



doi • 10.5578/tt.70104

Tuberk Toraks 2020;68(3):293-304

Geliş Tarihi/Received: 02.10.2020 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 28.10.2020

Pulmoner tromboemboli tedavisinde maliyet

Mustafa Buğra
COŞKUNER¹(ID)
Funda ÖZTUNA²(ID)
Yılmaz BÜLBÜL²(ID)
Savaş ÖZSU³(ID)

¹ Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Aksaray, Türkiye

¹ Clinic of Chest Diseases, Aksaray Training and Research Hospital, Aksaray, Turkey

² Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

² Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey

³ Çakmak Erdem Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

³ Clinic of Chest Diseases, Çakmak Erdem Hospital, Istanbul, Turkey

ÖZ

Pulmoner tromboemboli tedavisinde maliyet

Giriş: Primer amaç Pulmoner Tromboemboli (PTE) tedavisinde kullanılan K vitamini antagonisti (VKA), düşük molokül ağırlıklı heparinler (DMAH) ve yeni oral antikoagülanların (YOAK) maliyetlerini belirlemek; Sekonder olarak farklı tedavi seçeneklerinin uzun dönem komplikasyonlarını tespit etmektir.

Materyal ve Metod: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Mayıs 2016-Mart 2018 tarihleri arasında PTE tanısı alan hastalar prospektif olarak gözlemlendi. Hastane yatışı maliyetleri akut dönemde Göğüs Hastalıkları Servisi'ne yatırılarak yalnızca PTE nedeni ile tedavi verilen hastalar üzerinden hesaplandı. İdame dönem maliyetleri PTE tanısı ile polikliniğimize düzenli olarak başvuran tüm hastalar üzerinden yapıldı. İdame dönem maliyetleri hastane yatış maliyetlerinden bağımsız olarak hesaplandı. Veriler ortalama $\pm$ Sd (standart sapma) ve median $\pm$ IQR (çeyrekler arası açıklık) olarak sunuldu. İstatistiksel olarak anlamlı değer $p < 0.05$ olarak alındı.

Bulgular: Hastaların 55'i (%37.2) erkek, 93'ü (%62.8) kadın ve medyan yaş 68 (18-95) idi. Akut dönemde hastanede tedavi verilen hastalarda, VKA ile taburcu edilenlerin (n: 22) DMAH ile taburcu edilenlere kıyasla (n: 22) yatış süresi ve maliyetlerinin arttığı gösterildi (1316.82 TL 7.5 gün/803.36 TL, 5 gün $p < 0.001$). YOAK ile taburcu edilen hasta sayısının (n: 2) az olması nedeni ile istatistiksel analiz yapılamadı. İdame dönemin 6. ayında DMAH maliyetlerinin VKA maliyetlerine kıyasla fazla olduğu gösterildi (6.927.15 $\pm$ 2.687.67 TL/698.29 $\pm$ 483.51 TL $p < 0.001$). Bununla birlikte 6. aydaki VKA maliyetlerinin YOAK maliyetlerine kıyasla daha düşük olma eğilimi olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi (698.29 $\pm$ 483.51 TL/1.050.81 $\pm$ 300.28 TL $p = 0.140$).

Sonuç: PTE'nin akut döneminde hastanede tedavi verilen hastalarda VKA, yatış süresi ve hastane maliyetlerini arttırmaktadır. İdame dönemde ise VKA, YOAK'lara kıyasla daha düşük maliyette olma eğilimindedir.

Anahtar kelimeler: Pulmoner tromboemboli; maliyet

Makale atfı: Coşkun MB, Öztuna F, Bülbül Y, Özsu S. Pulmoner tromboemboli tedavisinde maliyet. Tuberk Toraks 2020;68(3):293-304.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Mustafa Buğra COŞKUNER
Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği,
AKSARAY - TÜRKİYE
e-mail: mustafabugracoskun@gmail.com



ABSTRACT

The cost of pulmonary thromboembolism treatment

Introduction: Primary aim of this study is to determine the financial burden of Vitamin K Antagonists (VKA), low molecular weight heparins (LMWH) and new oral anticoagulants (NOAC) which are used in the treatment of the pulmonary thromboembolism (PTE). Secondary aim is to show long term complications of the treatment options.

Materials and Methods: The patients who are diagnosed with PTE between May 2016 and March 2018 at Faculty of Medicine Karadeniz Technical University Hospital were observed prospectively. Hospitalization costs were calculated on patients who were treated only for PTE by hospitalized in the Chest Diseases Service in the acute period. Maintenance costs were calculated over all patients who regularly admitted to our outpatient clinic with the diagnosis of PTE. Data were presented as mean $\pm$ SD and median $\pm$ interquartile range. A p-value of < 0.05 was accepted to be significant.

Results: Fifty five (37.2%) of the patients were male, 93 (62.8%) were female and the median age was 68 (range 18-95). The median hospitalization time and cost of patients who are discharged with VKA (n: 22) compared with patients discharged with LMWH (n: 22) was found to be increased (1316.82 TL 7,5 days / 803.36 TL, 5 days $p < 0.001$). Statistical analysis could not be performed with NOAC (n: 2). In the analysis of sixth month costs, LMWH cost was found to be higher than VKA cost (6.927.15 $\pm$ 2.687.67 TL/698.29 $\pm$ 483.51 TL $p < 0.001$). However VKA treatment tended to be less expensive than treatment with NOACs (698.29 $\pm$ 483.51 TL/1.050.81 $\pm$ 300.28 TL $p = 0.140$).

Conclusion: In the acute period of PTE, VKA increases the length of hospitalization and hospital costs in patients treated at the hospital. In the maintenance period, VKA tends to have a lower cost compared to NOACs.

Key words: Pulmonary thromboembolism; cost-effectivity

GİRİŞ

Pulmoner Tromboemboli (PTE) genellikle alt ekstremitelerde derin venlerinde oluşan trombüsün pulmoner arter ve dallarını oblitere etmesiyle karakterize bir hastalıktır. Ciddi mortalite, morbiditeye yol açması bu hastalığı önemli kılmaktadır (1).

PTE'nin tedavisi için akut safhada dört temel yaklaşım söz konusudur:

- Hemodinamik ve solunumsal destek
- Hızlı antikoagülan tedavi
- Reperfüzyon tedavisi
- Vena kava inferior filtreleri

Hızlı antikoagülan tedavi hastanın klinik durumuna göre unfraaksiyone heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), fondaparinux ya da yeni oral antikoagülanlar (YOAK) ile sağlanabilir (2).

Klinik pratikte sıklıkla hızlı antikoagülan tedaviye Vitamin K antagonisti (VKA) eklenir. Eğer hastada hızlı antiokoagülan tedavi direkt Faktör Xa inhibitörü rivaroksaban veya apiksaban ile yapılmış ise, aynı ilacın idame dozu ile tedaviye devam edilebilir. İdame tedaviye en az üç ay devam edilmesi önerilmektedir (3-5).

