

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut



Terviseinfo
analüüsigrupp

Antikoagulantide kulutõhusus virvendusarütmia tüsistuste ennetamisel Eestis

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH10

Tartu 2014

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut

**Antikoagulantide kulutõhusus
virvendusarütmia tüsistuste
ennetamisel Eestis**

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH10

Tartu 2014

Käesoleva raporti on koostanud:

Rainer Reile, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik
Janika Kõrv, Tartu Ülikooli Kliinikumi vanemarst-õppejõud neuroloogia erialal
Jüri Voitk, Põhja-Eesti Regionaalhaigla kardioloog-vanemarst
Tiina Uuetoa, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi vanemteadur
Janika Alloja, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik
Triin Võrno, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik
Katrín Lutsar, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik
Julia Aleksandrova, Tartu Ülikooli arstiteaduse üliõpilane
Kaspar Tootsi, Tartu Ülikooli arstiteaduse üliõpilane
Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Anni Jürine

Kujundus ja küljendus – Margus Sarapuu

Viide raportile:

Reile R, Kõrv J, Voitk J, Uuetoa T, Alloja J, Võrno T, Lutsar K, Aleksandrova J, Tootsi K, Kiivet R-A. Antikoagulantide kulutõhusus virvendusarütmia tüsistuste ennetamisel Eestis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2014.

Antikoagulantide kulutõhusus virvendusarütmia tüsistuste ennetamisel:
ISBN 978-9985-4-0797-4

Käesolev raport on koostatud tervishoiuteaduste võimekuse edendamise programmi TerVE tegevuse 4 „Tervisetehnoloogiate hindamine“ raames Euroopa Liidu toel.



TerVE



Sisukord

Lühendid ja mõisted	2
Kokkuvõte.....	3
1. Raporti eesmärk	6
2. Raporti metoodika	7
3. Kodade virvendusarütmia.....	12
3.1. Virvendusarütmia etioloogia	12
3.2. Virvendusarütmia epidemioloogia ja riskitegurid	13
3.3. Isheemiline insult ehk ajuinfarkt.....	13
3.4. Virvendusarütmia diagnostika ja ravistrateegiad	15
3.5. Antitrombootiline ravi virvendusarütmia patsientidel	16
4. Antikoagulandid.....	19
4.1. Varfariin	20
4.2. Dabigatraan.....	20
4.3. Rivaroksabaan.....	22
4.4. Apiksabaan.....	23
5. Uute antikoagulantide dabigatraani ja rivaroksabaani efektiivsus ja ohutus..	25
5.1. Dabigatraani efektiivsus ja ohutus võrreldes varfariiniga	25
5.2. Rivaroksabaani efektiivsus ja ohutus võrreldes varfariiniga	27
5.3. Dabigatraani ja rivaroksabaani efektiivsuse ja ohutuse võrdlus	29
6. Uute antikoagulantide kulutõhusus	33
7. Virvendusarütmia tüsistused ja ravi Eestis	38
7.1. Virvendusarütmia ja insuldi esinemine Eesti Haigekassa andmetel	38
7.2. Antitrombootiliste ravimite kasutamine Eestis	42
7.3. Antitrombootiline ravi virvendusarütmia patsientidel	43
7.4. Kokkuvõtte virvendusarütmia esinemisest ja antikoagulantravi kasutamisest Eestis	46
8. Uute antikoagulantide kulutõhususe modelleerimine.....	47
8.1. Kulutõhususe hindamise eesmärgid.....	47
8.2. Mudeli kirjeldus	47
8.3. Mudeli sisendid	50
9. Kulutõhususe modelleerimise tulemused	58
9.1. Baasstsenaarium	58
9.2. Tundlikkuse analüüs	60
9.3. Kokkuvõtte kulutõhususe modelleerimise tulemustest.....	66
10. Eelarve mõju analüüs.....	68
10.1. Analüüsi eeldused ja ülesehitus	68
10.2. Eesti Haigekassa kulude prognoos aastateks 2014–2018	71
10.3. Eesti Haigekassa soodusravimite eelarve prognoos aastateks 2014–2018	73
10.4. Kokkuvõtte	73
11. Järeldused	75
Kasutatud kirjandus	78
Lisa 1. Lähteülesanne.....	83
Lisa 2. Kulutõhususe uuringute lühitutvustused	86
Lisa 3. Markovi mudel (joonis programmist TreeAge Pro 2011).....	94
Lisa 4. Markovi mudelis kasutatud sisendid	95
Summary.....	99

Lühendid ja mõisted

- AF** – ingl *atrial fibrillation*, kodade virvendusarütmia
- D110** – dabigatraani annus 110 mg kaks korda päevas
- D150** – dabigatraani annus 150 mg kaks korda päevas
- ECH** – ingl *extracranial hemorrhage*, ekstrakraniaalne hemorraagia ehk koljuväline verejooks
- ICER** – ingl *incremental cost-effectiveness ratio*, täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga (nt kulu QALY või ära hoitud infektsiooni kohta). Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega
- ICH** – ingl *intracranial hemorrhage*, intrakraniaalne hemorraagia ehk koljusisene verejooks
- INR** – ingl *international normalised ratio*, protrombiini aja standardsuhe, verehüübimist iseloomustav näitaja, mis pikeneb vitamiin K antagonistide (varfariin) toimel; väljendatakse patsiendi plasma ja normaalse plasma protrombiini aegade suhtarvuna, mis on korrigeeritud rahvusvahelise indeksiga
- TIA** – ingl *transient ischemic attack*, transitoorne isheemiline atakk
- TTH** – protsess, mis võtab süstemaatilisel, läbipaistaval, erapooletul ja üldistaval viisil kokku teabe tervisetehnoloogia kasutamise seotud meditsiiniliste, sotsiaalsete, majanduslike ja eetiliste küsimuste kohta, pakkumaks teavet ohutu ja tõhusa tervishoiupoliitika väljatöötamiseks
- QALY** – ingl *quality adjusted life year*, kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud eluaastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale (näiteks, kui hea tervisega inimene elab 1 aasta, annab see 1 QALY; veidi halvema tervisega inimese 1 eluaasta annab 0,9 QALYt)

Kokkuvõte

Kodade virvendusarütmia (AF) on südame rütmihäire, mille hinnanguline esinemissagedus üldrahvastikus on 1,5–2% [1], 80-aastaste ja vanemate seas 7–9% [2]. Kodade virvendusarütmia kõige raskemaks tüsistuseks on isheemiline insult, mis tekib ligikaudu 5%-l AFiga patsiendil aastas.

Virvendusarütmiaiga kaasnevate tüsistuste ennetamiseks kasutatakse antikoagulantravi. Esmavaliku ravimiks on varfariin (Marevan), mis võib ennetada kuni 64% insultidest [3], kuid ravimi individuaalne doseerimine nõuab verehüübimise regulaarset kontrolli ja patsientide väga head ravikuulekust. Antikoagulantravi alakasutust Eestis võib seletada ravi toimetehhanismist tuleneva veritsusriski ja ravi toime jälgimise keerukusega [4, 5]. Uued antikoagulandid – dabigatraan (Pradaxa), rivaroksabaan (Xarelto) ja apiksabaan (Eliquis) – ei vaja pidevat verehüübimise monitooringut ning pakuvad kõrgemast hinnast hoolimata alternatiivi varfariinravile. Raport keskendub dabigatraani ja rivaroksabaani võrdlusele varfariiniga, sest apiksabaan ei olnud raporti lähteülesande koostamise ajal veel kasutusel.

Käesoleva raporti eesmärk on koostada teaduskirjanduse ülevaade kodade virvendusarütmia ravis kasutatavate uute antikoagulantide dabigatraani ja rivaroksabaani kliinilisest efektiivsusest ja ohutusest ning kulutõhususest. Teaduskirjanduse ülevaatele tuginedes modelleeritakse erinevate raviskeemide kõrvutamisel antikoagulantide kulutõhusust AFiga kaasnevate tüsistuste ennetamisel Eestis.

Kliiniliselt efektiivsusest ja ohutusest on uued antikoagulandid varfariiniga võrreldes vähemalt samaväärsed või mõne kliinilise sündmuse ennetamisel tõhusamad. Teaduskirjanduse põhjal on dabigatraani kasutamisel annuses 110 mg kaks korda päevas (D110) vähem verejookse kui varfariini puhul, kuid samal määral insulite; dabigatraani kasutamisel annuses 150 mg kaks korda päevas (D150) on insuldi esinemistõenäosus väiksem, kuid verejooksude risk samaväärne varfariiniga. Rivaroksabaan on võrreldes varfariiniga samaväärne insuldi ennetamisel ilma oluliste erinevusteta suurte verejooksude esinemisel. Kui võrrelda omavahel dabigatraani ja rivaroksabaani efektiivsust ja ohutust, ei ole kummalgi ravimil teise ees absoluutset eelist.

Teaduskirjanduses avaldatud kulutõhususe uuringutes järelitati, et uued antikoagulandid võivad olla sobivad alternatiivid varfariinravile, mille kasutamise kulutõhusust mõjutavad peamiselt verehüübimise (INR) monitooringu kulu, insuldirisk ning ravimi hind. Sõltuvalt annusest varieerus dabigatraani ICER võrreldes varfariiniga vahemikus 5045 – 109 842 eurot, rivaroksabaani puhul 16 458 – 22 543

eurot. Ainsas seni avaldatud kulutõhususe uuringus, kus võrreldakse dabigatraani rivaroksabaaniga, leiti, et dabigatraan on efektiivsem ja väiksema kogukuluga.

Ravivajaduse ja -kulude hindamiseks Eestis defineeriti Eesti Haigekassa raviarvete alusel virvendusarütmia patsientide kohort – 15 287 inimest, kel oli vähemalt kaks virvendusarütmia (I48) põhidiagnoosiga raviarvet perioodil 2010–2011. Saadud hinnang virvendusarütmia patsientide koguarvule on kooskõlas teaduskirjanduses avaldatud andmetele AFi levimuse kohta üldrahvastikus (1,5–2%), mille järgi Eestis võiks AF esineda ligikaudu 20 000 inimesel. Virvendusarütmia tõttu Eestis arsti juures käinud haigetest 1/3 ei olnud kolme aasta jooksul antikoagulantide tarvitanud ja 1/3 kasutas antikoagulantide enam-vähem pidevalt, ostes välja vähemalt ühe retsepti igas poolaastas kolme aasta vältel.

Antikoagulantide ravistrateegiate kulutõhususe hindamiseks koostati Markovi mudel, mille sisenditena kasutati andmeid teaduskirjandusest ja Eesti Haigekassa raviarvete analüüsi tulemustest. Mudeli baasstsenaariumis jälgitakse 35 aasta jooksul kohorti 65-aastastest virvendusarütmia patsientidest, kellel on mõeldukas insuldirisk ja kellel pole vastunäidustusi antikoagulantravile. AFi loomulikust kulgemisest lähtuva mudeliga võrreldakse nelja erinevat ravistsenaariumi: antikoagulantravi varfariiniga, dabigatraaniga, rivaroksabaaniga või ravi puudumine. Antikoagulantide kulutõhusust hinnatakse ärahoitud haigusjuhtude, võidetud kvaliteetsete eluaastate (QALY) ning täiendkulu tõhususe määra (ICER) kaudu.

Varfariinraviga võidetakse võrreldes ravi puudumisega 0,83 QALYt iga ravitud haige kohta ja varfariinravi ICER on võrreldes ravi puudumisega 1923 eurot QALY kohta. Uute antikoagulantide kasutamisega võidetakse võrreldes varfariinraviga 0,23–0,37 QALYt iga ravitud haige kohta ja võrreldes ravi puudumisega 1,05–1,2 QALYt. Baasstsenaariumis jääb uute antikoagulantide ICER vahemikku 20 696 – 30 215 eurot võrreldes varfariinraviga ja vahemikku 7734–7970 eurot võrreldes ravi puudumisega.

Tundlikkuse analüüsi tõenäoliste stsenaariumite kohaselt jääb ICER varfariini puhul võrreldes ravi puudumisega vahemikku 1272–4320 eurot QALY kohta. Dabigatraani puhul on ICER vahemikus 6028 – 14 313 ning rivaroksabaani puhul 6221 – 14 546 eurot QALY kohta. Enim mõjutab varfariinravi korral kulutõhususe hinnangut INRi monitooringu kulu. Dabigatraanil ja rivaroksabaanil on tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite muutuste mõju sarnane – olulisemalt mõjutavad kulutõhususe hinnanguid ajaperspektiivi muutus, diskonteerimismäära rakendamata jätmine ning antikoagulantide hinna alanemine. Eesti andmete alusel koos-

tatud mudelis leitud uute antikoagulantide täiendkulu tõhususe määrad on samas suurusjärgus teaduskirjanduses avaldatuga.

Eelarve mõju analüüsis hinnati uute antikoagulantide osakaalu kasvu (5% ja 10% aastas), antikoagulantravi saajate juurdekasvu (8,3% aastas kuni 22 300 patsiendi kaasamiseni 2018. aastaks) ja soodusmäärade tõusmise mõju Eesti Haigekassa eelarvele perioodil 2014–2018. Antikoagulantravi kogukulu analüüsis lähtuti 2013. aasta alusandmetest, mil hinnanguliselt 15 000 patsiendi ravikulu (koos INRi monitooringuga varfariinravil) Eesti Haigekassale oli 3 082 632 eurot. Eesti Haigekassa kogukulu perioodil 2014–2018 kasvaks 2013. aastaga võrreldes sõltuvalt stsenaariumist 1,16–2,17 korda. Ravimikulud suureneksid 1,39–3,99 korda, lisakulu oleks võrreldes 2013. aastaga 1 205 4859 – 9 210 836 eurot. Kuigi parem raviga kaetus vähendab tuisistuste kulusid viie aasta perspektiivis kuni 560 000 eurot võrra, kasvavad antikoagulantide ravikulud suuremas mahus, kui väheneksid tuisistuste kulud. Ainult soodusravimite eelarvet käsitlevas analüüsis võeti lähtekohaks Eesti Haigekassa kogukulu antikoagulantidele 2013. aastal (471 481 eurot). Soodusravimite lisakulu 2018. aastaks võrreldes 2013. aastaga varieerub sõltuvalt stsenaariumist vahemikus 1 915 387 – 10 082 443 eurot. Lisakulu kiire kasv on seotud eelkõige varfariinist oluliselt kallimate uute antikoagulantide osakaalu suurenemisega, samuti katmata ravivajaduse arvelt 11 200 patsiendi lisandumisega antikoagulantidega ravitavate hulka ja ravimite soodusmäära tõusuga. Ravikulude arvestuses on eeldatud ideaalset ravijärgimust, stabiilset raviannust ja kogu hinnangulise ravivajaduse katmist. Seetõttu on võimalik, et tegelikud soodusravimite kulud on prognoositust oluliselt väiksemad.

