

Refluksileikkaus sittenkin lääkitystä kustannustehokkaampi?

Vaikka fundoplikaation on todettu olevan tehokas refluksitaudin hoidossa, sen pitkäaikais- tuloksia on alettu epäillä leikkauksen jälkeen happosalpaajälääkitystä käyttävien potilaiden varsin suuren määrän takia. Malleihin pohjautuvat laparoskooppisen fundoplikaation ja protonipumpun estäjälääkityksen (PPI) kustannus- tehokkuutta selvittelevien tutkimusten tulokset ovat olleet ristiriitaisia, ja kliinisten tutkimusten pitkäaikais- tuloksia on kaivattu. REFLUX-tutki- muksen viiden vuoden seurannan perusteella refluksioireet ja refluksiin liittyvä elämänlaatu olivat parempia leikkauksen jälkeen. Myös ter- veyteen liittyvä elämänlaatu oli leikkauksen jäl- keen parempi, mutta erot seurannassa kaven- tuivat, eikä viiden vuoden kuluttua tilastollista eroa enää havaittu. Laparoskooppinen fundopli- kaatio todettiin kuitenkin kustannustehokkaaksi hoitomuodoksi kroonisista refluksitautia sairasta- valla potilaalle. Siten leikkausta voidaan suosi- tella refluksitaudin hoitoon varsinkin niillä pot- tilailla, joilla PPI-lääkeväste ei ole optimaalinen.

Gastroesofageaalinen refluksitauti (GERD) on länsimaissa hyvin yleinen tauti (Vouti- lainen, tässä numerossa). Valtaosa potilaista pärjää elämäntapamuutosten ja tarvittaessa otettavan happosalpaajälääkityksen tai kuuri- luontoisesti otettavan protonipumpun estäjä- hoidon (PPI) turvin. Lievänkin närästyksen on todettu heikentävän elämänlaatua, henkis- tä ja ruumiillista hyvinvointia sekä työkykyä (1, 2). Tämän vuoksi runsaista refluksioireista kärsivän potilaan hoito tulee toteuttaa tehok- kaimmalla mahdollisella konservatiivisella hoidolla tai harkita refluksitaudin kirurgis- ta hoitoa (laparoskooppinen fundoplikaa- tio, LF). Yleisin leikkausmenetelmä on laparo-

skooppinen Nissenin fundoplikaatio (LNF), jossa pallea-aukkoa kiristetään ja tehdään riit- tävän löysästä mahalaukun yläosasta (fundus) ruokatorven alaosan ympärille uusi takaisin- iskuventtiili (3).

Vaikka fundoplikaation on todettu olevan tehokas GERD:n hoidossa, sen pitkäaikais- tuloksia on ruvettu epäilemään, koska varsin huomattava osa potilaista palaa käyttämään happosalpaaja- tai PPI-lääkitystä leikkauksen jälkeen (4, 5). Paljolti edellä olevan vuoksi LF:ää ei varsin tuoreessa GERD:n hoitoa kä- sittälevässä algoritmissä ehdotettu hoidoksi edes useiden lääkehoitojen epäonnistumis- ten jälkeen (6). Juuri julkaistun tutkimuksen mukaan LF saattaisi silti olla kustannustehok- kaampi kuin PPI-lääke kroonisen GERD:n hoidossa (7). GERD:n optimaalisen hoidon tarjoaminen sitä tarvitseville voi tuoda huo- mattaviakin säästöjä yhteiskunnalle tautia sai- rastavien suuresta määrästä johtuen.