Bir VKA olan Varfarin ile ilgili deneyim çok fazladır. Ülkemizde çok merkezli olarak yapılan bir çalışmada, idame dönemde en sık kullanılan ilacın varfarin olduğu gösterilmiştir (6). Ancak varfarinin kullanımı,

erken taburculuğa engel sosyoekonomik durumlar ve INR düzeyinin terapötik aralıkta tutulmaması sonucunda gerçekleşebilecek kanama, reemboli gibi komplikasyonlar nedeniyle sağlık sistemlerine ek maliyet ve yönetim yükü getirebilir (7,8). Besin ve diğer ilaçlarla etkileşimi varfarin kullanımında bir başka sorun olarak göze çarpmaktadır (9).

DMAH'lar ile idame tedavi öncelikle kanser hastalarında ve gebelerde önerilmektedir (3). Ancak ülkemizde INR takibi yapılamayacak sosyal, mental veya fiziksel yetersizliği olan hastalarda da kanser ve gebelik durumları dışında da sıklıkla tercih edilmektedir. Özellikle kişiye göre doz ayarı yapılmadan kullanılan DMAH'lar çeşitli güvenilirlik sorunlarına neden olabilirler. El becerisi düşük olan hastalar subkutanöz kendi kendine tatbik etmede zorluklar yaşayabilirler (7,8).

YOAK'lar; oral olmaları, laboratuvar takibi gerektirmemeleri, yiyecek ve ilaçlarla etkileşimlerinin az olması gibi avantajlara sahiptirler. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin (ESC) 2019 yılında yayınladığı son rehberde PTE'de oral antikoagülasyona başlandığında hasta uygun ise YOAK kullanılması önerilmektedir (3). Yurt dışında yapılan çalışmalar YOAK'lar ile akut veya idame tedavinin VKA'ne göre benzer etkinlikte ve daha düşük maliyetli olduğunu göstermektedir (7,8,10,11).

Ülkemizde, PTE tedavisinde hâlen geleneksel tedavi seçeneklerinin sıklıkla tercih edilmesinin başlıca

sebepleri arasında YOAK kullanımında geri ödemenin bazı SUT (sağlık uygulama tebliği) kuralları ile kısıtlanması ve YOAK'lara karşı tecrübe veya yerel çalışma eksikliğinden kaynaklı güvensizlik olduğu düşünülebilir. 2016 yılında yapılan bir çalışmada YOAK'ların Türk Sağlık Sistemi açısından daha ekonomik bir seçenek olabileceği önerilmiştir (12).

Tek merkezli yapılan bu çalışma ile PTE'de sık kullanılan antikoagülan ilaçların maliyet, etkinlik ve komplikasyonlar açısından karşılaştırmasının yapılması amaçlandı.

MATERYAL ve METOD

Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde, Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde Mayıs 2016-Mart 2018 tarihleri arasında gerçekleştirildi ve Pulmoner Tromboemboli (PTE) tanısı ile takip edilen 148 hasta prospektif olarak gözlemlendi.

Objektif olarak doğrulanmış (BTPA, yüksek olasılıklı akciğer perfüzyon sintigrafisi veya alt ekstremité doppler USG ile kanıtlanmış proksimal DVT varlığında orta olasılıklı akciğer perfüzyon sintigrafisi ile) PTE tanısı konulan 18 yaş üzeri hastalar çalışmaya dâhil edildi.

Hastaların tanı anındaki vital bulguları, demografik verileri, tanı yöntemleri, laboratuvar verileri (kardiyak enzimler ve/veya pro-BNP, yaş, nabız, sistolik tansiyon, kanser, kronik kardiyopulmoner hastalık, saturasyon vb.), advers durumlar (ölüm, yoğun bakım ihtiyacı, vazopressor kullanımı vb.), ekokardiyografi bulguları ve tedavi şekilleri (Standart heparin, trombolitik, vena kava filtresi vb.) kaydedildi.

Tedavide tercih edilen ilaçların her biri için hastane yatışı maliyetleri ve idame tedavi maliyetleri birbirinden bağımsız olarak hesaplandı. Çalışma süresince tüm nedenlere bağlı ölüm tarihleri kaydedildi. Uzatılmış tedavi süresince üç ve/veya altı aylık kontrolde yapılan EKO bulguları kaydedildi.

Hastane Yatışı Maliyeti

Akut dönemde Göğüs Hastalıkları Servisi'ne yatırılarak yalnızca PTE nedeni ile tedavi verilen hastaların fatura maliyetleri üzerinden hesaplandı. Primer sonlanma noktası taburculuk olarak kabul edildi. Fatura maliyetleri üzerinden yapılan bu çalışmada PTE tedavisine, antikoagülan ilaçların tedavi maliyetleri dışında ek maliyet yükü getirdiği ön görülen şu durumlar dışlama kriteri olarak kabul edildi: Hastanede ölüm;

yoğun bakım yatışı; farklı bir tanı ile yatarken PTE geçirme; kurtarıcı trombolitik uygulaması; vena kava filtresi takılması; tedavi sırasında pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu veya diğer enfektif durumlar nedeni ile antibiyotik tedavi uygulaması; kemoterapi; oral alım azlığı nedeni ile parenteral nutrisyon verilmesi; kanama dışı kan ürünü replasmanı yapılması; yatış sırasında idame tedavide herhangi bir nedenle değişiklik yapılması. Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra maliyet hesabına uygun görülen 46 hasta üzerinden hastane yatış maliyetleri hesaplandı.

İdame Tedavi Maliyeti

PTE nedeni ile hastaneye yatırılan veya başka bir nedenle hastanede yatarken PTE tanısı alan hastaların taburculuk günü; Poliklinik ve/veya acil servisten ayakta tedavi verilen hastalar için ise tanı günü, idame tedavi maliyeti hesaplamalarının başlangıcı olarak kabul edildi.

İdame tedavide kullanılan her bir ilaç için 1., 3. ve 6. aylar içinde kullanıldıkları total gün sayısı ve total maliyetleri üzerinden ortalama maliyetler belirlendi. Primer sonlanma noktaları tedavinin tamamlanması, ölüm, ilaç değişikliği yapılması, takipten çıkma ve dış merkeze PTE nedeni ile başvuru yapılması olarak kabul edildi.

Analiz sırasında (01.12.2019) hastalarda kullanılan ilaç müstahzarları ve fiyatları Tablo 1'de sunulmuştur.

Total maliyetlerin hesaplanması aşağıdaki kriterler eşliğinde yapıldı;

PTE nedeni ile yapılan poliklinik başvurularının her biri için poliklinik muayenesi ücreti olan 49 Türk lirası (TL) total maliyete eklendi (Bu ücret ilgili analiz yapıldığı dönemde (01.12.2019) Sosyal Güvenlik Kurumu'nun poliklinik muayenesi geri ödeme tutarıdır).

VKA kullanan hastalar için INR ölçümlerinin maliyeti (tetkik başı 5.7 TL) total maliyete eklendi.

Reçete maliyetleri, kullanılan ilaçların piyasa müstahzarlarının satış fiyatları ve kullanıldıkları adet üzerinden hesaplandı ve total maliyete eklendi.

