

## ANNEX 2. Marc GRADE de l'evidència a la decisió per a recomanacions clíniques (Recomanacions clíniques - perspectiva de la població)

En el següent enllaç trobareu una versió interactiva d'aquest marc que inclou informació de subgrups:

<http://ietd.epistemonikos.org/#/frameworks/54d08f502b3867639b1aed80/question>



*Marc interactiu de l'evidència a la decisió*

**Autors:** Andrew D. Oxman, Pablo Alonso-Coello, Holger Schunemann, Jenny Moberg.

**Data:** desembre de 2015.

### 2. Cal usar dabigatran enfront de warfarina per a la fibril·lació auricular?

#### PREGUNTA

##### *Detalls de la pregunta*

**Problema:** pacients amb fibril·lació auricular i risc de moderat a alt de patir un ictus, que actualment reben warfarina.

**Opció:** 150 mg diaris de dabigatran.

**Comparació:** warfarina.

**Resultats o desenllaços principals:** mort, ictus, sagnat greu, infart de miocardi, càrrega del tractament.

**Marc:** país d'ingressos alts.

**Perspectiva:** poblacional.

##### *Antecedents*

La warfarina redueix el risc de patir un ictus isquèmic en pacients amb fibril·lació auricular, però augmenta el risc d'hemorràgia i es necessita fer anàlisis de sang i visites a la clínica freqüents per monitorar l'INR (sigla de l'anglès *International Normalized Ratio*) i ajustar la dosi.

L'apixaban, el dabigatran i el rivaroxaban són uns anticoagulants nous que s'administren per via oral i a dosis fixes i que s'han comparat amb la warfarina en assaigs amb assignació aleatòria.

El dabigatran és un inhibidor directe de la trombina. L'assaig RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*) va ser un assaig internacional multicèntric amb assignació

aleatòria, en què 18.113 pacients amb fibril·lació auricular amb alt risc de patir ictus (puntuació d'1 o > en l'escala CHADS<sub>2</sub>) van ser assignats a l'atzar a rebre dabigatran a dosis baixes (110 mg dues vegades al dia), a dosis altes (150 mg dues vegades al dia) o una dosi ajustada de warfarina. La mitjana de seguiment va ser de dos anys. Els resultats van ser millors amb la dosi alta de dabigatran [1].

## AVALUACIÓ

### **Problema**

El problema, constitueix una prioritat?

JUDICI

<input type="checkbox"/> No se sap	<input type="checkbox"/> Varia	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Probablement no	<input type="checkbox"/> Probablement sí	<input checked="" type="checkbox"/> Sí
---------------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------	--	---	---

### **Evidència procedent de la recerca**

El risc inicial de mort, ictus o sagnat greu varia segons com es controla la ràtio internacional normalitzada (INR) amb la warfarina, segons l'edat i altres factors de risc [2]. La mitjana de riscos en l'assaig RE-LY va ser de 7,6% de risc de mort, 3,4% d'ictus no mortal i 7,0% de sagnats extracranials greus no mortals durant dos anys [1].

### **Consideracions addicionals**

La warfarina comporta unes limitacions en l'estil de vida, restriccions alimentàries (relacionades amb la ingesta de vitamina K), realització d'anàlisis de sang i visites a la clínica freqüents, a més de la medicació diària.

### **Efectes desitjats**

Quina és la magnitud dels efectes desitjats que es preveuen?

JUDICI

<input type="checkbox"/> No se sap	<input type="checkbox"/> Varia	<input type="checkbox"/> No important	<input type="checkbox"/> Petita	<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Gran
---------------------------------------	-----------------------------------	--	------------------------------------	---	----------------------------------

### **Evidència procedent de la recerca**

Resum de les troballes: 150 mg de dabigatran dues vegades al dia enfront de warfarina per a la fibril·lació auricular.

