandling var dominant strategi (høyere helsegevinst og lavere kostnader) sammenlignet med ingen trombolys­e (58;59). Imidlertid var effekttestimatene beheftet med usikkerhet (57). Evalueringen fra en dansk studie viste i tillegg at mer­kostnader per vunnet QALY var NOK 339 000 for ett år etter slag­et, og i et langsiktig perspektiv (etter 30 år) var behandlingen dominant (høyere helsegevinst og lavere kostnader) (48). Forøvrig indikerte beregninger at kostnadsbesparelsen økte med voksende andel behandling med trombolys­e. Besparelsen er resultat av reduksjon i funksjons-

---

<sup>1</sup> Det pågår store forskningsprosjekter for å avklare effekten av trombolytisk behandling i tidsvinduet 3-6 timer etter symptomdebut, hvor også pasienter over 80 år kan inkluderes (7)

hemming som kan redusere kostnader for helsevesenet i et langsiktig perspektiv. En ekstra årlig besparelse på mellom NOK 4 millioner (i Canada) til NOK 40 millioner (i USA) er rapportert for hver 2 % økning i andel av pasienter som fikk trombolytisk behandling etter akutt hjerneslag (57).

Tidligere publiserte studier av kostnadseffektivitet av platehemmende behandling i sekundærprofylakse viste at acetylsalisylsyre + dipyridamol hadde større effekt, men kunne innebære høyere kostnader enn acetylsalisylsyre alene. De fleste studiene konkluderte likevel med at acetylsalisylsyre + dipyridamol var kostnadseffektivt (NOK 45 000 til NOK 330 000 per vunnet effekt) (60-64) eller dominant strategi (mer effektivt, lavere kostnader) sammenlignet med acetylsalisylsyre alene (65). En HTA-rapport fra Canada konkluderte at acetylsalisylsyre + dipyridamol kunne være den mest kostnadseffektive strategien for pasienter med startalder 70 år sammenlignet med monoterapi med acetylsalisylsyre eller klopidogrel (66). Effekten i den analysen er basert på noen effektdata fra PROFESS-studien (37) og noe indirekte sammenligninger. Andre analyser som er gjort før publisering av PROFESS-studien (37), har begrensinger siden resultater er basert på en indirekte sammenligning mellom acetylsalisylsyre + dipyridamol og klopidogrel. Man kan nevne b.la. en studie fra Storbritannia der ble det vist at acetylsalisylsyre + dipyridamol var dominant strategi (indirekte sammenligning) sammenlignet med klopidogrel (merkostnader og leveårsgevinsten var på henholdsvis NOK -11 000 og 0,1052) (65). Forøvrig indikerte en annen britisk studie relativt høye kostnader per vunnet QALY for klopidogrel sammenlignet med acetylsalisylsyre + dipyridamol (NOK 992 000 i et levetidsperspektiv) (62). Matchar og medarbeidere konkluderte i sin studie (67) at ASA+ dipyridamol var kostnadseffektivt (indirekte sammenligning) sammenlignet med klopidogrel alene (NOK 12 000 per vunnet QALY).

Resultater fra to modellbaserte helseøkonomiske studier (fra USA) viste at antikoagulasjonsbehandling med warfarin var dominant alternativ (mer effektivt og lavere kostnader) sammenlignet med acetylsalisylsyre for pasienter som hadde atrieflimmer og høy risiko for hjerneslag. De reduserte livstidskostnader var mellom NOK 7 000 til 15 000, mens de kvalitetsjusterte leveårsgevinstene varierte fra 0,057 til 0,33 for warfarin sammenlignet med acetylsalisylsyre (24;68).

---

## **ANALYSENS BEGRENSNINGER**

---

Begrensninger av NorCaD er omtalt i originalpublikasjonen (33). En viktig begrensning som er omtalt der, er at overgangssannsynlighetene i modellen er basert på kilder fra forskjellige land og av forskjellig type. I tillegg består modellen av en begrenset mengde hendelser og tilstander, samtidig som den ikke inneholder kombinasjoner av tilstander. Det er sannsynlig at det er vanligere med kombinasjoner av forskjellige følgetilstander etter slag. I så måte kan modellen muligens mangle noen aspekter.

NorCaD-modellen er ment å også kunne brukes til andre tiltak mot hjerte- og kar-sykdom, selv om den i utgangspunktet var designet for primærforebyggende tiltak. Dette gjør at hendelser og tilstander i modellen muligens er noe begrenset for et spesialtilfelle som slagbehandling. Det kan således tenkes at denne typen analyser ikke fullt ut fanger opp alle implikasjonene av de forskjellige typene slagbehandling. For eksempel kunne man tenke seg å modellere forløpet til pasienter med hjerneslag på en mer eksplisitt måte (diskret hendelsesmodellering eller agentbasert modellering). Dette kan tenkes å ha innvirkning på resultatene dersom det kan antas at den enkelte pasients historikk er en viktig determinant for framtidige kardiovaskulære hendelser.

En klar begrensning ved analysene er at det er stor variasjon i hvilke og hvor mange utfall vi har funnet effektresultater på. For eksempel har vi inkludert fire forskjellige utfall på sammenligningen mellom klopidogrel og kombinasjonen av acetylsalisylsyre og dipyridamol, mens for warfarin har vi kun data på to utfall (residivslag og blødninger).

Gjennomsnittlig oppfølgingstid i de inkluderte studiene for trombolytisk behandling var bare 3 måneder som begrenser vurderingen av langtidsoverlevelse. I tillegg er det usikkerhet knyttet til effektestimater for trombolyse og mangel på sterk dokumentasjon hos pasienter over 80 år som har hatt hjerneslag (35).

Det finnes effektstudier på trombolytisk behandling innen forskjellige tidsvinduer (eks. 3 timer, 4,5 timer, 5 timer, 6 timer). Vi analyserte her innen 3 timer og mellom 3 og 5 timer. Det er mulig at andre inndelinger ville gitt andre resultater, men det er få studier og usikkerheten ville således vært enda større rundt konklusjonene.

Flere av analysene baserer seg helt eller delvis på meta-analyser med ikke-signifikante resultater. Vi har i disse analysene brukt effektestimater uavhengig av om meta-analyse er statistisk signifikant. Dette fordi det er effektestimateret i seg selv som er det mest sannsynlige utfallet, og fordi man antar at sannsynlighetsfordelingene representerer den faktiske usikkerheten på en rimelig god måte.

I de probabilistiske sensitivitetsanalysene har vi tatt med resultater fra gradering av effektdokumentasjonen rundt de forskjellige utfallene basert på graderingsverktøyet GRADE. Dette verktøyet er imidlertid ikke designet spesifikt for probabilistiske sensitivitetsanalyser. Det kan derfor tenkes at graderingen ikke fullt ut gjenspeiler vår tiltro til effektestimaterne på de ulike utfallene. For eksempel justeres kvaliteten noen ganger ned hvis et konfidensintervall er ikke-signifikant.

---

# Konklusjon

- Vi fant ikke dokumentasjon for at trombolyse reduserer dødelighet (dokumentasjonskvaliteten var av middels eller lav kvalitet). Dokumentasjon av høy og middels kvalitet tilsa at trombolytisk behandling reduserte funksjonshemming. Trombolyse medførte imidlertid økt risiko for blødning (dokumentasjonskvaliteten var av middels eller lav kvalitet).
- Acetylsalisylsyre i kombinasjon med dipyridamol ga færre nye slag (residivslag) enn acetylsalisylsyre alene som sekundærprofylakse etter hjerneslag (kvaliteten av dokumentasjonen var middels). For vaskulær død og hjerteinfarkt fant vi ikke dokumentasjon som tilsier at det er noen forskjeller mellom behandlingene (kvaliteten av dokumentasjonen var høy eller middels). For blødning var ikke dokumentasjonskvaliteten god nok (lav kvalitet) til å avgjøre om det er noen forskjeller mellom disse to alternativene.
- For slag, hjerteinfarkt, død av kardiovaskulære hendelser og blødning fant vi ikke dokumentasjon som tilsier at det er noen forskjeller mellom acetylsalisylsyre i kombinasjon med dipyridamol og klopidogrel som sekundærprofylakse etter hjerneslag. Dokumentasjonsgrunnlaget for disse utfallene var av middels kvalitet.
- Warfarin sammenlignet med acetylsalisylsyre ga færre nye slag (residivslag). Derimot ga warfarin en økning av blødning når det ble gitt som sekundærprofylakse hos pasienter med hjerneslag som også har atrieflimmer. Dokumentasjonskvaliteten for effektivitet var av middels kvalitet.

Basert på de helseøkonomiske modellanalysene kan vi bemerke følgende:

- Intravenøs trombolytisk behandling gitt innen 3 timer etter akutt hjerneslag var dominant strategi (mer effektivt, lavere kostnader) sammenlignet med ingen trombolytisk behandling hos pasienter med hjerneslag.
- Bruk av trombolytisk behandling gitt mellom 3 og 5 timer etter hendelse er kostnadseffektivt i våre analyser, men bør vurderes nøye også i et etisk perspektiv fordi slik behandling ser ut til å medføre både mindre forventet levetid og livskvalitet sammenlignet med ingen trombolytisk.
- Som sekundærprofylakse etter hjerneslag ga kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre og dipyridamol større helsegevinst (i form av kvalitetsjusterte leveår) og reduserte livstidskostnader (dominant strategi) sammenlignet med acetylsalisylsyre alene.

- Kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre og dipyridamol ga noe helsegevinst (i form av kvalitetsjusterte leveår) og reduserte livstidskostnader (dominant strategi) sammenlignet med klopidogrel som sekundærprofylakse etter hjerneslag.
- Antikoagulasjonsbehandling med warfarin ga flere kvalitetsjusterte leveår og reduserte livstidskostnader (dominant strategi) sammenlignet med acetylsalisylsyre som sekundærprofylakse av hjerneslag hos pasienter med atrieflimmer.

---

## **BEHOV FOR VIDERE FORSKNING**

---

- Effekten av trombolytisk behandling er beheftet med usikkerhet, spesielt knyttet til hvilken innvirkning behandlingen har i forhold til død. Det er behov for studier med lengre oppfølgingstid etter trombolytisk behandling.
- Vi fant ingen norske studier med livskvalitetsdata for alle tilstandene. Modellen bør derfor utvides med norske livskvalitetsdata.
- Hvis man setter alle sammenligningene i denne rapporten opp mot hverandre, ser man fra et helseøkonomisk perspektiv at det er størst forskningspotensial i sammenligningen av platehemmende behandling.