VKA kullanan hastalarda, köprüleme tedavisi sırasında veya başka bir nedenle ihtiyaç duyulması hâlinde kullanılan DMAH maliyetleri, total maliyete eklendi. VKA kullanan ancak ilk ay en az 2 başvuru yapmayan hastalar idame tedavi maliyeti hesabına dahil edilmedi.

Tablo 1. Kullanılan ilaç müstahzarları ve fiyatları

İlaç Adı	Fiyat (Dolar)*	Fiyat (Türk Lirası) *
Rivaroksaban (Xarelto®) 20mg 28 tablet	40.17	231
Varfarin (Coumadin®) 5 mg 28 tablet	1.85	10.66
Bemiparin (Hibor®) 3500 10 enjektör	27.16	156.17
Bemiparin (Hibor®) 5000 2 enjektör	15.84	91.12
Bemiparin (Hibor®) 7500 2 enjektör	17.85	102.66
Bemiparin (Hibor®) 10000 2 enjektör	22.53	129.6
Tinzaparin (İnnohept®) 20000 2 enjektör	13.91	80.01
Enoksaparin (Clexane®) 0.6 2 enjektör	6.69	38.49
Enoksaparin (Clexane®) 0.4 10 enjektör	27.87	160.28
Enoksaparin (Oksapar®) 0.4 10 enjektör	31.50	181.18
Enoksaparin (Oksapar®) 0.6 2 enjektör	8.78	50.49

*Çalışmanın istatistiksel analizinin yapıldığı 01.12.2019 tarihli ilaç fiyatlarıdır.

İdame tedavi süresince hastalarda herhangi bir advers olay (kanama, reemboli) gerçekleşmesi sonucu yapılan tetkik (emboli ct, sintigrafi vb) veya hastane yatışı maliyeti; advers olayın gerçekleştiği sırada kullanılan ilaç için total maliyete eklendi.

İdame tedavi altında iken klinisyen kararı ile farklı bir ilaca geçilmesi durumunda ilk ilaç ayrı ikinci ilaç ayrı olarak kullanıldıkları gün sayısı üzerinden maliyet hesabı yapıldı. Örneğin tedavinin 50. gününde DMAH kullanırken YOAK'a geçilen bir hastada 3 aylık idame dönem maliyeti hesaplamasında DMAH için 50 gün YOAK için 40 gün üzerinden maliyet hesabı yapılırken ilk 30 gün için yalnızca DMAH üzerinden maliyet hesabı yapıldı.

İdame tedavi süresince PTE nedeni ile başka bir hastaneye başvuran hastalar, kliniğimize yaptığı son başvuru tarihine göre aylık maliyet analizine dâhil edildi. Örneğin ilk 3 ay düzenli takibe gelen hasta daha sonra farklı bir kliniğe başvurmuş ise bu hastanın idame tedavi maliyeti ilk 3 ay tedavi maliyeti içerisinde hesaplanırken 6 aylık tedavi maliyetine dâhil edilmedi.

Ulaşım, konaklama gibi maliyetler hesaplanmadı.

Yaşam kalitesinde azalma ve iş gücü kaybına bağlı maliyetler hesaplanmadı.

İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayar ortamında IBM SPSS Statistics 22 programında toplandı. Verilerin dağılımı için Kolmogorow smirnov analizi yapıldı. İstatistiksel yöntemde parametrik değişkenler için ki-kare ve student

t test non-parametrik değişkenler için Mann-Whitney U ve Kruskal wallis analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı değer olarak $p < 0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

Çalışma süresince objektif olarak Pulmoner Tromboemboli (PTE) tanısı konulan ve takip edilen 148 hasta prospektif olarak gözlemlendi. Bu hastaların 86'sı (58.1) acil serviste, 27 hasta (%18.2) göğüs hastalıkları polikliniğinde, 27 hasta (%18.2) diğer servislerde yatarken, 3 hasta (%2) diğer polikliniklerde tanı aldı. Beş hasta (%3.4) ise dış merkezde tanı konulduktan sonra kurumumuza sevk edilmişti.

Hastaların demografik verileri Tablo 2'de sunulmuştur.

Tedavi

Akut dönemde 108 (%73) hastaya DMAH, 26 (%17.6) hastaya klasik heparin, 10 hastaya (%6.8) trombolitik tedavi sonrası klasik heparin, 1 (%0.7) hastaya trombolitik tedavi sonrası VCF ve klasik heparin, 1 (%0.7) hastaya trombolitik tedavi sonrası DMAH, 1 hastaya (%0.7) vena kava filtesi sonrası DMAH tedavisi verildi.

İdame dönem başlangıcında 86 (%58.2) hastaya DMAH, 42 (%28.4) hastaya VKA, 5 (%3.4) hastaya YOAK (Rivaroksaban) tedavisi verildi. 3 hastaya Vena kava filtesi takıldı.

Mortalite

Tüm hastaların (n= 148) 7'si PTE nedeni ile 3'ü PTE dışı diğer nedenlerle hastane yatışı sırasında veya acil

Tablo 2. Demografik veriler

	N (148)
Yaş	Median 68 (18-95)
Kadın	93 (%62.8)
Erkek	55 (%37.2)
sPESi skoru	
Düşük	19 (%12.8)
Yüksek	119 (%80.4)
Bilinmeyen	10 (%6.8)
Erken mortalite riski	
Düşük	10 (%6.7)
Orta	123 (%83.1)
Yüksek	7 (%4.7)
Bilinmeyen	10 (%6.7)
DVT	
Var	50 (%33.8)
Yok	54 (%36.5)
Bilinmeyen	44 (%29.7)
Lokalizasyon	
Segment/subsegment arter	26 (%17.6)
Lober arter	37 (%25)
Ana pulmoner arter	77 (%52)
Bilinmeyen	8 (%5.4)
Risk faktörü	
Kanser	57 (%61.5)
İmmobilite	65 (%43.9)
Son 1 ay içinde cerrahi	21 (%14.2)
Yakın geçmişte travma	12 (%8.1)
Uzun süreli seyahat	6 (%4.1)
Geçirilmiş PTE/DVT	10 (%6.8)
Komorbidite	
Kronik pulmoner hastalık	24 (%16.2)
Kronik kalp hastalığı	23 (%15.5)
Serebro vasküler hastalık	21 (%14.2)
Diabetes mellitus	23 (%15.5)

serviste exitus oldu. Akut dönemde PTE ilişkili ölüm izlenen 4 hastaya trombolitik tedavi, 3 hastaya DMAH, 1 hastaya klasik heparin tedavisi verildi. Bu hastaların 2 tanesi yüksek riskli, 4 tanesi orta-yüksek

riskli, 1 tanesi ise orta-düşük riskli olarak sınıflandırıldı.

