

Maksakirroosiseulonnan taloudelliset arviointitutkimukset

Anni Mertakorpi, Salla Mattila, Elisa Rissanen, Eila Kankaanpää
4.9.2024

Tähän lisätietoaineistoon on koottu tietoa maksakirroosin seulontaa koskevista taloudellisista arviointitutkimuksista, jotka on julkaistu vuosina 2009–2024. Tiedot perustuvat toukokuussa 2024 tehtyyn systemaattiseen kirjallisuushakuun.

Sisällysluettelo

Hakustrategia	2
Tulokset	4
Taloudellisten arviointien perustiedot	4
Kustannus-vaikuttavuusanalyysien tulokset	7
Laadunarviointi	13
Johtopäätökset	14
Kirjallisuutta	15

Hakustrategia

Kirjallisuushaun tavoitteena oli tunnistaa kaikki julkaistut maksakirroosin seulontaa käsittelevät taloudelliset arviointitutkimukset. Hakustrategia muodostui kahdesta osasta: maksakirroosi ja taloudellinen arviointi. Seulontaan liittyvää sanastoa ei lisätty hakulausekkeeseen, jotta relevantteja tutkimuksia ei suljettaisi pois heterogeenisen terminologian vuoksi.

Kirjallisuushaku tehtiin 2.5.2024 PubMed-tietokannasta, ja mukaan otettiin viimeisten 15 vuoden aikana eli vuosina 2009–2024 julkaistu kirjallisuus. Hakulauseke oli seuraava: (liver AND cirrhosis*) AND ("cost-effec*" OR "economic evaluation" OR "economic evidence" OR "cost-utilit*" OR "cost-benefit*" OR "cost-minimi*" OR "economic analys*"). Tutkimusten sisäänotto- ja poissulkukriteerit on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Sisäänotto- ja poissulkukriteerit

Sisäänottokriteerit	Poissulkukriteerit
Populaatiolla suurentunut riski sairastua maksakirroosiin.	Maksasairauden etiologia hepatiitti B tai C
Interventio on maksakirroosin seulontaa. Vaikeusasteeltaan vähintään F3-tasaisen maksafibroosin seulonta.	Interventio ei ole maksakirroosin seulontaa. Vaikeusasteeltaan F1–F2-tasaisen maksafibroosin seulonta.
Tutkimuksessa on vertailuryhmä	Ei vertailuasetelmaa
Taloudellinen arviointitutkimus (kustannus-vaikuttavuusanalyysi, kustannus-tiliteettianalyysi, kustannus-hyötyanalyysi tai kustannusten minimointianalyysi)	Ei taloudellinen arviointi
Tutkimus on julkaistu vuosien 2009–2024 välillä	Julkaistu ennen vuotta 2009

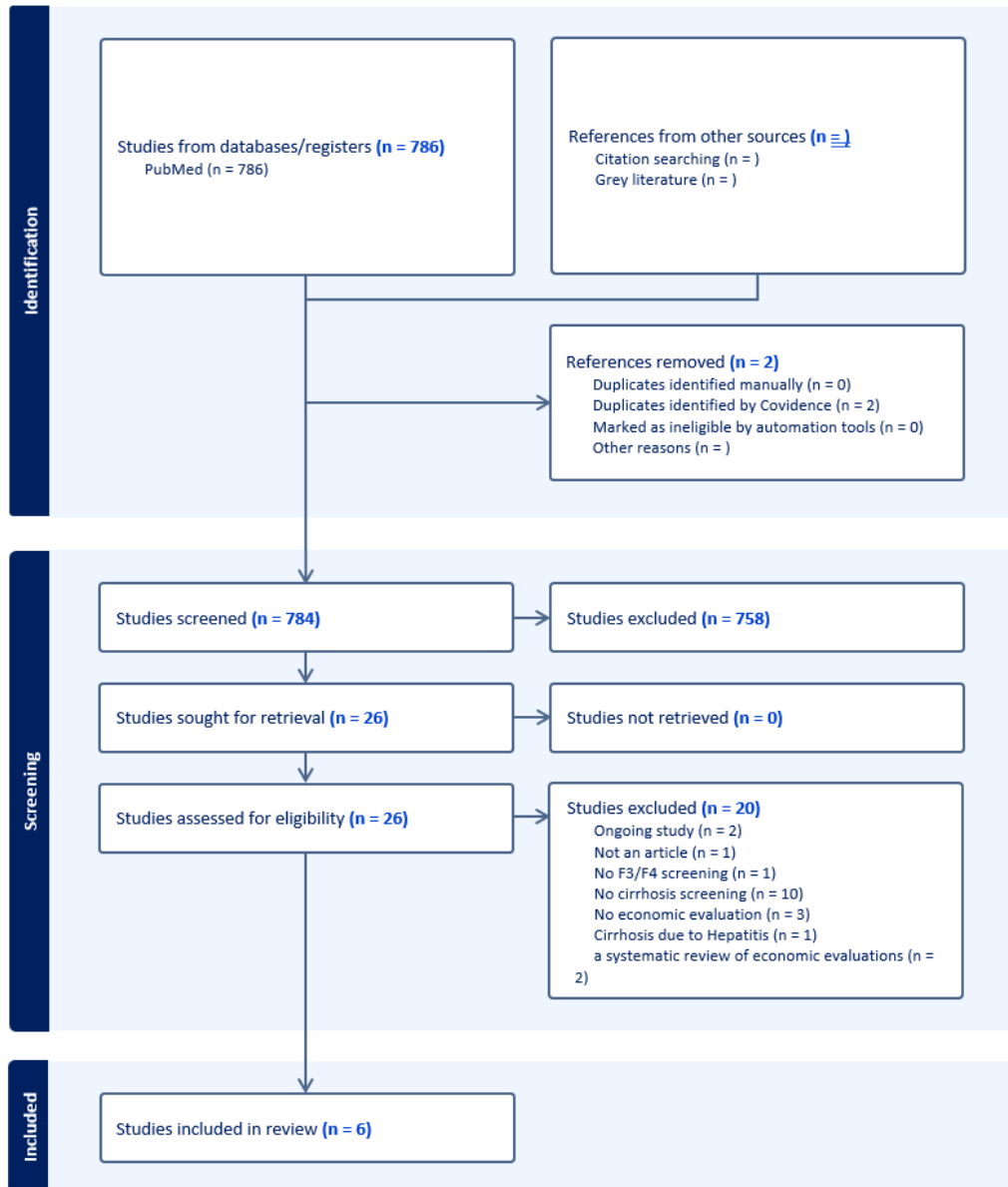
Kuvassa 1 on esitetty vuokaaviona julkaisujen valinta. Hakustrategia tuotti yhteensä 786 tulosta, josta 2 oli kaksoiskappaleita. Jäljelle jääneiden tutkimusten (n = 784) otsikot ja tiivistelmät arvioi kaksi tutkijaa erikseen, ja epäselvien artikkeleiden sisäänotto arviointiin keskustelemalla. Otsikko- ja tiivistelmätasolla keskeinen artikkelien pois sulkemisen syy koski hepatiittia C tai B sairastavan populaation maksakirroosin seulontaa. Kokotekstivalintaan seuloutui 26 tutkimusta, joista 20 tutkimusta suljettiin pois tarkemman lukemisen perusteella. Kokotekstivalinnassa (n = 10) tutkimuksen pois sulkemisen syynä oli, että tutkimus ei käsitellyt vaikeusasteeltaan vähintään F3-tasaisen maksafibroosin seulontaa. Kirjallisuushaulla löydettyjen kahden systemaattisen katsauksen (n = 2) lähdeviitteet tarkistettiin sopivien tutkimusten varalta (Stevenson ym. 2012 [R1]; Van Katwyk ym. 2017 [R2]). Tarkastuksen seurauksena ei kuitenkaan löydetty tutkimuskysymyksen näkökulmasta relevantteja julkaisuja. Katsauksen aineistoiksi valikoitui yhteensä kuusi (n = 6) taloudellista arviointitutkimusta, jotka olivat kustannus-tiliteettianalyysijä (KUA) (n = 3) ja kustannus-vaikuttavuusanalyysijä (KVA) (n = 3).