1. Raporti eesmärk

Raport käsitleb kodade virvendusarütmiaga kaasnevate tüsistuste ennetamiseks kasutatavate antikoagulantide kasutust, ravivajadust ja kulutõhusust Eestis. Raporti eesmärk on hinnata uute antikoagulantide dabigatraani ja rivaroksabaani kulutõhusust võrrelduna standardse varfariinraviga ja ravi mitterakendamise stsenaariumiga tervishoiu rahastaja perspektiivist.

Eesmärgist lähtuvalt on püstitatud järgmised uurimisülesanded:

1. Anda teaduskirjanduse põhjal ülevaade virvendusarütmi etioloogiast, diagnostikast ja antikoagulantravist.
2. Hinnata insuldi jt tüsistuste esinemise sagedust virvendusarütmi diagnoosiga patsientidel ning antikoagulantide kasutamist virvendusarütmiaga patsientidel Eestis.
3. Hinnata teaduskirjanduse põhjal virvendusarütmi tüsistuste ennetamisel kasutatavate uute antikoagulantide kliinilist efektiivsust ja ohutust.
4. Analüüsida virvendusarütmi raviks kasutatavate uute antikoagulantide kulutõhusust Eestis.

2. Raporti metoodika

Taust

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*, HTA) eesmärgiks on toetada põhjendatud otsuseid efektiivse tervisepoliitika elluviimiseks, mis oleks patsiendikeskne ja taotleks parimat väärtust ühiskonnale.

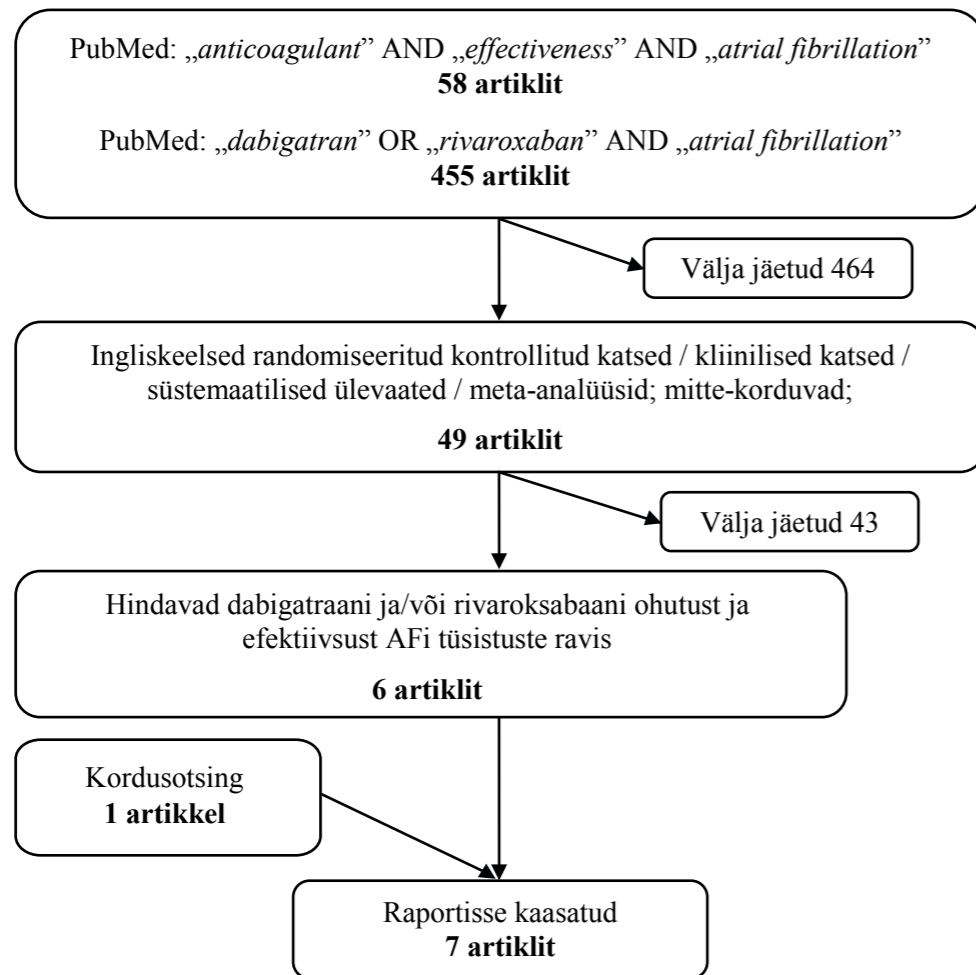
TTH väljundiks on raport, milles süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil sünteesitakse tõenduspõhine informatsioon tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

Peatükis 1 esitatud raporti uurimisülesandele 1 (ülevaade virvendusarütmi etioloogiast, diagnostikast ja selleks rakendatavast antikoagulantravist) ja uurimisülesandele 3 (virvendusarütmi tüsistuste ennetamisel kasutatavate uute antikoagulantide kliiniline efektiivsus ja ohutus) vastamiseks tehti teaduskirjanduse otsing ja koostati kirjanduse ülevaade. Uurimisülesanne 2 (insuldi jt tüsistuste esinemise sagedust virvendusarütmi diagnoosiga patsientidel ning antikoagulantide kasutamist virvendusarütmiaga patsientidel Eestis) lahendati Eesti Haigekassa raviarvete andmeid kasutades. Teaduskirjanduse otsing ja Eesti Haigekassa raviarvete analüüs oli sisendiks uurimisülesande 4 lahenduseks olevale kulutõhususe modelleerimisele.

Kirjanduse otsing: efektiivsus ja ohutus

Uute antikoagulantide efektiivsuse ja ohutuse kirjeldamisel tugineti PubMedi andmebaasis kajastuvatele originaaluuringutele, meta-analüüsidele ja süstemaatilistele ülevaadetele. Otsingud PubMed andmebaasis tehti 2012. a juunis ja oktoobris. Otsingul kasutati märksõnade kombinatsioone „*anticoagulant*” AND „*effectiveness*” AND „*atrial fibrillation*” ning „*dabigatran*” OR „*rivaroxaban*” AND „*atrial fibrillation*”. Otsing piirati lühikokkuvõtte ja pealkirja väljadega. Kokku leiti 513 artiklit.

Edasi kitsendati uurimisülesandest lähtuvalt otsingukriteeriume, kaasates ingliskeelsed originaaluuringud, süstemaatilised ülevaadet või meta-analüüsid. Saadud 49 tulemuse puhul töötati läbi lühikokkuvõtted ja/või täistekst. Artiklite valiku sisuliseks kriteeriumiks oli dabigatraani ja/või rivaroksabaani ohutuse ja efektiivsuse käsitlemine AFi tüsistuste ravis. Esialgse otsingu tulemusel kaasati kuus allikat; kordusotsingul 2013. a jaanuaris leiti veel üks allikas.



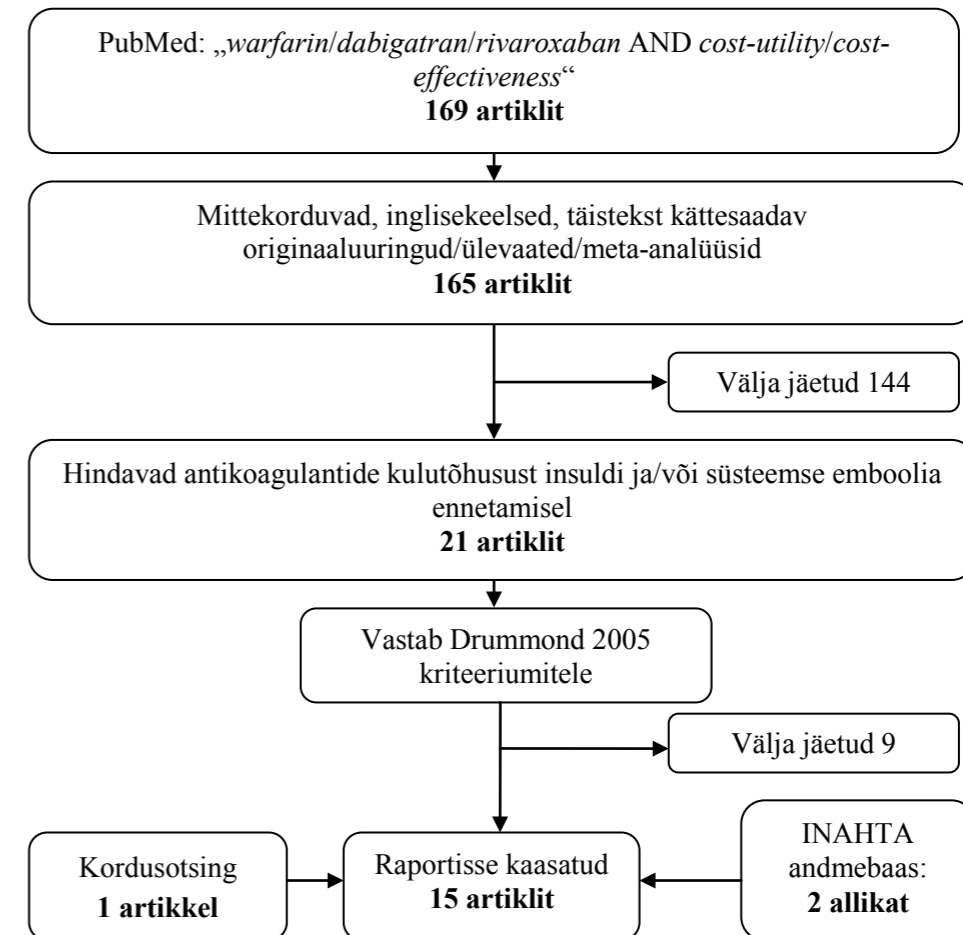
Joonis 1. Uute antikoagulantide efektiivsust ja ohutust kirjeldavate artiklite selekteerimine PubMedi andmebaasist

Otsingu tulemusena leiti kaks randomiseeritud kontrollitud uuringuid kajastavat teadusartiklit ning viis ülevaateartiklit või meta-analüüsi, mis vastasid kirjanduse otsingu valikukriteeriumitele (vt joonis 1). Uuringutulemusi kirjeldavatest artiklitest üks kajastab dabigatraani efektiivsust ja ohutust võrreldes varfariiniga ning teine rivaroksabaani efektiivsust ja ohutust võrreldes varfariiniga; meta-analüüsid võrdlevad uusi antikoagulante omavahel.

Kirjanduse otsing: kulutõhusus

Kulutõhususe uuringute ülevaade koostati 2012. a septembris. Teadusartiklite andmebaasist PubMed otsiti artikleid, kasutades otsingus märksõnade kombinatsiooni „dabigatran” OR „rivaroxaban” OR „warfarin” OR „anticoagulant” AND „cost-effectiveness” OR „cost-utility”. Esmane otsing andis tulemuseks 169 artiklit. Analüüsi kaasati ingliskeelsed originaaluuringud, ülevaated ja meta-analüüsid,

mis kajastasid antikoagulantide kulutõhusust AFi näidustusel. Kordusotsing 2013. a jaanuaris andis tulemuseks ühe uue artikli. Analüüsi kaasatavate uurimuste valimise protsessi kirjeldab joonis 2.



Joonis 2. Antikoagulantide kulutõhususe uuringute otsing andmebaasidest PubMed ja INAHTA

Lisaks otsiti sobivaid kulutõhususe raporteid andmebaasist INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment). Otsingu tegemiseks kasutati otsingusõnasid „dabigatran”, „rivaroxaban”, „warfarin”, „anticoagulant” pealkirjas; publikatsiooni liigiks valiti „HTA Published”. Esimene otsing tehti juunis 2012, see andis 72 vastust. Eemaldades mittefarmakoloogilist sekkumist (elektriline kardioversioon, kirurgiline ravi) kajastavad kirjed, jäi alles 40 kirjet. Sisukokkuvõtete põhjal eemaldati tulemused, mis olid käesoleva töö fookust silmas pidades väheolulised, mis ei olnud avaldatud inglise keeles või mille täistekst polnud kättesaadav. Leiti ka kaks allikat, kus otsingusõnad „dabigatran”, „rivaroxaban” või „warfarin” asusid sisukokkuvõttes.

Allikate kaasamisel lähtuti Drummondi (2005) [6] kulutõhususe uuringute olulisuse ja kvaliteedi hindamiskriteeriumitest:

- 1) kas uurimisküsimus oli selgelt ja üheselt määratletud?
- 2) kas võrreldavad alternatiivsed interventsioonid olid selgelt välja toodud?
- 3) kas erinevate interventsioonide kliiniline efektiivsus oli kirjeldatud?
- 4) kas kõikide alternatiivide kulud ja väljundid olid identifitseeritud?
- 5) kas kulud ja väljundeid mõõdeti sobilikes ühikutes?
- 6) kas kulud ja väljundid olid hinnatud usaldusväärselt?
- 7) kas kulude ja väljundite hindamisel oli kasutatud diskonteerimist?
- 8) kas oli leitud täiendkulu tõhususe määr?
- 9) kas oli tehtud tundlikkuse analüüs?
- 10) kas uuringu tulemused ja järeldused vastasid püstitatud uurimiseesmärgile?

Teaduskirjanduse otsingul leiti ja kaasati käesolevasse raportisse 15 uuringut (13 teadusartiklit ja 2 TTH raportit), mis käsitlevad uute antikoagulantide kulutõhusust AFi näidustusel.

Andmepäring

Mais 2013 esitati Eesti Haigekassale päring raviarvete andmebaasist 2010.–2011. a virvendusarütmi (I48) põhidiagnoosiga ja peajuinfarkti (I63) ja/või täpsustamata hemorraagia või infarktitekkese insuldi (I64) diagnoosiga patsientide raviarvete ja retseptide väljavõtte saamiseks.