---

# Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer for behandling og rehabilitering ved hjerneslag (utkast på høring). [[http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00147/H\\_ringsutkast\\_om\\_na\\_147059a.pdf](http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00147/H_ringsutkast_om_na_147059a.pdf)]. [oppdatert 2009; lest 2009]
2. Fjaertoft H, Indredavik B. [Cost-estimates for stroke]. Tidsskr Nor Laegeforen 2007;127(6):744-7.
3. Waaler H. Sykdomsutvikling for eldre frem til år 2030.: Oslo: Statens helsetilsyn; 1999.
4. Eriksson M, Norrving B, Terent A, Stegmayr B. Functional outcome 3 months after stroke predicts long-term survival. Cerebrovasc Dis 2008;25(5):423-9.
5. Slot KB, Berge E, Dorman P, Lewis S, Dennis M, Sandercock P. Impact of functional status at six months on long term survival in patients with ischaemic stroke: prospective cohort studies. BMJ 2008;336(7640):376-9.
6. Varga V, Waje-Andreassen U, Naess H, Lundstadsveen MT, Thomassen L. [Thrombolytic therapy in cerebral infarction]. Tidsskr Nor Laegeforen 2009;129(21):2214-7.
7. Norsk legemiddelhandbok. Cerebrovaskulær sykdom. [<http://www.legemiddelhandboka.no/>]. [oppdatert 2010; lest 2010]
8. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g) : results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. Stroke 2000;31(4):811-6.
9. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Lancet 1998;352(9136):1245-51.
10. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet 2004;363(9411):768-74.
11. Slot KB, Murray V, Boysen G, Berge E. Thrombolytic treatment for stroke in the Scandinavian countries. Acta Neurol Scand 2009;120(4):270-6.
12. Diener HC, Sacco R, Yusuf S. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a

- fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PROFESS). *Cerebrovasc Dis* 2007;23(5-6):368-80.
13. Ringleb PA, Schwark C, Schwaninger M, Schellinger PD. Efficacy and costs of secondary prevention with antiplatelets after ischaemic stroke. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(3):359-67.
  14. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke. The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1994;25(2):333-7.
  15. Bushnell CD, Colon-Emeric CS. Secondary stroke prevention strategies for the oldest patients: possibilities and challenges. *Drugs Aging* 2009;26(3):209-30.
  16. Touze E, Varenne O, Chatellier G, Peyrard S, Rothwell PM, Mas JL. Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2005;36(12):2748-55.
  17. van W, I, Kappelle LJ, van Gijn J, Koudstaal PJ, Franke CL, Vermeulen M, et al. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: a cohort study. *Lancet* 2005; 365(9477):2098-104.
  18. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329):71-86.
  19. Bradberry JC, Fagan SC, Gray DR, Moon YS. New perspectives on the pharmacotherapy of ischemic stroke. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2004; 44(2 Suppl 1):S46-S56.
  20. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71-86.
  21. De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD001820.
  22. Russell D, Lund C, Dahl A. [Secondary prophylaxis after ischemic stroke and transitoric ischemic attack]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2007;127(10):1379-82.
  23. Saxena R, Lewis S, Berge E, Sandercock PA, Koudstaal PJ. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke* 2001;32(10):2333-7.
  24. Gage BF, Cardinalli AB, Albers GW, Owens DK. Cost-effectiveness of warfarin and aspirin for prophylaxis of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA* 1995;274(23):1839-45.
  25. Reikvam A, Madsen S, Landmark K. [Secondary prevention after acute myocardial infarction: aspirin, warfarin or both?]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2003;123(13-14):1838-40.
  26. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Third.* Oxford: Oxford University Press; 2005.

27. Statistisk sentralbyrå. [<http://www.ssb.no>]. [oppdatert 2010; lest 2010]
28. Veileder i samfunnsøkonomiske analyser. Finansavdelingen, Finansdepartementet; 2005.
29. Gold MR, Siegel J, Russell L, et al. Cost-Effectiveness in Health and Medicine. New York: Oxford University Press; 1996.
30. Appleby J, Devlin N, Parkin D. NICE's cost effectiveness threshold. *BMJ* 2007;335(7616):358-9.
31. Helsedirektoratet. Helseeffekter i samfunnsøkonomiske analyser. 2007. (IS-1435.)
32. Kristiansen IS, Stavem K, Linnestad K, Pedersen KM. [Evaluation of medical methods--can we rely on cost-benefit-analysis?]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2003;123(5):657-60.
33. Wisløff T, Selmer RM, Halvorsen S, Kristiansen I. Norwegian Cardiovascular Disease Model (NorCad) - a simulation model for estimating health benefits and cost consequences of cardiovascular interventions.: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2008. (Rapport fra Kunnskapssenteret nr 23.)
34. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Håndbok: Slik oppsummerer vi forskning. [Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten]. Tilgjengelig fra: <http://www.kunnskapssenteret.no/Verkt%C3%B8y/2139.cms>.
35. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD000213.
36. Halkes PH, Gray LJ, Bath PM, Diener HC, Guiraud-Chaumeil B, Yatsu FM, et al. Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(11):1218-23.
37. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359(12):1238-51.
38. Saxena R, Koudstaal P. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD000187.
39. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;342(8882):1255-62.
40. Wisloff T, Halvorsen PA, Kristiansen IS. [Number needed to treat (NNT)-- misleading, misunderstood, misused?]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2004;124(15):1926-9.
41. The National Stroke Register in Sweden. Analyserande rapport från Riks-Stroke. 2005.
42. Caro JJ, Migliaccio-Walle K, Ishak KJ, Proskorovsky I, O'Brien JA. The time course of subsequent hospitalizations and associated costs in survivors of an ischemic stroke in Canada. *BMC Health Serv Res* 2006;6: 99.

43. Hillen T, Coshall C, Tilling K, Rudd AG, McGovern R, Wolfe CD. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke* 2003;34(6):1457-63.
44. Hjerte- kosHv. [<http://www.ubi.no/hks/>].
45. Peeters A, Mamun AA, Willekens F, Bonneux L. A cardiovascular life history. A life course analysis of the original Framingham Heart Study cohort. *Eur Heart J* 2002; 23(6):458-66.
46. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation. New York: Oxford University Press; 2006.
47. Statens legemiddelverk. Søkebase for legemidler. [[www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)]. [oppdatert 2010; lest 2010].
48. Ehlers L, Andersen G, Clausen LB, Bech M, Kjolby M. Cost-effectiveness of intravenous thrombolysis with alteplase within a 3-hour window after acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38(1):85-9.
49. Fjaertoft H, Indredavik B, Magnussen J, Johnsen R. Early supported discharge for stroke patients improves clinical outcome. Does it also reduce use of health services and costs? One-year follow-up of a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;19(6):376-83.
50. Statistisk sentralbyrå. Konsumprisindeksen. [<http://www.ssb.no/vis/kpi/kpiregn.html>]. [oppdatert 2009; lest 2009]
51. Eriksen H. En legemiddeløkonomisk analyse av acetylsalisylsyre som primærprofylakse mot hjerte- og karsykdommer 2009.
52. Ara R, Tumur I, Pandor A, Duenas A, Williams R, Wilkinson A, et al. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008;12(21):iii, xi-iii,212.
53. Slot KB, Berge E. Thrombolytic treatment for stroke: patient preferences for treatment, information, and involvement. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009;18(1):17-22.
54. Behandling av kalkulasjonsrente, risiko, kalkulasjonspriser og skattekostnad i samfunnsøkonomiske analyser. Rundsskriv R109/2005 . Oslo: Finansdepartementet; 2005.
55. O'Brien BJ, Gertsen K, Willan AR, Faulkner LA. Is there a kink in consumers' threshold value for cost-effectiveness in health care? *Health Econ* 2002 ; 11 (2):175-80.
56. Kent DM, Fendrick AM, Langa KM. New and dis-improved: on the evaluation and use of less effective, less expensive medical interventions. *Med Decis Making* 2004;24(3):281-6.
57. Quinn TJ, Dawson J. Acute strokenomics: efficacy and economic analyses of alteplase for acute ischemic stroke. *Expert Opin Pharmacoeconomics outcome Res* 2009;9(6):513-22.
58. Sandercock P, Berge E, Dennis M, Forbes J, Hand P, Kwan J, et al. Cost-effectiveness of thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke assessed by a model based on UK NHS costs. *Stroke* 2004; 35(6):1490-7.

59. Sinclair SE, Frighetto L, Loewen PS, Sunderji R, Teal P, Fagan SC, et al. Cost-Utility analysis of tissue plasminogen activator therapy for acute ischaemic stroke: a Canadian healthcare perspective. *Pharmacoeconomics* 2001;19(9):927-36.
60. Beard SM, Gaffney L, Bamber L, Platchett JD. Economic modelling of anti-platelet therapy in the secondary prevention of stroke. *Journal of Medical Economics* 2004;7: 117-34.
61. Chambers M, Koch P, Hutton J. Development of a decision-analytic model of stroke care in the United States and Europe. *Value Health* 2002;5:82-97.
62. Jones L, Griffin S, Palmer S, Main C, Orton V, Sculpher M, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of clopidogrel and modified-release dipyridamole in the secondary prevention of occlusive vascular events: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004;8(38):iii-196.
63. Marissal JP, Selke B. Economic assessment of the secondary prevention of ischaemic stroke with dipyridamole plus aspirin (Aggrenox/Asasantin) in France. *Pharmacoeconomics* 2004;22(10):661-70.
64. Shah H, Gondek K. Aspirin plus extended-release dipyridamole or clopidogrel compared with aspirin monotherapy for the prevention of recurrent ischemic stroke: a cost-effectiveness analysis. *Clin Ther* 2000;22(3):362-70.
65. Heeg B, Damen J, Van Hout B. Oral antiplatelet therapy in secondary prevention of cardiovascular events: an assessment from the payer's perspective. *Pharmacoeconomics* 2007;25(12):1063-82.
66. Banerjee S, Brown A, Hutton B, McGahan L, Asakawa K, Clark M, et al. Clopidogrel versus Other Antiplatelet Agents in the Secondary Prevention of Vascular Events in Adults with Cerebrovascular Disease: Clinical and Cost-Effectiveness Analyses. [Canadian Agency for drugs and Technologies in Health]. [opdatert 2009; lest 2009] . Tilgjengelig fra: <http://www.cadth.ca/index.php/en/publication/947>.
67. Matchar DB, Samsa GP, Liu S. Cost-effectiveness of antiplatelet agents in secondary stroke prevention: the limits of certainty. *Value Health* 2005; 8(5):572-80.
68. Sullivan PW, Arant TW, Ellis SL, Ulrich H. The cost effectiveness of anticoagulation management services for patients with atrial fibrillation and at high risk of stroke in the US. *Pharmacoeconomics* 2006;24(10):1021-33.