Sisäänottokriteereissä mainittujen taloudellisen arvioinnin menetelmien kuvaus

- Kustannus-vaikuttavuusanalyysi (KVA) vertaa uuden hoidon ja vertailuhoidon kustannusten ja vaikuttavuuden keskinäistä suhdetta. Vaikuttavuudella tarkoitetaan hoidosta saavutettavaa terveyshyötyä.
- Kustannus-tiliteettianalyysi (KUA) on kustannus-vaikuttavuusanalyysin erikoistapaus, jossa vaikuttavuutta mitataan laatupainotettuina elinvuosina (quality-adjusted life year, QALY).

QALY yhdistää elämänlaadun sekä eliniän yhdeksi luvuksi ja mahdollistaa interventioiden vaikuttavuuden vertailun yli sairausrajojen (Drummond 2015 [R3]; Sintonen ja Pekurinen 2009 [R4]).

Kuva 1. Artikkeleiden valinta vuokaaviona.



Tulokset

Taloudellisten arviointien perustiedot

Taulukossa 2 kuvataan aineistoksi valikoitujen artikkeleiden taloudellisen arvioinnin tyyppi, kohdemaat, taloudellisen arvioinnin näkökulma, populaatio, interventiot sekä aikahorisontti. Kuudesta taloudellisesta arvioinnista kolmen kohdemaat ovat Yhdysvallat ja loppujen kolmen Kanada, Ruotsi ja Iso-Britannia. Taloudellisten arviointien aikahorisontit vaihtelevat yhdestä vuodesta elinikäiseen tarkasteluun.

Kaikissa kuudessa artikkelissa seulonta suoritettiin ei-alkoholiperäistä maksasairautta (NAFLD) sairastavalle populaatiolle, jolla on suurentunut riski sairastua maksakirroosiin. Crossanin ym. (2015) [R5] ja Thavornin (2015) ym. [R6] artikkeleissa seulonnan kustannusvaikuttavuutta tarkasteltiin lisäksi alkoholiperäistä maksasairautta (ALD) sairastavassa populaatiossa. Vilar-Gomezin ym. (2020) [R7] ja Parkin ym. (2024) [R8] artikkeleissa seulonnan kustannusvaikuttavuutta arvioitiin erilaisilla kirroosin ilmaantuvuusluvuilla sekä maksasairauden ja sydän- ja verisuonisairauksien sairausyhdistelmillä.

Taloudellisen arvioinnin näkökulmana käytettiin terveydenhuollon näkökulmaa. Yksittäisen tutkimuksen kohdalla näkökulmaa ei raportoitu selkeästi (Sangha ym. 2023 [R9]). Julkaisuissa otettiin pääsääntöisesti huomioon suorat terveydenhuollon kustannukset, jotka tyypillisesti sisälsivät seulonnasta aiheutuneita kustannuksia, lääkäripalkkioita ja muita sairaanhoitokuluja (Gruneau ym. 2023 [R10]; Sangha ym. 2023 [R9]; Thavorn ym. 2015 [R6]; Vilar-Gomez ym. 2020 [R7]). Parkin ym. (2024) [R8] julkaisussa otettiin myös huomioon ennen aikaisen kuoleman aiheuttamia tuotannonmenetyksiä ja niihin liittyviä epäsuoria kustannuksia. Crossanin ym. (2015) julkaisussa [R5] huomioitiin pelkästään seulontamenetelmästä aiheutuva kustannus.

Seulontastrategiat olivat yksittäisiä tai peräkkäisiä ei-invasiivisia maksakokeita, jotka olivat joko seerumikokeita tai kuvantamismenetelmiä sekä ei-invasiivisten maksakokeiden ja invasiivisen maksabiopsian yhdistelmiä. Seulontastrategioiden vertailuryhminä oli ei-seulontaa (Park ym. 2024 [R8]; Gruneau ym. 2023 [R10]), maksabiopsia (Thavorn ym. 2015 [R6]), tai vertailu tapahtui seulontastrategioiden välillä (Crossan ym. 2015 [R5], Sangha ym. 2023 [R9]; Vilar-Gomez ym. 2020 [R7]). Taulukon 2 alla on avattu seulontastrategioiden lyhenteet englanninkielisillä selitteillä.