PPI-lääkkeen ja LF:n kustannus- vertailuun vaikuttavat tekijät

PPI-lääkehoidon ja LNF:n aiheuttamat kus- tannukset on esitetty **TAULUKOSSA 1**. Koska LNF:n jälkeinen kuolleisuus on ollut pieni (0,4/1 000 leikkausta) (8), ei sen aiheuttamia kustannuksia yleensä lasketa mukaan. Kus- tannusten lisäksi pitää myös tietää molem- pien hoitojen kliininen teho suhteessa toiseen. Näin voidaan määrittää kummankin hoidon laatu- painotteisten elinvuosien (QALY, quality adjusted life year) määrä ja katsoa, kuinka monta lisäelinvuotta tehokkaammalla hoidolla saavutetaan ja millä kustannuksilla (9). Länsi- maissa yleisesti hyväksytty raja on ollut 35 052 euroa, jonka alle jäävää QALYn hintaa voidaan pitää kustannustehokkaana (10). QALYn määrittämiseksi tarvitaan hyvä elämänlaadun

TAULUKKO 1. PPI-lääkehoitoon ja LF:ään liittyvät kustannukset.

LNF:n kustannukset
Leikkausta edeltävät selvitykset (gastroskopia, ruokatorven pH-mittaus ja manometria)
Leikkauksen aikaiset
Sairaalahoitoon liittyvät
Sairausloma
Komplikaatioiden aiheuttamat
Mahdollinen ruokatorven laajennus
PPI-lääke leikkauksen jälkeen
Uusintaleikkaukseen liittyvät
PPI-lääkityksen kustannukset
PPI-lääkkeen aiheuttamat (normaaliannos)
Lisälääkitys (jatkuva/kuuriluontoinen)
Gastroskopia (suositus: kertaalleen kroonista GERD:tä sairastavalle)
LF:n kustannukset niillä, joilla PPI-lääkehoito epäonnistuu

mittari. Useimmissa tutkimuksissa on käytetty EQ-5D:tä (European Quality of Life-5 Dimensions) (7, 11), mutta muitakin kuten 15-D:tä voidaan käyttää (12). Sellaisenaan eri elämänlaatumittareilla laskettuja QALYjä ei voida verrata keskenään, sillä eri mittareilla on saatu jonkin verran erilaisia tuloksia (11, 12).

Lääkehoito vs leikkaus

Hoidon tulokset. Omassa tutkimuksessamme totesimme LNF:n olevan maksimaalisesti toteutettua PPI-lääkitystä (esomepratsoli 40 mg x 2/vrk) tehokkaampi kolmen kuukauden hoidon jälkeen (3). Tulos vastaa kaikista neljästä satunnaistetusta PPI-lääkitystä ja LF:ää vertailevasta tutkimuksesta saatua tulosta GERD-oireiden osalta yhden ja kolmen vuoden jälkeen (13, 14, 15, 16, 26). Viiden vuoden kohdalla LOTUS-tutkimuksessa (16) ei eroja hoitojen välillä havaittu, mutta REFLUX-tutkimuksessa (26) kirurginen hoito oli lääkehoitoa tehokkaampi. Muista tutkimuksista ei näitä tietoja saada. Mehta ym. (17) tarjosivat vuoden jälkeen 92:lle PPI-lääkeryhmän potilaalle mahdollisuuden LF:ään, ja 59 % heistä käytti tämän hyväkseen (17). Seitsemän vuoden seurannan jälkeen LF:n vuoden PPI-lääkityksen jälkeen valinneet hyö-

tyivät leikkauksesta merkittävästi lisää, ja tämä tuki myös Grantin ym. (26) huomiota LNF:n paremmasta pitkäaikaistehosta GERD-oireiden hoidossa.

Nielemisvaikeudet. LOTUS-tutkimuksessa pitkäaikainen nielemisvaikeus oli yleisempää leikatuilla (16). Mahonin ym. tutkimuksessa yli kolme kuukautta LF:n jälkeen kestävää nielemisvaikeutta esiintyi 4,6 %:lla potilaista, mutta se helpottui ruokatorven laajennuksella, eikä vuoden kuluttua eroja ryhmien välillä enää ollut (13). Anvarin tutkimuksessa ei esiintynyt eroja nielemisvaikeuden esiintyvyydessä hoitojen välillä vuoden kuluttua (15). REFLUX-tutkimuksessa ei todettu eroja ryhmien välillä (26).