Virvendusarütmiaga patsientide (aastatel 2010–2011 esineb vähemalt kaks raviarvet, mille põhidiagnoosiks oli virvendusarütmi) andmestik sisaldas mitteisikustatud kirjeid raviarvetest, millel on diagnoosid I48, I60 (subarahnoidaalne hemorraagia), I61 (intratserebraalne hemorraagia), I62 (subduraalne hemorraagia), I63, I64 või K92 (gastronintestinaalne verejooks) ja kõigist nende haigete välja ostetud tromboosivastaste ja südamehaiguste ravimite retseptidest (ATC koodid B01A* ja C*) ajavahemikul 2010. a jaanuar kuni 2012. a detsember.

Peajuinfarktiga patsientide andmestik sisaldas mitteisikustatud väljavõtet kõigist patsientidest, kes viibisid aastatel 2010–2011 haiglaravil peajuinfarkti (I63) ja/või kas hemorraagia või infarktitekkese insuldi (I64) diagnoosiga. Lisaks tehti päring nende patsientide I48 diagnoosiga raviarvetest ja kõigist nende välja ostetud tromboosivastaste ja südamehaiguste ravimite retseptidest (ATC koodid B01A* ja C*) ajavahemikul 2010. a jaanuar kuni 2012. a detsember.

Kulutõhususe modelleerimine

Kulutõhususe arvutamisel võib tervisetulemite ja kulude identifitseerimisel olla aluseks erinev lähtekoht. See tähendab, et on oluline määrata, kelle seisukohalt võimalikke tulemusi ja kulusid vaadeldakse ning millist tervishoiu tasandit saadud tulemused puudutavad. Majanduslikul hindamisel võib tugineda patsiendi lähte- kohale (koostatavad mudelid arvestavad patsiendi kulude ja tuludega) või võtta kulude ja tulude hindamisel aluseks ühiskondlik perspektiiv. Samas on tervishoiu- süsteemides, kus arstiabi eest tasutakse valdavalt kas riigieelarvest või ravikind- lustuse kaudu, enim kasutusel ja vähem vaidlusi tekitavaks lähenemiseks kolman- da osapoole ehk tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiiv. Käesolevas raportis on aluseks tervishoiusüsteemi rahastaja vaatenurk ehk käsitletud on nii Eesti Haige- kassa kui ka patsiendi kulusid.

Antikoagulantide kulutõhusust hinnatakse järgmistes aspektides:

- ärahoitud tüsistused,
- võidetud kvaliteetsed eluaastad (QALYd),
- täiendkulu tõhususe määr (ICER).

Mudeli koostamisel on tuginetud teaduskirjanduse ülevaatele, kohandades varase- mate mudelite eeldused ja sisendid Eesti oludele vastavaks. Kohandamisel on ka- sutatud Statistikaameti, Tervise Arengu Instituudi, Eesti Haigekassa ja Ravimiameti statistikat ning eksperthinnanguid. Ravimite efektiivsust ja ohutust, elukvaliteedi muutust ning üleminekutõenäosusi kirjeldav info tuleneb teaduskirjandusest. Mudel on koostatud programmis TreeAge Pro 2011.

3. Kodade virvendusarütmia

3.1. Virvendusarütmia etioloogia

Virvendusarütmia (AF) ehk südamekodade virvendus (lad *fibrillatio artiorum cordis*, ingl *atrial fibrillation*) on supraventrikulaarne arütmia, mida iseloomustab siinusrütmile omase kodade koordineeritud aktivatsiooni asendumine kaootilise elektrilise aktivatsiooniga ja koordineeritud mehaanilise funktsiooni asendumine koordineerimata fibrillatoorse mehaanilise aktiivsusega, kaasvalt muutub vatsakeste töö ebaregulaarseks ja enamasti kiireks. [1, 7, 8]

Koja koordineeritud kontraktsioonide lakkamine kodade virvenduse korral väheneb verevoolu kiirus vasakus kijas ja eriti vasaku koja kõrvakeses. See loob soodsa pinnase trombi tekkeks, mis võib lahti pääsemisel tekitada erinevaid trombemboolisi tüsistusi, millest üheks raskemaks on isheemiline insult.

Virvendusarütmia võib tekkelt olla kas a) idiopaatiline, esinedes alla 60-aastastel inimestel ilma struktuurse südamehaiguse tunnusteta, või b) sekundaarne, kujunedes mõne südameveresoonkonna või muu haiguse (hüpertensioon, südamepuudulikkus, koronaartõbi, hüpertüreoos vm) tagajärjel. Esmakordne virvendusarütmia episood võib olla sümptomaatiline või asümptomaatiline ning spontaanselt mööduv või mitte. Sagedasemateks kaebusteks on südameklõppimine, õhupuudus, jõuetus, pearinglus.

Kestuse järgi saab AFi jagada neljaks vormiks. Hootine ehk paroksüsmaalne arütmia lõpeb iseeneslikult lühikese aja (mõnest tunnist paari päevani) jooksul. Enamikul patsientidest haigus progresseerub. Persisteeruv ehk kestev arütmia vajab meditsiinilist sekkumist normaalse südamerütmi taastamiseks. Pikaajalise kestva kodade virvenduse korral on virvendusarütmia episood kestnud üle aasta, kuid siinusrütmi taastamine on veel võimalik. Püsiva ehk permanentse arütmia korral pole siinusrütmi taastamine enam võimalik või pole siinusrütmi taastamine enam põhjendatud patsiendi ja südame seisundi või kaasuvate haiguste tõttu. Viimastel aastatel on lisandunud ka vorm „vaikne“ (ingl *silent*) arütmia, mis on täielikult asümptomaatiline ja mille registreerib vaid implanteeritud aparaat. Ka vaikse arütmia korral kasvab suure trombemboolilise riskiga inimestel aju infarkti esinemissagedus.

Sageli ilma kaebusteta kulgev rütmihäire vähendab varase avastamise tõenäosust, mis lükkab edasi ravi alustamist. [1, 8, 9]

3.2. Virvendusarütmia epidemioloogia ja riskitegurid

Kodade virvendusarütmia on üks sagedamini esinevaid kliiniliselt olulisi arütmiaid. Euroopa Kardioloogide Seltsi poolt 2012. aastal välja antud ravijuhiste [1] järgi on virvendusarütmia esinemissagedus üldpopulatsioonis 1,5–2%.

Haiguse esinemine sõltub vanusest – alla 60-aastaste seas esineb AFi harva (levimus < 1%), kuid 80-aastaste ja vanemate seas suureneb levimus 7–9%-ni [2]. AFi levimuse üldine suurenemine eakate hulgas on seletatav paljude haigust soodustavate seisundite (näiteks diabeet, rasvumus ja südamepuudulikkus) sagedase esinemisega vanemaealises rahvastikus [10], samuti on südameveresoonkonna haiguste tõhusam ravi parandanud südamehaiguste taustaga elanikkonna elulemust [2].

Eluaegne risk AFi tekkeks on 40-aastastel meestel 26% ja naistel 23%; suur risk AFi tekkeks (16%) esineb ka eelneva südamehaiguse puudumisel [11]. AFiga patsientide elukvaliteet on halvem ja nende üldine suremusrisk on kuni kaks korda suurem kui patsientidel, kellel AFi ei ole [8]. AFiga võib kaasneda oht trombi tekkeks südame vasakus kijas, see suurendab suremust süsteemse emboolia ja isheemilise insuldi tõttu kuni 5–7 korda. AFiga kaasneb ka suurenenud risk venoosse trombemboolia tekkeks, mis toob endaga kaasa olulise suremuse ja tüsistuste riski kasvu: näiteks USAs on igal aastal üle 200 000 uue venoosse trombemboolia juhu. Venoosse trombemboolia korral on 30 päeva suremus kuni 30%. [12, 13]

Lisaks varasematele südamehaigustele soodustavad AFi tekkimist mitmed riskitegurid. Hüpertensiooni on sageli seostatud suurenenud riskiga AFi tekkeks [11, 14], samas pole patofüsioloogiline seos hüpertensiooni ja AFi vahel üheselt selge [15]. Hüpertüreoosi on kaua peetud AFi eelnevaks seisundiks ja hüpertüreoosiga patsientidest on kuni 30%-l kujunenud välja AF. AFiga hüpertüreoosi patsientidest on 10–15%-l esinenud arteriaalne emboolia [2]. Ka ülekaal on oluline riskitegur, rasvunud patsientidel (kehamassiindeks ≥ 30) on AFi esinemise risk 45–50% suurem, samuti on rasvumine oluline tegur hootise AFi muutumisel permanentseks. Ülemäärane alkoholi tarbimine on seotud suurenenud müokardiinfarkti, insuldi ja AFi tekke riskiga. [11]

3.3. Isheemiline insult ehk ajuinfarkt

Virvendusarütmia sage tüsistus on isheemiline insult. Insult ehk ajurabandus on akuutselt tekkinud lokaalsete neuroloogiliste ärajäämanähtude või üldsümptomitega kulgev sündroom, mis kestab üle 24 tunni ja millel on tõenäoliselt vaskulaar-

ne põhjus. Insuldi korral tekib kiiresti ajufunktsioonide häirumine. Selle põhjuseks on aju puudulik verevarustus kas veresoone ummistumise või lõhkemise tõttu. Insuldi tulemusel võib tekkida halvatus, kõnehäired, tundlikkuse või nägemishäired, insult võib lõppeda surmaga. Eristatakse isheemilist insulti ja transitoorset isheemilist atakki (TIA). Viimase puhul taandub neuroloogiline defitsiit täielikult ühe ööpäeva jooksul [16], kuid põhjus, sümptomid ja prognoos on samad, mis isheemilise insuldi korral.

Insult ei ole omaette haigus, vaid paljude haiguste tüsistus. Nagu südame isheemiatõve riskitegurid, jagunevad ka insuldi riskitegurid mõjustatavateks (hüpertensioon, südamehaigused, diabeet, suitsetamine, alkoholism, hüperkolesteroleemia jne) ja mittemõjustatavateks (vanus, sugu) [16]. Paljud südamehaigused (südame isheemiatõbi, südamepuudulikkus, reumaatiline südameklappide kahjustus jne) suurendavad insuldiriski, näiteks AFIGa patsientidel on viis korda suurem insuldirisk. AFIGa patsientidel suureneb insuldirisk vanusega – 1,5% 50–59-aastastel ja 23,5% 80–89-aastastel. Hinnanguliselt on kuni kolmandik insultidest tekkinud virvendusarütmia tõttu. [11]

Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) andmetel oli 2008. aastal maailmas kolmandiku südameveresoonehaigustesse surnute otsene surma põhjus insult (6,2 miljonit 17,3 miljonist). Suremus insulti on suurem keskmise või madala elatustasemega riikides (2005. aastal 87% insuldisurmades). Euroopas oli 2000. aastal kokku 1,1 miljonit esmast ja korduvat insulti [17]. Hinnanguliselt suureneb rahvastiku vananemise tagajärjel insuldi suremus 2030. aastaks 98 juhuni 100 000 inimese kohta. [18]

Ligi 60% insulti haigestunud patsientidest vajavad vastavalt ravijuhistele ka taastusravi, neist ligi pooled vajavad statsionaarset taastusravi [19]; umbes kolmandikul insuldiga patsientidest tekib püsiv puue ja kõrvalabi vajadus [17]. Insuldi taastusravi eesmärgiks on saavutada iga patsiendi maksimaalne toimetulek tema loomulikus keskkonnas, elukvaliteedi paranemine ja patsiendi lähedaste ja hooldajate koormuse vähendamine [19]. Insuldiga kaasnevad nii otsesed ravi- ja taastusravi kulud kui ka kaudsed kulud töövõime kao tõttu, mis muudab insuldi oluliseks sotsiaalseks probleemiks. [20]

3.4. Virvendusarütmia diagnostika ja ravistrateegiad

Virvendusarütmia diagnostika ja ravistrateegiate kirjeldamisel on lähtutud kodade virvendusarütmia Eesti ravijuhistest [7], Euroopa Kardioloogide Ühingu (*European Society of Cardiology*) virvendusarütmia ravijuhistest [1, 8] ja Euroopa Südamerütmi Assotsiatsiooni (EHRA) uute antikoagulantide kasutamisjuhistest [21].

AFi diagnoosimise ja ravivajaduse hindamisel aitab anamnees, milles selgitatakse virvendusarütmia seotud sümptomite olemasolu, haiguse kliiniline vorm ja esinemissagedus ning riskitegurid.

AFi diagnoosimisel on 2012. a ravijuhise [1] põhjal (I klassi näidustus tõendus põhiseega B) vaikse ja asümptomaatilise AFi avastamiseks näidustatud patsiendi regulaarne enesekontroll oma pulsi palpeerimisega; kahtluse korral tuleb jätkata diagnoosi kinnitamisega EKG abil. AFi diagnoosi kinnitamiseks on vajalik rütmihäire esinemine elektrokardiogrammil, millel kodade virvendust iseloomustab 1) ebaregulaarsed R-R intervallid, 2) P-laine puudumine ning 3) kodade virvendusele iseloomuliku fibrillatsiooni laine esinemine osas EKG lülitustest, kusjuures kodade virvenduse korral jääb kodade aktivatsiooni tsükli pikkus enamasti alla 200 ms. Lisauuringutena tuleb AFIGa kaasuvate haiguste täpsustamiseks teha rindkere röntgenülevõtte, ehokardiogramm ja vereanalüüsid kilpnäärme funktsiooni hindamiseks. Paroksüsmaalse ja ka vaikse AFi dokumenteerimiseks võib olla tarvis rütmi kauem jälgida (24 tunni või nädala Holter-EKG, LOOP-salvestaja või tehiserüturi salvestused).

AFi ravi eesmärgiks on vähendada sümptomite avaldumist ja vältida virvendusarütmia tüsistusi. Paroksüsmaalse või persistentse arütmia korral on enamasti eesmärgiks siinusrütmi taastamine, kasutades farmakoloogilist või elektrilist kardioversiooni, ja siinusrütmi säilitamine. Permanentse arütmia korral on eesmärgiks vähendada südamesagedust jõudeolekus 60–80 ja mõõdukal koormusel 90–115 löögini minutis). AFIGa kaasnevate negatiivsete kliiniliste muutuste (südame kodade struktuurne ja elektriline remodelleerumine) vähendamiseks eelistatakse praktikas võimalusel siinusrütmi säilitamist ravimite ja mittemedikamentösete vahenditega. Siinusrütmi säilitamisel kasutatakse antiarütmikume.