Taulukko 2. Artikkelien perustiedot.

Julkaisu, Kohdema	Taloudellisen arvioinnin tyyppi, menetelmä ja aikahorisontti	Taloudellisen arvioinnin näkökulma ja huomioidut kustannukset	Populaatio	Vertailuvaihtoehdot
Crossan ym. 2015, UK [R5]	Kustannus- utiliteettianalyysi, päättöpuu, 5 vuotta	• Terveysthuollon näkökulma • Seulontatestin kustannus	ALD- ja NAFLD-potilaat	• ALD-populaatio; 12 erilaista ei-invasiivista seulontastrategiaa (sis. APRI, Fibrotest, PGAA ja Fibroscan) • NAFLD-populaatio; 32 erilaista ei-invasiivista seulontastrategiaa verrattuna maksabiopsiaan
Gruneau ym. 2023, Ruotsi [R10]	Kustannus- utiliteettianalyysi, Markov-malli, elinikäinen	• Terveysthuollon näkökulma – suorat kustannukset • Seulonnan kustannukset, PTH/ESH seurannan kustannukset	55-vuotiaat potilaat, joilla kliinisesti diagnosoitu tuntemattoman fibroosivaiheen NAFLD ja ei alkoholin liikakäyttöä, hepatiitti C:stä, hepatiitti B:stä ja DILI:stä.	• 12 erilaista seulontastrategiaa (sis. FIB-4, ELF, VCTE, maksabiopsia) • Vertailuna ei-seulonta • Erikseen perusterveydenhuollon (PTH) ja erikoissairaanhoidon seulonta (ESH).
Park ym. 2024, Korea/Yhdysvallat [R8]	Kustannus- utiliteettianalyysi, päättöpuu/Markov-malli, 25 vuotta	• Terveysthuollon näkökulma • Suorat kustannukset (sairaanhoidokulut, lääkäripalkkiot, lääkitys, tutkimukset) • Epäsuorat kustannukset (ennenaikaisen kuoleman tuottavuuden menetys)	40-vuotiaat NAFLD-riskiryhmään kuuluvat. Alaryhmäanalyysi populaatioille (A) maksasairaus + sydän- ja verisuonisairaus (B) maksasairaus	• Seulontastrategia koostui FIB-4-testistä, jota seurasi VCTE ja intensiivinen elämäntapainterventio (ILI). • Vertailuna ei-seulonta
Sangha ym. 2023, Yhdysvallat [R9]	Kustannus- utiliteettianalyysi, päättöpuu/Markov-malli,	• Näkökulma -> ei raportoitu • Kustannuksissa huomioitu NALF-potilaiden hoidon	50-vuotiaat potilaat, joiden FIB-4-pistemäärä oli $\geq 2,67$ ja joilla epäiltiin	• Kahden eri seulontamenetelmän vertailu (MRE vs. VCTE) • Kummassakin strategiassa potilaille tehtiin aluksi seulontatesti FIB-4:llä. ja potilaat, joiden FIB-4-

	elinikäinen	vuosittaiset kustannukset sekä seulonnan kustannus	pitkälle edennytta fibroosia. Maksafibroosin etiologia NAFLD; poissuljettu hepatiitti C:stä tai B:stä, lääkkeistä (DILI) tai alkoholin liiallisesta käytöstä johtuva maksafibroosi.	pistemäärä oli $\geq 2,67$, etenivät MRE- tai VCTE-seulontaan.
Thavorn ym. 2015, Kanada [R6]	Kustannus-vaikuttavuusanalyysi, päätöspuu, 1 vuosi	• Terveysthuollon näkökulma • Suorat kustannukset (TE-laitteen kustannukset ja lääkärinpalkkiot) • Maksabiopsiaan liittyvien komplikaatioiden kustannukset huomioitu	Populaatio jaettu kirroosin alkuperän mukaan 4 erilaiseen ryhmään (NAFLD, ALD, HBV ja HCV)	• Kahden eri seulontamenetelmän vertailu (TE vs. biopsia)
Vilar-Gomez ym. 2020, Yhdysvallat [R7]	Kustannus-vaikuttavuusanalyysi, päätöspuu, 5 vuotta	• Terveysthuollon näkökulma • Suorat kustannukset (seulota, sairaanhoito ja komplikaatioista aiheutuvat kustannukset)	Hypoteettinen kohortti keski-ikäisiä NAFLD-potilaita kolmella erilaisella kirroosin esiintyvyydellä (0,27 %, 2 % ja 4 %).	• Yhdeksän erilaista seulontastrategiaa (sis. FIB-4, VCTE, MRE ja maksabiopsia)

ALT alanine aminotransferase; AST aspartate aminotransferase; APRI AST to platelet ratio index; ARFI acoustic radiation force impulse; BARD BMI, AST–ALT ratio, diabetes; ELF enhanced liver fibrosis test; FIB-4 Fibrosis-4-index; MRE magnetic resonance elastography; NAFIC ferritin, fasting insulin, type IV collagen; NDP NAFLD diagnostic panel; NFS non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score; PGAA prothrombin time, GGT, apolipoprotein A1, α 2-macroglobulin; TE transient elastography; VCTE vibration-controlled transient elastography

Kustannus-vaikuttavuusanalyysien tulokset

Tutkimusten kustannusvaikuttavuustulokset on koottu taulukoihin 3 ja 4. Artikkeleissa esitetyt kustannukset on muutettu vuoden 2024 euroiksi hyödyntäen CCEMG:n EPPI-Centre Cost Converter -työkalua, ks. <https://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/>.