GERD:hen liittyvä elämänlaatu. Kaikissa neljässä satunnaistetussa tutkimuksessa määritettiin GERD:hen liittyvä elämänlaatu vuoden jälkeen mutta LOTUS ja REFLUX-tutkimuksessa myös viiden vuoden jälkeen. Kuten **TAULUKOISTA 2 ja 3** näkyy, oli GERD:iin liittyvä elämänlaatu tilastollisesti todettuna parempi LNF:n jälkeen jokaisessa tutkimuksessa (13, 14, 16, 26).

Terveysteen liittyvää elämänlaatua ei selvitetty LOTUS-tutkimuksessa. Muissa kolmessa tutkimuksessa sitä tutkittiin, mutta käytetyt menetelmät vaihtelivat. Mahonin ym. (13) tutkimuksessa potilaat voivat LF:n jälkeen paremmin. Anvarin ym. (13) tutkimuksessa yleinen terveys koettiin paremmaksi yhden ja kolmen vuoden kuluttua LNF:n jälkeen. REFLUX-tutkimuksessa yleinen terveys koettiin paremmaksi koko viiden vuoden tutkimusajana (Grant ym. 2013). EQ-5D:ssä tilanne oli LF:n jälkeen parempi kolmen vuoden kohdalla mutta viiden vuoden kuluttua tilastollista eroa ei enää havaita (**TAULUKOT 2, 3, 4, 5**).

PPI-lääkehoidon epäonnistuminen

LOTUS-tutkimuksen perusteella 8 %:lla PPI-lääkettä saaneista hoito tulkittiin epäonnistuneeksi ja lääkehoitoa tehostettiin 23,1 %:lla potilaista viiden vuoden seuranta-aikana (16). LF tehtiin kolmen vuoden seuranta-aikana 19,5 %:lle lääkehoitoryhmän potilaista Anva-

TAULUKKO 2. GERD:hen liittyvä elämänlaatu ja oireasteikko vuoden kuluttua PPI-lääkitystä käytettäessä ja LF:n jälkeen.

Tutkimus	LF		PPI		p-arvo
	lukumäärä	keskiarvo	lukumäärä	keskiarvo	
Anvari ym. (14, 15)					
GERSS ¹	52	8,3	52	13,6	0,002
LOTUS (16)					
QOLRAD ²	203		220		
Elinvoimaisuus		6,84		6,42	< 0,001
Ruoka ja juoma		6,78		6,34	< 0,001
Uni		6,87		6,53	< 0,001
Fyysinen/sosiaalinen		6,93		6,72	< 0,001
GSRs ³					
Refluksiosio	248	1,18	266	1,66	< 0,001
Mahon ym. (13)					
GSRs	80	37,0	86	35,0	0,003
REFLUX (26)					
REFLUX QoL ⁴	178	84,6	179	73,4	0,001

¹GERSS = Gastroesophageal Reflux Symptom Score (kysymykset vain refluksioireista, mitä suurempi arvo, sen pahemmat oireet)

²QOLRAD = Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (kysymykset viideltä elämään oleellisesti liittyvältä aihealueelta, ja ne arvostellaan seitsennumerisella asteikolla; pienempi arvo tarkoittaa huonompaa terveyttä)

³GSRs = Gastrointestinal Symptom Rating Scale (15 kysymyksen vastaukset luokitellaan yhdestä seitsemään (1 = oireita ei ole, 7 = oireet ovat pahimmat mahdolliset)

⁴REFLUX QoL = REFLUX-kyselykaavake (kyselyn kuusi osa-alueita käsittävät refluksioireet, suolen toiminnan, nukkumisen, työnteon ja fyysisen ja sosiaalisen aktiiviteetin; asteikolla 0–100 suurempi arvo vastaa parempaa terveyttä)

TAULUKKO 3. GERD:hen liittyvä elämänlaatu ja oireasteikko viiden vuoden kuluttua PPI-lääkitystä käytettäessä ja LF:n jälkeen.