# Vedlegg 1 Søkestrategier

## Søkestrategi: Acetylsalisylsyre+dipyridamol vs. acetylsalisylsyre

Databaser: Embase, Ovid Medline, Cochrane Library, CRD NHS EED

Dato: 12.10.2009

Referanser: 813 (1159 med dubletter)

Studiedesign: SR, RCT, Cost effectiveness/ cost utility analyse (107)

Søk: Ingrid Harboe, forskningsbibliotekar

### EMBASE 1980 to 2009 Week 40

#	Searches	Results
1	exp Cerebrovascular disease/ ((cerebrovascular or cerebral\$ or cerebral vascular\$ or intracerebral\$) adj (accident\$ or disease? or disorder\$ or shock or infarct\$ or h?emorrhag\$ or thrombos\$ or bleeding\$ or attack\$)).tw.	207458
2	(brain adj (infarct\$ or isch?emia? or h?emorrhage\$ or thrombos\$ or attack\$ or bleeding\$)).tw.	29471
3	isch?emic attack*.tw.	5189
4	stroke?.tw.	6723
5	or/1-5	89823
6	acetylsalicylic acid/	238354
7	(acetylsalicy?lic acid? or acetyl* salicyl?ic acid? or aspirin* or "asa" or "albyl e").tw.	97894
8	or/7-8	71046
9	antithrombocytic agent/	111829
10	dipyridamole/	15606
11	(antithrombocytic agent? or dipyridamol* or persantin* or curantyl or curanthil or curantil or kurantil or asasantin or antistenocardin).tw.	15103
12	or/10-12	7289
13	6 and 9 and 13 [ ASA & Dipyridamole ]	29609
14	limit 14 to humans/	4510
15	limit 15 to yr="2006 -Current"	4311
16		1600

17	16 and systematic* review?.tw.	24
18	limit 16 to "reviews (2 or more terms high specificity)"	41
19	17 or 18	49
20	limit 16 to "treatment (2 or more terms min difference)"	597
21	"Cost Benefit Analysis"/ [Filter: Cost effect./-utility]	31457
22	"Cost Effectiveness Analysis"/	60462
23	"Cost Minimization Analysis"/	1536
24	"Cost Utility Analysis"/	2663
25	(cost* adj2 (benefit* or effective* or minim* or utilit*)).mp.	107419
26	cba.tw.	5664
27	cea.tw.	11055
28	cua.tw.	392
29	Economic Evaluation/	4785
30	Health economics/	10839
31	(health economic? or economic evaluation?).tw.	5540
32	Pharmacoeconomics/	955
33	(pharmac* adj economic?).tw.	269
34	pharmacoeconomic?.tw.	2954
35	or/21-34	137125
36	16 and 35	94

### Medline (OVID)

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present

#	Searches	Results
1	exp Cerebrovascular Disorders/ ((cerebrovascular or cerebral\$ or cerebral vascular\$ or intracerebral\$) adj (accident\$ or disease? or disorder\$ or shock or infarct\$ or h?emorrhag\$ or thrombos\$ or bleeding\$ or attack\$)).tw.	218740
2	(brain adj (infarct\$ or isch?emia? or h?emorrhage\$ or thrombos\$ or attack\$ or bleeding\$)).tw.	36466
3	isch?emic attack*.tw.	5929
4	stroke?.tw.	7569
5	or/1-5	103919
6	Aspirin/	276552
7		32848

8	(acetylsalicylic acid? or acetyl* salicylic acid? or aspirin* or "asa" or "albyl e").tw.	46163
9	or/7-8	57404
10	Platelet Aggregation Inhibitors/ [ uf: antiplatelet agents ]	19290
11	dipyridamole/	7109
12	(antithrombocytic agent? or dipyridamol* or persantin* or curantyl or curanthil or curantil or kurantil or asasantin or antistenocardin).tw.	7257
13	or/10-12	27943
14	6 and 9 and 13	2327
15	limit 14 to humans/	2244
16	limit 15 to yr="2006 -Current"	688
17	16 and systematic* review?.tw.	13
18	limit 16 to "reviews (specificity)"	44
19	17 or 18	47
20	limit 16 to "therapy (optimized)"	242
21	"Cost Benefit Analysis"/ [Filter: Cost effect./-utility]	47259
22	(cost* adj2 (benefit* or effective* or minim* or utilit*)).mp.	89032
23	cba.tw.	7990
24	cea.tw.	13640
25	cua.tw.	657
26	Economics, Medical/	7096
27	(health economic? or economic evaluation?).tw.	6224
28	Economics, Pharmaceutical/	2091
29	(pharmac* adj economic?).tw.	254
30	pharmacoeconomic?.tw.	2206
31	Technology Assessment, Biomedical/	6892
32	technology assessment?.tw.	2427
33	or/21-32 [ Filter: Cost eff./ -utility ]	128446
34	16 and 33	25

## Cochrane Library

#	Search	Results
#1	MeSH descriptor Cerebrovascular Disorders explode all trees	6713
#2	((cerebrovascular or cerebral* or cerebral vascular* or intracerebral*) next (accident*	3821



	or disease* or disorder* or shock or infarct* or haemorrhag* hemorrhag* or thrombos* or bleeding* or attack*)):ti,ab,kw	
#3	(brain next (infarct* or isch?emia* or haemorrhage* or hemorrhage* or thrombos* or attack* or bleeding*)):ti,ab,kw	372
#4	((ischemic or ischaemic) next attack*):ti,ab,kw	875
#5	stroke*:ti,ab,kw	14916
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	19304
#7	MeSH descriptor Aspirin, this term only	3785
#8	(acetylsalicylic acid* or acetyl* salicyl*ic acid* or aspirin* or "asa" or "albyl e"):ti,ab,kw	11890
#9	(#7 OR #8)	11890
#10	MeSH descriptor Platelet Aggregation Inhibitors, this term only	2071
#11	MeSH descriptor Dipyridamole, this term only	553
#12	(antithrombocytic agent* or dipyridamol* or persantin* or curantyl or curanthil or curantil or kurantil or asasantin or antistenocardin):ti,ab,kw	1092
#13	(#10 OR #11 OR #12)	3047
#14	(#6 AND #9 AND #13)	446
#15	(#14), from 2006 to 2009	105

### CRD NHS EED

#	Searches	Results
1	MeSH Cerebrovascular Disorders EXPLODE 1 2	1095
2	"cerebrovascular disorder*" OR "cerebrovascular disease*" OR "cerebral haemorrhage*" OR "cerebral hemorrhage*" OR "cerebral ischemi*" OR "cerebral infarction*"	182
3	"brain infarct*" OR "brain ischaemia*" OR "brain ischemia*" OR "brain haemorrhage*" OR "brain hemorrhage*"	19
4	"ischemic attack*" OR "ischaemic attack*" OR "stroke"	1604
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2045
6	MeSH Aspirin	221
7	"acetylsalicylic acid*" OR "acetyl salicylic acid*" OR aspirin* OR "asa" OR "albyl e"	638
8	#6 OR #7	688
9	MeSH Dipyridamole	34
10	"antithrombocytic agent*" OR dipyridamol* OR persantin* OR curantyl OR curanthil OR curantil OR kurantil OR asasantin OR antistenocardin	89

11 #9 OR #10	94
12 #5 and #8 and #11	40
13 #12 RESTRICT YR 2006 2009	6

## Søkestrategi: Acetylsalisylsyre+dipyridamol vs. klopidogrel

Databaser: Embase, Ovid Medline, Cochrane Library, CRD NHS EED  
Dato: 27.10.2009  
Antall ref: 1005 (1408 med dubletter)  
Filter: SR, RCT, Cost effectiveness / cost utility analyse (194)  
Søk: Ingrid Harboe, forskningsbibliotekar

### EMBASE 1980 to 2009 Week 42

#	Searches	Results
1	exp Cerebrovascular disease/ ((cerebrovascular or cerebral\$ or cerebral vascular\$ or intracerebral\$) adj (accident\$	208119
2	or disease? or disorder\$ or shock or infarct\$ or h?emorrhag\$ or thrombos\$ or bleed- ing\$ or attack\$)).tw.	29556
3	(brain adj (infarct\$ or isch?emia? or h?emorrhage\$ or thrombos\$ or attack\$ or bleed- ing\$)).tw.	5205
4	isch?emic attack*.tw.	6742
5	stroke?.tw.	90067
6	or/1-5	239078
7	acetylsalicylic acid/ (acetylsalicy?lic acid? or acetyl* salicyl?ic acid? or aspirin* or "asa" or "albyl e").tw.	98132
8	or/7-8	71213
9	or/7-8	112099
10	6 and 9 [ Slag & ASA ]	16064
11	antithrombocytic agent/ dipyridamole/ (antithrombocytic agent? or dipyridamol* or persantin* or curantyl or curanthil or cur- antil or kurantil or asasantin or antistenocardin).tw.	15651
12	dipyridamole/	15133
13	(antithrombocytic agent? or dipyridamol* or persantin* or curantyl or curanthil or cur- antil or kurantil or asasantin or antistenocardin).tw.	7300
14	or/11-13	29684
15	10 and 14 [ Slag & ASA & Dipyridamole ]	4526
16	clopidogrel/ (clopidogrel or plavix).tw.	15567
17	(clopidogrel or plavix).tw.	4791
18	or/16-17	15694

19	15 and 18 [ Slag & ASA & Dipyridamole & Clopidogrel ]	2161
20	19 and systematic* review?.tw.	24
21	limit 19 to "reviews (2 or more terms high specificity)"	50
22	20 or 21	60
23	limit 19 to "treatment (2 or more terms min difference)"	723
24	"Cost Benefit Analysis"/ [Filter: Cost effect./-utility]	31530
25	"Cost Effectiveness Analysis"/	60616
26	"Cost Minimization Analysis"/	1539
27	"Cost Utility Analysis"/	2677
28	(cost* adj2 (benefit* or effective* or minim* or utilit*)).mp.	107686
29	cba.tw.	5670
30	cea.tw.	11064
31	cua.tw.	392
32	Economic Evaluation/	4806
33	Health economics/	10856
34	(health economic? or economic evaluation?).tw.	5551
35	Pharmacoeconomics/	955
36	(pharmac* adj economic?).tw.	269
37	pharmacoeconomic?.tw.	2957
38	or/24-37	137438
39	19 and 38	168

### Medline (OVID)

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present

#	Searches	Results
1	exp Cerebrovascular Disorders/ ((cerebrovascular or cerebral\$ or cerebral vascular\$ or intracerebral\$) adj (accident\$	218971
2	or disease? or disorder\$ or shock or infarct\$ or h?emorrhag\$ or thrombos\$ or bleed- ing\$ or attack\$)).tw.	36548
3	(brain adj (infarct\$ or isch?emia? or h?emorrhage\$ or thrombos\$ or attack\$ or bleed- ing\$)).tw.	5947
4	isch?emic attack*.tw.	7596
5	stroke?.tw.	104293
6	or/1-5	277130
7	Aspirin/	32884