Virvendusarütmia korral kasutatakse suurenenud trombemboolilise riskiga haigetel trombembooliliste tüsistuste ohu vähendamiseks antitrombootilise ravina antikoagulante. Käesoleva raporti keskmes olevat virvendusarütmia tüsistuste ennetamiseks kasutatavat antikoagulantravi kajastatakse täpsemalt peatükis 4.

3.5. Antitrombootiline ravi virvendusarütmiaga patsientidel

Euroopa Kardioloogide Seltsi AFi ravijuhiste [1] järgi on antitrombootiline ravi trombemboolia ennetamiseks soovituslik kõigile AFIGa patsientidele (v.a väikse riskiga patsientidel ja vastunäidustuste korral). Raviviisi valik peab arvestama insuldiriski ja veritsusriski ning arvestama patsiendi kliinilist kasu.

Isheemilisi insulte põhjustava tromboosi tekkeriski ja ravivajaduse hindamisel kasutatakse CHADS₂ või CHA₂DS₂-VASc skoori (vt tabel 1). CHADS₂ skooris võetakse riskiteguritena arvesse varasem insult või TIA, hüpertensioon, diabeet, südamepuudulikkus ja vanus; kahe või rohkema riskiteguri korral (CHADS₂ ≥ 2) on näidustatud antikoagulantravi. CHADS₂ skoori tugevuseks on selle lihtsus, kuid selle puhul jäetakse arvesse võtmata mitmed täiendavad riskitegurid, mistõttu võib mõõdik insuldiriski alahinnata. Rohkem riskitegureid on kaasatud CHA₂DS₂-VASc skoori, mille puhul võetakse arvesse ka vaskulaarse haiguse esinemist, vanust (risk suureneb juba alates east 65–74 a) ja sugu. Viimast kasutatakse ka täiendatud Euroopa Kardioloogide Seltsi AFi ravijuhistes [1].

Tabel 1. Insuldi tekkeriski hindamise mõõdikute skaalad CHADS₂ ja CHA₂DS₂-VASc

CHADS ₂		CHA ₂ DS ₂ -VASc	
Riskitegur	Punkte	Riskitegur	Punkte
Südamepuudulikkus	1	Südamepuudulikkus, vasaku vatsakese düsfunktsioon	1
Hüpertensioon	1	Hüpertensioon	1
Vanus > 75 a	1	Vanus > 75 a	2
Diabeet	1	Diabeet	1
Insult, TIA	2	Insult, TIA	2
		Vaskulaarne haigus	1
		Vanus 65–74 a	1
		Sugu: naine	1

CHA₂DS₂-VASc skoori järgi väikse riski rühma (punkte 0) kuuluvatel patsientidel on väike insuldirisk ja antikoagulatsioon pole näidustatud. Skoori 1 korral on soovituslik suukaudne antikoagulantravi kohandatava annusega vitamiin K antagonistidega (varfariin), hoides INRi vahemikus 2–3, dabigatraani, rivaroksabaani või apiksabaaniga, arvestades individuaalselt verejooksu riski ja patsiendi eelistu-

si. Kui skoor on ≥ 2, siis on näidustatud antikoagulantravi, v.a juhtudel, kui see on individuaalselt vastunäidustatud.

Antiagregantravi on Euroopa Kardioloogide Seltsi AFi ravijuhiste [1] järgi näidustatud (IIA näidustus tõenduspõhisusega B) ainult juhul, kui patsient keeldub kasutamast suukaudseid antikoagulante (vitamiin K antagonistid või uued antikoagulandid). Sel juhul on näidustatud kombinatsioonravi aspiriini (75–100 mg päevas) ja klopidoogreeliga (75 mg päevas) või vähem efektiivne ravi aspiriiniga annuses 75–325 mg päevas.

Antitrombootilise ravi ohtlikumaks kõrvalnähuks on suurenenud veritsusrisk, seega tuleb raviotsuse tegemisel arvestada ka veritsuste tekke riski, mille hindamiseks AFi haigetel soovitab Euroopa ravijuhend HAS-BLEDi skoori (vt tabel 2).

Tabel 2. Veritsusriski hindamise mõõdiku HAS-BLEDi skoor

Riskitegur	Punkte
Hüpertensioon	1
Neeru ja/või maksa funktsiooni häired	1 või 2
Insult	1
Veritsus	1
Labiilne INR	1
Vanus > 65 a	1
Ravimite ja/või alkoholi regulaarne tarvitamine	1 või 2

Patsiendid, kellel HAS-BLEDi skoor on ≥ 3, on suurema veritsuste riskiga ning vajavad suuremat tähelepanu antikoagulantravi otsuse tegemisel [8].

Antikoagulantide kasutamisel AFi näidustusel on Euroopa Kardioloogide Selts [1] andnud järgmised soovitused:

- kui antikoagulantravi näidustustega patsiendil ei ole võimalik kohandatava annusega vitamiin K antagonistide kasutada tulenevalt raskustest antikoagulatsiooni terapeutilises vahemikus (INR 2–3) hoidmisega, kõrvaltoimete tõttu või suutmatusest INRi mõõta, on soovitatav uute antikoagulantide (dabigatraan või rivaroksabaan või apiksabaan) kasutamine (I näidustus tõenduspõhisusega B);
- arvestades uute antikoagulantide kliinilist kasu, tuleks antikoagulantravi näidustatuse korral eelistada uusi antikoagulante vitamiin K antagonistidele (IIb näidustus tõenduspõhisusega A);

- dabigatraani puhul tuleb enamikule patsientidest määrata annus D150, v.a juhtudel, mil on vajalik väiksem annus (D110):
 - a) patsient on 80-aastane või vanem;
 - b) samaaegselt kasutatakse koostoimet omavaid ravimeid (nt verapamiil);
 - c) suur veritsusrisk (HAS-BLEDi skoor ≥ 3);
 - d) keskmine neerupuudulikkus (CrCL 30–49 ml/min) (IIb näidustus tõendus põhiseega B);
- rivaroksabaani puhul tuleb enamikule patsientidest määrata annus 20 mg kord päevas, v.a juhtudel, mil on vajalik väiksem annus (15 mg kord päevas):
 - a) suur veritsusrisk (HAS-BLEDi skoor ≥ 3);
 - b) keskmine neerupuudulikkus (CrCL 30–49 ml/min) (IIb näidustus tõendus põhiseega C).

Ravi alustamisel ükskõik millise uue antikoagulandiga on vajalik esmane ja ravi kestel regulaarne (kord aastas) neerufunktsiooni hindamine; keskmise neerupuudulikkusega patsientidel tuleb seda hinnata 2–3 korda aastas (IIb näidustus tõendus põhiseega B). Uued antikoagulandid (dabigatraan, rivaroksabaan ja apiksabaan) ei ole soovitatavad raske neerukahjustusega (CrCL < 30 ml/min) patsientidele (III näidustus tõendus põhiseega A). [1]

4. Antikoagulandid

Antikoagulantravi kasutatakse virvendusarütmia patsientidel eesmärgiga vähendada emboolilisi tüsistusi. Kehtivate Eesti ravijuhendite [7] järgi on kodade virvendusarütmia tüsistuste ennetuseks kasutatavas antikoagulantravis esmavaliku ravimiks varfariin. Vaatamata üsna madalale hinnale ja suukaudsele manustamisviisile on varfariinil (sarnaselt teiste vitamiin K antagonistidega) mitmeid puudusi: a) koostoimed toidu ja teiste ravimitega; b) ravitoime laboratoorse jälgimise sage vajadus; c) oht suurendada eluohtlike hemorraagiade tekkeriski [22]. Lisaks on vitamiin K antagonistide puudusteks pikk toime algus ja poolväärtusaeg ning maksa kaudu toimuv metabolism. Samas on varfariinravi korral olemas antidoot ja antikoagulatsiooni jälgimise võimalus INRi kaudu. [23]

Alternatiiviks varfariinile on uued antikoagulandid. Uutel antikoagulantidel on varfariini ees mitmeid potentsiaalseid eeliseid: a) kiire toime ja sildamisravi vajaduse puudumine, b) paremini prognoositav toime ja annuse kohandamiseks puudub regulaarse laboratoorse jälgimise vajadus, c) vähem koostoimeid toiduga. [24] Uute antikoagulantide ühiseks puuduseks on senini antidoodi puudumine ja nende toime jälgimise standardiseeritud testi puudumine [23].

Uusi antikoagulante saab manustada parenteraalselt (lepirudiin, argatrobaan, bivalirudiin, desirudiin) või suukaudselt (ksiimelagatraan, dabigatraan, rivaroksabaan, apiksabaan, edoksabaan). Virvendusarütmia korral kasutatavad uued suukaudsed antikoagulandid jagunevad otsesteks trombiini inhibiitoriteks (nt dabigatraan) ja hüübimisfaktori Xa inhibiitoriteks (nt rivaroksabaan, apiksabaan). Erinevalt varasematest vitamiin K antagonistidest blokeerivad need uued ravimid üht kindlat koagulatsioonifaktorit. [1]

Uutest suukaudsetest antikoagulantidest on laiemasse kliinilisse kasutusse jõudnud dabigatraan (Pradaxa, Boehringer Ingelheim International GmbH), rivaroksabaan (Xarelto, Bayer Schering Pharma AG) ja apiksabaan (Eliquis, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG). Ravimid on näidustatud ortopeediliste operatsioonide järgses tromboprofülaktilas, uute näidustustena kasutatakse neid mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia puhul ajuinfarkti ja süsteemse trombemboolia ennetamiseks ning süvaveenitromboosi raviks. Edoksabaan (Lixiana) on sarnaselt rivaroksabaaniga hüübimisfaktori Xa inhibiitor ja see on läbimas III faasi kliinilisi katseid. 2013. a detsembri seisuga edoksabaanil Euroopa Raviameti (EMA) kasutusluba ei ole.

4.1. Varfariin

Varfariin (Marevan, Orion Corporation) on Ravimiregistri järgi Eestis näidustatud:

- süvaveenide tromboosi ja kopsuarteri trombemboolia profülaktikaks ja raviks;
- trombemboolia tüsistuste (insult või süsteemne trombembolism) ennetamiseks pärast südamelihaseinfarkti;
- trombemboolia tüsistuste (insult või süsteemne trombembolism) ennetamiseks kodade fibrillatsiooniga, südameklapi kahjustuse probleemidega või südameklapiproteesiga patsientidel.

Varfariin pärsib K-vitamiinist sõltuvaid hüübimisfaktoreid II (trombiin), VII, IX ja X. Suukaudselt manustatud varfariini biosaadavus on üle 90% ja maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1,2 tunniga. Samaaegselt söödud toit aeglustab varfariini imendumist, ent ei vähenda selle toimet. Varfariinil on täheldatud koostoimeid paljude ravimitega, mis võivad avalduda varfariini vähenenud või ülemäärase kliinilise toimena. Kõige sagedamaks (1–10%) kõrvaltoimeteks varfariini kasutamise ajal on verejooksud. Verejookse tekib aastas umbes 8% kasutajatest sh väikesed verejooksud (6% aastas), suured verejooksud (1% aastas) ja letaalsed verejooksud (0,25% aastas). [25]

Varfariini annuse kohandamiseks ja ravimi toime jälgimiseks kasutatakse vereanalüüsi. AFi näidustusel on varfariini terapeutiline vahemik INRi järgi 2,0–3,0. Väiksem INR väärtus suurendab trombemboolia riski ning INR väärtus ≥ 4 tõstab veritsusriski. [26]

Varfariin võib ennetada kuni 64% insultidest [3, 22]. Tulenevalt ravimi aeglasest terapeutilisest vahemikku jõudmisest ravi alguses, pikast poolväärtusajast ja ravitoime suurest individuaalsest varieeruvusest on antikoagulantravi AFi näidustusel siiski alarakendatud [4].

Varfariin kuulub Eestis soodusravimite nimekirja ning ravimil on kõrgem soodusmäär (75%) virvendusarütmia (RHK-10 diagnoosikood I48) näidustusel. [27]

4.2. Dabigatraan

Dabigatraan (Pradaxa, Boehringer Ingelheim) on Ravimiregistri järgi Eestis näidustatud:

- venoosete trombembooliate primaarseks preventsiiooniks täiskasvanud patsientidel, kel on sooritatud elekttiivne kogu puusaliigese või kogu põlveliigese

kirurgiline asendamine;

- ajuinfarkti ja süsteemse emboolia vältimiseks mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia täiskasvanud patsientidel, kel esineb täiendavaid riskitegureid.

Dabigatraaneksilaat on suukaudne eelravim, mis muundatakse seerumi esteraiasil dabigatraaniks. Dabigatraan on otsene trombiini inhibiitor, mis toimib nii vabalt tsirkuleerivale kui ka trombiga seostunud trombiinile. [28]

Ravimi annuseks virvendusarütmia korral on 150 mg kaks korda päevas (D150) alates 75.–80. eluaastast ning suurema hemorraagilise tüsistuse riskiga patsientidel 110 mg kaks korda päevas (D110). Aine biosaadavus on 6,5%, plasma maksimaalne kontsentratsioon saavutatakse 0,5–2 tunniga. Ravimi poolväärtusaeg on 8 tundi pärast ühekordset manustamist ja 17 tundi pärast korduvaid annuseid. Neerude kaudu eritub 80% muutumatul kujul ja ravim on seetõttu vastunäidustatud väljendunud neerupuudulikkuse korral. [29] Kõigil patsientidel tuleb neerufunktsiooni hinnata, arvestades kreatiniini kliirensit (CrCL) enne Pradaxaga ravi alustamist, et välistada raske neerukahjustusega patsiente (st CrCL < 30 ml/min).