Kustannus-vaikuttavuusanalyysissä tulokset raportoidaan inkrementaalisella kustannus-vaikuttavuussuhteena (incremental cost-effectiveness ratio, ICER), jossa vertaillaan uuden hoidon ja vertailuhoidon kustannusten ja vaikuttavuuden keskinäistä suhdetta. ICER lasketaan kaavalla,

$$ICER = \frac{Kustannukset_{hoito\ A} - Kustannukset_{hoito\ B}}{Vaikuttavuus_{hoito\ A} - Vaikuttavuus_{hoito\ B}}$$

Tyypillisesti uusi interventio on sekä vaikuttavampi että kalliimpi kuin vertailuhoido. Jos hoidolle ei ole asetettu rahamääräistä kynnysarvoa (€/QALY), tällöin kustannus-vaikuttavuusanalyysin tuloksesta ei voi tehdä johtopäätöstä intervention kustannusvaikuttavuudesta, vaan se riippuu päätöksentekijän maksuhalukkuudesta. Päätöksentekijän näkökulmasta päätöksenteko on selkeä tilanteessa, jossa uusi hoito on joko kalliimpi tai yhtä kallis ja vähemmän vaikuttava eli dominoitu. Kustannus-hyötyanalyysin kohdalla päätöksentekijän näkökulmasta interventio kannattaa ottaa käyttöön, jos nettohyödyt ovat suuremmat kuin interventiosta aiheutuneet kustannukset. (Drummond 2015 [R3]; Sintonen ja Pekurinen 2009 [R4]).

Kirjallisuushaun perusteella valikoituneissa taloudellisissa arviointitutkimuksissa vaikuttavuutta on mitattu laatupainotettuina lisäelinvuosina (QALY) (Crossan ym. 2015 [R5] (ALD-populaatio); Gruneau ym. 2023 [R10]; Park ym. 2024 [R8]; Sangha ym. 2023 [R9]) sekä seulontamenetelmän diagnostisella tarkkuudella (Crossan ym. 2015 [R5] (NAFLD-populaatio); Thavorn ym. 2015 [R6]; Vilar-Gomez ym. 2020). Taulukkoon 3 on koottu kustannusvaikuttavuustulokset taloudellisista arvioinneista (n = 4), joissa vaikuttavuusmuuttujana on QALY.

Gruneayn ym. (2023) [R10] ja Parkin ym. (2024) [R8] julkaisussa seulontastrategioita verrattiin ei-seulontaan. Gruneayn ym. (2023) [R10] julkaisussa 12 ei-invasiivisen ja invasiivisen seulontastrategian vertailussa ei-seulontaa osoittautui kustannusvaikuttavaksi 55-vuotiailla NAFLD-potilailla. Parkin ym. (2024) [R8] julkaisussa FIB-4 + VCTE osoittautui kustannusvaikuttavaksi verrattuna ei-seulontaan kynnysarvolla 25 000 €/QALY NAFLD-riskiryhmässä pelkkää maksasairautta sekä maksasairautta ja sydän- ja verisuonisairautta sairastavilla potilailla.

Kun vertailua tehtiin seulontastrategioiden kesken Crossanin ym. (2015) [R5] julkaisussa kustannusvaikuttavaksi seulontastrategiaksi osoittautui maksabiopsia (ICER 1 455 €/QALY) alkoholiperäistä maksasairautta (ALD) sairastavilla potilailla verrattuna muihin tutkimuksen seulontastrategioihin. Sanghan ym. (2023) [R9] julkaisussa puolestaan FIB-4-testauksen jälkeen MRE osoittautui kustannusvaikuttavaksi verrattuna VCTE:hen kynnysarvolla 100 000 €/QALY (ICER 7 476 €/QALY) 50-vuotiailla potilailla, joiden FIB-4-pistemäärä oli $\geq 2,67$.

Taulukko 3. Kustannusvaikuttavuus laatupainotettua lisäelinvuotta kohden (QALY)

Julkaistu	Vertailuvaihtoehdot	Vaikuttavuus (QALY)	Kustannukset (€)	Tulos	Johtopäätös tuloksesta
Crossan ym. 2015 [R5]	ALD-populaatio: 1) ARPI (high cut-off) + biopsia 2) ARPI (high cut-off) 3) PGAA 4) Fibroscan 5) Fibrotest (high cut-off) 6) PGAA + biopsia 7) Fibrotest (low cut-off) 8) Fibroscan + biopsia 9) Fibrotest (high cut-off) + biopsia 10) Fibrotest (low cut-off) + biopsia 11) Biopsia 12) ”kaikki potilaat, joilla epäillään kirroosia, seulotaan”	1) 8,79 2) 8,87 3) 8,98 4) 9,02 5) 9,03 6) 9,07 7) 9,13 8) 9,14 9) 9,17 10) 9,26 11) 9,31 12) 9,50	1) 30,8 2) 39,8 3) 33,7 4) 35,4 5) 34,5 6) 31,2 7) 43,7 8) 31,3 9) 31,4 10) 31,5 11) 31,5 12) 54,9	Strategiat 2–5 ja 7–10 eivät kustannusvaikuttavia (dominoitu) Strategia 6 vs. 1: 1 241 €/QALY Strategia 11 vs. 6: 1 455 €/QALY Strategia 12 vs. 11: 125 424 €/QALY	Maksabiopsia (strategia 11) on tarkastelluista strategioista kustannusvaikuttava maksakirroosin diagnosointiin ALD-potilailla UK:n kynnysarvon mukaan. Strategia 12 (kaikki saavat seulontaa) ylittää UK:n kynnysarvon (20 000–30 000 £).
Gruneau ym. 2023 [R10]	1) PTH; FIB-4 ESH; VCTE + biopsia, jos VCTE määrittelemätön tai yli kynnysarvon 2) PTH; FIB-4 EHS; biopsia, jos FIB-4 yli kynnysarvon 3) PTH; FIB-4 ESH; VCTE + biopsia, jos VCTE määrittelemätön 4) PTH; FIB-4 seulonta kaikille, joiden FIB-4 ylittää kynnysarvon 5) PTH; FIB-4 + ELF ESH; VCTE + biopsia, jos VCTE määrittelemätön tai ylittää kynnysarvon 6) PTH; FIB-4 + ELF ESH; VCTE + biopsia, jos VCTE määrittelemätön	1) 12,574 2) 12,574 3) 12,590 4) 12,611 5) 12,573 6) 12,583 7) 12,574 8) 12,592 9) 12,574 10) 12,590 11) 12,575 12) 12,604 13) 12,560	1. 11 026 2. 12 125 3. 17 226 4. 28 511 5. 9 813 6. 12 627 7. 10 185 8. 16 966 9. 10 643 10. 16 924 11. 14 342 12. 25 451 13. 7 150	Terveystenä laskettu nettohyöty (NBH) 50 000 €/QALY kynnysarvolla 1) 12,385 2) 12,367 3) 12,290 4) 12,124 5) 12,405 (2.) 6) 12,367 7) 12,400 (3.) 8) 12,302 9) 12,392 10) 12,301 11) 12,329	Strategia 13. (ei seulontaa) tuotti suurimman odotetun nettohyödyn terveytenä laskettuna.