Hastaların 14'ünde (%9.45) ilk bir ayda, 38'inde (%25.67) ilk 6 ayda, 52'sinde (%35.13) ilk 1 yılda tüm nedenlere bağlı ölüm izlendi

Hastane Yatış Süresi ve Maliyeti

Primer olarak pulmoner emboli tanısı ile Göğüs Hastalıkları Servisi'ne yatırılan 100 hastanın 3'ünde hastane yatışı sırasında PTE ilişkili ölüm gerçekleşti ve bu vakalarda majör kanama tespit edilmedi. Ek tedavi gereksinimi olan hastaların (n= 51) yatış maliyetleri ile primer olarak PTE tedavisi alıp ek tedavi gereksinimi olmayan hastaların (n= 46) medyan yatış günleri ve maliyetleri karşılaştırıldı. Ek tedavi gereksinimlerinin anlamlı olarak daha uzun yatış süresine ve maliyetine neden olduğu gösterildi. (6 gün, 1063.73 tl/9 gün, 2173 tl p< 0.001).

Bu 46 hastada yapılan değerlendirmede idame tedavi olarak taburculukta VKA verilen hastalarda DMAH verilenlere kıyasla anlamlı olarak medyan yatış süresinin (p< 0.001) ve maliyetinin (p< 0.001) arttığı görüldü. YOAK ile taburcu edilen hasta sayısının azlığı nedeni ile istatistiksel analiz yapılamadı. (Tablo 3, Şekil 1; Tablo 4, Şekil 2).

İdame Tedavi Maliyeti

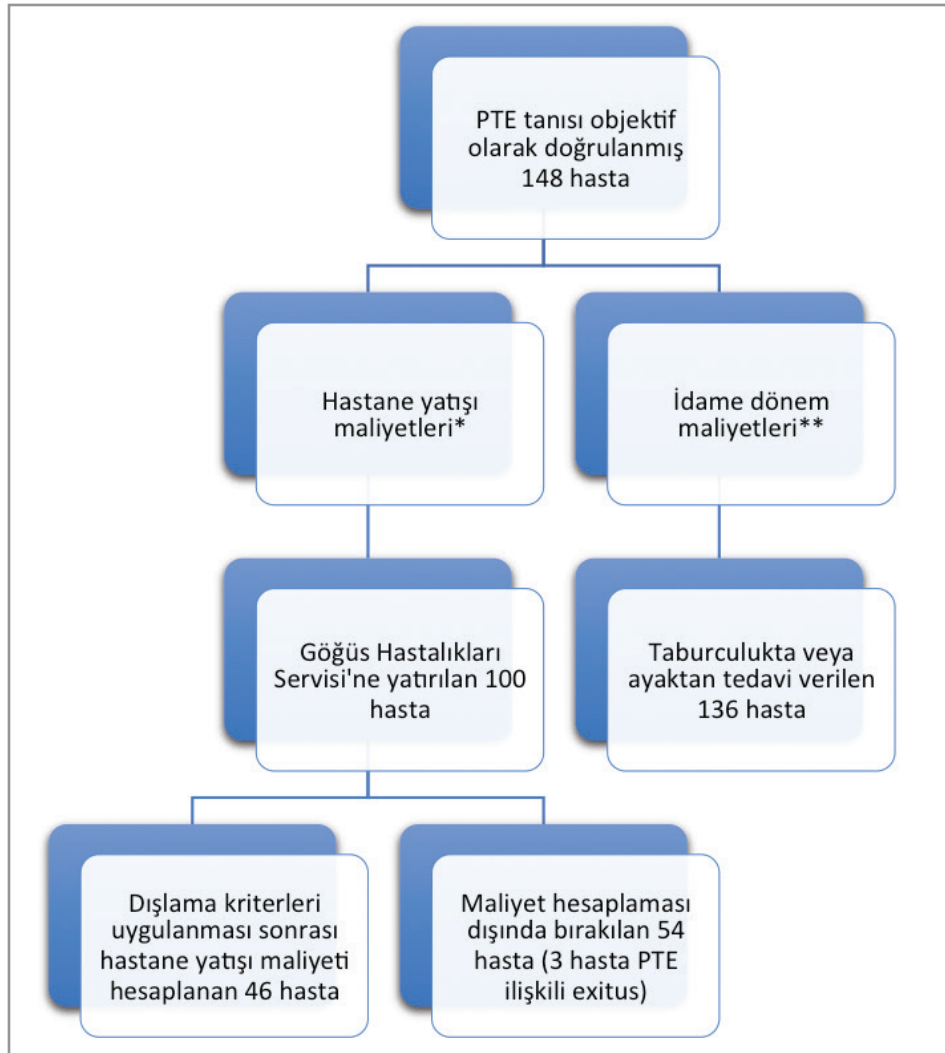
İdame tedavi süresince pulmoner tromboemboli tanısı alıp primer sonlanma noktasına ulaşan hasta sayısı 1.ay için 70, 3. ay için 52, 6. ay için 38 idi.

Tedavi süresince analiz yapılan ilk ay, üçüncü ay ve altıncı ayların tamamında DMAH maliyetlerinin VKA ve YOAK maliyetlerine kıyasla anlamlı derecede fazla olduğu görüldü (p< 0.001). Ancak VKA maliyetleri ile YOAK maliyetleri arasında VKA'nın daha düşük maliyetli olma eğilimi görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (1. ay p= 0.723, 3. ay p= 0.679, 6. ay p= 0.140). Tablo 5, 6 ve 7 de ilgili veriler sunulmuştur.

Tablo 3. İdame tedaviye göre hesaplanmış hastane yatışı maliyetleri

İlaç	Ortalama ± Sd (TL)	Medyan (IQR)	%95 CI
DMAH (n: 22)	869.53 ± 340.51	803.36 (520.06)	718.55; 1020.50
VKA (n: 22)	1.289.26 ± 345.98	1316.82 (602.01)	1135.86; 1442.66
YOAK (n: 2)	1.695.96 ± 1.159.22	1695.96 (-)	-

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı Heparin VKA: K vitamini antagonisti (varfarin), YOAK: Yeni oral antikoagülan SD: Standard sapma TL: Türk lirası, IQR: Çeyrekler arası açıklık CI: Güven aralığı.