Peamised dabigatraani kõrvaltoimed on aneemia, kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia, urogenitaaltrakti veritsus, gastrointestinaalne hemorraagia, iiveldus ja ninaveerjooks. Peamisteks vastunäidustusteks on neerupuudulikkus, kliiniliselt oluline aktiivne verejooks, maksapuudulikkus või elulemust mõjutav maksahaigus ning veritsemisohuga koekahjustus. [30]

Dabigatraani eeliseks varfariini ees on see, et dabigatraani puhul pole vaja pidevat ravitoime monitooringut ega annuste korrigeerimist. Erinevalt hepariinidest inhibeerib dabigatraan peale plasma vaba trombiini ka hüübimisprotsessis seotud trombiini. Ravimi puuduseks on ravimi kõrgem hind, kõrvaltoimena düspepsia sagedasem esinemine ning verejooksu korral antidoodi puudumine [21, 28]. Dabigatraan ei ole näidustatud valvulaarse geneesiga virvendusarütmia haigetele. [1]

Dabigatraani efektiivsust ja ohutust käsitletakse peatükis 5.

Dabigatraan kuulub Eestis soodusravimite nimekirja ja sellel on 75% soodusmäär süvaveenitromboosi ennetamiseks puusa- või põlveliigese paigaldamise järgselt kuni 30 päevaks. 2013 a detsembri seisuga puudub ravimil kõrgem soodusmäär (75%) virvendusarütmia (diagnoosikood I48) näidustusel. [27]

4.3. Rivaroksabaan

Rivaroksabaan (Xarelto, Bayer Pharma) on Ravimiregistri järgi Eestis näidustatud [31]:

- insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb mittevalvulaarne kodade virvendusarütmia koos ühe või enama riskiteguriga;
- süvaveenitromboosi raviks ja korduva süvaveenitromboosi ning kopsuarteri trombemboolia ennetamiseks täiskasvanutel ägeda süvaveenitromboosi järgselt.

Rivaroksabaan on hüübimisfaktori Xa otsene inhibiitor, mis võimaldab püsivamat ja paremini prognoositavat antikoagulatsiooni kui varfariin. Faktori Xa inhibeerimine segab koagulatsiooniraja toimimist ja inhibeerib mõlemat – nii trombiini moodustumist kui ka trombidete teket. Ravimi suukaudne biosaadavus 20 mg annuse puhul on ligi 66% ja see suureneb manustamisel koos toiduga. [32]

Pärast manustamist saabub maksimaalne toime 1–4 tunni pärast ja efekt püsib 12 tundi. Eliminatsioon toimub soolte ja neerude kaudu. Eliminatsiooni poolväärtusaeg varieerub 5 tunnist (tervetel patsientidel) kuni 13 tunnini (eakatel patsientidel) tulenevalt neerufunktsiooni langusest. Soovituslik annus on 20 mg üks kord päevas.

Rivaroksabaani peamised kõrvaltoimed on aneemia, pearinglus, peavalu, kõhuvalu, verejooksud, hüpotensioon, kõhulahtisus, düspepsia, vähenenud neerufunktsioon, kõhukinnisus, iiveldus, oksendamine, sügelus ja lööbe esinemine. Kerge (CrCL 50–80 ml/min) või mõõduka neerukahjustusega (CrCL 30–49 ml/min) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega (CrCL 15–29 ml/min) patsientidel tuleb Xareltot kasutada ettevaatusega. Ravimit ei soovitata kasutada patsientidel, kellel CrCL < 15 ml/min. [31] Ravimi puuduseks on kõrgem hind kui varfariinil ja asjaolu, et rivaroksabaani üleannustamise ja verejooksude esinemise korral puudub efektiivne antidoot. Ei ole näidustatud valvulaarse geneesiga virvendusarütmia korral. [23]

Rivaroksabaani efektiivsust ja ohutust käsitletakse peatükis 5.

Rivaroksabaan kuulub Eestis soodusravimite nimekirja ja sellel on 75% soodusmäär süvaveenitromboosi ennetamiseks puusa- või põlveliigese paigaldamise järgselt kuni 30 päevaks. 2013. a detsembri seisuga puudub ravimil kõrgem soodusmäär (75%) virvendusarütmia (diagnoosikood I48) näidustusel. [27]

4.4. Apiksabaan

Apiksabaan (Eliquis, Bristol-Myers) on Ravimiregistri järgi Eestis näidustatud [33]:

- insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb mittevalvulaarne kodade fibrillatsioon koos ühe või mitme riskiteguriga;
- venoosse trombemboolia ennetamiseks täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse plaaniline operatsioon puusa- või põlveproteesi paigaldamiseks.

Apiksabaan aitab vältida verehüüvete teket, blokeerides hüübimisfaktorit Xa. Kuni 10 mg annuste puhul on apiksabaani absoluutne biosaadavus ligikaudu 50%. Soovitatav annus on üks tablett kaks korda ööpäevas. *Ca* 25% eliminatsioonist toimub neerude kaudu. [23]

Apiksabaani kõige sagedasem üldine kõrvaltoime on veritsus, mis harva võib olla ka eluohtlik ning vajada otsekohest meditsiinilist sekkumist. Peamisteks vastunäidustusteks on ülitundlikkus toimeaine või mistahes lisaaine suhtes; kliiniliselt oluline aktiivne verejooks; maksahaigus, millega on seotud koagulopaatia ja kliiniliselt oluline verejooksuohu; haiguskolle või seisund, mis võib olla tugeva verituse oluliseks riskifaktoriks ja samaaegne ravi mõne teise antikoagulandiga.

Kerge ja keskmise raskusega neerukahjustuse korral ei ole annuse korrigeerimine vajalik. Patsientidele, kelle seerumi kreatiniinitase on $\geq 1,5$ mg/dl (133 mmol/l), mis on seotud vanusega ≥ 80 aastat või kehakaaluga ≤ 60 kg, tuleb manustada apiksabaani väiksemas annuses (2,5 mg kaks korda ööpäevas). Väga raske neerukahjustusega patsientidele (CrCL = 15–29 ml/min) tuleb samuti manustada apiksabaani väiksemas annuses, mis on 2,5 mg kaks korda ööpäevas. Ravimil puudub antidoot. [23, 33]

Apiksabaani kliinilist efektiivsust ja ohutust AFi näidustusel on uuritud kahes juhuslikustatud kontrollitud katses. Uuring AVERROS [34], mis kaasas 5599 AFi patsienti võrdles apiksabaani 2,5 mg annust kaks korda päevas aspiriiniga (81–324 mg päevas). Keskmiselt 1,1 a pikkuse jälgimisaja jooksul leiti statistiliselt oluline tulemus, et apiksabaan vähendab insuldi ja süsteemse emboolia esinemist 55%. ICH või suurte verejooksude esinemises statistiliselt olulist erinevust ei leitud. [1]. Uuringus ARISTOTLE [35] võrreldi varfariini apiksabaaniga juhuslikustatud topeltpimedas III faasi kliinilises katses. Võrreldes varfariiniga oli apiksabaaniga ravitutel 21% väiksem risk insuldi või süsteemse emboolia tekkimiseks, 31% vähem suuri verejooke ja 11% väiksem üldsuresus. Hemorraagilise insuldi ja ICH esinemine oli statistiliselt oluliselt harvem apiksabaani rühmas, seedetrakti verejooksude osas statistiliselt olulisi erinevusi ei olnud. [1] Otsest

võrdlust apiksabaani ja teiste uute antikoagulantide vahel ei ole raporti autoritele teadaolevalt avaldatud.

Raporti lähteülesandest tulenevalt (vt Lisa 1) ei ole apiksabaani edaspidi raportis eraldi käsitletud. Apiksabaan ei kuulu Eestis soodusravimite nimekirja [27], kuid sellekohane taotlus on esitatud aprillis 2013. [36]

5. Uute antikoagulantide dabigatraani ja rivaroksabaani efektiivsus ja ohutus

5.1. Dabigatraani efektiivsus ja ohutus võrreldes varfariiniga

Dabigatraani efektiivsust ja ohutust on uuritud kolmes kliinilises uuringus, neist kaks (PETRO ja 1160.49) keskendusid ravimi sobiva annuse väljaselgitamisele [37]. Dabigatraani ja teiste antikoagulantide efektiivsust ja ohutust on süsteemselt ja piisavalt suurel valimil võrreldud vaid ühes kliinilises uuringus (RE-LY) [29].

RE-LY („Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy“) eesmärk oli analüüsida dabigatraani (D150 ja D110) efektiivsust ja ohutust insuldi ja süsteemse emboolia ennetamisel AFiga patsientidel. Võrdlusravimina kasutati uuringus varfariini.

Uuringus osales 18 113 patsienti 951 meditsiinikeskusest 44 riigis. Kaasati virvendusarütmia diagnoosiga patsiendid, kellel esines vähemalt üks järgnevatest riskiteguritest: varasem insult või TIA, vasaku vatsakese väljutusfraktsioon alla 40%, krooniline südamepuudulikkus (NYHA \geq II), vanus \geq 75; vanus \geq 65 koos suurenenud vaskulaarse riskiga.

Patsiendid jagati juhuslikkuse alusel kolme gruppi: D110, D150 ning varfariin. Dabigatraani raviannuse valik oli pimendatud. Varfariinravi korraldati pimendamata kohandatava annusega eesmärgiga hoida INR vahemikus 2–3 (jälgimine vähemalt kord kuus pärast taseme saavutamist).

Jälgimisperioodi mediaan oli 2 aastat. Varfariini rühmas suudeti hoida INR terapeutilises vahemikus keskmiselt 64% ajast. Katkestamismäär varieerus ravirühmades esimesel aastal vahemikus 10,2–15,5% ja teisel aastal vastavalt 16,6–21,2%.

Peamise väljundi – insuldi või süsteemse emboolia – osas olid mõlemad dabigatraani annused võrreldes varfariiniga vähemalt samaväärsed, kuid D150 oli trombembooliate ennetuses tõhusam kui D110 (vt tabel 3). Võrreldes varfariiniga oli mõlema dabigatraani annuse puhul hemorraagilise insuldi suhteline risk väiksem, isheemilise või täpsustamata insuldi osas ei tõestatud kummagi annuse olulist paremust võrreldes varfariiniga. Mõlema dabigatraani annuse puhul ilmnes suurenenud, kuid statistiliselt mitteoluline risk akuutse müokardiinfarkti esinemiseks. Samas oli D150 puhul nii vaskulaarsete surmade kui ka üldsuremuse suhteline risk võrreldes varfariiniga väiksem.

Tabel 3. Dabigatraani efektiivsus ja ohutus võrreldes varfariiniga RE-LY uuringus

	D110		D150	
	RR	95% CI	RR	95% CI
Efektiivsuse mõõdikud				
Insult või süsteemne emboolia	0,90	0,74–1,10	0,65***	0,52–0,81
sh hemorraagiline insult	0,31***	0,17–0,56	0,26***	0,14–0,49
sh isheemiline või täpsustamata insult	1,11	0,88–1,39	0,76*	0,59–0,97
Müokardiinfarkt	1,29	0,96–1,75	1,27	0,94–1,71
Surm (vaskulaarne põhjus)	0,90	0,77–1,06	0,85*	0,72–0,99
Surm (kõik põhjused)	0,91	0,80–1,03	0,88*	0,77–1,00
Ohutuse mõõdikud				
Suur verejooks	0,80**	0,70–0,93	0,93	0,81–1,07
sh eluohtlik verejooks	0,67***	0,54–0,82	0,80*	0,66–0,98
sh seedetrakti verejooks	1,08	0,85–1,38	1,48***	1,18–1,85
ICH	0,30***	0,19–0,45	0,41***	0,28–0,60
ECH	0,94	0,81–1,10	1,07	0,92–1,24
Väike verejooks	0,79***	0,74–0,84	0,91**	0,85–0,97

Allikas: Insuldi ja süsteemse emboolia, suure verejooksu ja müokardiinfarkti tulemused uuendatud 2010 [38], teised tulemused [29]

Märkus: statistiliselt oluline erinevus olulisusnivool ***0,001, **0,01, *0,1; RR suhteline riskimäär, CI usaldusvahemik

Verejooksu risk on peamine antikoagulantidega kaasnev negatiivne tagajärg. Võrreldes varfariiniga esines mõlema dabigatraani annusega oluliselt vähem ICHd ja väikseid verejookse. Peale selle kaasnes väiksema dabigatraani annusega vähem eluohtlikke verejookse. Seevastu seedetrakti verejookse esines suurema dabigatraani annuse korral oluliselt rohkem kui varfariini puhul.

Lisaks jälgiti ravi käigus teiste kõrvaltoimete tekkimist (näiteks düspepsia, pearinglus, õhupuudus, kudede turse, väsimus jne). Dabigatraaniga kaasnes rohkem vaid düspepsiat (varfariini grupis 5,8% patsientidest, D110 11,8% ja D150 11,3%), teisi kõrvaltoimeid esines varfariiniga samal määral.

Tulemustest järeldub, et võrreldes varfariiniga ennetab D110 samal määral insulte ja süsteemset embooliat, kuid raviga kaasneb vähem raskeid verejookse. D150 puhul suudetakse ennetada rohkem insulte või süsteemset embooliat kui varfariin-raviga, kuid raviga kaasneb samal määral raskeid verejookse.

5.2. Rivaroksabaani efektiivsus ja ohutus võrreldes varfariiniga

Rivaroksabaani kliinilist efektiivsust virvendusarütmia kaasneva insuldi ja süsteemse emboolia ennetamisel on uuritud ühes juhulikustatud kontrollitud kliinilises uuringus – ROCKET AF („Rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibitor compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation“) [39].

Uuringus osales 14 264 patsienti 1178 meditsiinikeskusest ja 45 riigist. Kaasati virvendusarütmia diagnoosi ja eeskätt keskmise või suure insuldiriskiga ($CHADS_2 \geq 2$) patsiendid. Väiksema insuldiriskiga (st puudus varasem insult, TIA ja süsteemne emboolia ja esines vaid kaks riskitegurit) patsientide osakaal oli uuringus 10%.

Patsiendid jagati juhuslikkuse alusel kahte rühma. Ühe rühma patsiente raviti rivaroksabaaniga (20 mg päevas) ja teise rühma patsiente raviti varfariiniga (kohandav annus, eesmärk hoida INR vahemikus 2–3). Mõlemad raviskeemid olid pimendatud.