	7) PTH; FIB-4 + ELF ESH; biopsia, jos ELF yli kynnysarvon 8) PTH; FIB-4 + ELF seulonta kaikille, joiden ELF-pisteet ylittävät kynnysarvon 9) PTH; FIB-4, VCTE ESH; biopsia, jos VCTE määrittelemätön tai yli kynnysarvon 10) PTH; FIB-4, VCTE ESH; biopsia, jos VCTE määrittelemätön 11) PTH; VCTE ESH; biopsia, jos VCTE määrittelemätön tai yli kynnysarvon 12) PTH; VCTE ESH; biopsia, jos VCTE määrittelemätön 13) ei seulontaa PTH:ssa/ESH:ssa			12) 12,169 13) 12, 438 (1.)	
Park ym. 2024 [R8]	1) FIB-4 + VCTE 2) ei seulontaa	(A) Populaation maksasairaus + sydän- ja verisuonisairaus: 1) 12,202 2) 12,182 (B) Populaation pelkkä maksasairaus: 1) 12,7569 2) 12,7385	Populaatio (A) 1) 2 812 € 2) 2 529 € Populaatio (B) 1) 1 359 € 2) 1 075 €	Populaatio (A) ICER = 14 895 €/QALY Populaatio (B) ICER = 15 522 €/QALY	Seulontastrategia (FIB-4 + VCTE) on kustannusvaikuttava verrattuna ei-seulontaan molemmissa väestöissä kynnysarvolla (25 000 €/QALY).
Sangha ym.	1) VCTE (vertailuhoito) 2) MRE	1) 49,88 2) 51,11	1) 407 2) 416	2) vs. 1) ICER:	MRE on kustannusvaikuttava kuvantamisstrategia verrattuna

2023 [R9]	Alaryhmäanalyysi: 3) VCTE + MRE 4) MRE + biopsia 5) VCTE + MRE + biopsia	Alaryhmä- analyysi: 3) 51,11 4) 51,59 5) 51,59	Alaryhmä- analyysi: 3) 416 4) 422 5) 422	7 476 €/QALY 3) vs. 1) ICER: 7 476 €/QALY 4) vs. 1) ICER: 8 565 €/QALY 5) vs. 1) ICER: 8 763 €/QALY	VCTE:hen kynnysarvolla (100 000 €/QALY). Strategialla 3. (VCTE + MRE) ei saavutettu laatupainotettuja elinvuosia suhteessa strategiaan 2.
--------------	---	--	--	---	--

Selitteitä seulontastrategioiden raja-arvoille:

Crossan ym. (2015) [R5]; ARPI "high cut-off" = 2; Fibrotest "high cut-off" = 0,7; Fibrotest "low cut-off" = 0,3

Gruneau ym. (2023) [R10]; VCTE (Fibroscan) 9,100 kPa; ELF 9,370; FIB-4 1,440 < 65 v ja 2,000 ≥ 65 v

Taulukkoon 4 on koottu kustannusvaikuttavuustulokset taloudellisista arvioinneista (n = 3), joissa vaikuttavuusmuuttujana on oikeiden diagnoosien osuus. Crossanin ym. (2015) [R5] julkaisussa 32 ei-invasiivisen seulontastrategian vertailussa NFS (high cut-off) verrattuna FIB-4 :ään (high cut-off) aiheutti 0,4 €:n lisäkustannuksen oikeaa diagnoosia kohden ja NFS + ELF verrattuna pelkkään NFS:ään aiheutti 9,8 €:n lisäkustannuksen oikeaa diagnoosia kohden NAFLD-potilailla. Ei-invasiivisen menetelmän (NFS + ELF) ja maksabiopsian vertailussa maksabiopsia aiheutti 257 €:n lisäkustannuksen oikeaa diagnoosia kohden diagnostisella tarkkuudella 80,5 % vs. 81,1 %.

NAFLD-potilailla TE:n ja maksabiopsian vertailussa maksabiopsia aiheutti 1 315 €:n lisäkustannuksen jokaista oikeaa diagnoosia kohden (Thavorn ym. 2015 [R6]). Vilar-Gomezin ym. (2020) [R7] julkaisussa puolestaan kustannusvaikuttavammaksi strategiaksi osoittautui VCTE + biopsia 4 988–6 688 €:n lisäkustannuksella oikeaa diagnoosia kohden kirroosin eri ilmaantuvuuksilla (0,27 %, 2 %, 4 %) verrattuna ei-seulontaan keski-ikäisillä NAFLD-potilailla. Strategioiden FIB-4 + VCTE ja FIB-4 + MRE diagnostiset tarkkuudet vaihtelivat välillä 87,5–89,3 % ja 90,6–92,4 %, mutta FIB-4 + MRE:n kustannukset olivat hieman suuremmat (595–1 378 € vs. 504–1 310 €).

Taulukko 4. Kustannusvaikuttavuus, kun vaikuttavuus on mitattu oikeiden diagnoosien osuudella.