[\(Aquí podeu veure una versió interactiva en anglès\)](#)

Outcome	Plain language summary	Absolute Effect		Relative effect (95% CI) N° of participants & studies	Certainty of the evidence (GRADE)
		Without Dabigatran	With dabigatran		
<b>Death</b> Follow-up: 2 years	<i>Dabigatran probably has no effect on the risk of dying.</i>	81 per 1000	73 per 1000	RR 0.89 (0.79 to 1.01) Based on data from 12098 patients in 1 study	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>3</sup>
		Difference 8 less per 1000 patients (95% CI: 17 less to 1 more per 1000 patients)			
<b>All cause stroke and systemic embolism</b> Follow-up: 2 years	<i>Dagitran probably decreases the risk of a stroke or embolism.</i>	34 per 1000	23 per 1000	RR 0.64 (0.54 to 0.82) Based on data from 12098 patients in 1 study	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>3</sup>
		Difference 11 less per 1000 patients (95% CI: 6 to 15 less per 1000 patients)			
<b>Major Bleeding</b> Follow-up: 2 years	<i>Dabigatran probably has no effect on a major bleeding.</i>	70 per 1000	66 per 1000	RR 0.94 (0.83 to 1.08) Based on data from 12098 patients in 1 study	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>3</sup>
		Difference 4 less per 1000 patients (95% CI: 12 less to 6 more per 1000 patients)			
<b>Myocardial infarction</b> Follow-up: 2 years	<i>Dabigatran probably has no effect on a myocardial infarction.</i>	12 per 1000	16 per 1000	RR 1.38 (1.00 to 1.91) Based on data from 12098 patients in 1 study	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>3</sup>
		Difference 4 more per 1000 patients (95% CI: 0 to 9 more per 1000 patients)			

### Efectes no desitjats

Quina és la magnitud dels efectes no desitjats que es preveuen?

JUDICI

<input type="checkbox"/> No se sap	<input type="checkbox"/> Varia	<input type="checkbox"/> Gran	<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Petita	<input type="checkbox"/> No important
------------------------------------	--------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------	--	---------------------------------------

### Evidència procedent de la recerca

Veure la taula del resum de les troballes (iSoF) anterior.

### Certesa de l'evidència

Quina és la certesa global de l'evidència dels efectes?

## JUDICI

<input type="checkbox"/> No hi ha estudis inclosos	<input type="checkbox"/> Molt baixa	<input type="checkbox"/> Baixa	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Moderada</b>	<input type="checkbox"/> Alta
--	--	-----------------------------------	--	----------------------------------

### Evidència procedent de la recerca

Veure la taula del resum de les troballes (iSoF) anterior.

## Valors

Hi ha incertesa important sobre la variabilitat en el valor que les persones donen als resultats principals?

## JUDICI

<input type="checkbox"/> Incertesa o variabilitat important	<input type="checkbox"/> Incertesa o variabilitat possiblement important	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Incertesa o variabilitat probablement no important</b>	<input type="checkbox"/> Incertesa o variabilitat no important
---	--	--	--

### Evidència procedent de la recerca

Valors dels resultats principals [3]:

#### Disutility values <sup>(1)</sup>

Outcome	Value placed on avoiding the outcome (disutility value) <sup>(1)</sup>	Variability <sup>(1)</sup>	Certainty of the evidence
Death	1.00		
Stroke			
Severe disability	0.67	0.48 to 0.78 <sup>(1)</sup>	Moderate <sup>(1)</sup>
Moderate disability	0.25	0.20 to 0.45	
Nonfatal major extracranial bleeding	0.09 for one month	0.09 to 0.18	Moderate <sup>(1)</sup>
Myocardial infarction	0.15 for one month 0.012 subsequently	0.15 to 0.32	Moderate <sup>(1)</sup>
Burden of treatment			
Warfarin	0.013	0.000 to 0.013 <sup>(1)</sup>	Moderate <sup>(1)</sup>
Dabigatran	0.006	0.000 to 0.0006	

## Balanç entre els efectes

L'equilibri entre els efectes desitjats i els no desitjats, afavoreix l'opció o la comparació?