8	(acetylsalicylic acid? or acetyl* salicylic acid? or aspirin* or "asa" or "albyl e").tw.	46313
9	or/7-8	57562
10	6 and 9 [ Slag & ASA ]	5836
11	Platelet Aggregation Inhibitors/ [ uf: antiplatelet agents ]	19336
12	dipyridamole/	7109
13	(antithrombocytic agent? or dipyridamol* or persantin* or curantyl or curanthil or curantil or kurantil or asasantin or antistenocardin).tw.	7264
14	or/11-13	27996
15	10 and 14 [ Slag & ASA & Dipyrid ]	2340
16	(clopidogrel or plavix).tw.	4022
17	15 and 16 [ Slag & ASA & Dipyrid & Clopidogrel ]	603
18	17 and systematic* review?.tw.	10
19	limit 17 to "reviews (specificity)"	32
20	18 or 19	34
21	limit 17 to "therapy (optimized)"	236
22	"Cost Benefit Analysis"/ [Filter: Cost effect./-utility]	47305
23	(cost* adj2 (benefit* or effective* or minim* or utilit*)).mp.	89270
24	cba.tw.	8001
25	cea.tw.	13668
26	cua.tw.	657
27	Economics, Medical/	7097
28	(health economic? or economic evaluation?).tw.	6243
29	Economics, Pharmaceutical/	2092
30	(pharmac* adj economic?).tw.	254
31	pharmacoeconomic?.tw.	2207
32	Technology Assessment, Biomedical/	6898
33	technology assessment?.tw.	2429
34	or/22-33 [ Filter: Cost eff./ -utility ]	128741
35	17 and 34	51

### **Cochrane Library**

#	Searches	Results
#1	MeSH descriptor Cerebrovascular Disorders explode all trees	6713
#2	((cerebrovascular or cerebral* or cerebral vascular* or intracerebral*) next (accident* or disease* or disorder* or shock or infarct* or haemorrhag* hemorrhag* or	3821

	thrombos* or bleeding* or attack*)):ti,ab,kw	
#3	(brain next (infarct* or isch?emia* or haemorrhage* or hemorrhage* or thrombos* or attack* or bleeding*)):ti,ab,kw	372
#4	((ischemic or ischaemic) next attack*)):ti,ab,kw	875
#5	stroke*:ti,ab,kw	14916
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	19304
#7	MeSH descriptor Aspirin, this term only	3785
#8	(acetylsalicylic acid* or acetyl* salicylic acid* or aspirin* or "asa" or "albyl e"):ti,ab,kw	11890
#9	(#7 OR #8)	11890
#10	MeSH descriptor Platelet Aggregation Inhibitors, this term only	2071
#11	MeSH descriptor Dipyridamole, this term only	553
#12	(antithrombocytic agent* or dipyridamol* or persantin* or curantyl or curanthil or curantil or kurantil or asasantin or antistenocardin):ti,ab,kw	1092
#13	(#10 OR #11 OR #12)	3047
#14	(#6 AND #9 AND #13)	446
#15	(#14), from 2006 to 2009	105
#16	(clopidogrel or plavix):ti,ab,kw	767
#17	(#6 AND #9)	1265
#18	(#17 AND #13)	446
#19	(#18 AND #16)	108

## CRD NHS EED

#	Searches	Results
1	MeSH Cerebrovascular Disorders EXPLODE 1 2	1098
2	"cerebrovascular disorder*" OR "cerebrovascular disease*" OR "cerebral haemorrhage*" OR "cerebral hemorrhage*" OR "cerebral ischemi*" OR "cerebral infarction*"	183
3	"brain infarct*" OR "brain ischaemia*" OR "brain ischemia*" OR "brain haemorrhage*" OR "brain hemorrhage*"	19
4	"ischemic attack*" OR "ischaemic attack*" OR "stroke"	1618
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2060
6	MeSH Aspirin	221
7	"acetylsalicylic acid*" OR "acetyl salicylic acid*" OR aspirin* OR "asa" OR "albyl e"	646
8	#6 OR #7	695

9	MeSH Dipyridamole	34
10	"antithrombocytic agent*" OR dipyridamol* OR persantin* OR curantyl OR curanthil OR curantil OR kurantil OR asasantin OR antistenocardin	90
11	#9 OR #10	95
12	#5 and #8 and #11	40
13	#12 RESTRICT YR 2006 2009	6
14	MeSH Platelet Aggregation Inhibitors	269
15	clopidogrel OR plavix	124
16	#14 or #15	320
17	#5 and #8	223
18	#17 and #11	40
19	#18 and #16	28

### Søkestrategi: Warfarin vs. acetylsalisylsyre

Databaser: Embase, Medline, Cochrane library, CRD NHS EED  
Dato: 20.10.09  
Antall treff: 1041 (1357 inkludert dubletter)  
Studiedesign: SR, RCT, Cost Effectiveness/ cost utility analyse (149)  
Søk: Ingrid Harboe, forskningsbibliotekar

#### EMBASE 1980 to 2009 Week 42

#	Searches	Results
1	exp Cerebrovascular disease/ ((cerebrovascular or cerebral\$ or cerebral vascular\$ or intracerebral\$) adj (accident\$ or disease? or disorder\$ or shock or infarct\$ or h?emorrhag\$ or thrombos\$ or bleeding\$ or attack\$)).tw.	208119
2		29556
3	(brain adj (infarct\$ or isch?emia? or h?emorrhage\$ or thrombos\$ or attack\$ or bleeding\$)).tw.	5205
4	isch?emic attack*.tw.	6742
5	stroke?.tw.	90067
6	or/1-5	239078
7	acetylsalicylic acid/	98132
8	(acetylsalicy?lic acid? or acetyl* salicyl?ic acid? or aspirin* or "asa" or "albyl e").tw.	71213
9	or/7-8	112099

10	6 and 9 [ Slag & ASA ]	16064
11	warfarin/	36227
12	(warfarin* or marevan).tw.	10189
13	or/11-12	37224
14	10 and 13 [ Slag & ASA & Marevan ]	4322
15	limit 14 to yr="2003 -Current"	2704
16	15 and systematic* review?.tw.	42
17	limit 15 to "reviews (2 or more terms high specificity)"	55
18	16 or 17	70
19	limit 15 to "treatment (2 or more terms min difference)"	778
20	"Cost Benefit Analysis"/ [Filter: Cost effect./-utility]	31530
21	"Cost Effectiveness Analysis"/	60616
22	"Cost Minimization Analysis"/	1539
23	"Cost Utility Analysis"/	2677
24	(cost* adj2 (benefit* or effective* or minim* or utilit*)).mp.	107686
25	cba.tw.	5670
26	cea.tw.	11064
27	cua.tw.	392
28	Economic Evaluation/	4806
29	Health economics/	10856
30	(health economic? or economic evaluation?).tw.	5551
31	Pharmacoeconomics/	955
32	(pharmac* adj economic?).tw.	269
33	pharmacoeconomic?.tw.	2957
34	or/20-33	137438
35	15 and 34	138

### Medline (OVID)

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present

#	Searches	Results
1	exp Cerebrovascular Disorders/ ((cerebrovascular or cerebral\$ or cerebral vascular\$ or intracerebral\$) adj (accident\$	218971
2	or disease? or disorder\$ or shock or infarct\$ or h?emorrhag\$ or thrombos\$ or bleed- ing\$ or attack\$)).tw.	36540
3	(brain adj (infarct\$ or isch?emia? or h?emorrhage\$ or thrombos\$ or attack\$ or bleed-	5945

	ing\$)).tw.	
4	isch?emic attack*.tw.	7596
5	stroke?.tw.	104268
6	or/1-5	277099
7	Aspirin/	32884
8	(acetylsalicylic acid? or acetyl* salicylic acid? or aspirin* or "asa" or "albyl e").tw.	46300
9	or/7-8	57549
10	6 and 9 [ Slag & ASA ]	5835
11	Warfarin/	11130
12	(warfarin* or marevan).tw.	11309
13	or/11-12	15422
14	10 and 13 [ Slag & ASA & Marevan ]	1006
15	limit 14 to yr="2003 -Current"	476
16	15 and systematic* review?.tw.	14
17	limit 15 to "reviews (specificity)"	34
18	16 or 17	37
19	limit 15 to "therapy (optimized)"	174
20	"Cost Benefit Analysis"/ [Filter: Cost effect./-utility]	47305
21	(cost* adj2 (benefit* or effective* or minim* or utilit*)).mp.	89252
22	cba.tw.	8001
23	cea.tw.	13667
24	cua.tw.	657
25	Economics, Medical/	7097
26	(health economic? or economic evaluation?).tw.	6240
27	Economics, Pharmaceutical/	2092
28	(pharmac* adj economic?).tw.	254

## Cochrane Library

#	Searches	Results
#1	MeSH descriptor <b>Cerebrovascular Disorders</b> explode all trees	6713
#2	((cerebrovascular or cerebral* or cerebral vascular* or intracerebral*) next (accident* or disease* or disorder* or shock or infarct* or haemorrhag* hemorrhag* or thrombos* or bleeding* or attack*)):ti,ab,kw	3821
#3	(brain next (infarct* or isch?emia* or haemorrhage* or hemorrhage* or thrombos* or attack* or bleeding*)):ti,ab,kw	372



#4	((ischemic or ischaemic) next attack*):ti,ab,kw	875
#5	stroke*:ti,ab,kw	14916
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	19304
#7	MeSH descriptor <b>Aspirin</b> , this term only	3785
#8	(acetylsalicylic acid* or acetyl* salicylic acid* or aspirin* or "asa" or "albyl e"):ti,ab,kw	11890
#9	(#7 OR #8)	11890
#10	MeSH descriptor <b>Warfarin</b> , this term only	905
#11	(warfarin* or marevan):ti,ab,kw	1533
#12	(#10 OR #11)	1533
#13	6 and 9	86854
#14	(#12 AND #13), from 2003 to 2009	127

### CRD NHS EED

#	Searches	Results
1	MeSH Cerebrovascular Disorders EXPLODE 1 2	1097
2	"cerebrovascular disorder*" OR "cerebrovascular disease*" OR "cerebral haemorrhage*" OR "cerebral hemorrhage*" OR "cerebral ischemi*" OR "cerebral infarction*"	182
3	"brain infarct*" OR "brain ischaemia*" OR "brain ischemia*" OR "brain haemorrhage*" OR "brain hemorrhage*"	19
4	"ischemic attack*" OR "ischaemic attack*" OR "stroke"	1613
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2055
6	MeSH Aspirin	221
7	"acetylsalicylic acid*" OR "acetyl salicylic acid*" OR aspirin* OR "asa" OR "albyl e"	643
8	#6 OR #7	693
9	#5 and #8	220
10	MeSH Warfarin	132
11	warfarin* OR marevan	241
12	#10 or #11	283
13	#9 and #12 RESTRICT YR 2003 2009	24