Ravimite efektiivsust ja ohutust hinnati ravitud populatsioonil (ingl *safety on treatment population*), mille puhul välistati patsiendid, kes ei saanud esimest raviannust. Uuringu peamise väljundi (insult või süsteemne emboolia) puhul arvu-tati lisaks tulemused ravikavatsusest lähtuval populatsioonile (ingl *intention-to-treat population*), mille puhul võeti arvesse kõik algselt uuringusse kaasatud patsiendid. Rivaroksabaani rühmas on kahe valimi erinevus 20 patsienti, varfariini grupis 8 patsienti. Erines ka jälgimisperiod: ravitud populatsiooni jälgimisperiodi mediaan oli 590 päeva, ravikavatsuse alusel populatsioonil 707 päeva.

Varfariini grupis hoiti INR terapeutilises vahemikus keskmiselt 55% ajast. Katkestajaid oli rivaroksabaani ja varfariini grupis vastavalt 23,7% ja 22,2%.

Ravitud populatsioonis tõestati rivaroksabaani paremus varfariini ees ($p = 0,02$) insuldi ja emboolia ennetamisel. Ravikavatsusest lähtuvas populatsioonis olid ravimid samaväärsed. Müokardiinfarkte ja hemorraagilist insulti esines rivaroksabaani rühmas vähem, kuid statistiliselt selle paremust ei tõestatud.

Võrreldes varfariiniga esines rivaroksabaani korral vähem surmaga lõppevaid verejookse (vt tabel 4). Rivaroksabaani grupis esines vähem ($p = 0,02$) ka intrakraniaalseid verejookse; suurte ja väikeste verejooksude osas oli rivaroksabaan sama-väärne varfariiniga. Seevastu seedetrakti verejookse kaasneb rivaroksabaaniga rohkem (3,2% patsientidest) kui varfariiniga ravimisel (2,2% patsientidest). Muude

kõrvaltoimete esinemine oli kahes ravigrupis sarnane, erandiks oli vaid ninaverejooks, mida rivaroksabaani grupis esines 10,1% ja varfariini grupis 8,6%. Tulemustest järeldub, et rivaroksabaan on samaväärne varfariiniga insuldi ja süsteemse emboolia ennetamisel virvendusarütmiaga patsientidel.

Tabel 4. Rivaroksabaani efektiivsus ja ohutus võrreldes varfariiniga uuringus ROCKET AF (ravitud populatsioon, kui ei ole märgitud teisiti)

	Rivaroksabaan	
	HR	95% CI
Efektiivsuse mõõdikud		
Insult või süsteemne emboolia (ravitud populatsioon)	0,79*	0,65–0,95
Insult või süsteemne emboolia (ravikavatsuse alusel populatsioon)	0,88	0,75–1,03
Hemorraagiline insult	0,59*	0,37–0,93
Isheemiline insult	0,94	0,75–1,17
Müokardiinfarkt	0,81	0,63–1,06
Surm (vaskulaarne põhjus)	0,89	0,73–1,10
Surm (kõik põhjused)	0,85*	0,70–1,02
Ohutuse mõõdikud		
Suur verejooks	1,04	0,90–1,20
sh surmaga lõppev verejooks	0,50**	0,31–0,79
ICH	0,67*	0,47–0,93
Väike verejooks	1,04	0,96–1,13

Allikas: Patel *et al.*, 2011 [39]

Märkus: statistiliselt oluline erinevus olulisusnivool ***0,001, **0,01, *0,1; HR – suhteline riskimäär, CI – usaldusvahemik

5.3. Dabigatraani ja rivaroksabaani efektiivsuse ja ohutuse võrdlus

Dabigatraani ja rivaroksabaani omavahel võrdlevad kliinilised uuringud puuduvad ega ole teadaolevalt kavandamisel (seisuga 2013. a jaanuar). Kuna nii RE-LYs kui ka ROCKET AFis kasutati võrdlusgrupina varfariini, on võimalik võrrelda toimeaineid kaudselt. Kaudse võrdlemise (ingl *indirect comparison*) korral võrreldakse kahe ravimi efektiivsust ja ohutust ühise võrdlusrühma kaudu (siin: varfariin). See on teaduskirjanduses levinud lähenemine ning seda on kasutatud ka dabigatraani ja rivaroksabaani efektiivsuse ja ohutuse võrdlemiseks.

Kirjanduse analüüsil leiti viis ülevaateartiklit/meta-analüüsi uute antikoagulantide võrdlusest varfariiniga (vt tabel 5). Kõikides artiklites võrreldakse dabigatraani, rivaroksabaani ja apiksabaani kliinilist efektiivsust ja ohutust. Võrdlused baseeruvad enamasti kolmel randomiseeritud kliinilisel uuringul (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE), Baker ja Phung 2012 [40] on peale nende analüüsi kaasanud PETRO-uuringu. Neli analüüsi on võrrelnud kogu kliinilise uuringu valimil saadud tulemusi, Rasmussen *et al.* [41] on seevastu eristanud kahte alavalimit. Uute antikoagulantide omavaheliseks võrdlemiseks arvutati enamasti paariviisilised riskimäärad, vaid ühes analüüsis [42] on jäädud varfariinil baseeruvate riskimäärade võrdlemisele.

Tabel 5. Uusi antikoagulante käsitlevate meta-analüüside kirjeldus

Uuring	Analüüsi kaasatud uued antikoagulandid	Kliinilised uuringud	Analüüsitav valim	Omavahelise võrdluse meetod
Testa <i>et al.</i> 2012 [43]	D110 ja D150, rivaroksabaan ja apiksabaan	RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE	kogu valim	šansside suhe
Miller <i>et al.</i> 2012 [42]	D150, rivaroksabaan ja apiksabaan	RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE	kogu valim	vaid varfariinil baseeruvate riskimäärade kõrvutamine
Baker ja Phung 2012 [40]	D150, rivaroksabaan ja apiksabaan	RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, PETRO	kogu valim	riskimäär, meta-regressioon
Lip <i>et al.</i> 2012 [44]	D110 ja D150, rivaroksabaan ja apiksabaan	RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE	kogu valim	riskimäär
Rasmussen <i>et al.</i> 2012 [41]	D110 ja D150, rivaroksabaan ja apiksabaan	RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE	kaks alavalimit (on / ei ole esinenud insult)	riskimäär

Kaudse võrdlemise peamiseks puuduseks on eeldus, et võrreldavad kliinilised uuringud on sarnased nii populatsioonilt kui ka uuringu ülesehituse osas [45]. Uuringute RE-LY ja ROCKET AF võrdlus näitab, et erinevusi esineb nii uuringusse kaasatud populatsioonis kui ka uuringu ülesehituses (vt tabel 6). RE-LY uuringus osalenud patsiendid on väiksema insuldiriskiga kui ROCKET AFis osalenud patsiendid. Samuti erinevad uuringute lõikes varfariinravi INRi kontroll ja reeglid pimendamise kohta.

Tabel 6. Uuringute RE-LY ja ROCKET AF populatsioonide võrdlus

	RE-LY		ROCKET AF
	D110	D150	R 20 mg
Populatsiooni kirjeldavad näitajad			
Vanus (SD)	71,4 ± 8,6	71,5 ± 8,8	73 (65–78)
Meeste osakaal %	64,3	63,2	60,3
AF tüüp			
Püsiv	67,8	67,4	81,1
Paroksüsmaalne	32,1	32,6	18,9
CHADS ₂ skoor %			
0–1	32,6	32,2	0
2	34,7	35,2	13,0
3–6	32,7	32,6	87,0
Keskmine	2,1	2,2	3,5
Varasem insult/ TIA/emboolia	19,9	20,3	54,9
Varasem MI %	16,8	16,9	16,6
Diabeet %	23,4	23,1	40,4
Varasem vitamiin K antagonistide kasutus %	50,1	50,2	62,3
Varasem aspiriini kasutus %	40	38,7	36,3
Muud näitajad			
Aeg INR terapeutilises vahemikus (varfariini grupp) %		64	55
Pimendamine	vaid dabigatraani annus pimendatud		pimendatud

Allikas: Testa *et al.* 2012 [43]

Lisaks tuleb uuringute võrdlemisel arvesse võtta võimalikke erinevusi kliiniliste sündmuste definitsioonides, näiteks RE-LYs on koos esitatud isheemilise ja täpsustamata insuldi esinemine, ROCKET AFis käsitletakse isheemilise insuldi tekkeriski eraldi.

Kõik artiklid toovad välja erinevuse uuritavate populatsioonide vahel, kuid viivad kaudsed võrdlused läbi ilma riskimäärasid kohandamata. Baker ja Phung 2012 [40] märgivad, et kaks kõige olulisemat tunnust, mida uuringute homogeensuse hindamisel jälgida, on insuldirisk, mida väljendab CHADS₂ skoor, ja varfariinravi korraldamise kvaliteet, mille määrab aeg, mille jooksul on INR terapeutilises vahemikus (TTR). Kuna nimetatud näitajad erinevad kliiniliste uuringute lõikes märkimisväärselt, analüüsisid nad tulemusi meta-regressiooni abil, millega kontrolliti CHADS₂ skoori ja TTR erinevust. Autorid leidsid, et olulist seost CHADS₂ skoori ja TTRi ning kliinilise efektiivsuse ja ohutuse näidikute vahel ei esine ning nende erinevuste alusel ei saa järeldada, et uute antikoagulantide raviefekt erineks varfariinist. Seda kinnitab ka RE-LY tulemuste analüüs alavalimite lõikes [46], mille kohaselt oli kliiniliste sündmuste esinemine suurema CHADS₂ skooriga patsientidel küll sagedasem, kuid dabigatraani eelised varfariini ees jäid kehtima.

Rasmussen *et al* [41] on uuringupopulatsioonide heterogeensuse vähendamiseks viinud kaudse võrdluse läbi nn sekundaarse preventsiiooni patsientidel (varasema insuldiga patsiendid). Selle kriteeriumi jälgimisel kaasati RE-LY uuringust 20% patsientidest ja ROCKET AFi uuringust 52% patsientidest ning autorite sõnul on alavalimid homogeensemad. Lähenemine ei võta siiski arvesse erinevusi TTRis.

Meta-analüüsidest leiti, et D110 on samaväärne rivaroksabaaniga insuldi või süsteemse insuldi, isheemilise ja hemorraagilise insuldi ennetamisel, kuid selle kasutamisel esineb rohkem müokardiinfarkte (vt tabel 7). Samas on D110 korral vähem suuri ja intrakraniaalseid verejookse kui rivaroksabaaniga ravitutel.

Tabel 7. Dabigatraani ja rivaroksabaani efektiivsuse ja ohutuse võrdlus

Autor	D110 vs. rivaroksabaan			D150 vs. rivaroksabaan			
	Lip	Testa	Rasmus- sen §	Lip	Baker §	Testa	Rasmus- sen §
<i>Kliinilise uuringu valim</i>	Kõik	Kõik	Insult	Kõik	Kõik	Kõik	Insult
<i>Näidik</i>	HR	OR	HR	HR	RR	OR	HR
Efektiivsuse näidikud							
Insult või süsteemne emboolia	1,02	1,18	0,89	0,74*	0,76	0,85	0,80
sh hemorraagiline insult	0,53	0,5	0,15	0,44*	0,45	0,4*	0,37
sh isheemiline või täpsustamata insult	1,18	1,2	1,22	0,81	0,68†	0,82	0,97
Müokardiinfarkt	1,59*	1,7**	1,04	1,57*	–	1,76**	1,39
Surm (vaskulaarne põhjus)	1,01	–	0,64	0,96	–	–	1,00
Surm (kõik põhjused)	1,07	1,09	0,72	1,04	1,07	1,06	0,98
Ohutuse näidikud							
Suur verejooks	0,77*	–	0,68	0,89	0,91	–	1,04
sh eluohtlik verejooks	1,36	–	–	1,62	–	–	–
sh seedetrakti verejooks	–	–	–	–	0,97	–	–
ICH	0,46*	–	0,27	0,60	–	–	0,55
ECH	–	0,8	–	–	–	0,9	–

Allikad: Lip *et al.* 2012 [44]; Testa *et al.* 2012 [43]; Rasmussen *et al.* 2012 [41]; Baker ja Phung 2012 [40]

Märkus: statistiliselt oluline erinevus olulisusnivool **0,01, *0,05; HR (ingl *hazard ratio*) riskitiheduste suhe, OR (ingl *odds ratio*) šansside suhe, RR (ingl *risk ratio*) – suhtelised riskimäärad; § artiklis ei ole toodud statistilisi olulisusi, halliga on märgitud artikli tekstis toodud olulised seosed; † ainult isheemiline insult.

D150 puhul tõid kolm allikat [40, 43, 44] välja väiksema hemorraagilise insuldi tekkeriski võrreldes rivaroksabaaniga. Kaks allikat [40, 44] osutavad, et D150 on rivaroksabaanist tõhusam insuldi või süsteemse emboolia ennetamisel ning üks allikas [2] näitab, et D150 on rivaroksabaanist efektiivsem isheemilise insuldi ärahoidmisel. Ka suuremas annuses dabigatraani seostati sagedamate müokardiinfarktidega kui rivaroksabaani. Varasema insuldiga patsientide puhul olid D150 ja rivaroksabaan samaväärsed. Meta-analüüside tulemuste võrdlust raskendab mõnevõrra erinevate kliiniliste sündmuste kaasamine artiklites. Näiteks väikse verejooksu tekkeriski ei ole käsitletud üheski artiklis; arvatavaks põhjuseks on selle kliiniline mitteolulisus. Selle tagajärjel tuleb mõne mõõdiku osas toetuda vaid ühele allikale. Tugevusena saab välja tuua asjaolu, et valdavalt on tulemused omavahel kooskõlas.

6. Uute antikoagulantide kulutõhusus

Uute suukaudsete antikoagulantide kulutõhusust oli 2013. a jaanuari seisuga hinnatud seitsmes riigis. Kõik uuringud analüüsivad uute antikoagulantide kulutõhusust võrreldes varfariiniga, viies uuringus on lisaks alternatiivina vaatluse alla võetud aspiriin, kolmes ravi puudumine, ühes aspiriin koos klopidogreeliga, ühes nn tegelik ravipraktika ja ühes genotüübipõhine varfariinravi. Uutest antikoagulantidest on ainult dabigatraani kulutõhusust analüüsitud 12 uuringus, ainult rivaroksabaani kulutõhusust ühes uuringus ja mõlema antikoagulandi kulutõhusust kahes uuringus. Dabigatraani sagedam käsitlus on seletatav nii asjaoluga, et dabigatraan sai AFi näidustusel varem müügiloa, kui ka sellega, et ravimitootjal on ilmunud kulutõhususe analüüsid märkimisväärne osalus (8 uuringus 12-st). Kulutõhususe uuringute metoodika kokkuvõtte on esitatud tabelis 8 ja uuringute lühikokkuvõtted lisas 2.