JUDICI

<input type="checkbox"/> No se sap	<input type="checkbox"/> Varia	<input type="checkbox"/> Afavoreix la comparació	<input type="checkbox"/> Probablement afavoreix la comparació	<input type="checkbox"/> Ni l'opció ni la comparació	<input checked="" type="checkbox"/> Probablement afavoreix l'opció	<input type="checkbox"/> Afavoreix l'opció
---------------------------------------	-----------------------------------	---	--	---	---	---

### Evidència procedent de la recerca

Veure les taules del resum de les troballes (iSoF) i dels valors dels desenllaços anteriors.

## Recursos necessaris

Quina és la magnitud dels recursos necessaris (costos)?

JUDICI

<input type="checkbox"/> No se sap	<input type="checkbox"/> Varia	<input checked="" type="checkbox"/> Costos alts	<input type="checkbox"/> Costos moderats	<input type="checkbox"/> Costos o estalvi mínims	<input type="checkbox"/> Estalvi moderat	<input type="checkbox"/> Estalvi gran
---------------------------------------	-----------------------------------	--	---	---	---	--

### Evidència procedent de la recerca

Recursos necessaris [4]:

	Dabigatran per patient	Warfarin per patient	Difference per patient	Difference (66,000 patients)
Drug costs (kr/yr)	9,175	901	8,275	546 million
Control visits (kr/yr)	1,247	5,685 (range 3,386 to 8,910)	-4,438 (range -2,138 to -7,663)	-293 million
Drugs + control visits (kr/yr)	10,422	6,586	3,836	253 million
Lifetime costs			38,597	2.571 billion

### Consideracions addicionals

Per aproximadament 66.000 pacients amb fibril·lació auricular, el cost del dabigatran es va estimar en 30 milions d'euros anuals més que la warfarina, tenint en compte tant els costos dels fàrmacs com les visites. La diferència en el cost al llarg de tota la vida va ser de 308 milions d'euros més per al dabigatran [5].

## **Certesa de l'evidència dels recursos necessaris**

Quina és la certesa de l'evidència dels recursos necessaris (costos)?

### JUDICI

<input type="checkbox"/> No hi ha estudis inclosos	<input type="checkbox"/> Molt baixa	<input type="checkbox"/> Baixa	<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Alta
--	--	-----------------------------------	---	----------------------------------

### **Evidència procedent de la recerca**

Existeix certa incertesa pel que fa al cost incremental del dabigatran en comparació amb la warfarina a causa de l'extrapolació de dos anys de seguiment dels costos al llarg de tota la vida, possibles modificacions en el cost del dabigatran i altres costos, i altres incerteses en el model usat per estimar els costos i l'estalvi al llarg de tota la vida. Els preus dels anticoagulants nous es troben en un període en què varien a causa de la competència entre les empreses farmacèutiques.

Nombrosos models econòmics han avaluat el cost-efectivitat del dabigatran per a la prevenció de l'ictus en pacients amb fibril·lació auricular en diferents entorns [6]. Aquests models mostraven que, en general, el dabigatran era cost-efectiu, però les relacions de cost-efectivitat incremental (ICER, sigla de l'anglès *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) variaven considerablement entre si. Les raons principals per les quals hi ha resultats diferents són les assumpcions sobre els costos associats a l'hemorràgia intracranial i els costos del monitoratge de la warfarina i la discapacitat posterior als esdeveniments. El preu del dabigatran oscil·lava entre 1,8 i 5,4 euros al dia (de 710 a 2.130 a l'any) en aquests estudis.

### **Consideracions addicionals**

Per exemple, a Noruega hi ha entre 66.000 i 82.000 pacients (per a una població total de 5,1 milions aproximadament) amb fibril·lació auricular [5]. Si aquests pacients rebessin diàriament un dels nous anticoagulants, el cost anual excediria els 55.000 euros. El 2011, la despesa total en warfarina va ser de 8,5 milions d'euros a Noruega, independentment del diagnòstic [6].