## Vedlegg 2 Inkluderte studier

**Table 29** Summary of the included systematic reviews

<b>Wardlaw 2009 (35)</b>	
Thrombolysis for acute ischaemicstroke (review)	
Date of literature search: October 2008	
Quality of the systematic review according to checklist: High Study designs included: Randomized controlled trials (RCTs)	
Patients	Patients with definite ischaemic stroke
Intervention and comparisons	Any thrombolytic agent compared with control
Outcomes measured	1) Deaths from all causes within the first seven to 10 days after treatment 2) Symptomatic intracranial haemorrhage (SICH) 3) Fatal intracranial haemorrhage 4) Symptomatic infarct swelling 5) Deaths from all causes during the whole trial follow-up period. 6) Poor functional outcome at the end of follow up
<b>De Schryver 2007 (21)</b>	
Dipyridamol for preventing stroke and other vascular events in patients with vaascular disease	
Date of literature search: May and June 2006	
Quality of the systematic review according to checklist: High Study designs included: Randomized controlled trials (RCTs)	
Patients	Patients who presented with an arterial vascular disease: coronary artery disease, myocardial infarction, angina pectoris, retinopathy, nephropathy, peripheral arterial disease, stroke, TIA, amaurosis fugax.
Intervention and comparisons	• Dipyridamole in any dose in the presence or absence of other antiplatelet drugs • No drug or an antiplatelet drug(s) other than dipyridamole (control group)
Outcomes measured	(1)The composite event 'vascular death, non-fatal stroke, nonfatal myocardial infarction or major bleeding complication' (2) Vascular death, non-fatal stroke or non-fatal myocardial infarction (3) Death (all causes)

- 
- (4) Vascular death
  - (5) Ischaemic stroke or intracranial haemorrhage
  - (6) Myocardial infarction
  - (7) Death or dependent at end of follow up
- Safety outcome measures
- (8) Major bleeding complication; that is, any fatal or non-fatal intracranial or major extracranial haemorrhage
  - (9) Fatal bleed (intra or extracranial)
  - (10) Intracranial bleed
  - (11) Major extracranial bleed, according to the definition of the original investigator
- 

**Halkes 2008 (36)**

Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk

---

Date of literature search: Unclear

---

Quality of the systematic review according to checklist: Moderate

Study designs included: Randomized controlled trials (RCTs)

---

**Patients** Patients with previous stroke or TIA

---

**Intervention and comparisons** Comparison of A+D versus ASA

---

**Outcomes measured** The primary outcome event was the composite of death from all vascular causes, non-fatal stroke and non-fatal myocardial infarction. Secondary outcome events were the composite of death from all vascular causes or non-fatal stroke, all death, death from vascular causes, fatal and non-fatal stroke, and fatal and non-fatal myocardial infarction.

---

**Saxena 2004 (38)**

Anticoagulant versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack

---

Date of literature search: June 2003

---

Quality of the systematic review according to checklist: High

Study designs included: Randomized controlled trials (RCTs)

---

**Patients** Patients with NRAF and a previous TIA or minor ischemic Stroke

---

**Intervention and comparisons** Comparing oral anticoagulants with antiplatelet agents

---

**Outcomes measured**

- (1) All major vascular events: vascular death (including fatal bleeds), recurrent stroke (both ischemic and hemorrhagic), myocardial infarction, or systemic embolism;
- (2) All fatal or nonfatal recurrent strokes;
- (3) Any intracranial bleed; and
- (4) Major extracranial bleed, defined as severe enough to lead to hospitalisations, blood transfusion or surgery.

---

**Table 30 Summary of the included randomized controlled trial**

<b>Sacco <i>et al.</i>, 2008 (37)</b> Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke	
<b>Methods</b>	See risk of bias table
<b>Patients</b>	Patients who had a recent ischemic stroke
<b>Intervention</b>	1) ASA + DP (25 mg/200 mg b.i.d) 2) Telmisartan (80 mg q.d.)
<b>Comparisons</b>	1) Clopidogrel (75 mg q.d.) 2) Placebo
<b>Outcomes measured</b>	The primary outcome was recurrent stroke of any type. The secondary outcome was a composite of stroke, myocardial infarction, or death from vascular causes.
<b>Notes</b>	The mean duration of follow-up was 2.5 years (range, 1.5 to 4.4); 1495 patients (7.4%) died during the study and 125 patients (0.6% in each treatment group) were lost to follow-up.

**Risk of bias' table for Sacco *et al.*, 2008 (37)**

Item	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear	Not described
Allocation concealment?	Yes	Patients were randomized using a central telephone randomization system.
Blinding?	Yes	The medication was 'double dummy', so the patients were at least blinded. Investigators/assessor blinding not reported more than randomised, multicenter, double-blind.
Incomplete outcome data addressed?	Yes	1495 patients (7.4%) died during the study and 125 patients (0.6% in each treatment group) were lost to follow-up. Analyses were ITT.
Free of selective reporting?	Yes	Most important outcomes reported
Free of other bias?	Yes	Pharmacompany involved, but independent statisticians and DMC were used.

**Overall: Low risk of bias**

## Vedlegg 3 Ekskluderte studier

Studie	Årsak til eksklusjon
<b>Acetylsalisylsyre+dipyridamol vs. acetylsalisylsyre</b>	
<b>Ahmed <i>et al.</i>2006</b>	Ikke vår intervensjon
<b>Baumgatner 2008</b>	Lederartikkel, henviser til <i>THijs et al.</i>
<b>Berger <i>et al.</i>2009</b>	Irrelevant populasjon
<b>Berger <i>et al.</i>2008</b>	Ikke vår intervensjon
<b>Bernstein 2008</b>	Ikke systematisk oversikt
<b>Bjorklund <i>et al.</i> 2009</b>	Ikke vår intervensjon
<b>Booze &amp; Setebruany 2006</b>	Ikke systematisk oversikt
<b>Bulau 2006</b>	Tysk
<b>Bushnell&amp; Colon-Emeric 2009</b>	Ikke systematisk oversikt, irrelevant komparator
<b>Chaturverdi 2008</b>	Dekkes av inkludert systematisk oversikt
<b>Dorhout <i>et al.</i>2007</b>	Ikke vår intervensjon
<b>Goldszmidt2006</b>	Ikke systematisk oversikt
<b>Grines &amp; Cho 2008</b>	Irrelevant populasjon
<b>Hankey 2007</b>	Ikke systematisk oversikt
<b>Krasopoulos <i>et al.</i> 2008</b>	Ikke vår intervensjon
<b>Rouhl &amp; lodder 2008</b>	Ikke systematisk oversikt
<b>Sandercock <i>et al.</i> 2008</b>	Ikke vår intervensjon
<b>Serebruany <i>et al.</i>2008</b>	Dekkes av inkludert systematisk oversikt
<b>Thijs <i>et al.</i> 2008</b>	Dekkes av inkludert systematisk oversikt, ikke brukbare data
<b>Usman <i>et al.</i> 2009</b>	Dekkes av inkludert systematisk oversikt

<b>Vande et al.2008</b>	Dekkes av inkludert systematisk oversikt
<b>Verro et al. 2008</b>	Dekkes av inkludert systematisk oversikt, ikke brukbare data
<b>Weber et al. 2009</b>	Ikke systematisk oversikt
<b>Acetylsalisylsyre+dipyridamol vs. klopidogrel</b>	
<b>Andrawes et al. 2005</b>	Ikke vår intervensjon
<b>Bradberry et al.2004</b>	Ikke våre utfallsmål, ikke vår intervensjon
<b>Creed 2004</b>	Ikke vår intervensjon
<b>Diener et al. 2007</b>	Metodebeskrivelse til inkludert RCT
<b>Diener et al. 2008</b>	Ikke våre utfallsmål
<b>Emre et al. 2007</b>	Ikke vår intervensjon
<b>Fintell 2007</b>	Ikke systematisk oversikt
<b>Gorelick 2008</b>	Ikke vår intervensjon
<b>Hanely et al. 2004</b>	Ikke brukbare data
<b>Lenz&amp; wilson 2003</b>	Ikke vår intervensjon, ikke våre utfallsmål
<b>NICE 2005</b>	Ikke vår intervensjon
<b>Optimal oral antiplatelet therapy for vascular disease 2005</b>	Ikke systematisk oversikt
<b>Ovbiagele 2008</b>	Ikke vår intervensjon
<b>Sacco et al. 2008</b>	Abstrakt av inkludert RCT
<b>Sandercock et al. 2008</b>	Ikke vår intervensjon
<b>Secondary stroke prevention set to benefit fram PRoFESS 2008</b>	Ikke systematisk oversikt
<b>Serebruany et al. 2008</b>	Irrelevant populasjon
<b>Serebruany et al. 2008</b>	Ikke vår intervensjon

<b>Sloan 2009</b>	Kommentar til inkludert RCT
<b>Thijs <i>et al.</i> 2008</b>	Indirekte sammenligning
<b>Thijs <i>et al.</i> 2008</b>	Ikke systematisk oversikt eller RCT, Ikke vår intervensjon
<b>Usman <i>et al.</i> 2009</b>	Dekkes av inkludert RCT
<b>Weimar 2008</b>	Tysk
<b>Warfarin vs. acetylsalisylsyre</b>	
<b>Algra <i>et al.</i> 2006</b>	Irrelevant populasjon
<b>Chimowitz <i>et al.</i> 2005</b>	Irrelevant populasjon
<b>Copper <i>et al.</i> 2006</b>	Irrelevant populasjon
<b>Elkind 2004</b>	Dekkes av inkludert systematisk oversikt
<b>Hart <i>et al.</i> 2004</b>	Ikke systematisk oversikt
<b>Khoo &amp; Lip 2008</b>	Kommentar
<b>LI &amp; Wu 2008</b>	Kinesisk
<b>Saxena &amp; koudstaal 2004</b>	Ikke vår komparator
<b>Usman <i>et al.</i> 2009</b>	Ikke vår komparator
<b>WASID 2003</b>	Irrelevant populasjon

## Referanser til ekskluderte studier

### ***Acetylsalisylsyre+dipyridamol vs. acetylsalisylsyre***

1. Ahmed N, Coffey JB. What is the best management for patients who have a TIA while on aspirin therapy? *J Fam Pract* 2006; 55(7):627-8.
2. Baumgartner RW. Network meta-analysis of antiplatelet treatments for secondary stroke prevention. *Eur Heart J* 2008; 29(9):1082-3.
3. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: A meta-