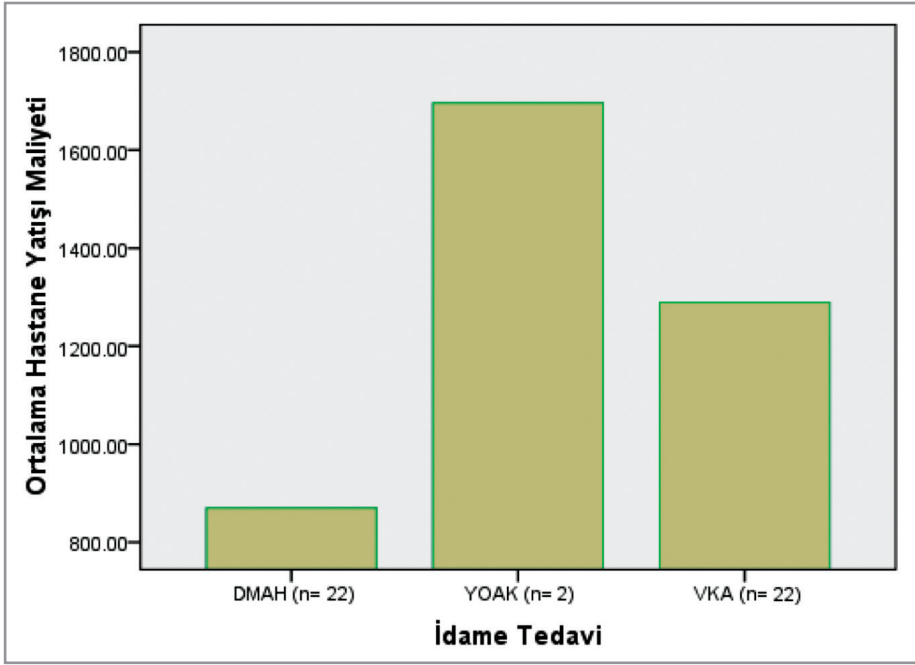


Şekil 1. *Hastane yatışı maliyeti akut dönemde Göğüs Hastalıkları Servisi'ne yatırılarak yalnızca PTE nedeni ile tedavi verilen hastaların fatura maliyetleri üzerinden hesaplandı.

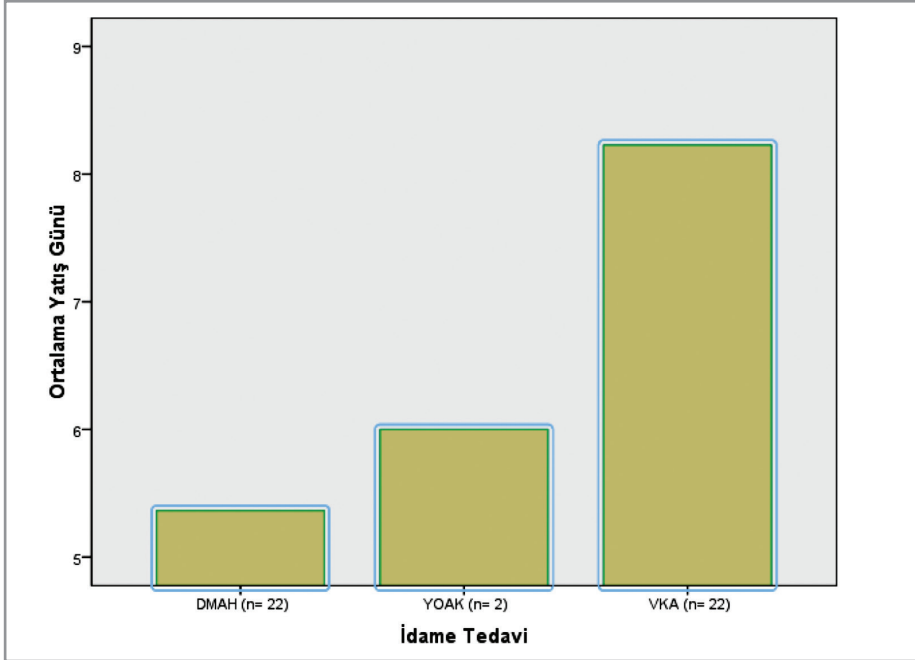
**PTE nedeni ile hastaneye yatırılan veya başka bir nedenle hastanede yatarak PTE tanısı alan hastalar ve poliklinik veya acil servisten ayakta tedavi verilen hastalar üzerinden idame dönem tedavi maliyeti hesaplamaları yapıldı.

Tablo 4. İdame tedaviye göre hesaplanmış hastane yatışı süreleri

İlaç	Ortalama $\pm$ Sd (TL)	Medyan (IQR)	%95 CI
DMAH (n: 22)	5.36 $\pm$ 1.52	5 (2)	4.69; 6.04
VKA (n: 22)	8.23 $\pm$ 2.81	7.5 (4)	6.98; 9.47
YOAK (n: 2)	6 $\pm$ 1.41	6 (-)	-



Şekil 2. İdame tedaviye göre hesaplanmış hastane yatışı maliyetleri.



Şekil 3. İdame tedaviye göre hesaplanmış hastane yatışı süreleri.

Komplikasyonlar ve KTEPH

Total olarak 148 hasta değerlendirildiğinde 6 aylık takip süresince VKA kullanan bir hastada INR yüksekliğine bağlı hemoptizi ile seyreden kanama tespit edildi. İlaç değişimi yapıldı.

Uzun süreli takip edilen 4 hastada 6 aylık VKA tedavisi sonlandırıldıktan hemen sonra reemboli/dvt gelişti. Bir hastada 8 ay süre ile VKA kullanımı sonrasında kronik tromboemboli tespit edildi.

Tablo 5. İlaçların ilk ay içerisinde kullanıldıkları gün sayısı ve maliyetleri

İlaç	Ortalama gün $\pm$ Sd *	Ortalama Maliyet $\pm$ Sd (TL) **	Medyan Maliyet (IQR) (TL) ***	%95 CI
DMAH (n: 48)	29.41 $\pm$ 2.85	1.390,44 $\pm$ 346.69	1579.8 (339.86)	1289.77; 1491.11
VKA (n: 18)	30 $\pm$ 0	169.03 $\pm$ 54.27	173.03 (70.51)	142.04; 196.02
YOAK (n: 5)	23.6 $\pm$ 8.87	214.3 $\pm$ 93.11	247.5 (181)	98.67; 329.92

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı Heparin VKA: K vitamini antagonisti (varfarin), YOAK: Yeni oral antikoagülan SD: Standard sapma TL: Türk lirası, IQR: Çeyrekler arası açıklık CI: Güven aralığı.
 * Her ilacın ilk ayda kullanıldığı ortalama gün sayısıdır.
 ** Her ilacın toplam maliyetleri ve toplam kullanıldığı gün üzerinden hesaplanan aylık ortalama maliyetidir.
 *** Her bir ilacın toplam maliyetleri ve toplam kullanıldığı gün üzerinden hesaplanan aylık medyan maliyetidir.

Tablo 6. İlaçların 3 ay içerisinde kullanıldıkları gün sayısı ve maliyetleri

İlaç	Ortalama gün $\pm$ Sd *	Ortalama Maliyet $\pm$ Sd (TL) **	Medyan Maliyet (IQR) (TL) ***	%95 CI
DMAH (n: 33)	84.90 $\pm$ 18.11	3.776,01 $\pm$ 1.309,31	4198.4 (1395.02)	767.62; 4240.27
VKA (n: 16)	85 $\pm$ 11.52	404,47 $\pm$ 133.31	359.74 (196.67)	333.44; 475.51
YOAK (n: 9)	57.55 $\pm$ 32.09	512,94 $\pm$ 291.22	643 (560.75)	289.09; 736.79

* Her ilacın 3 ayda kullanıldığı ortalama gün sayısıdır.
 ** Her ilacın toplam maliyetleri ve toplam kullanıldığı gün üzerinden hesaplanan 3 aylık ortalama maliyetidir.
 *** Her ilacın toplam maliyetleri ve toplam kullanıldığı gün üzerinden hesaplanan 3 aylık medyan maliyetidir.