Tutkimus	LF		PPI		p-arvo
	lukumäärä	keskiarvo	lukumäärä	keskiarvo	
LOTUS (16)					
QOLRAD	160		179		
Elinvoimaisuus		6,86		6,49	< 0,001
Ruoka ja juoma		6,80		6,47	< 0,001
Uni		6,89		6,61	< 0,001
Fyysinen/sosiaalinen		6,94		6,75	< 0,001
REFLUX (26)					
REFLUX QoL	127	86,7	119	80,7	0,009

Lyhenteet: ks. taulukko 2.

rin ym. tutkimuksessa (15), REFLUX-tutkimuksessa 13,4 %:lle viiden vuoden seuranta-aikana (26) ja 59 %:lle Mahonin ym. tutkimuksessa seitsemän vuoden seurannan aikana (13). Tämä potilasryhmä sai selkeää lisähyötyä leikkauksesta (17).

Leikkauksen jälkeiset komplikaatiot ja PPI-lääkityksen tarve

LNF:n jälkeisiä välittömiä komplikaatioita neljässä satunnaistetussa tutkimuksessa esiintyi 0,9–13,7 %:lla potilaista (13, 15, 16, 17).

477

Ruokatorven laajennuksia jouduttiin tekemään 1,8–3,9 %:lle potilaista näissä kolmessa tutkimuksessa (13, 15, 17). Uusintaleikkauksen määrä oli 3,7–7,8 % (13, 15, 18, 26). Viiden vuoden seurannassa LF:n jälkeen PPI-lääkkeiden käyttö vaihteli 16–26 %:n välillä (16, 26).

Suomessa tehdyn tutkimuksen perusteella 46,5 % potilaista oli fundoplikaation jälkeen alkanut käyttää PPI-lääkitystä uudestaan joko ajoittain tai säännöllisesti 15 vuoden seurannassa (5).

Kustannustehokkuus – PPI-lääkehoito vs LNF

Kaikissa malleihin pohjautuvissa vertailuissa käytettiin Markovin mallia. Kahdessa tutkimuksessa käytettiin osittain REFLUX-tutkimuksen lyhytaikaisia tuloksia ja kirjallisuudesta saatuja tuloksia (19, 20), kun taas kahdessa muussa tutkimuksessa tarvittavat tiedot saatiin kirjallisuudesta (21, 22). Malleihin pohjautuvista kustannusvertailusta on tehty myös katsausartikkeli (23).

Tulokset edellä esitetyistä tutkimuksissa ovat olleet ristiriitaisia. Osassa LF on PPI-lääkitystä kustannustehokkaampaa (19, 20), toisissa taas PPI-lääkitys on sekä halvempaa että tehokkaampaa (22) tai kalliimpaa mutta tehokkaampaa ja samalla myös kustannustehokkaampaa kuin LF (21). Kaikkien yllämainittujen tutkimusten yhteenvedona on ollut, että tarvitaan pidempiaikaisia tutkimuksia, jossa saatu tieto pohjautuu nimenomaan kliinisiin tutkimuksiin. Huolena on ollut, onko leikkauksessa saavutettu hyöty pitkäaikaista ja mikä on niiden leikkautujen potilaiden elämänlaatu, jotka joutuvat syömään lääkettä koko loppuelämänsä ajan.