- analysis of randomized trials. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2009; 301(18):1909-19.
4. Berger JS, Brown DL, Becker RC. Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2008; 121(1):43-9.
  5. Bernstein RA. Antiplatelet agents for secondary prevention of stroke. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 2008; 10(3):223-8.
  6. Bjorklund L, Wallander MA, Johansson S, Lesen E. Aspirin in cardiology--benefits and risks. *Int J Clin Pract* 2009; 63(3):468-77.
  7. Booze CD, Serebruany VL. The action of dipyridamole to prevent thrombosis: Practical implications for the treatment and prevention of stroke. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 2006; 8(3):221-7.
  8. Bulau B. Secondary prevention after stroke: A combination of aspirin and dipyridamole is more effective than aspirin monotherapy. *Neurologie und Rehabilitation* 2006; 12(3):160.
  9. Bushnell CD, Colon-Emeric CS. Secondary stroke prevention strategies for the oldest patients: Possibilities and challenges. *Drugs Aging* 2009; 26 (3): 209-30.
  10. Chaturvedi S. Acetylsalicylic acid + extended-release dipyridamole combination therapy for secondary stroke prevention. *Clin Ther* 2008; 30(7):1196-205.
  11. Dorhout Mees SM, Van Den Bergh WM, Algra A, Rinkel GJE. Antiplatelet therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;(2):CD006184.
  12. Goldszmidt A. Antiplatelet therapy and secondary stroke prevention - Part II. *Clinical Geriatrics* 2006; 14(10):35-44.
  13. Grines C, Cho L. Atherothrombotic disease and the role of antiplatelet therapy in women. *Journal of Women's Health* 2008; 17(1):35-46.
  14. Hankey GJ. Antiplatelet therapy for the prevention of recurrent stroke and other serious vascular events: A review of the clinical trial data and guidelines. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(6):1453-62.
  15. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336:195.
  16. Rouhl RPW, Lodder J. ESPRIT: Is aspirin plus dipyridamole superior to aspirin alone in TIA or minor stroke patients? *Expert Review of Neurotherapeutics* 2008; 8(11):1661-5.
  17. Sandercock Peter AG, Counsell C, Gubitz GJ, Tseng M. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;(3):CD000029.
  18. Serebruany VL, Malinin AI, Ferguson JJ, Vahabi J, Atar D, Hennekens CH. Bleeding risks of combination vs. *Fundam Clin Pharmacol* 2008;22(3):315-21.
  19. Thijs V, Lemmens R, Fieuws S. Network meta-analysis: Simultaneous meta-analysis of common antiplatelet regimens after transient ischaemic attack or stroke. *Eur Heart J* 2008;29(9):1086-92.
  20. Usman MHU, Notaro LA, Nagarakanti R, Brahin E, Dessain S, Gracely E, et al. Combination Antiplatelet Therapy for Secondary Stroke Prevention: Enhanced Efficacy or Double Trouble? *Am J Cardiol* 2009;103(8):1107-12.
  21. Vande Griend JP, Saseen JJ. Combination antiplatelet agents for secondary prevention of ischemic stroke. *Pharmacotherapy* 2008;28(10):1233-42.
  22. Verro P, Gorelick PB, Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: A meta-analysis. *Stroke* 2008;39(4):1358-63.
  23. Weber R, Weimar C, Diener H-C. Medical prevention of stroke and stroke recurrence in patients with TIA and minor stroke. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2009;10(12):1883-94.



## ***Acetylsalicylsyre+dipyridamol vs. klopidogrel***

1. Andrawes WF, Bussy C, Belmin J. Prevention of cardiovascular events in elderly people. *Drugs Aging* 2005; 22(10):859-76.
2. Bradberry JC, Fagan SC, Gray DR, Moon YSK. New perspectives on the pharmacotherapy of ischemic stroke. *Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA* 2004;44(2 Suppl 1):S46-S56.
3. Creed PL. Medical therapy for stroke prevention in the older patient: What to do when aspirin isn't enough. *Geriatrics and Aging* 2004;7(8):15-9.
4. Diener HC, Sacco R, Yusuf S, Steering Committee, PROFESS Study Group. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PROFESS). *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 2007;23(5-6):368-80.
5. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet neurology* 2008;7(10):875-84.
6. Emre U, Rantanen K, Tatlisumak T. Antithrombotic treatment in the prevention of ischemic stroke. *Current Drug Targets* 2007;8(7):817-23.
7. Fintel DJ. Antiplatelet therapy in cerebrovascular disease: Implications of the management of arterothrombosis with clopidogrel in high-risk patients and the clopidogrel for high arterothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance studies' results for cardiologists. *Clin Cardiol* 2007;30(12):604-14.
8. Gorelick PB. Antiplatelet therapy for recurrent stroke prevention: newer perspectives based on (MATCH), (CHARISMA), and (ESPRIT). *Journal of the American Society of Hypertension* 2008;2(1):3-7.
9. Hanley D, Gorelick PB, Elliott WJ, Broder MS, Saver JL, Kidwell CS, et al. Determining the appropriateness of selected surgical and medical management options in recurrent stroke prevention: A guideline for primary care physicians from the National Stroke Association work group on recurrent stroke prevention. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2004;13(5):196-207.
10. Lenz TL, Wilson AF. Clinical pharmacokinetics of antiplatelet agents used in the secondary prevention of stroke. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(10):909-20.
11. National Institute for Clinical Excellence. Clopidogrel and modified-release dipyridamole in the prevention of occlusive vascular events. 2005. (Technology Appraisal Guidance - No.90.)
12. Optimal oral antiplatelet therapy for vascular disease. *J Fam Pract* 2005;54(1):23.
13. Ovbiagele B. Antiplatelet Therapy in Management of Transient Ischemic Attack: Overview and Evidence-Based Rationale. *J Emerg Med* 2008;34(4):389-96.
14. Sacco R, Diener HC, Yusuf S. Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: comparison of fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel. *Cerebrovasc Dis* 2008;25(Suppl 2):8.
15. Sandercock PAG, Counsell C, Gubitz GJ, Tseng M-C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;(3):CD000029.

16. Secondary stroke prevention set to benefit from PROfESS trial: extended-release dipyridamole plus aspirin (Asasantin Retard) and clopidogrel share very similar benefit-risk ratio in vascular prevention. *Cardiovascular Journal of Africa* 19(3):165-Jun.
17. Serebruany VL, Malinin AI, Pokov AN, Hanley DF. Antiplatelet profiles of the fixed-dose combination of extended-release dipyridamole and low-dose aspirin compared with clopidogrel with or without aspirin in patients with type 2 diabetes and a history of transient ischemic attack: a randomized, single-blind, 30-day trial. *Clin Ther* 2008;30(2):249-59.
18. Serebruany VL, Malinin AI, Ferguson JJ, Vahabi J, Atar D, Hennekens CH. Bleeding risks of combination vs. *Fundam Clin Pharmacol* 2008;22(3):315-21.
19. Sloan MA. Aspirin plus extended-release dipyridamole and clopidogrel were similarly effective for preventing recurrent stroke. *Evidence-Based Medicine* 2009;14(2):46-7.
20. Thijs V, Lemmens R, Fieuws S. Network meta-analysis: Simultaneous meta-analysis of common antiplatelet regimens after transient ischaemic attack or stroke. *Eur Heart J* 2008;29(9):1086-92.
21. Thijs V, Lemmens R, Fieuws S. Is the finding of the PROFESS study consistent with predictions of network meta-analysis? Reply. *Eur Heart J* 2008;29(20):2581.
22. Usman MHU, Notaro LA, Nagarakanti R, Brahin E, Dessain S, Gracely E, et al. Combination Antiplatelet Therapy for Secondary Stroke Prevention: Enhanced Efficacy or Double Trouble? *Am J Cardiol* 2009;103(8):1107-12.
23. Weimar C. Secondary prophylaxis against stroke: Acetylsalicylic acid plus dipyridamole comparable to clopidogrel. *Psychopharmakotherapie* 2008;15(5):230-2.

### ***Warfarin vs. acetylsalicylsyre***

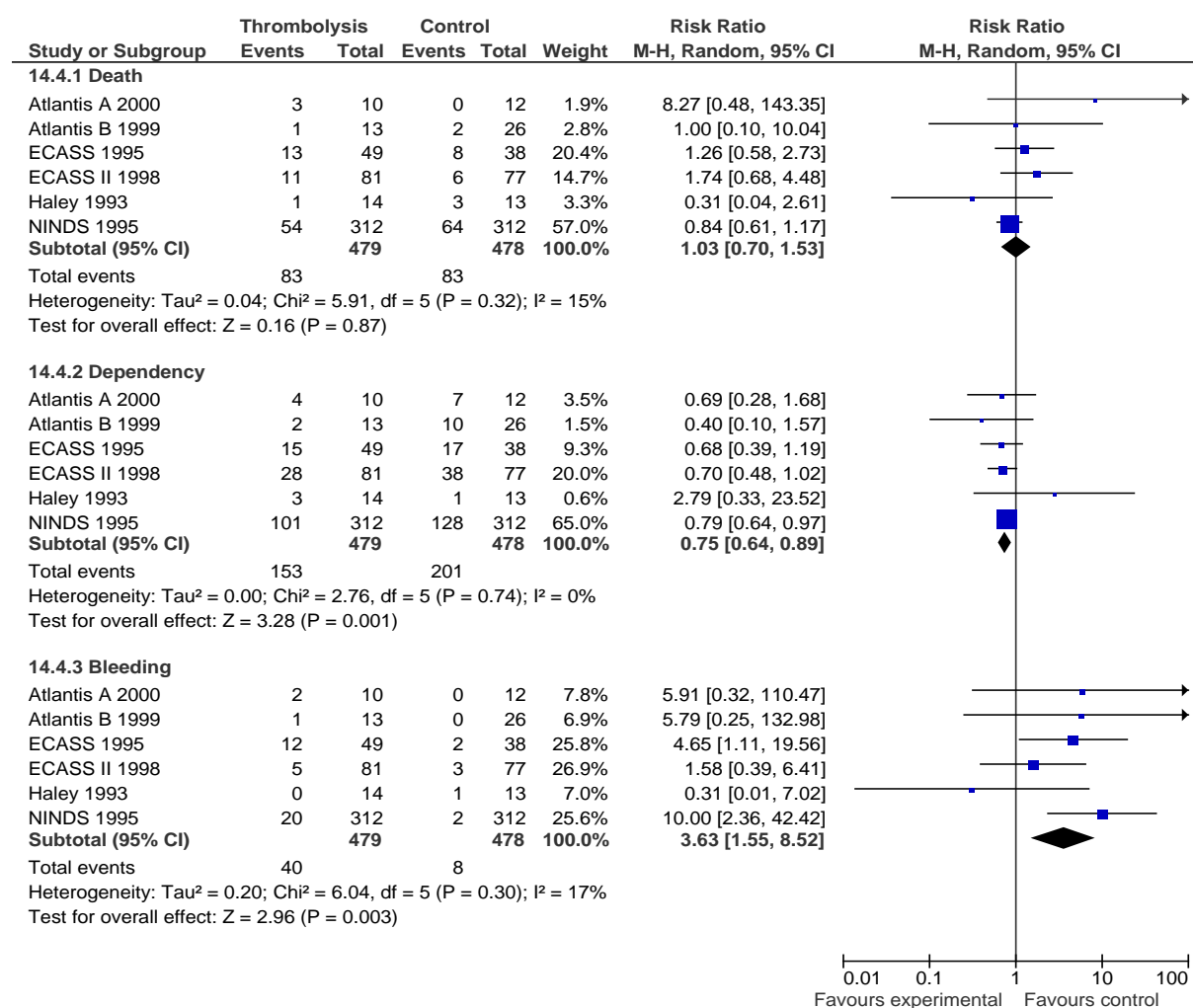
1. Algra A, Schryver Els LLM, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ. Oral anti-coagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischaemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; (3):CD001342.
2. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, et al; Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med.* 2005 Mar 31; 352(13):1305-16.
3. Cooper NJ, Sutton AJ, Lu G, Khunti K. Mixed comparison of stroke prevention treatments in individuals with nonrheumatic atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2006;166(12):1269-75.
4. Elkind MSV. The role of warfarin and aspirin in secondary prevention of stroke. *Current Cardiology Reports* 2004;6(2):135-42.
5. Hart RG, Pearce LA, Koudstaal PJ. Transient Ischemic Attacks in Patients with Atrial Fibrillation. *Stroke* 2004;35(4):948-51.
6. Khoo CW, Lip GYH. Initiation and persistence of warfarin or aspirin as thromboprophylaxis in chronic atrial fibrillation in general practice. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2008; 6(10):1622-4.
7. Liu Y, Wu H-M. Evidence-based treatment for a patient with ischemic stroke accompanied by hypertension and atrial fibrillation. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine* 2008;8(1):51-4.
8. Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD000187.