Enamik uuringutest võtavad tervishoiu rahastaja perspektiivi, kahel juhul [47, 48] rakendati ühiskondlikku perspektiivi, kuid kohordi vanusest tulenevalt kaudseid tööjõukuluseid ei arvestatud. Tervishoiu rahastaja perspektiivi tähendus on uuringutes valdavalt defineerimata, seega võivad mudelis arvestatavad sisendid sama perspektiiviga uuringute lõikes varieeruda.

Kõik analüüsid (ühe erandiga) baseerusid kulutõhususe hindamisel Markovi mudelil, kuid modelleeritava populatsiooniga seotud eeldused olid erinevad. Tootjate mudelites ja ühes originaalmudelis eeldatakse heterogeenset kohorti, mis tugineb RE-LY või ROCKET AFi populatsioonile. Ülejäänud neljas originaalmudelis on vaatluse all homogeenne kohort / üks patsient. Erinev on mudelites ka tsükli pikkus – tootja mudelites kolm kuud, teistes mudelites valdavalt üks kuu. Mudelites arvestatakse AFi loomuliku kulgemisega ja kõigis mudelites on kliiniliste sündmustena lisatud isheemiline insult, ICH, TIA, ECH või muu suur verejooks ja müokardiinfarkt. Dabigatraani tootja mudelisse on lisatud hemorraagiline insult ja süsteemne emboolia, mitmes mudeli kohanduses ka väike verejooks. Kahes mudelis on kaasatud düspepsia. Mudelitesse on lisatud ka erinevaid eeldusi, näiteks arvestatakse ravi katkestamise võimalusega ja raviskeemi vahetusega kliinilise sündmuse esinemisel, teatud riskimäärad on vanusespetsiifilised jne.

Tabel 8. Dabigatraani ja rivaroksabaani kulutõhususe uuringute kirjeldus

	Riik	Perspek- tiiv	Mudel	Ravialternatiivid	Populatsioon mudelis / vanus 1. tsükklis	Kliinilised sündmused	Tsükli pikkus	Võimalik huvide konflikt
NICEi HTA raport (dabigatraan)	UK	Tervishoiu rahastaja	Markov	D110, D150, D150/D110, varfariin	Heterogeenne	IS, HS, TIA, ICH, ECH, SE, MI, surm	3 kuud	Dabigatraani tootja mudel
NICEi HTA raport (rivaroksabaan)	UK	Tervishoiu rahastaja	Markov	Rivaroksabaan, varfariin, D150/D110, aspiriin	Heterogeenne	IS, ICH, ECH, SE, MI, väike verejooks, surm	3 kuud	Rivaroksabaani tootja mudel
Sorensen <i>et al.</i> 2011	Kanada	Tervishoiu rahastaja	Markov	D150/D110, varfariin, tegelik kliiniline praktika (83% varfariin, 11% aspiriin, 6% ravita)	Heterogeenne, keskmise vanus 69	IS, HS, ICH, ECH, SE, TIA, MI, surm	3 kuud	Rahastaja Boehringer Ingelheim
Shah ja Gage 2011	USA	Pole teada	Markov	D110, D150, varfariin, aspiriin, aspiriin + klopidogreel, ravi puudumine	Homogeenne, 70-aastased	MI, TIA, IS, düspepsia, suur verejooks, väike verejooks, surm	1 kuu	–
Pink <i>et al.</i> 2011	UK	Tervishoiu rahastaja	diskreetne simulatsioon- nimudel	D110, D150, D150/D110, varfariin	Heterogeenne, keskmise vanus 71,5	IS, MI, ICH, kopsuemboolia, TIA, suur verejooks, väike verejooks, surm	Pole tsükleid	–
Freeman <i>et al.</i> 2011	USA	Ühiskonna	Markov	D110, D150, varfariin	Homogeenne, 65-aastased	TIA, IS, ICH, suur verejooks, väike verejooks, MI, surm	1 kuu	–
Langkilde <i>et al.</i> 2011	Taani	Tervishoiu rahastaja	Markov	D150/D110, varfariin	Heterogeenne, keskmise vanus 69	IS, HS, ICH, ECH, SE, TIA, MI, surm	3 kuud	Rahastaja Boehringer Ingelheim, tootja mudel
Davidson <i>et al.</i> 2012	Rootsi	Ühiskonna	Markov	D150/D110, varfariin	Homogeenne, 65-aastased	IS, HS, GI verejooks, muu suur verejooks, väike verejooks, MI, surm	1 aasta	Rahastaja Boehringer Ingelheim, tootja mudel

	Riik	Perspek- tiiv	Mudel	Ravialternatiivid	Populatsioon mudelis / vanus 1. tsükklis	Kliinilised sündmused	Tsükli pikkus	Võimalik huvide konflikt
Kamel <i>et al.</i> 2012	USA	Pole teada	Markov	D150, varfariin	Homogeenne, 70-aastased	IS, ICH, TIA, MI, ECH, surm	1 kuu	–
Kansal, Sorensen <i>et al.</i> 2012	UK	Tervishoiu rahastaja	Markov	D150/D110, varfariin, aspiriin, ravi puudumine	Heterogeenne, keskmise vanus 69	IS, HS, ICH, ECH, SE, TIA, MI, väike verejooks, surm	3 kuud	Rahastaja Boehringer Ingelheim, tootja mudel
Gonzalez- Juanter <i>et al.</i> 2012	Hispaania	Tervishoiu rahastaja	Markov	D150/D110, varfariin, aspiriin, ravi puudumine	Heterogeenne, keskmise vanus 69	IS, HS, ICH, ECH, SE, TIA, MI, surm	3 kuud	Kaks autorit Boehringer Ingelheimi töötajad, tootja mudel
You <i>et al.</i> 2012	USA	Tervishoiu rahastaja	Markov	D110, D150, varfariin, genotüüpiline varfariin	Homogeenne, 65-aastased	Düspepsia, MI, IS, ICH, ECH, surm	1 kuu	–
Pletscher <i>et al.</i> 2013	Šveits	Tervishoiu rahastaja	Markov	D150/D110, varfariin	Heterogeenne, keskmise vanus 69	IS, HS, ICH, ECH, SE, TIA, MI, väike verejooks, surm	3 kuud	Rahastaja Boehringer Ingelheim, tootja mudel
Lee <i>et al.</i> 2012	USA	Tervishoiu rahastaja	Markov	Rivaroksabaan, varfariin	Homogeenne, 65-aastased	IS, ICH, ECH, MI, väike verejooks, surm	1 kuu	tootja mudel Rahastaja Janssen Pharmaceuticals
Kansal, Sharma <i>et al.</i> 2012	Kanada	Tervishoiu rahastaja	Markov	D150/D110, rivaroksabaan, varfariin	Heterogeenne, keskmise vanus 73	IS, HS, ICH, ECH, SE, TIA, MI, väike verejooks, surm	3 kuud	Rahastaja Boehringer Ingelheim, tootja mudel

Allikad: [22, 47-61]

Märkus: Kliiniliste sündmuste korral kasutatud lühendid: IS – isheemiline insult, HS – hemorraagiline insult, MI – müokardiinfarkt, SE – süsteemne emboolia

Tabel 9. Dabigatraani ja rivaroksabaani varfariiniga võrdlevate kulutõhususe uuringute tulemused baasstsenaariumis

	Ravi-strateegia	QALY või QALY kasv		ICER võrreldes varfariiniga	ICER EUR
		uus anti-koagulant	varfariin		
NICEi HTA raport (dabigatraan)*	D110/150	7,5	7,28	7314 GBP**	8741
NICEi HTA raport (rivaroksabaan)*	R	0,04	–	18 863 GBP	22 543
Sorensen <i>et al.</i> 2011*	D110/150	7,29	7,08	10 440 CAD	7170
Shah ja Gage 2011	D110	8,54	8,4	150 000 USD	109 842
	D150	8,65		86 000 USD	62 976
Pink <i>et al.</i> 2011	D110	6,48	6,39	43 074 GBP	51 477
	D150	6,54		23 082 GBP	27 585
Freeman <i>et al.</i> 2011	D110	10,7	10,28	51 229 USD	37 514
	D150	10,84		45 372 USD	33 225
Langkilde <i>et al.</i> 2011*	D110/150	8,59	8,32	6950 EUR	6950
Davidson <i>et al.</i> 2012*	D110/150	8,6	8,31	7742 EUR	7742
Kamel <i>et al.</i> 2012	D150	4,27	3,91	25 000 USD	18 307
Kansal, Sorensen <i>et al.</i> 2012 *	D110/150	8,06	7,82	4831 GBP**	5773
Gonzalez-Juantey <i>et al.</i> 2012 *	D110/150	8,73	8,45	17 581 EUR	17 581
You <i>et al.</i> 2012	D110	10,03	9,44	–	–
	D150	10,07		13 810 USD ***	10 113
Pletscher <i>et al.</i> 2013*	D110	0,18	–	25 108 CHF	20 481
	D150	0,24		9702 CHF	7914
Lee <i>et al.</i> 2012*	R	10,03	9,81	27 498 USD	20 136
Kansal, Sharma <i>et al.</i> 2012*	D110/150	6,17	–	6889 USD	5045
	R	6,02		22 475 USD	16 458

Allikad: [22, 47-61]

Märkus: *võimalik huvide konflikt, **ravi alustatakse enne 80. eluaastat, ***võrreldes genotüüpipõhise varfariiniga, – pole allikas märgitud, D110/150 – dabigatraani vanusespetsiifiline annus

Uued antikoagulandid dabigatraan ja rivaroksabaan on kõigi analüüside järgi kulukamad, kuid ka efektiivsemad kui varfariin. Peaaegu kõigis kulutõhususe analüüsidest leiti, et uued antikoagulandid on võrreldes varfariiniga AFi tüsistuste

ennetamisel kuluefektiivsed alternatiivid, vaid üks uuring leidis, et D110 ei ole kuluefektiivne, ja kaks uuringut järeldasid, et D150 raviskeem domineerib D110 raviskeemi üle (vt tabel 9). Samas tõid mitmed uuringud [51, 53, 55] välja, et uus antikoagulant on kuluefektiivne vaid juhul, kui varfariinraviga olevate patsientide INRi kontroll on suboptimaalne, st ei vasta uuringutes püstitatud INRi eesmärkväärtustele. Ainsas uuringus, kus võrreldi dabigatraani rivaroksabaaniga [56] leiti, et dabigatraan on efektiivsem ja väiksema kogukuluga, seega majanduslikult domineeriv ravistrateegia. Samas olid kulude erinevused minimaalsed ning domineerimine tulenes pigem QALYde erinevusest (6,17 vs. 6,02).

Olulisemateks kulutõhusust mõjutavateks teguriteks kirjeldatud uuringutes on varfariini kasutamiseks vajalik INRi monitooringu kulu ning insuldirisk (vt ka uuringute kirjeldust Lisas 1). Uued antikoagulandid on kulutõhusamad puuduliku INRi kontrolli ning suurema insuldiriskiga patsientide puhul. Mõlema näitaja puhul on mudelisse lisatavad väärtused võetud randomiseeritud kontrollitud uuringutest, dabigatraani ja rivaroksabaani puhul seega ühest kliinilisest uuringust (vastavalt RE-LY ja ROCKET AF). Vaid ühel allikal baseeruvad eeldused võivad vähendada tulemuste usaldusväärsust, kuid uute kliiniliste uuringute puudumisel saab tulemuste sõltuvust sisenditest analüüsida tundlikkuse analüüsi ja/või alam-populatsioonide analüüsi abil.

Analüüsitud kulutõhususe uuringutest järeldub, et nii dabigatraan kui ka rivaroksabaan võivad olla kuluefektiivsed alternatiivid varfariinraviga. Seda eriti olukorras, kus INRi kontroll on suboptimaalne ja insuldirisk suur.

7. Virvendusarütmia tüsistused ja ravi Eestis

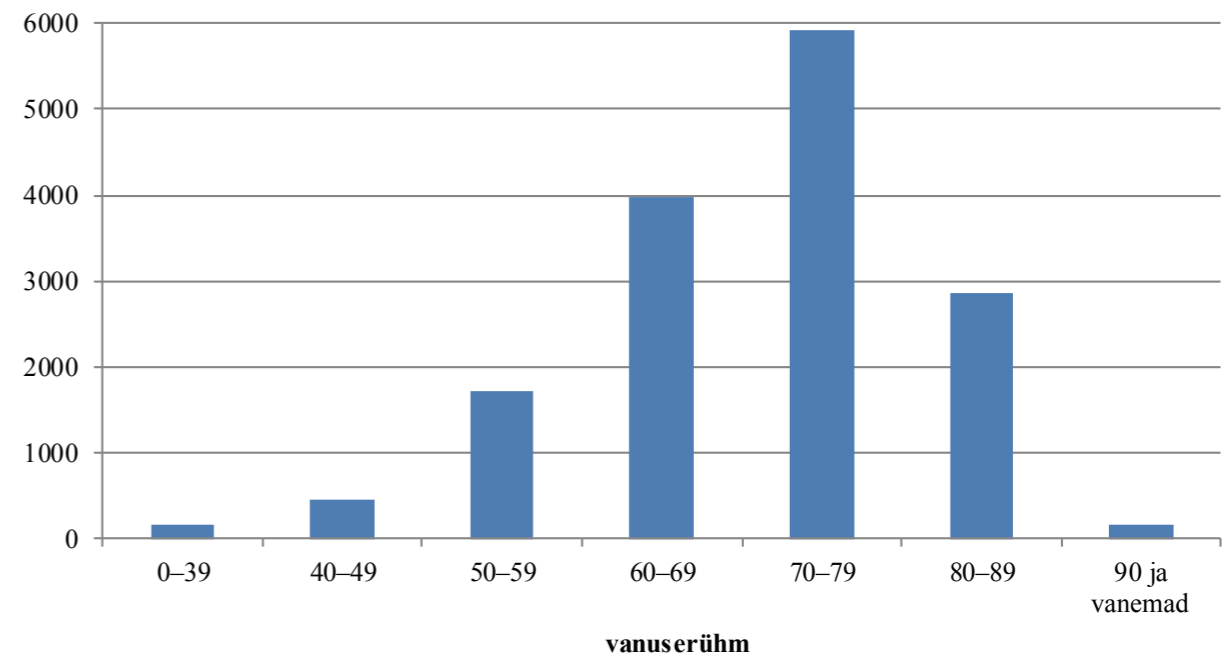
Tuginedes teaduskirjanduses leiduvatele hinnangutele, jääb Afi levimus üldrahvastikus 1,5–2% vahele. Võttes aluseks Eesti rahvaarvu (2013. aasta 1. jaanuaril 1,29 mln elanikku), võib AF seega esineda 19 350 – 25 800 inimesel. Euroopa Kardioloogiaühingu Afi ravijuhiste [8] järgi esineb 15% kodade virvendusega patsientidest valvulaarne haigus, seega mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia patsientide arv võiks Eestis olla hinnanguliselt vahemikus 16 500 – 21 900.