Goereen ym. (11) tutkimuksessa tiedot pohjautuvat Anvarin ym. (14) satunnaistetun tutkimukseen, jossa seuranta-aika oli kolme vuotta. Sekä PPI-lääkeryhmässä että LF:n jälkeen terveyteen liittyvä elämänlaatu parani kaikkia mittareita käytettäessä. Vaikka tutkimus oli satunnaistettu, todettiin ryhmien välillä eroja lähtötilanteen elämänlaadussa, varsinkin käytettäessä HUI3:a tai EQ-5D:tä. Kun

tämä lähtötilanteen ero oli huomioitu, LF:n jälkeen potilas sai 0,109 QALYä enemmän kolmen vuoden aikana kuin PPI-lääkeryhmässä käytettäessä HUI3:a. SF-6D:lla tulos oli lähes samanlainen, mutta EQ-5D:llä saavutettiin LF:llä pienin hyöty PPI-lääkeryhmään verrattuna. Lisä-QALY:n hinnaksi saatiin 22 093 euroa käytettäessä HUI3:a, 23 383 euroa SF-6D:lla ja 57 344 euroa käytettäessä EQ-5D:tä. Tässä tutkimuksessa todettiin, että tulokset vaihtelevat riippuen siitä, mitä kustannuksia analyysiin sisällytetään, mitä elämänlaatumittaria käytetään ja mikä on kulloinkin käytettävän PPI-lääkkeen hinta (11).

Farian ym. tutkimus pohjaa REFLUX-tutkimuksen viiden vuoden seurantatuloksiin (7). Tässä tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin laparoskooppiseen fundoplikaatioon (LF) ja PPI-lääkeryhmään. Kirurgilla tai potilaalla oli tämän jälkeen mahdollisuus joko hyväksyä tämä hoito tai sitten pidättäytyä siitä. Kirurgi sai myös päättää, tekeekö osittaisen tai 360 asteen fundoplikaation (Nissen). Neljä ryhmää muodostui LF:ään satunnaistetusta 178 potilaasta, joista 111:lle leikkaus toteutettiin ja 179 PPI-lääkeryhmään satunnaistetusta potilaasta sekä niistä, joilla suunnitellut hoidot eivät toteutuneet. Lisäksi näiden rinnalla analysoitiin potilaita, joilla oli selkeä halu toiseen hoidosta, eivätkä he siksi osallistuneet tutkimukseen. Terveyteen liittyvä elämänlaatu mitattiin EQ-5D-mittaria apuna käyttäen. Viiden vuoden kohdalla LF:ään satunnaistetut potilaat olivat saaneet 0,216 QALYä enemmän kuin PPI-lääkkeeseen satunnaistetut. LF oli myös 1 832 euroa kalliimpi kuin PPI-lääkehoito, mutta ero ei ollut enää viiden vuoden kuluttua merkitsevä. Tutkijat arvelivat tämän valtaosassa johtuvan siitä, että kaikista oireisimmat PPI-lääkeryhmästä ajautuivat LF:ään kaventaa siten ryhmien eroja. LF:ää pidettiin kustannustehokkaampana kuin PPI-lääkehoitoa ja yhden lisä-QALY:n hinnaksi tuli 8 481 euroa. Suurin osa LF:n kuluista syntyi vuoden ja nimenomaan leikkauksen jälkeisen vuoden aikana. Sen jälkeen vuosittaiset kulut olivat LNF-ryhmässä pienemmät kuin PPI-lääkeryhmässä. Kaikissa satunnaistetuissa tutkimuksissa kirurgit olivat kokeneita ja tehneet aiemmin vä-

TAULUKKO 4. Terveysteen liittyvä elämälaatu (HRQL) vuoden kuluttua PPI-lääkitystä käytettäessä ja LF:n jälkeen.