Tablo 7. İlaçların 6 ay içerisinde kullanıldıkları gün sayısı ve maliyetleri

İlaç	Ortalama gün $\pm$ Sd *	Ortalama Maliyet $\pm$ Sd (TL) **	Medyan Maliyet (IQR) (TL) ***	%95 CI
DMAH (n: 22)	158.09 $\pm$ 45.29	6.927,15 $\pm$ 2.687,67	8081.61 (5200.52)	5735.5; 8118.8
VKA (n: 15)	85 $\pm$ 11.52	698.29 $\pm$ 483.51	359.74 (513.2)	531.99; 864.58
YOAK (n: 11)	135.6 $\pm$ 59.5	1.050,81 $\pm$ 300.28	600.58 (791.5)	725.98; 1375.64

* Her ilacın 6 ayda kullanıldığı ortalama gün sayısıdır.
 ** Her ilacın toplam maliyetleri ve toplam kullanıldığı gün üzerinden hesaplanan 6 aylık ortalama maliyetidir.
 *** Her ilacın toplam maliyetleri ve toplam kullanıldığı gün üzerinden hesaplanan 6 aylık medyan maliyetidir.

Tedavilerinin üç veya daha sonraki aylarında 55 hastaya EKO yapıldı. Bu hastaların 8'inde sağ ventrikül yetmezliği bulguları izlendi. Ancak takibimizde kalan hiçbir hastaya ilk 1 yılda KTEPH tanısı konulmadı.

Yalnız bir hastada enoksaparin tedavisi altında iken SVO gelişimi gözlenmiştir. Yine başlangıçta PTE tanısı alan bir hastamızın kardiyak nedenlerle YOAK kullanmakta olduğu bilinmektedir.

TARTIŞMA

PTE tedavisine ilişkin maliyetlerin büyük bir kısmının hastane giderleri olduğu bilinmektedir (13). Yatış süresinin kısalmasının veya hastaneye yatış gereksiniminin azalmasının sağlık harcamaları üzerindeki yükü önemli ölçüde azaltacağı öngörülebilir (13,14).

Yapılan çalışmalarda özellikle düşük ölüm riskli hastaların ayakta etkin ve güvenilir şekilde tedavi edilebileceği gösterilmiştir (15,16). Ancak ülkemizdeki sosyoekonomik koşullar nedeniyle hâlen birçok PTE hastasının akut tedavisi hastanede yatırılarak yapılmaktadır. Çalışmamızdaki hastaların 116'sı acil servis veya poliklinik başvurularında PTE tanısı almış ve yalnızca 14 hastaya ayakta tedavi verilmiştir. Bu 14 hastanın hiçbirinde ilk 30 günde ölüm görülmemiştir.

Ülkemizde çok merkezli olarak yapılan 1078 hastayı içeren çalışmada, idame dönemde en sık kullanılan ilacın varfarin olduğu gösterilmiştir (6). Ancak varfarin tedavisinin hastane yatış süresini uzatması nedeni ile maliyeti artıracakı düşünülebilir. Beckman ve ark. Enoksaparin ile PTE monoterapisinin standart rejime

(Heparin + Varfarin) kıyasla medyan hastane yatışında 2 günlük bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir (17).

EINSTEIN DVT ve EINSTEIN PE randomize çalışmaları DVT ve PTE tedavisi için oral rivaroksabanın potansiyelini göstermiştir (5,18). Bu çalışmaların verileri ile yapılan analizde Rivaroksaban tedavisi verilen hastaların klasik heparin sonrası varfarin tedavisi verilen hastalara kıyasla hastane yatış süresini 0.9 gün azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada Asya en yüksek hastaneye yatış oranlarına sahipken, en düşük oranlar Kuzey Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda'da rapor edilmiştir (19). Daha sonra Kuzey Amerika hastalarının alt grup analizi yapılmış ve Rivaroksabanın klasik tedaviye kıyasla hastane yatış süresini yaklaşık 2 gün azalttığı gösterilmiştir (20). Beş çalışmanın dâhil edildiği 2017 yılında yapılan bir metanalizde ise rivaroksabanın heparin + varfarin rejimine kıyasla hastane yatış süresini (1.36-1.70 gün) ve maliyetini (\$1.818-\$2.688) azalttığı saptanmıştır (21).

Çalışmamızda varfarin ile taburcu edilen hastalarda DMAH ile taburcu edilenlere kıyasla medyan hastane yatış süresi ve maliyetinin arttığı görülmüştür (7,5 gün; 1316,82 TL/5 gün; 803.36 TL $p < 0.001$). YOAK ile taburcu edilen hastaların medyan servis yatış günü 6, servis maliyeti 1695.96 TL iken diğer tedavilerle kıyaslandığında anlamlı fark gösterilememiştir. Ancak bu hastaların hepsine başlangıç tedavisi olarak DMAH uygulanmıştır ve hasta sayısı istatistiksel analiz için yetersizdir. Fiyatı Varfarinden çok daha fazla olan DMAH'ların hastane yatış maliyetlerinin daha az olması öncelikli olarak yatış süresini kısaltmasına ve INR doze edilmesi için ek laboratuvar tetkikine gerek olmaması durumları ile açıklanabilir. Yine Varfarin tedavisi verilen hastaların INR doze edilene kadar DMAH tedavisi alması maliyet farkını açıklayacak diğer bir durumdur. Verilerimiz ile PTE nedeni ile hastaneye yatırılan hastalarda akut ve idame döneminde YOAK tedavisi verilmesinin DMAH'lar gibi Varfarine karşı bir maliyet avantajı oluşturabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda hastane yatış maliyeti hesaplanırken; pulmoner emboli ile direkt ilişkili olmayan ve hastane maliyetini artırabileceği kabul edilen durumlara sahip hastalar (bkz. Gereç ve Yöntem), yoğun bakıma yatan hastalar ve trombolitik uygulanan hastalar dâhil edilmemiştir. Bu durum hasta seçimi yanlılığını öne çıkarabilmektedir. Ancak fatura maliyetleri üzerinden analiz yapıldığından, servis yatışı sırasında

yapılan tüm işlem ve işlem maliyetlerinin primer olarak PTE tedavisine yönelik yapılmadığı veya yoğun bakım yatışı ve trombolitik uygulamalarının getirdiği ek maliyetlerin kullanılan ilaçların maliyeti ile direkt ilişkili olmadığı ön görülebilir bir gerçektir. Nitekim PTE tanısı ile hastane yatışı olan ve primer sonlanma noktasına ulaşmış hastaların servis maliyet hesabına dâhil edilenleri ile dâhil edilmeyenleri arasında yapılan analizde, dışlama kriterlerine sahip hastalarda medyan hastane yatış günü ve maliyetinin anlamlı olarak fazla olduğu bulunmuştur (6 gün, 1063.73 tl/9 gün, 2173 tl $p < 0.001$). Başlangıç antikoagülan tedavi olarak YOAK kullanımının olmaması çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak öne çıkmaktadır.