Julkaisu	Interventiot	Vaikuttavuus	Kustannukset	Tulos	Johtopäätös tuloksesta
Crossan ym. 2015 [R5]	NAFLD-populaatio: 1) BARD 2) NFS (low cut-off) 3) NAFIC (low cut-off) 4) NDP 5) AST-ALT 6) Fibrotest (low cut-off) 7) FIB-4 (low cut-off) 8) PLT 9) Age-PLT-index 10) NAFIC all 11) Type IV collagen 12) NAFIC (high cut-off) 13) Hyaluronic acid 14) ARPI 15) TE 16) Hepascore 17) MRE 18) ARFI 19) ELF 20) AST-ALT (high cut-off) 21) FIB-4 all 22) NFS ELF (low cut-off) 23) Fibrotest (high cut-off)	1) 49,1 % 2) 53,5 % 3) 54,5 % 4) 56,6 % 5) 56,8 % 6) 59,3 % 7) 60,3 % 8) 61,7 % 9) 63,2 % 10) 64 % 11) 65 % 12) 66,6 % 13) 66,6 % 14) 66,8 % 15) 68,1 % 16) 68,2 % 17) 71,5 % 18) 72,6 19) 73 % 20) 74 % 21) 75,4 % 22) 77,8 % 23) 77,9 % 24) 78 % 25) 78 % 26) 78,3 % 27) 78,3 % 28) 78,6 % 29) 79,5 % 30) 80,5 % 31) 80,5 %	1) 1,6 2) 8,8 3) 49,9 4) 37,5 5) 1,6 6) 77,2 7) 7,8 8) 6,2 9) 6,2 10) 63,0 11) 35,4 12) 49,9 13) 14,2 14) 7,2 15) 90,3 16) 28,7 17) 352,2 18) 90,3 19) 191,2 20) 1,6 21) 37,3 22) 199,9 23) 77,2 24) 36,9 25) 167,4 26) 105,0 27) 7,8 28) 8,8 29) 99,0 30) 203,2 31) 199,9	Strategiat 1–26 ei kustannusvaikuttavia (kalliimpia ja vähemmän vaikuttavia) 27. vs. 28. [FIB-4 (high cut-off) vs. NFS (high cut-off)] ICER = 0,4 € / oikea diagnoosi 28 vs. 29. (NFS (high cut-off) vs. NFS ELF) ICER = 9,8 € / oikea diagnoosi 31. vs. 32. [NFS ELF (high cut-off) vs. LB] ICER = 257 € / oikea diagnoosi	Strategioiden vertailu osoittaa, että FIB-4 (high cut-off) ja NFS (high cut-off) lisäkustannus / oikea diagnoosi on < 1 €, NFS vs. NFS ELF < 10 € ja NFS ELF vs. maksabiopsia 257 €. Analyysissä ei asetettu kynnysarvoja toimenpiteelle. Kustannusvaikuttavuus riippuu päätöksentekijän maksuhalukkuudesta. Tuloksessa ei huomioida maksabiopsiaan liittyviä haittavaikutuksia.

	24) NFS all 25) Fibrotest TE 26) Fibrotest all 27) FIB-4 (high cut-off) 28) NFS (high cut-off) 29) NFS TE 30) NFS ELF all 31) NFS ELF (high cut-off) 32) Biopsia (LB)	32) 81,1 %	32) 1693,2		
Thavorn ym. 2015 [R6]	1) Biopsia 2) TE	F ≥ 3 1) 100 % 2) 84 % F = 4 1) 100 % 2) 89 %	1) 38 186 2) 16 611	Kustannukset / oikea diagnoosi biopsia vs. TE F ≥ 3 ICER = 1 315 € / oikea diagnoosi F = 4 ICER = 1 894 € / oikea diagnoosi	TE edullisempi kuin biopsia (16 611 € vs. 38 186 €), mutta heikommalla diagnostisella tarkkuudella (F ≥ 3; 84 % vs. 100 % ja F = 4; 89 % vs. 100 %). Maksabiopsiasta aiheutuu 1 315–1 894 €:n lisäkustannus / oikea diagnoosi.
Vilar- Gomez ym. 2020 [R7]	1) FIB-4 + VCTE 2) FIB-4 + MRE 3) VCTE+LB 4) FIB-4 + LB 5) MRE+LB 6) VCTE 7) FIB-4 8) MRE 9) LB	Esiintyvyys (0,27 %) 1) 89,3 % 2) 92,4 % 3) 92 % 4) 97,7 % 5) 95,3 % 6) 75,2 % 7) 57 % 8) 82,5 % 9) 95 % Esiintyvyys (2 %) 1) 88,5 % 2) 91,6 % 3) 97 % 4) 91,6 % 5) 56,5 % 6) 94,8 % 7) 75,2 % 8) 82,4 % 9) 95 % Esiintyvyys (4 %) 1) 87,5 % 2) 90,6 % 3) 96,1 %	Esiintyvyys (0,27 %) 1) 504 2) 595 3) 747 4) 837 5) 1044 6) 1341 7) 1783 8) 1505 9) 1961 Esiintyvyys (2 %) 1) 874 2) 955 3) 1224 4) 1297 5) 2449 6) 1569 7) 2006 8) 2116 9) 2575 Esiintyvyys (4 %) 1) 1310 2) 1378 3) 1680	Esiintyvyys 0,27 % 1) Edullisin 2) vs. 1) ICER: 3 208 €/diagnoosi 3) vs. 2) ICER: 4 988 €/diagnoosi Esiintyvyys (2 %) 1) Edullisin 2) vs. 1) ICER: 3 277 €/diagnoosi 3) vs. 2) ICER: 5 790 €/diagnoosi Esiintyvyys (4 %) 1) edullisin 2) vs. 1) ICER: 3 280 €/diagnoosi 3) vs. 2) ICER: 6 688 €/diagnoosi	Strategia 2) FIB-4 + VCTE kustannuksiltaan edullisin (504 €, 874 € ja 1 310 €) diagnostisella tarkkuuksilla (89,3 %, 88,5 % ja 87,5 %) kaikilla kolmella kirroosin eri esiintyvyydellä (0,27 %, 2 % ja 4 %). VCTE + biopsia diagnostinen tarkkuus vaihteli välillä 92– 97 % ja kustannukset välillä 747–1 680 € kirroosin eri esiintyvyyksillä.