Tutkimus	LF		PPI		p-arvo
	lukumäärä	keskiarvo	lukumäärä	keskiarvo	
Anvari ym. (14, 15)					
SF-36 ¹	52		52		
Fyysinen asteikko		46,4		43,9	NS
Psyykinen asteikko		52,7		51,5	NS
Yleistä terveyttä kuvaava asteikko		75,4		66,4	< 0,005
Mahon ym. (13)					
Psyykinen hyvinvointi indeksi	79	106,2	86	100,4	0,001
REFLUX (26)					
SF-36					
Fyysinen asteikko	150	48,0	161	45,1	0,001
Psyykinen asteikko	150	46,6	161	45,1	NS
Yleistä terveyttä kuvaava asteikko	178	45,2	179	40,7	0,001
EQ-5D ²	178	0,75	179	0,71	0,07

¹SF-36 = Short Form Questionnaire 36 Items²EQ-5D = European Quality of Life 5 Dimensions

NS = ei merkitsevää eroa

TAULUKKO 5. Terveysteen liittyvä elämälaatu (HRQL) viiden vuoden kuluttua PPI-lääkitystä käytettäessä ja LF:n jälkeen.

Tutkimus	LF		PPI		p-arvo
	lukumäärä	keskiarvo	lukumäärä	keskiarvo	
REFLUX (26)					
SF-36					
Fyysinen asteikko	113	46,1	109	46,1	NS
Psyykinen asteikko	113	47,8	109	47,9	NS
Yleistä terveyttä kuvaava asteikko	117	44,1	111	43,2	0,034
EQ-5D	127	0,774	119	0,761	NS

Lyhenteet: ks. taulukko 4.

hintään 40 LF:ää. REFLUX-tutkimuksessa osa (52,7 %) fundoplikaatioista oli osittaisia, kun muissa tutkimuksissa käytettiin pelkästään Nissenin fundoplikaatiota. Anvarin, Mahonin ja LOTUS-tutkimuksessa potilaan oli hyväksyttävä hänelle satunnaistettu hoitomuoto pysyäkseen tutkimuksessa mukana (14, 15, 16). Sen sijaan REFLUX-tutkimuksessa potilas tai kirurgi saivat kieltäytyä hoidosta. Siten kolmen ensimmäisen tutkimuksen kohdalla voidaan puhua hoidon tehosta ideaaliolosuhteissa kun taas REFLUX-tutkimuksessa hoidon tehokkuudesta, eli satunnaistetun ryhmän sisälläkin potilas saattoi pidättäytyä kirurgisesta

hoidosta ja oireiden niin vaatiessa potilas sai valita LF:n. Kaikissa neljässä satunnaistetussa tutkimuksessa seurattiin niitä potilaita, jotka alkuvaiheen PPI-lääkkeellä tulivat oireettomiksi ja heille kumpikin hoitomuoto oli mahdollinen.

Lopuksi

LNF:n ja PPI-lääkehoidon kustannusvaikuttaavuutta selvitteleviä tutkimuksia on vain vähän, ja vain yhdessä seuranta-aika on riittävä. Tämän tutkimuksen pohjalta LNF on kustannustehokkaampi kuin PPI. Yli viiden vuoden seu-

YDINASIAT

- ▶▶ Suuri osa potilaista palaa käyttämään PPI-lääkitystä laparoskooppisen fundoplikaation (LF) jälkeen.
- ▶▶ Malleihin pohjautuvien leikkaus- ja PPI-lääkehoidon kustannusvertailututkimusten tulokset ovat olleet ristiriitaisia.
- ▶▶ REFLUX-tutkimuksen viiden vuoden seurannassa LF:n todettiin olevan lääkehoitoa kustannustehokkaampaa kroonisen GERD-potilaan hoidossa.
- ▶▶ LF on hyvä kroonisen GERD-potilaan hoitomuoto varsinkin niillä potilailla, joilla lääkehoidon teho ei ole ollut optimaalinen.