### **Cost-efectivitat**

El cost-efectivitat de l'opció, afavoreix l'opció o la comparació?

## JUDICI

<input type="checkbox"/> No se sap	<input type="checkbox"/> Varia	<input checked="" type="checkbox"/> Afavoreix la comparació	<input type="checkbox"/> Probablement afavoreix la comparació	<input type="checkbox"/> Ni l'opció ni la comparació	<input checked="" type="checkbox"/> Probablement afavoreix l'opció	<input type="checkbox"/> Afavoreix l'opció
---------------------------------------	-----------------------------------	--	--	---	---	---

### Evidència procedent de la recerca

Cost incremental	Efecte incremental	ICER <sup>†</sup>	Incertesa <sup>‡</sup>
4.220 euros	0,12 AVAC*	37.726 euros/AVAC	La ICER va ser menor de 65.000 euros/AVAC en el 80% de les simulacions. En el cas dels llindars per sota de 35.540 euros, el dabigatran no és cost efectiu

\*AVAC: anys de vida ajustats per qualitat; †ICER: relació de cost-efectivitat incremental; ‡La simulació de Monte Carlo modificant totes les variables simultàniament [6].

## Equitat

Quin seria l'impacte sobre l'equitat en salut?

## JUDICI

<input type="checkbox"/> No se sap	<input type="checkbox"/> Varia	<input type="checkbox"/> Baix	<input type="checkbox"/> Probablement baix	<input checked="" type="checkbox"/> Probablement nul	<input type="checkbox"/> Probablement alt	<input type="checkbox"/> Alt
---------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	---	---	--	---------------------------------

### Evidència procedent de la recerca

Cap.

### Consideracions addicionals

El panel opina que el dabigatran pot reduir les desigualtats en persones que no tenen accés a la prova de la ràtio internacional normalitzada (INR).

## Acceptabilitat

És l'opció acceptable per als grups d'interès?

## JUDICI

<input type="checkbox"/> No se sap	<input type="checkbox"/> Varia	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Probablement no	<input checked="" type="checkbox"/> Probablement sí	<input type="checkbox"/> Sí
---------------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------	---	--	--------------------------------

### Evidència procedent de la recerca

Cap.

### Consideracions addicionals

El panel opina que és probable que el fabricant del dabigatran s'oposi a les restriccions del seu ús. Alguns metges i pacients poden també no estar-hi d'acord.

### Factibilitat

És factible implementar l'opció?

#### JUDICI

<input type="checkbox"/> No se sap	<input type="checkbox"/> Varia	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Probablement no	<input checked="" type="checkbox"/> Probablement sí	<input type="checkbox"/> sí
---------------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------	--	---	--------------------------------

### Evidència procedent de la recerca

Cap.

### Consideracions addicionals

El dabigatran és un fàrmac que es podria posar a disposició dels pacients. El monitoratge del tractament amb warfarina pot ser complicat en àrees rurals.

### CONCLUSIONS

#### Tipus de recomanació

<input type="checkbox"/> Recomanació forta en contra de l'opció	<input type="checkbox"/> Recomanació condicional en contra de l'opció	<input type="checkbox"/> Recomanació condicional a favor de l'opció o de la comparació	<input checked="" type="checkbox"/> Recomanació condicional a favor de l'opció	<input type="checkbox"/> Recomanació a favor de l'opció
---	--	--	---	---

### Recomanació

En el cas de pacients amb fibril·lació auricular amb risc de moderat a alt ( $CHADS_2 > 1$ ) de patir ictus, el panel de la guia suggereix que han de canviar-se al dabigatran només si no estan ben controlats amb la warfarina tot i la bona adherència (recomanació condicional, qualitat de l'evidència moderada).