9. Usman MHU, Notaro LA, Nagarakanti R, Brahin E, Dessain S, Gracely E, et al. Combination Antiplatelet Therapy for Secondary Stroke Prevention: Enhanced Efficacy or Double Trouble? *Am J Cardiol* 2009; 103(8):1107-12.
10. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID). Design, progress and challenges of a double-blind trial of warfarin versus aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *Neuroepidemiology* 2003; 22:106-117.

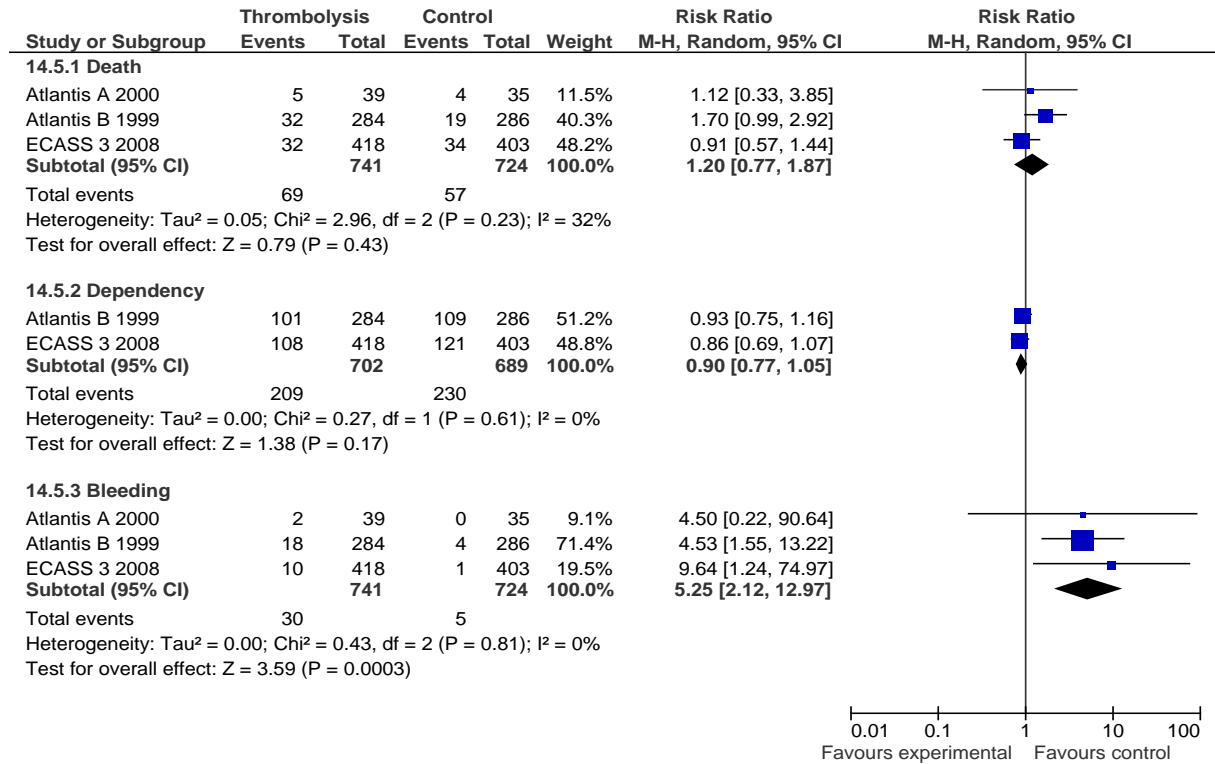
# Vedlegg 4 Meta-analyser

## Intravenøs trombolytisk behandling ved akutt hjerneslag vs. placebo

### a) Randomised within 3 hours

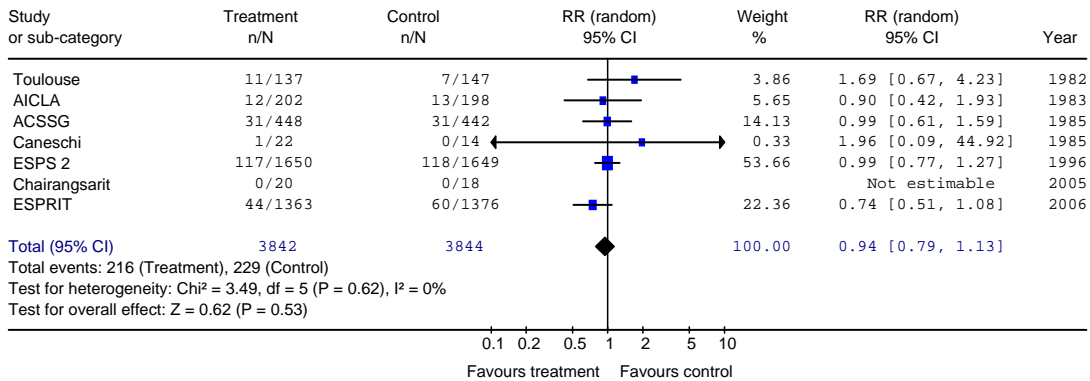


## B) Randomised between 3 and 5 hours

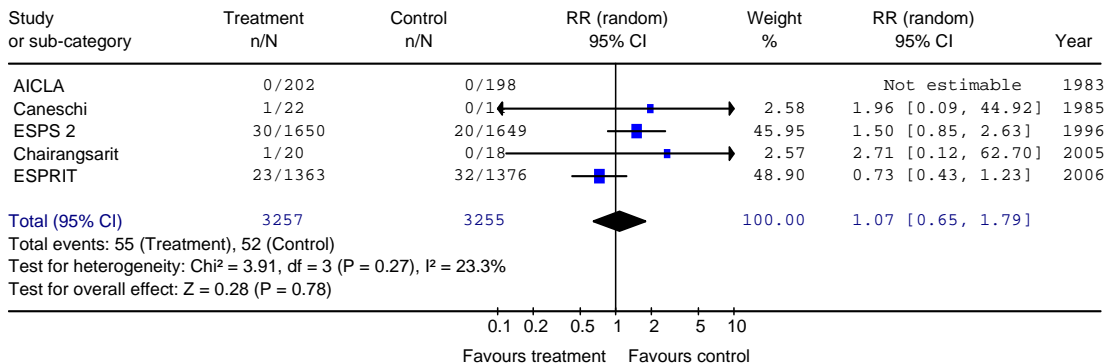


## Acetylsalisylsyre +dipyridamol vs. acetylsalisylsyre

Review: Stroke rehab  
 Comparison: 06 Dipyridamol+aspirin vs aspirin  
 Outcome: 01 Death



Review: Stroke rehab  
 Comparison: 06 Dipyridamol+aspirin vs aspirin  
 Outcome: 04 Bleeding



# Vedlegg 5 Gradering av dokumentasjonsgrunnlag

## Intravenøs trombolytisk behandling vs. placebo

a) Randomised within 3 hours

Author(s): TVR,VHA

Date: 2009-12-14

Question: Should intravenous thrombolysis within 3 hours of stroke vs placebo or open control be used in patients with stroke?

Settings:

Bibliography: Meta-analysis on death, dependency and bleeding based on results presented in Wardlaw et al., 2009

Quality assessment							Summary of findings				Importance	
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			Quality
							Intravenous thrombolysis within 3 hours of stroke	placebo or open control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Death (follow-up mean 90 days)</b>												
6	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2,3</sup>	none	83/479 (17.3%)	83/478 (17.4%) 0%	RR 1.03 (0.7 to 1.53)	5 more per 1000 (from 52 fewer to 92 more) 0 more per 1000 (from 0 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Dependency (follow-up mean 90 days)</b>												
6	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	153/479 (31.9%)	201/478 (42.1%) 0%	RR 0.75 (0.64 to 0.89)	105 fewer per 1000 (from 46 fewer to 151 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Bleeding (follow-up mean 90 days)</b>												
6	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	40/479 (8.4%)	8/478 (1.7%) 0%	RR 3.63 (1.55 to 8.52)	44 more per 1000 (from 9 more to 126 more) 0 more per 1000 (from 0 more to 0 more)	⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

1 Two studies did not use ITT analysis. One study was stopped early due to safety concern. At least one study was sponsored by pharmaceutical company.

2 Total number of events is less than 300 (a threshold rule-of-thumb value) (based on: Mueller et al. Ann Intern Med. 2007;146:878-881

<<http://www.annals.org/cgi/content/abstract/146/12/878>>)

3 95% confidence interval (or alternative estimate of precision) around the pooled or best estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm. GRADE suggests that the threshold for "appreciable benefit" or "appreciable harm" that should be considered for downgrading is a relative risk reduction (RRR) or relative risk increase (RRI) greater than 25%.

## B) Randomised between 3 and 5 hours

Author(s): TVR,VHA

Date: 2009-12-14

Question: Should intravenous thrombolysis between 3 and 5 hours after stroke vs placebo or open control be used in patients with stroke?