		4) 91,1 %	4)1941		
		5) 55,9 %	5)3239		
		6) 94,4 %	6)2184		
		7) 75,2 %	7)2777		
		8) 82,3 %	8)2826		
		9) 94,9 %	9)3276		

Selitteitä seulontastrategioiden raja-arvoille:

Crossan ym. (2015) [R5]: NFS “low cut-off” = -1,455; NFS “high cut-off” = 0,676; Fibrotest “low cut-off” = 0,3; Fibrotest “high cut-off” = 0,57–0,7; FIB-4 “low cut-off” = 1,3–1,92; FIB-4 “high cut-off” = 3,25; NAFIC “high cut-off” = 3; NAFIC “low cut-off” = 1; AST–ALT “low cut-off” = 0,8; AST–ALT “high cut-off” = 1,0; NFS ELF “low cut-off” = 0,91; NFS ELF “high cut-off” = 0,88

Laadunarviointi

Artikkeleiden laatua on arvioitu Eversin ym. (2005) [R11] kehittämän CHEC-arviointikriteeristön avulla. Taulukossa 5 esitellään artikkeleiden laadunarviointi. Tarkasteltavien taloudellisten arviointitutkimusten laatupisteet vaihtelivat välillä 11–19/20. Artikkeleissa oli samankaltaisia puutteita. Keskeinen puute oli, että yksikään artikkeli ei raportoinut tuloksien yhteydessä 95 %:n luottamusvälejä kustannuksille, vaikuttavuudelle ja kustannusvaikuttavuudelle. Laatupisteiden menestys kohdissa 11 ja 13 liittyi siihen, ettei vaikuttavuutta raportoitu laatupainotettuina elinvuosina (QALY) (Thavorn ym. 2015 [R6] ja Vilar-Gomex ym. 2020 [R7]). Lisäksi Sanghan ym. (2024) [R9] ja Vilar-Gomezin ym. (2020) [R7] julkaisuissa ei esitetty mallin validointimenetelmiä. Kolmen tutkimuksen kohdalla tutkimuksen rahoittajaa ei mainittu tai mahdollisia eturistiriitoja ei pohdittu (Gruneau ym. 2023 [R10], Sangha ym. 2024 [R9], Vilar-Gomez ym. 2020 [R7]).

Taulukko 5. Laadunarvioinnin tulokset.

	Kysymys	Crossan ym. 2015 [R5]	Gruneau ym. 2023 [R10]	Park ym. 2024 [R8]	Sangha ym. 2024 [R9]	Thavorn ym. 2015 [R6]	Vilar- Gomex ym. 2020 [R7]
1	Onko tutkimuksen osallistujat kuvattu tarkasti?	X	X	X	X	X	X
2	Onko tutkimuksen vertailuvaihtoehdot kuvattu tarkasti?	X	X	X	X	X	X
3	Onko tutkimuskysymys esitetty niin, että siihen voidaan saada vastaus?	X	X	X	X	X	X
4	Sopiiko taloudellisen arvioinnin tutkimusasetelma tutkimuksen tavoitteeseen?	X	X	X	X	X	X
5	Onko mallin rakenteelliset oletukset ja validointimenetelmät raportoitu kunnollisesti?	X	x	X		x	
6	Onko tutkimuksessa sopiva aikajänne vaikutusten ja kustannusten huomioimiseen?	X	X	X	X	X	x
7	Onko valittu näkökulma relevantti?	X	x	X			
8	Onko olennaiset kustannukset havaittu?	X	x	X		X	X
9	Onko kustannukset mitattu ja raportoitu relevantteina yksiköinä?	X	X	X	X	X	X
10	Onko kaikki kustannukset arvotettu?	X	X	X	X	X	X
11	Onko olennaiset vaikutukset tunnistettu?	X	X	X	X		

12	Onko kaikki olennaiset vaikutukset mitattu ja raportoitu relevantteina yksiköinä?	X	X	x	X	X	X
13	Onko kaikki vaikutukset arvioitu?	X	X	X	X	NA	NA
14	Onko tehty inkrementaalialalyysi?	X		X	X	X	
15	Onko kustannukset ja vaikutukset diskontattu?	X	X	x	X	X	X
16	Onko tehty herkkyysanalyysi?						
17	Perustuvatko johtopäätökset raportoituhiin tuloksiin?	X	X	X	x	X	
18	Pohditaanko tutkimuksen tulosten yleistettävyyttä?	X	X	x		X	X
19	Pohditaanko tutkijoiden ja rahoittajien eturistiriitoja?	x		X		x	
20	Pohditaanko jakaumavaikutuksia?	X	X	x		x	X
		19	17	19	13	16	12

Johtopäätökset

Kirjallisuushaun tuloksena löydettiin yhteensä kuusi maksakirroosin seulontaa käsittelevää taloudellista arviointitutkimusta. Taloudelliset arviot raportoivat maksakirroosin seulonnan tuloksia kustannuksella saavutettua laatuainotettua elinvuotta kohden (€/QALY) ja oikeaa diagnoosia kohden (€/oikea diagnoosi).

Tulokset seulonnan kustannusvaikuttavuudesta verrattuna ei-seulontaan vaihtelivat riippuen vertailtavista seulontamenetelmistä sekä populaatiosta. Ruotsissa toteutetussa taloudellisessa arvioinnissa 55-vuotiaiden tuntemattoman fibroosivaiheen NAFLD-potilaiden seulonnan kustannusvaikuttavuustulokset ylittivät tutkimuksessa asetetun kynnsarvon (50 000 €/QALY) (Gruneau ym. 2023 [R10]). Korealaisessa ja yhdysvaltalaisessa populaatiossa puolestaan seulonta (FIB-4 + VCTE) osoittautui kustannusvaikuttavaksi kynnsarvolla 25 000 €/QALY verrattuna ei-seulontaan 40-vuotiailla NAFLD-riskiryhmään kuuluvilla potilailla, joilla oli diagnosoituna pelkkä maksasairaus tai maksasairauden lisäksi sydän- ja verisuonisairaus (Park ym. 2024 [R8]).