## ***Justificació***

En general, i en particular en el cas de pacients que no estan ben controlats amb la warfarina, l'equilibri entre els efectes desitjats i els no desitjats afavoreix el dabigatran. No obstant això, el panel ha formulat una recomanació dèbil (condicional) a favor que només es canviïn al dabigatran els pacients que no estiguin ben controlats amb la warfarina, a causa dels problemes del cost del dabigatran (des de la perspectiva de la població) i a la incertesa pel que fa a l'equilibri entre els efectes desitjats i no desitjats (inclosa la incertesa sobre el risc d'efectes adversos greus poc freqüents). El panel ha formulat una recomanació dèbil (condicional) en contra que els pacients ben controlats amb la warfarina es canviïn al dabigatran perquè la reducció del risc de patir ictus pot ser petita o nul·la i la warfarina és cost-efectiva en aquests pacients en comparació amb el dabigatran, si bé el tractament amb la warfarina pot suposar una gran càrrega per a alguns pacients.

## ***Justificació detallada***

Equilibri entre els efectes: tot i la incertesa en el risc d'efectes adversos greus poc freqüents, l'equilibri entre els efectes desitjats i no desitjats afavoreix el dabigatran. És probable que, en comparació amb la warfarina, amb el dabigatran es produeixin vuit ictus menys (IC del 95%: de 17 menys a 1 més), 11 ictus/embòlies sistèmiques menys (de 6 menys a 15 menys), 4 sagnats greus menys (de 12 menys a 6 més) i 4 infarts de miocardi més (de 0 menys a 9 més) per cada 1.000 pacients. No obstant això, en el cas de pacients ben controlats amb la warfarina, en comparació amb el dabigatran, la reducció del risc d'ictus és petita o nul·la (beneficis nets petits). Encara que alguns pacients consideren que la càrrega del tractament amb la warfarina és gran, i per tant pensen que el benefici net de canviar-se al dabigatran és també gran, vam concloure que el benefici net és petit per a la majoria dels pacients.

Recursos necessaris: per a aproximadament 66.000 pacients amb fibril·lació auricular, el cost estimat del dabigatran és de 30 milions d'euros anuals més que la warfarina, tenint en compte tant els costos dels fàrmacs com de les visites a la clínica. La diferència en el cost durant la vida útil de tots dos fàrmacs va ser de 308 milions d'euros més per al dabigatran.

Cost-efectivitat: la warfarina és cost-efectiva en comparació amb el dabigatran en pacients amb fibril·lació auricular ben controlats amb warfarina.

## ***Consideracions de subgrups***

Els pacients d'àrees rurals amb accés limitat al monitoratge de la warfarina o que no puguin automonitorar-se poden considerar molt alta la càrrega del tractament amb aquest fàrmac. Els pacients amb més risc inicial de patir un ictus poden experimentar un benefici net més gran amb el dabigatran. No es coneixen els efectes del dabigatran en pacients amb insuficiència renal; han de seguir amb la warfarina.

### ***Consideracions per a la implementació***

Limitar l'ús del dabigatran als pacients que no estiguin ben controlats amb warfarina pot ser inacceptable per a alguns d'ells. És important estar preparats per a abordar les objeccions que es presentin en aquests casos, disposar d'informació del pacient que inclogui el raonament de la recomanació i comunicar als metges la recomanació i el seu raonament d'una manera clara. A més, pot ser important considerar estratègies que assegurin que el dabigatran només es recepta a pacients que no estiguin ben controlats amb warfarina.

### ***Monitoratge i avaluació***

Hi ha incertesa sobre els costos i els possibles efectes adversos del dabigatran, i també sobre el compliment de la recomanació. Tots dos casos s'han de vigilar.

### ***Prioritats de recerca***

Es necessita fer recerca sobre els riscos de sagnat (estudis poblacionals fora d'assajos aleatoritzats). També es necessita fer recerca sobre els inhibidors del dabigatran.