Settings:

Bibliography: Meta-analysis on death, dependency and bleeding based on results presented in Wardlaw et al., 2009

Quality assessment							Summary of findings				Importance	
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			Quality
							intravenous thrombolysis between 3 and 5 hours after stroke	placebo or open control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Death (follow-up mean 90 days)</b>												
3	randomised trials	no serious limitations <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2,3</sup>	none	69/741 (9.3%)	57/724 (7.9%)	RR 1.20 (0.77 to 1.87)	16 more per 1000 (from 18 fewer to 68 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
								0%		0 more per 1000 (from 0 fewer to 0 more)		
<b>Dependency (follow-up mean 90 days)</b>												
2	randomised trials	no serious limitations <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	209/702 (29.8%)	230/689 (33.4%)	RR 0.90 (0.77 to 1.05)	33 fewer per 1000 (from 77 fewer to 17 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 more)		
<b>Bleeding (follow-up mean 90 days)</b>												
3	randomised trials	no serious limitations <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	30/741 (4%)	5/724 (0.7%)	RR 5.25 (2.12 to 12.97)	29 more per 1000 (from 8 more to 83 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
								0%		0 more per 1000 (from 0 more to 0 more)		

1 One study was stopped early due to safety concern.

2 Total number of events is less than 300 (a threshold rule-of-thumb value)(based on: Mueller et al. Ann Intern Med. 2007;146:878-881 <<http://www.annals.org/cgi/content/abstract/146/12/878>>)

3 95% confidence interval (or alternative estimate of precision) around the pooled or best estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm. GRADE suggests that the threshold for "appreciable benefit" or "appreciable harm" that should be considered for downgrading is a relative risk reduction (RRR) or relative risk increase (RRI) greater than 25%.

## Acetylsalicylsyre+dipyridamol vs. acetylsalicylsyre

Author(s): TVR, VHA

Date: 2009-11-06

Question: Should ASA + dipyridamol vs. ASA be used in patients with previous stroke or TIA?

Settings:

Bibliography: Meta-analysis on vascular death and bleeding based on results presented in De Schryver et al., 2007 and Halkes et al. 2008 (recurrent stroke, myocardial infarction)

Quality assessment							Summary of findings				Importance	
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			Quality
							Dipyridamol+ASA	ASA	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Vascular death (follow-up 22-72 months)</b>												
7	randomised trials	no serious limitations <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	216/3842 (5.6%)	229/3844 (6%)	RR 0.94 (0.79 to 1.13)	4 fewer per 1000 (from 13 fewer to 8 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Bleeding (follow-up 6-42 months)</b>												
5	randomised trials	no serious limitations <sup>2</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>3,4</sup>	none	55/3257 (1.7%)	52/3255 (1.6%)	RR 1.07 (0.65 to 1.79)	1 more per 1000 (from 6 fewer to 13 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
<b>Recurrent stroke (follow-up 24-72 months)</b>												
5	randomised trials	no serious limitations	serious <sup>5</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	341/3800 (9%)	429/3812 (11.3%)	RR 0.78 (0.68 to 0.9)	25 fewer per 1000 (from 11 fewer to 36 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Myocardial infarction (follow-up 24-72 months)</b>												
5	randomised trials	no serious limitations	serious <sup>5</sup>	no serious indirectness	serious <sup>3,4</sup>	none	81/3800 (2.1%)	87/3812 (2.3%)	RR 0.94 (0.69 to 1.27)	1 fewer per 1000 (from 7 fewer to 6 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL

1 The major studies contributing approx 90 % of the effect estimate was those of lowest risk of bias. Hence, chose not to downgrade.

2 The two major studies contributing approx 95 % of the effect estimate was those of lowest risk of bias. Hence, chose not to downgrade.

3 Total number of events is less than 300 (a threshold rule-of-thumb value)(based on: Mueller et al. Ann Intern Med. 2007;146:878-881 <<http://www.annals.org/cgi/content/abstract/146/12/878>>)

4 95% confidence interval (or alternative estimate of precision) around the pooled or best estimate of effect includes both 1) no effect and 2) appreciable benefit or appreciable harm. GRADE suggests that the threshold for "appreciable benefit" or "appreciable harm" that should be considered for downgrading is a relative risk reduction (RRR) or relative risk increase (RRI) greater than 25%.

5 HR was based on 5 studies. However individual results were not presented in Halkes et al. 2008. Therefore not possible to rate inconsistency.



## Acetylsalicylsyre+dipyridamol vs. klopidogrel

Author(s): TVR,VHA

Date: 2009-12-15

Question: Should ASA + dipyridamol vs. clopidogrel be used in patients with previous stroke or TIA?

Settings:

Bibliography: Sacco et al., 2008

Quality assessment							Summary of findings				Importance	
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			Quality
							dipyridamol+ASA	clopidogrel	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Stroke (follow-up 1.5-4.4 years)</b>												
1	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	916/10181 (9%)	898/10151 (8.8%)	RR 1.01 (0.92 to 1.1)	1 more per 1000 (from 7 fewer to 9 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Myocardial infarct (follow-up 1.5-4.4 years)</b>												
1	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	178/10181 (1.7%)	197/10151 (1.9%)	RR 0.90 (0.73 to 1.1)	2 fewer per 1000 (from 5 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Death from vascular causes (follow-up 1.5-4.4 years)</b>												
1	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	435/10181 (4.3%)	459/10151 (4.5%)	RR 0.94 (0.82 to 1.07)	3 fewer per 1000 (from 8 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Hemorrhagic event (bleeding) (follow-up 1.5-4.4 years)</b>												
1	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	535/10181 (5.3%)	494/10151 (4.9%)	RR 1.08 (0.96 to 1.22)	4 more per 1000 (from 2 fewer to 11 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

1 Based on only one study. Therefore not possible to know if results are reproducible.

## Warfarin vs. acetylsalicylsyre

Author(s): TVR,VHA

Date: 2009-12-15

Question: Should warfarin vs. ASA be used in patients with previous stroke or TIA and atrial fibrillation?

Settings:

Bibliography: Meta-analysis on recurrence stroke (prior stroke, prior TIA) and bleeding

Quality assessment							Summary of findings				Importance	
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			Quality
							Warfarin	ASA	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Recurrent Stroke (in patients with prior TIA) (follow-up 12-55 months)</b>												
1	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	0/0 (0%)	0/0 (0%)	RR 0.63 (0.4 to 1)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
							0%			0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 more)		
<b>Recurrent stroke (in patients with prior stroke) (follow-up 12-55 months)</b>												
1	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	0/0 (0%)	0/0 (0%)	RR 0.37 (0.18 to 0.75)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
							0%			0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
<b>Bleeding (in patients with prior stroke or TIA and atrial fibrillation) (follow-up 12-55 months)</b>												
1	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	0/0 (0%)	0/0 (0%)	RR 2.8 (1.7 to 4.8)	0 more per 1000 (from 0 more to 0 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
							0%			0 more per 1000 (from 0 more to 0 more)		

1 Based on only one study. Therefore not possible to know if results are reproducible.

---

# Vedlegg 6 Begrepsforklaringer og forkortelser

<b>Diskontere</b>	Å justere for tidsforskjeller (diskontering). Ulike kostnads- og nytteelementer oppstår på forskjellige tidspunkt. Dette medfører at disse ikke kan sammenlignes uten videre. Den vanligste metoden for å kunne sammenligne kostnads- og nytteelementene som oppstår på ulike tidspunkt, er å regne disse om i nåverdi (diskontere)
<b>Dominant strategi</b>	Når en intervensjon både gir lavere kostnader og bedre effekt enn sammenligningsalternativet, er valg av denne en dominant strategi
<b>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)</b>	En metode for å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen (for hvert endepunkt) og styrken på anbefalinger. Vi bruker GRADE til å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen for hvert av våre hovedendepunkt
<b>Helsetjenesteperspektiv</b>	I en helseøkonomisk analyse med helsetjenesteperspektiv vil man da, inkludere kostnader og ressurser som påløper i helsetjenesten. For eksempel vil ikke produksjonskostnader bli tatt med
<b>Hjerneslag</b>	En plutselig oppstått fokal eller global forstyrrelse i hjernes funksjoner av vaskulær årsak som vedvarer i mer enn 24 timer eller fører til død
<b>I-Square (I<sup>2</sup>)</b>	Statistisk test som tester for heterogenitet. I-Square er et mål for hvor mange prosent variasjonen mellom studiene utgjør av totalvariasjonen. Hvis I-Square er $\leq 20\%$ , regnes heterogeniteten som liten. Hvis den er mellom $20\%$ og $50\%$ er det usikkert, mens $> 50\%$ regnes som høy grad av heterogenitet.
<b>ICER/IKER (incremental cost effectiveness ratio/ inkrementell kostnadseffektivitetsratio)</b>	Forhold mellom merkostnaden og mereffekten i en helseøkonomisk analyse, der en sammenligner to alternative behandlinger eller tiltak. Mereffekten er forskjellen i effekt mellom de to tiltakene. Merkostnaden er forskjellen i kostnader mellom tiltakene
<b>INR (international normalized ratio)</b>	INR-verdien forteller hvor mye blodlevringstiden er økt i forhold til det normale
<b>Konfidensintervall (KI)</b>	Feilmargen rundt et resultat som uttrykker usikkerhet pga tilfeldig variasjon. Med en viss sikkerhet (vi bruker $95\%$ ) rommer intervallet den sanne verdi i populasjonen

<b>Kostnadseffektiv</b>	En behandling anses som kostnadseffektiv når behandlingens merkostnad står i et rimelig forhold til mereffekten
<b>Meta-analyse</b>	En statistisk metode for å sammenstille resultatene fra flere studier som måler det samme endepunktet for å gi et samlet effektestimat
<b>P-verdi</b>	I statistisk hypotesetesting er p-verdien sannsynligheten for å oppnå et resultat minst like ekstremt som det observerte hvis nullhypotesen (H <sub>0</sub> ) er sann. Jo lavere verdien er, jo mer sannsynlig er den alternative hypotesen. For eksempel kan man i en hypotesetest utført på signifikansnivå 5 % ikke forkaste H <sub>0</sub> dersom p-verdien er større enn 0,05
<b>QALY Eng: Quality-adjusted life year</b>	Kvalitetsjustert leveår er et mål for de samlede helseeffekter (både forlenget levetid og forbedret livskvalitet). Den helserelaterte livskvaliteten verdsettes på en skala fra 0 (død) til 1 ('best tenkelige tilstand')
<b>Randomisert kontrollert forsøk (RCT)</b>	Studiedesign hvor deltagerne er tilfeldig fordelt (randomisert) til intervensjons- eller kontrollgruppen
<b>Relativ risiko (RR)</b>	Sannsynligheten for at et endepunkt/ hendelse skjer i en intervensjonsgruppe dividert med sannsynligheten for det samme i en kontrollgruppe. Hvis RR (med KI) er større enn 1 er risikoen større i intervensjonsgruppen enn i kontrollgruppen. Hvis RR (med KI) er mindre enn 1 er risikoen større i kontrollgruppen enn i intervensjonsgruppen. Hvis KI (tilhørende RR) krysser 1 er det usikkert hvilken gruppe som har størst risiko, eller om det er noen forskjell mellom gruppene.
<b>Standardfeil (SE)</b>	Standardfeilen er et uttrykk for usikkerheten rundt en gjennomsnittsverdi
<b>Transitoriske iskemisk anfall (TIA)</b>	En midlertidig stans av blodtilførselen til hjernen
<b>AMI</b>	Akutt hjerteinfarkt
<b>ASA</b>	Acetylsalisylsyre
<b>AUP</b>	Apotekenes utsalgspris
<b>NOK</b>	Norske kroner