rannassa niiden potilaiden osuus, jotka käyttävät PPI-lääkettä LF:n jälkeen, suurenee pikkuhiljaa, kuten on huomattu sekä avoleikkauksen (24) että LF:n jälkeen (5, 25). Silti valtaosa potilaista valitsisi edelleen LF:n, kun sitä heil-

tä kysytään. Toisaalta varsin huomattavalla osalla niistä potilaista, jotka söivät PPI-lääkitystä säännöllisesti, ei havaittu refluksitaudin objektiivista löydöstä tähystyksessä (5). Muissa maissa tehtyjen tulosten käyttäminen sellaisenaan Suomessa ei ole mahdollista, joskin tiettyjä suuntaviivoja niistä saadaan. Suomessa tulisi jatkossa tehdä vastaavanlainen tutkimus, jossa verrattaisiin molempien hoitomuotojen kustannustehokkuutta nimenomaan Suomen olosuhteissa. Sitä odottaessa ei leikkausmääriä kannata paljon lisätä. Kuitenkin tulisi LF:ää tarjota ainakin niille PPI-lääkepotilaille, jotka eivät saa optimaalista apua lääkehoidosta. Tämä on sopusoinnussa 2012 julkaistun ylävatsakipuisen potilaan Käypä hoito suosituksen kanssa (27). LF on hyvä vaihtoehto myös nuorelle potilaalle, joka muuten joutuisi käyttämään lopun elämäänsä PPI-lääkettä, vaikka olisikin tällä hoidolla oireeton. Koska uusinta-leikkausten määrä ja PPI-lääkkeen tarve leikkauksen jälkeen vaikuttavat eniten LF:n kustannustehokkuuteen, on oleellista pitää kirurgikohtaisia leikkausmääriä riittävän suurina, jotta taataan mahdollisimman korkealaatuinen leikkauksen tekninen toteutus. ■

TUOMO RANTANEN, dosentti, vt. professori
KYS:n kirurgian klinikka
Itä-Suomen yliopisto

SIDONNAISUUDET

Ei sidonnaisuuksia

Summary**Antireflux surgery more cost-effective than medication after all?**

Although fundoplication has been found effective in the treatment of reflux disease, its long-term results have raised doubts due to the large number of patients taking acid blocker medication after the operation. Based on the five-year follow-up of the REFLUX study, reflux symptoms and quality of life associated with reflux were improved after the operation. Laparoscopic fundoplication was found to be a cost-effective form of treatment among those having a chronic reflux disease. The operation can be recommended for treating reflux disease in patients exhibiting a non-optimal PPI drug response.