Taloudellisissa arviointitutkimuksissa vertailtiin ei-invasiivisia seulontastrategioita maksabiopsiaan tai maksabiopsian ja ei-invasiivisen maksakokeen yhdistelmiä. Crossanin ym. (2015) [R5] julkaisussa ALD-potilaiden seulonnassa ei-invasiiviset seulontastrategiat eivät osoittautuneet kustannusvaikuttaviksi verrattuna pelkkään maksabiopsiaan tai maksabiopsian ei-invasiivisen maksakokeen yhdistelmään (PGAA + biopsia). Kustannusvaikuttavammaksi strategiaksi osoittautui pelkkä maksabiopsia (Crossan ym. 2015 [R5]). Sanghan ym. (2023) [R9] mukaan MRE osoittautui kustannusvaikuttavammaksi seulontamenetelmäksi, eikä maksabiopsia yhdistämien MRE:hen lisännyt vaikuttavuutta laatuainotetuissa elinvuosissa (QALY) mitattuna.

Verrattaessa ei-invasiivisten seulontastrategioiden diagnostista tarkkuutta ja kustannuksia maksabiopsiaan, pääsääntöisesti maksabiopsian diagnostinen tarkkuus oli parempi ja kustannukset suuremmat (Crossan ym. 2015 [R5]; Vilar-Gomez ym. 2020 [R7]; Thavorn ym. 2015 [R6]). Vilar-Gomezin ym. (2020) [R7] julkaisussa, jossa vertailtiin yhdeksää seulontastrategiaa eri kirroosin ilmaantuvuusluvuilla, ei-invasiivisten strategioiden FIB-4 + VCTE ja FIB-4 + MRE diagnostinen tarkkuus vaihteli välillä 87,5–89,3 % ja 90,6–92,4 % ja näiden strategioiden kustannukset vaihtelivat välillä 504–1 310 € ja 595–1 378 €. Maksabiopsian yhdistämisellä ei-invasiiviseen maksakokeeseen saavutettiin parempi diagnostinen tarkkuus (92–97 %) hieman suuremmilla kustannuksilla (747–1

680 €). Thavornin ym. (2015) julkaisussa [R6] TE:n ja maksabiopsian vertailussa TE:n diagnostinen tarkkuus vaihteli välillä 84–89 % riippuen diagnosoidun kirroosin vaikeusasteesta. Vertailussa Maksabiopsia aiheutti 1 315–1 894 €:n lisäkustannuksen oikeaa diagnoosia kohden. Crossan ym. (2015) [R5] julkaisussa ei-invasiivisten seulontastrategioiden vertailussa menestyivät parhaiten NFS (hight cut-off), FIB-4 (hight cut-off) sekä NFS + ELF.

Yhteenvetona voidaan todeta, että systemaattisen kirjallisuushaun avulla löydettiin heterogeenien joukko artikkeleita, jotka käsittelivät maksakirroosiseulonnan kustannusvaikuttavuutta eri seulontastrategioiden, kohdepopulaatioiden ja vaikuttavuusmuuttujien näkökulmista. Kirjallisuushaun tuottamat tulokset eivät kuitenkaan antaneet yhtenevää tulosta siitä, mitä potilasryhmää kannattaa seuloa ja millä menetelmällä. Tarkasteltavien taloudellisten arviointitutkimusten perusteella seulontastrategioiden keskinäistä vertailua ja siten tuloksen luotettavuutta haastaa se, että yksikään tutkimus ei raportoinut luottamusvälejä yksittäisen strategian kustannuksille, vaikuttavuudelle tai kustannusvaikuttavuustulokselle. Tuloksia tulkittaessa ja sovellettaessa suomalaiseen terveydenhuoltojärjestelmään on tärkeää huomioida tutkimusten kohdemaat, mille kohdepopulaatiolle seulontaa on kohdistettu sekä käytetty maksuhalukkuuden kynnysarvo. Lisäksi tulee huomioida seulontastrategioihin liittyvät haattatapahtumat sekä niistä aiheutuvat kustannukset ja menetetyt laatu-painotetut elinvuodet (QALY).

Kirjallisuutta

R1=Stevenson M ym. Non-invasive diagnostic assessment tools for the detection of liver fibrosis in patients with suspected alcohol-related liver disease: a systematic review and economic evaluation. Health technology assessment (Winchester, England) 16.4 (2012): 1

R2=van Katwyk S, Coyle D, Cooper C, ym. Transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis: a systematic review of economic evaluations. Liver Int 2017;37(6):851-861 [PubMed](#)

R3=Drummond M, Schulpher M, Claxton K ym. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Oxford University Press, Iso-Britannia 2015

R4=Sintonen H, Pekurinen M. Terveystaloustiede. Sanoma Pro Oy, Helsinki 200

R5=Crossan C, Tsochatzis EA, Longworth L, ym. Cost-effectiveness of non-invasive methods for assessment and monitoring of liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic liver disease: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2015;19(9):1-409, v-vi [PubMed](#)

R6=Thavorn K, Coyle D. Transient Elastography and Controlled Attenuation Parameter for Diagnosing Liver Fibrosis and Steatosis in Ontario: An Economic Analysis. Ont Health Technol Assess Ser 2015;15(19):1-58 [PubMed](#)

R7=Vilar-Gomez E, Lou Z, Kong N, ym. Cost Effectiveness of Different Strategies for Detecting Cirrhosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Based on United States Health Care System. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18(10):2305-2314.e12 [PubMed](#)

R8=Park H, Yoon EL, Kim M, ym. Cost-effectiveness study of FIB-4 followed by transient elastography screening strategy for advanced hepatic fibrosis in a NAFLD at-risk population. Liver Int 2024;44(4):944-954 [PubMed](#)

R9=Sangha K, Chang ST, Cheung R, ym. Cost-effectiveness of MRE versus VCTE in staging fibrosis for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients with advanced fibrosis. Hepatology 2023;77(5):1702-1711 [PubMed](#)

R10=Gruneau L, Kechagias S, Sandström P, ym. Cost-effectiveness analysis of noninvasive tests to identify advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. Hepatol Commun 2023;7(7): [PubMed](#)

R11=Evers S, Goossens M, de Vet H, ym. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. Int J Technol Assess Health Care 2005;21(2):240-5 [PubMed](#)

R12=Wijnen B, Van Mastrigt G, Redekop WK, ym. How to prepare a systematic review of economic evaluations for informing evidence-based healthcare decisions: data extraction, risk of bias, and transferability (part 3/3). Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2016;16(6):723-732 [PubMed](#)