Bulgularımız ve literatür verileri PTE tedavisinin sağlık sistemimize getirdiği maliyet yükünü azaltmanın en önemli faktörlerinden birinin de hastaneye yatırılmasını gerektirecek riskte olmayan hastalarda ayakta tedavi seçeneğini değerlendirmek olacağını düşündürmektedir.

PTE tanısı alan her hastanın en az 3 ay süre ile antikoagülan tedavi alması, kanser hastalarında ise bu sürenin en az 6 aya uzatılması önerilmektedir (3). İdame dönemdeki antikoagülasyonun bazı özel durumlar hariç (kanser, gebelik gibi) VKA veya YOAK ile yapılması önerilmektedir (3). Ancak ülkemizde, hasta profili ve YOAK kullanımının SUT (Sağlık Uygulama Tebliği) kurallarıyla kısıtlanması nedeniyle kanser olmayan hastalarda da VKA yerine DMAH tercihi sıkça yapılabilmektedir. Bu durumun bir başka sebebi, YOAK'lar ile ilgili ülkemiz özelinde yapılmış randomize kontrollü çalışma eksikliği ve klinisyenlerin YOAK kullanımı konusundaki endişeleri olabilir. Öte yandan PTE'de YOAK kullanımının etkinliği ve güvenilirliliği birçok çalışma ile gösterilmiştir (4, 5, 22).

Reçete fiyatları YOAK'larda VKA'ya göre epeyce fazladır (Türkiye'de çalışmamız yapıldığında VKA (Coumadin®) 5 mg 28 tb fiyatı 10.66 tl iken Rivaroksaban (Xarelto®) 20mg 28 tb 231 TL idi). Ancak VKA kullanan hastaların INR ölçümü için sıklıkla hastane başvurusu yapması ve buna bağlı ulaşım, konaklama ve iş gücü kaybına bağlı maliyetlerinin, YOAK'lara nazaran daha fazla olacağı tahmin edilebilir.

YOAK kullanımının PTE tedavisine dâhil olması sonrası, yukarıda belirtilen maliyet avantajları ve/veya dezavantajları nedeni ile dünya genelinde birçok ülkede YOAK'lar için maliyet, etkinlik ve güvenilirlik analizleri yapılmıştır.



Danimarka'da yapılan bir araştırmada venöz tromboembolizmde akut tedavi sonrası 6 aylık idame döneminde YOAK (rivaroksaban, apiksaban) ile VKA tedavilerinin tedavi maliyetleri analiz edilmiş ve yalnızca ilaç maliyetleri göz önünde bulundurulduğunda VKA'lar tüm YOAK'lara karşı daha uygun maliyetli görülmüştür (229 €/583-671€). Ancak maliyete kanama nedeni ile sağlık bakımı, INR ölçümü gibi faktörler dâhil edildiğinde YOAK'ların VKA'lara göre kısmen daha avantajlı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre en ekonomik seçenek apiksabandır (801€) (23).

Portekiz'de 2014 yılında yapılan başka bir çalışmada ise PTE'nin ilk 3 aylık idame tedavisinde Rivaroksaban'ın VKA kıyasla hem daha etkili hem daha az maliyeti (293€) olduğu gösterilmiştir (24).

Dünya genelinden gelen bu araştırma sonuçları PTE tedavisinde YOAK'ların ülke ekonomilerine daha uygun maliyetli bir seçenek olabileceğini göstermektedir.

Ülkemiz özelinde PTE'de kullanılan alternatif ilaçların maliyetini karşılaştıran randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. 2016 yılında yapılan bir çalışmada YOAK'ların Türk Sağlık Sistemi açısından daha ekonomik bir seçenek olabileceği önerilmiştir (12). Bu çalışmadaki verilere göre VKA için idame dönemde ortalama maliyet 306.1 ± 113.9 AVRO (€), Rivaroksaban için 258.8 ± 106.3 (€) Enoksoparin için 888.5 ± 364.9 (€) olarak hesaplanmıştır. Ancak bu çalışma Varfarin tedavisi verilen 118 hastada "alternatif olarak diğer tedaviler verilse idi maliyet nasıl olurdu" sorusu üzerine tasarlanmıştır. Yani bir model üzerinde yapılmıştır ve YOAK ve DMAH açısından gerçek hasta verileri değildir.

Yine bu model üzerinden idame dönemdeki maliyetler hesaplanırken VKA maliyetine ilaç, poliklinik başvurusu ve ulaşım masrafları dâhil edilmişken; YOAK ve Enoksoparin için yalnızca ilaç maliyetleri dâhil edilmiştir (12). Enoksoparin için maliyet 1×0.6 tek doz tedavi şeklinde hesaplanmıştır. sPESI= 0 olan ve hastane yatışı gerektirmediği hâlde varfarin tedavisi verilen hastalarda yine model üzerinden alt grup analizi yapılmış, YOAK'lar daha uygun maliyette bulunmuştur. Ancak bu hasta alt grubunda maliyet analizi YOAK hasta grubu için ayaktan başlatılmış, Varfarin için ise yatış maliyetleri de hesaplanmıştır. Çalışmada klinik olarak önemli kanser, INR yüksekliği, minör kanamalar ve majör kanamalar izlenen hastalar çalışma dışına bırakılmıştır. Dolayısı ile komplikasyonlar nedeni ile yapılacak maliyetler hesaplanmamıştır (12).

Çalışmamızda hastane yatış süresi ve maliyeti açısından DMAH'lar daha uygun maliyetli bulunurken, bu durum taburculuk sonrası uzun dönem takiplerinde tersine dönmektedir. Uzun dönemde 1. 3. ve 6. aylarda yapılan maliyet analizlerinde DMAH ile tedavinin VKA'lara kıyasla ciddi maliyet yükü getirdiği görülmüştür. Altı aylık takip bitiminde DMAH için ortalama maliyet 6.927.15 TL, VKA için ortalama maliyet 698.29 TL ($p < 0.001$) olarak hesaplanmıştır. YOAK için altıncı ayda ortalama maliyet 1.050.81 TL olarak hesaplanmıştır. DMAH maliyetlerine kıyasla YOAK ile tedavinin çok daha uygun maliyetli olduğu görülmektedir. Diğer taraftan VKA tüm takip süresince, istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemese de YOAK'lara kıyasla daha uygun maliyetli bulunmuştur. Ancak hastaların INR ölçümü için hastane başvuru sıklığının artmasının ulaşım, yemek ve konaklama gibi ek maliyetlere neden olacağı bilinmektedir. Aynı zamanda bu poliklinik başvurularının neden olduğu bir iş gücü kaybı olacaktır. Maalesef çalışmamıza bu maliyetler dâhil edilmemiştir. VKA ile tedavinin bu gibi ek maliyetler nedeni ile hesaplanandan daha yüksek çıkacağı öngörülebilir.

Tüm bulgulara rağmen ilaç maliyetlerinin ülke ekonomilerine getirdiği yükü net veriler ile ortaya koymak mümkün olmayabilir. Örneğin, VKA kullanan hastaların bu çalışmaya dahil edilmeyen ulaşım, konaklama, yemek gibi masraflarının bu iş kollarında çalışan insanlara getireceği maddi getiri nedeni ile ülke ekonomisine farklı yollardan katkı sağlayacağı da düşünülebilir.