KIRJALLISUUTTA

1. Wahlqvist P, Reilly M, Barkun A. Systematic review: the impact of gastro-oesophageal reflux disease on work productivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:259–72.
2. Eslick G, Talley N. Gastroesophageal reflux disease (GERD): risk factors, and impact on quality of life—a population-based study. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43:111–7.
3. Rantanen T, Kiljander T, Salminen P, Ranta A, Oksala N, Kellokumpu I. Reflux symptoms and side effects among patients with gastroesophageal reflux disease at baseline, during treatment with PPIs, and after Nissen fundoplication. *World J Surg* 2013;37:1291–6.
4. Spechler S, Lee E, Ahnen D, ym. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2331–8.
5. Salminen P, Hurme S, Ovaska J. Fifteen-year outcome of laparoscopic and open Nissen fundoplication: a randomized clinical trial. *Ann Thorac Surg* 2012;93:228–33.
6. Tytgat G, McColl K, Tack J, ym. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:249–56.
7. Faria R, Bojke L, Epstein D, Corbacho B, Sculpher M. Cost-effectiveness of laparoscopic fundoplication versus continued medical management for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease based on long-term follow-up of the REFLUX trial. *Br J Surg* 2013;100:1205–13.
8. Rantanen T, Oksala N, Oksala A, Salo J, Sihvo E. Complications in antireflux surgery: national-based analysis of laparoscopic and open fundoplications. *Arch Surg* 2008;143:359–65.
9. Mortimer D, Seegal L. Comparing the incomparable? A systematic review of competing techniques for converting descriptive measures of health status into QALY-weights. *Med Decis Making* 2008;28:66–89.
10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guide to the methods of technology appraisal. London: Nice 2008.
11. Goeree R, Hopkins R, Marshall J, ym. Cost-utility of laparoscopic Nissen fundoplication versus proton pump inhibitors for chronic and controlled gastroesophageal reflux disease: a 3-year prospective randomized controlled trial and economic evaluation. *Value Health* 2011;14:263–73.
12. Vainiola T, Roine R, Pettilä V, Kantola T, Räsänen P, Sintonen H. Effect of health-related quality-of life instrument and quality-adjusted life year calculation method on the number of life years gained in the critical care setting. *Value Health* 2011;14:1130–4.
13. Mahon D, Rhodes M, Decadt A, ym. Randomized trial of laparoscopic Nissen fundoplication compared with proton-pump inhibitors for treatment of chronic gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 2005;92:695–9.
14. Anvari M, Allen C, Marshall J, ym. A randomized controlled trial of laparoscopic Nissen fundoplication versus proton pump inhibitors for treatment of patients with chronic gastroesophageal reflux disease: one-year follow-up. *Surg Innov* 2006;13:238–49.
15. Anvari M, Allen C, Marshall M, ym. A randomized controlled trial of laparoscopic Nissen fundoplication versus proton pump inhibitors for the treatment of patients with chronic gastroesophageal reflux disease (GERD): 3-year outcomes. *Surg Endosc* 2011;25:2547–54.
16. Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, ym. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD. The LOTUS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1969–77.
17. Mehta S, Bennett J, Mahon D, Rhodes M. Prospective trial of laparoscopic Nissen fundoplication versus proton pump inhibitor therapy for gastroesophageal reflux disease: seven-year follow-up. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1312–6.
18. Wileman S, McCann S, Grant A, Krukowski Z, Bruce J. Medical versus surgical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, issue 3:1–37.
19. Bojke L, Hornby E, Sculpher M. A comparison of the cost effectiveness of pharmacotherapy or surgery (laparoscopic fundoplication) in the treatment of GORD. *Pharmacoeconomics* 2007;25: 829–41.
20. Epstein D, Bojke L, Sculpher M. Laparoscopic fundoplication compared with medical management for gastro-oesophageal reflux disease: cost effectiveness study. *BMJ* 2009;338:b2576.
21. Romagnuolo J, Meier MA, Sadowski DC. Medical or surgical therapy for erosive reflux esophagitis: cost-utility analysis using a Markov model. *Ann Surg* 2002;236:191–202.
22. Arguedas M, Heudebert G, Klapow J, ym. Re-examination of the cost-effectiveness of surgical versus medical therapy in patients with gastroesophageal reflux disease: the value of long-term data collection. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1023–8.
23. Thijsen A, Broeders I, de Wit G, Draaisma W. Cost-effectiveness of proton pump inhibitors versus laparoscopic Nissen fundoplication for patients with gastroesophageal reflux disease: a systematic review of the literature. *Surg Endosc* 2011;25:3127–34.
24. Lundell L, Miettinen P, Myrvold H, ym. Comparison of outcomes twelve years after antireflux surgery or omeprazole maintenance therapy for reflux esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1292–8.
25. Kellokumpu I, Voutilainen M, Haglund C, ym. Quality of life following laparoscopic Nissen fundoplication: assessing short-term and long-term outcomes. *World J Gastroenterol* 2013;19: 3810–8.
26. Grant A, Cotton S, Boachie C, ym. Minimal access surgery compared with medical management for gastro-oesophageal reflux disease: five year follow-up of a randomised controlled trial (REFLUX). *BMJ* 2013;346:f1908.
27. Ylävatsavaivaisen potilaan hoito. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Gastroenterologiyhdistyksen asettama työryhmä. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2002 [päivitetty 10.6.2013]. www.kaypahoito.fi