## PERFIL DE L'EVIDÈNCIA

**Pregunta:** 150 mg de dabigatran dues vegades al dia enfront warfarina per a la fibril·lació auricular.

**Referència:** Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139-51.

Avaluació de l'evidència							Núm. de pacients		Efecte		Qualitat de l'evidència	Importància
Núm. d'estudis	Disseny	Risc de biaix	Inconsistència	Manca de relació directa	Imprecisió	Altres consideracions	Amb warfarina	Amb dabigatran	Relatiu (IC del 95%)	Absolut (IC del 95%)		
Mort. Dos any de seguiment (avaluat mitjançant el nombre de morts).												
1	Assaigs aleatoritzats	Important <sup>1</sup>	No important	No important	No important	Cap	487/6022 (7,6%) <sup>2</sup>	438/6076 (7,2%)	<b>RR 0,89</b> (de 0,79 a 1,01)	8 menys de 1.000 (de 17 menys a 1 més)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>1</sup>	CRÍTICA
Ictus i embòlia sistèmica per qualsevol causa. Dos anys de seguiment (avaluat mitjançant el nombre de pacients amb ictus i embòlia sistèmica)												
1	Assaigs aleatoritzats	Important <sup>1</sup>	No important	No important	No important	Cap	202/6.022 (3,4%) <sup>2</sup>	134/6.076 (2,2%)	<b>RR 0,64</b> (de 0,54 a 0,82)	11 menys de 1.000 (de 6 menys a 15 menys)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>1</sup>	CRÍTICA
Sagnat greu. Dos anys de seguiment (avaluat mitjançant el nombre de pacients amb sagnat greu)												
1	Assaigs aleatoritzats	Important <sup>1</sup>	No important	No important	No important	Cap	421/6.022 (7%) <sup>2</sup>	399/6.076 (6,6%)	<b>RR 0,94</b> (de 0,83 a 1,8)	4 menys de 1.000 (de 12 menys a 6 més)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>1</sup>	CRÍTICA
Infart de miocardi. Dos anys de seguiment (avaluat mitjançant el nombre de pacients amb infart de miocardi).												
1	Assaigs aleatoritzats	Important <sup>1</sup>	No important	No important	Important <sup>3</sup>	Cap	75/6022 (1,2%) <sup>2</sup>	97/6.076 (6,6%)	<b>RR 1,38</b> (de 1,00 a 1,91)	4 més de 1.000 (de 0 menys a 9 més)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>1,3</sup>	CRÍTICA

1. Els pacients del grup control (warfarina) no estaven emmascarats. Rebaixada la qualitat alta a moderada de l'evidència a causa del disseny obert del grup de warfarina que té el potencial d'introduir biaix de realització per afavorir al dabigatran. (En l'assaig amb el apixaban i rivaroxaban tant els pacients com el personal de salut en els dos grups estaven emmascarats).
2. Risc mitjà de l'assaig RE-LY.
3. Nova degradació de la qualitat de l'evidència moderada a baixa per la imprecisió. Es van produir menys de 300 esdeveniments i l'interval de confiança era ampli.

## REFERÈNCIES

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
2. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz D, Alings M, Flather M, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet.* 2010;376:975-83.
3. MacLean S, Mulla S, Akl EA, Jankowski M, Vandvik PO, et al. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl):e1S-23S. doi: 10.1378/chest.11-2290.
4. Hamidi V, Ringerike T, Hagen G, Reikvam Å, Klemp M. New anticoagulants as thromboprophylaxis after total hip or knee replacement. *Int J Technol Assess Health Care.* 2013;29(3):234-43.
5. Sorensen SV, Peng S, Monz BU, Bradley-Kennedy C, Kansal AR. A comparative analysis of models used to evaluate the cost-effectiveness of dabigatran versus warfarin for the prevention of stroke in atrial fibrillation. *Pharmacoeconomics* 2013; 31:589-604. doi: 10.1007/s40273-013-0035-8.
6. Hamidi V, Wisløff T, Ringerike T, Linnestad KK, Harboe I, Klemp M. [Treatment of patients with acute stroke in stroke units (with or without early supported discharge)]. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 18-2010. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2010. Disponible a:  
[http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/\\_attachment/10097](http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/_attachment/10097).