VTE'nin uzatılmış tedavisi üzerine yapılan faz III klinik çalışmalar, majör kanama oranının %1 olabileceğini ve klinik olarak anlamlı majör olmayan kanamanın %6 kadar yüksek olduğunu göstermiştir. (25,26) Ancak YOAK etkinliği için yapılan tüm çalışmalarda PTE popülasyonunun yaklaşık üçte birini oluştururken, geri kalan üçte ikisi proksimal DVT'li hastalardır. Bizim çalışmamızda Varfarin kullanan yalnızca 1 hastada INR yüksekliği ve hemoptizi nedeni ile majör kanama saptanırken, DMAH ve YOAK tedavisi altında kanama görülmemiştir. Ancak bu veriler yalnızca kliniğimize yapılan başvurulardan elde edilmiştir. Komplikasyon nedeni ile başka bir merkeze başvuru yapıldı ise bu durum bilinmemektedir.

Tedavi altında reemboli saptanmamıştır. Uzun süreli takip edilen 4 hastada 6 aylık VKA tedavisi sonlandırıldıktan hemen sonra reemboli/dvt gelişmiştir. Tekrar tedavi başlanmıştır. 1 hastada 8 ay süre ile VKA kullanımı sonrasında kronik tromboemboli tespit edilmiştir. Takibimizde kalan ve tedavinin üç veya sonra-

ki aylarında EKO yapılan 55 hasta bulunurken, bu hastaların 8'inde sağ ventrikül yetmezliği bulguları saptanmış ancak hiçbirisi KTEPH tanısı almamıştır. Literatürde semptomatik PE sonrası ilk 2 yılda kümülatif olarak %0.1 ile %9.1 arasında çok geniş aralıkta insidans bildirilen bir çalışma mevcuttur (27). Bu insidans farklılıkları KTEPH'i akut PTE'den ayırt etmedeki zorluk, semptomların yetersizliği veya referans yanlılığına atfedilebilir. Çalışmamızda KTEPH tanısı konmamasının nedeni bazı hastaların kısa ve uzun dönemde takipten çıkmasına atfedilebilir.

SONUÇ

Çalışmamız, ülkemiz sağlık sisteminde PTE hastalarının idame tedavisi için maliyet etkin tedavinin VKA olduğunu göstermektedir. Ancak ülkemiz özelinde yapılacak ve özellikle akut ve idame dönemde YOAK kullanılan hastaların da dahil edildiği randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. PTE'nin idame tedavisinde antikoagülan seçiminde genel bir yaklaşımdan ziyade hasta odaklı (komorbidite, sosyo-ekonomik durum, risk faktörü vs.) tedavi seçiminin daha uygun olduğu söylenebilir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için KTÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: 2016/81 Tarih: 27.06.2016).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: MBC, SÖ

Analiz/Yorum: FÖ, YB, SÖ

Veri sağlama: MBC

Yazım: MBC

Gözden Geçirme ve Düzeltme: FÖ, YB, SÖ

Onaylama: MBC, FÖ, YB, SÖ

KAYNAKLAR

- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 75:475.
- Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: Risk assessment and management. *Eur Heart J* 2012; 33: 3014-22.
- Konstantinides S, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020; 41(4): 543-603.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799-808.
- Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287-97.
- Özsu S, Ozlu T, Şentürk A, Uçar EY, Kırkıl G, Ekbiç Kadioğlu E, et al. Combination and comparison of two models in prognosis of pulmonary embolism: Results from Turkey Pulmonary Embolism Group (TUPEG) study. *Thrombosis Research* 2014; 133: 1006-10.
- Kahler ZP, Beam DM, Kline JA. Cost of treating venous thromboembolism with heparin and warfarin versus home treatment with rivaroxaban. *Acad Emerg Med* 2015; 22: 796-802.
- Bamber L, Muston D, McLeod E, Guillermin A, Lowin J, Patel R. Cost-effectiveness analysis of treatment of venous thromboembolism with rivaroxaban compared with combined low molecular weight heparin/ vitamin K antagonist. *Thromb J* 2015; 13-20.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1330-93.
- Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *J Intern Med* 2014; 275: 1-11.
- Clay E, Jamotte A, Verhamme P, Cohen AT, Hout BV, Gumbs P. Cost-effectiveness of edoxaban compared to warfarin for the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism in the UK. *J Mark Access Health Policy* 2018; 6(1):1495974.
- Türk M, Aldağ Y, Oğuzülgen İK, Ekim N. A cost comparison of warfarin vs enoxaparin or new oral anticoagulants used for the treatment of patients with pulmonary embolism. *Tuberk Toraks* 2016; 64(3): 198-205.
- Mody SH, Huynh L, Zhuo DY, Tran NK, Lefebvre P, Bookhart B. A cost-analysis model for anticoagulant treatment in the hospital setting. *J Med Econ* 2014; 17: 492-8.
- Lamori JC, Shoheiber O, Mody SH, Bookhart B. Inpatient resource use and cost burden of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the United States. *Clin Ther* 2015; 37: 62-70.
- Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, noninferiority trial. *Lancet* 2011; 378: 41-8.

16. Zondag W, Kooiman J, Klok FA, Dekkers OM, Huisman MV. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2013; 42(1): 134-44.
17. Beckman JA, Dunn K, Sasahara AA, Goldhaber SZ. Enoxaparin monotherapy without oral anticoagulation to treat acute symptomatic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2003; 89: 953-8.
18. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-510.
19. Vanbellen B, Bamber L, Correa de Carvalho F, Prins M, Wang M, Lensing AWA. Reduction in the length of stay with rivaroxaban as a single-drug regimen for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 829-37.
20. Bookhart BK, Haskell L, Bamber L, Wang M, Schein J, Mody SH. Length of stay and economic consequences with rivaroxaban vs enoxaparin/vitamin K antagonist in patients with DVT and PE: findings from the North American EINSTEIN clinical trial program. *J Med Econ* 2014; 17: 691-5.
21. Kohn CG, Fermann GJ, Peacoc WF, Wells PS, Baugh CW, Ashton V. Association between rivaroxaban use and length of hospital stay, treatment costs and early outcomes in patients with pulmonary embolism: a systematic review of real-world studies. *Curr Med Res Opin* 2017; 33(9): 1697-703
22. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 320-8.
23. Nielsen A, Poulsen PB, Dybro L. et al. Total costs of treating venous thromboembolism: implication of different cost perspectives in a Danish setting. *J Med Econ* 2019; 22: 1321-7.
24. Santos IF, Pereira S, McLeod, Guillermin AL, Chatzitheofilou I. Economic analysis of rivaroxaban for the treatment and long-term prevention of venous thromboembolism in Portugal. *Acta Med Port* 2014; 27: 615-24.
25. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Franziska E, Gelbricht V, Thieme C, et al. Rates, management and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014; 124: 955-62.
26. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 709-18.
27. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu ATA, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601792.