Kodade virvendusarütmia peamiseks tüsistuseks on isheemiline insult. Isheemiline insult tekib ligikaudu 5%-l Afi patsiendil aastas ja hinnanguliselt üks iga viie insuldi kohta on seotud arütmia. Afi patsientidel on insult reeglina raskemate tüsistustega, ühtlasi on Afi korral fataalse insuldi tõenäosus kaks korda suurem. [8]

7.1. Virvendusarütmia ja insuldi esinemine Eesti Haigekassa andmetel

Virvendusarütmia patsientidena käsitletakse siin analüüsis isikuid, kes olid aastatel 2010–2011 käinud arsti vastuvõtul ja kel oli vähemalt kaks eri- või perearsti raviarvet, mille põhidiagnoosiks oli virvendusarütmia (I48). Sellistele kriteeriumitele vastas 15 287 inimest, keda käesolevas analüüsis nimetatakse virvendusarütmia patsientideks. Lisaks on teada nende inimeste sünnikuupäevad ja surmakuupäevad (2013. a oktoobri seisuga).

Virvendusarütmia patsientide kirjeldamiseks arvutati nende vanus täisaastates 2011. a 1. jaanuari seisuga (vt joonis 3), patsientide soolise jaotuse kohta autoritel andmed puuduvad. Virvendusarütmia patsientide mediaanvanus on 72 aastat (95% CI 72–72), kusjuures 1/3 kõikidest virvendusarütmia patsientidest on vanuses 70–79.



Joonis 3. Virvendusarütmia arsti poole pöördunud patsientide vanuseline jaotus

Diagnoosikoodidega I61–I63 ja K92 arvete abil kirjeldatakse virvendusarütmia või selle raviga seotud tüsistuste esinemist ja nendega seotud kulusid. Tabelis 10 on esitatud virvendusarütmia patsientide (I48, kodade virvendus ja laperdus) raviarvete koguarv ja arsti juures käinud inimeste arv aastate lõikes. Kolme aasta peale kokku on 15 287 patsiendi kohta 135 726 raviarvet, s.o keskmiselt 3,0 arvet aastas ühe inimese kohta, kusjuures eriarstiarveid on kolm korda rohkem. Samas on ka inimesi, kellel pole kahe aasta jooksul ühtegi eriarstiarvet.

Tabel 10. Virvendusarütmia patsientide raviarved I48 diagnoosiga 2010–2012

	2010	2011	2012	KOKKU
ERIArstIARVED				
Inimesed	9674	10 984	8 310	14 193
Raviarved	32 195	39 367	33 968	105 530
PEREARSTIARVED				
Inimesed	5 810	6 507	5 058	10 631
Raviarved	9 978	11 275	8 943	30 196
Perearsti esmased visiidid	2 464	2 498	1 302	6 264
Perearsti korduvad visiidid	6 423	74 119	6 001	19 843

Et hinnata insuldi ja teiste otseselt virvendusarütmia või selle raviga seotud tüsistuste esinemist, on nende 15 287 inimese eriarstiarvetest eristatud raviarved, kus põhidiagnoosiks on I61, I62, I63 või K92 (vt tabel 11).

Tabel 11. Virvendusarütmia ja antikoagulantraviga seotud tüsistused

RHK 10 kood	Nimetus
I61	Intratserebraalne hemorraagia e peaaigusisene verevalum
I62	Muu mittetraumaatiline koljusisene verevalum
I63	Peajuinfarkt
K92	Seedeelundite muud haigused (gastrointestinaalne verejooks)

Järgnevalt jaotati tüsistuse diagnoosidega raviarved (eraldi perearsti- ja eriarstiarved), ravitüüpide lõikes (vt tabel 12). Perioodil 2010–2012 esines vähemalt üks selline raviarve kokku 1427 isikul 15 287-st. Tüsistuste koodidega eriarstiarveid oli kokku 4146.

Tabel 12. Virvendusarütmia patsientide I61, I62, I63, K92 diagnoosidega raviarved perioodil 2010–2012

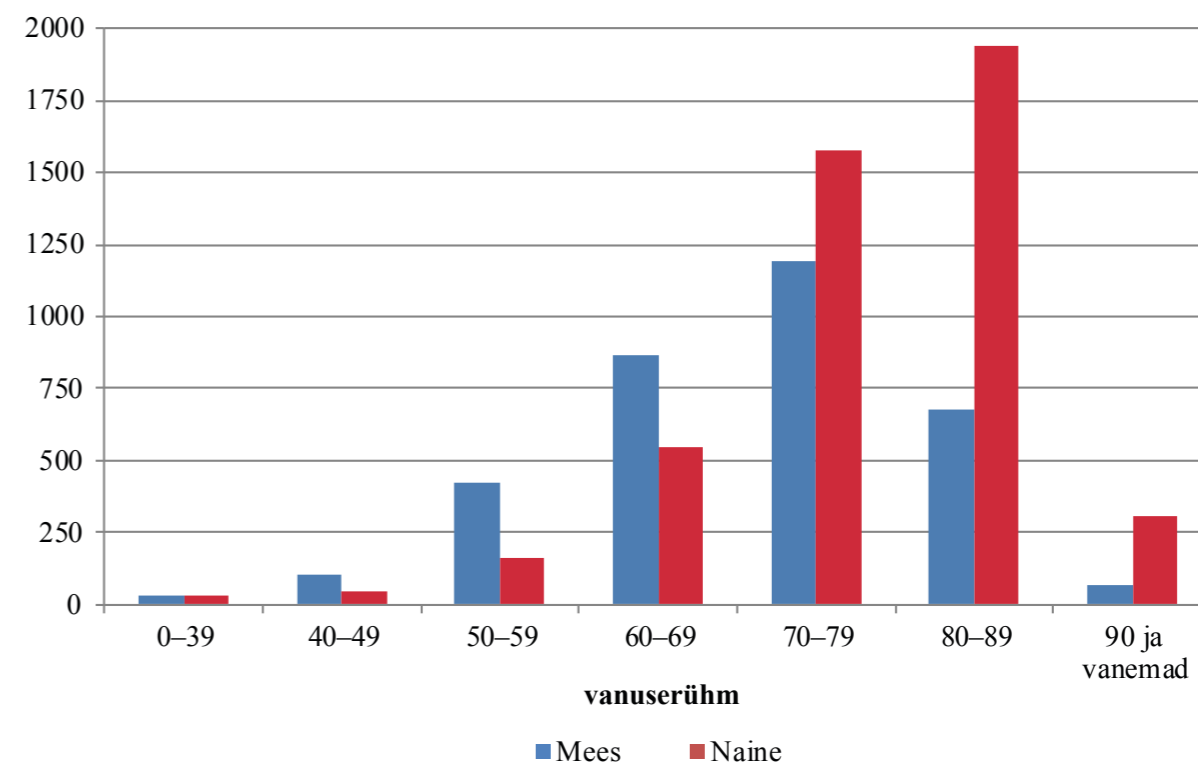
Ravitüüp	I61		I62		I63		K92	
	Arved	Inimesed	Arved	Inimesed	Arved	Inimesed	Arved	Inimesed
Perearstiarved	1	1	0	0	68	48	10	7
Eriarstiarved	162	84	10	9	3838	1266	94	75
Ambulatoorne vastuvõtt	18	14	3	3	1463	555	41	37
Haiglaravi (stационаarne)	89	81	7	6	1219	1033	49	45
Hooldusravi	32	21	0	0	597	278	3	3
Taastusravi	23	16	0	0	559	393	1	1

Kolmeaastase perioodi jooksul oli vähemalt üks insuldi diagnoosiga eriarsti raviarve 1266 inimesel ning aastas keskmiselt 422 inimesel, s.o 2,8%-l kõikidest 15 287 virvendusarütmia patsiendist.

Eesti Haigekassa andmete analüüs insuldiga patsientide kohta Eestis

Teise Eesti Haigekassa andmebaasist tehtud päringuga otsiti insuldi tõttu haiglaravil olnud haigeid. Sellistena käsitatakse isikud, kellel oli aastatel 2010–2011 raviarve põhidiagnoosiga I63 (peajuinfarkt), kus ravitüübiks oli statsionaarne haiglaravi, hooldusravi või statsionaarne taastusravi. Lisaks on teada nende inimeste sugu, sünnikuupäevad ja surmakuupäevad (2013. a oktoobri seisuga).

Kahe aasta peale oli kokku 7972 inimest, keda käesolevas analüüsis käsitleme haiglaravi vajanud insuldipatsientidena. 3369 (42,3%) neist olid mehed ja 4603 (57,7%) naised. Patsientide vanust arvestati täisaastates esimese insuldi raviarve järgi. Noorim oli alla 1-aastane ja vanim 100-aastane. Insuldipatsientide mediaanvanus oli 76 aastat (95% CI 76–77), kusjuures meestel 72 aastat (95% CI 71–72) ja naistel 79 aastat (95% CI 79–80). Insuldipatsientide soolis-vanuseline jaotus näitab (vt joonis 4), et mehi tabab insult keskmiselt nooremas vanuses kui naisi.



Joonis 4. Insuldiga haiglaravil olnud patsientide soolis-vanuseline jaotus

Tabelis 13 on esitatud kokkuvõtte patsientide peajuinfarkti diagnoosiga (I63) raviarvete kohta, mille ravitüübiks on statsionaarne haiglaravi, hooldusravi või statsionaarne taastusravi. 2010. a on vähemalt üks selline arve 4200 patsiendil ja 2011. a 4209 patsiendil, kusjuures 437 isikul mõlemal aastal. Kaheaastasel perioodil on

insuldipatsientidena defineeritud ligi 8000 inimest, st aastas on Eestis insuldi tõttu haiglaravil keskmiselt 4000 inimest.

Tabel 13. Peaajuinfarkti diagnoosiga (I63) patsiendid ja nende raviarved

	2010	2011	KOKKU
Arved	6985	7154	14 139
Inimesed	4200	4209	7972

Nendest 7972 inimesest on 2010.–2012. a 1479-l eri- või perearstiarvel esinenud ka virvendusarütmia diagnoos (I48) ja 808 virvendusarütmia patsiendil on perioodil 2010–2011 olnud vähemalt kaks eri- või perearstiarvet arütmia diagnoosiga. Võttes arvesse, et AF võib kulgeda pikka aega ilma sümptomiteta või jääda üldse registreerimata, on võimalik, et virvendusarütmia diagnoositaksegi alles insuldijärgselt, olgugi et inimesel oli haigus juba enne insulti. Ka sellist insulti saab lugeda arütmiatekkeliseks, mistõttu leiti, paljude patsientide raviarvetes esinesid teatud perioodi jooksul nii arütmia kui ka insuldi diagnoos. Raviarvete alusel saab öelda, et ligikaudu 15% haiglaravini jõudnud insultidest on seotud arütmia.

Perioodil 2010–2012 oli 1033 virvendusarütmia patsiendil kokku 1219 insuldi diagnoosiga raviarvet. Neist 93 patsienti suri 30 päeva jooksul pärast haiglaravi. Seega hinnanguliselt 7,6–9,0% hospitaliseeritud insuldi episoodidest lõppes 30 päeva jooksul surmaga.

7.2. Antitrombootiliste ravimite kasutamine Eestis

Antikoagulantravi eesmärk AFi haigetel on vähendada trombemboolilisi tüsistusi. Kuigi AFi tüsistuste ennetamise edu sõltub nii antitrombootilisest ravist, rütmi-kontrollist kui ka kaasnevate südamehaiguste adekvaatses ravist [7], on käesoleva raporti fookuses antikoagulantravi.

Eestis enam kasutatavad tromboosivastased ravimid võib jagada kolme rühma – vitamiin K antagonistid (varfariin), hepariinid (madalmolekulaarsed ning fraktsioneerimata hepariin) ning teised tromboosivastased ained (aspiriin, klopidogreel). Eestis on tromboosi profülaktikaks ning raviks kasutatud peamiselt varfariini. Varfariini kasutamine on viimaste aastate jooksul küll pidevalt kasvanud (vt tabel 14), kuid ravimit kasutatakse oluliselt vähem kui Põhjamaades (keskmiselt 10,2 DPD/1000/ööpäevas 2008. aastal) [62].

Tabel 14. Antikoagulantide kasutus Eestis aastatel 2009–2012 DPD/1000/ööpäevas Ravimiameti ravimistatistika andmetel [63, 64]

ATC kood	Ravimi toimeaine	2009	2010	2011	2012
B01AA03	Varfariin	4,47	5,36	5,94	7,15
B01AE07	Dabigatraan	0	0,06	0,13	0,27
B01AX06	Rivaroksabaan	0	0	0,04	0,18

Uute antikoagulantide (dabigatraan ja rivaroksabaan) osakaal tromboosivastaste ravimite kasutuses on väike ja ei kajastu ravimistatistikas enne 2010. aastat. Dabigatraani kasutus sõltumata diagnoosist oli aastal 2011 0,13 DPD/1000/ööpäevas ja aastal 2012 0,27 DPD/1000/ööpäevas. Rivaroksabaani kasutus sõltumata diagnoosist oli aastal 2011 0,04 DPD/1000/ööpäevas ja aastal 2012 0,18 DPD/1000/ööpäevas. [63, 64]

Mitmed autorid on märkinud AFi korral näidustatud antikoagulantravi alaraken-damist Eestis. Vibo *et al.* analüüsid 451 patsiendist, kes olid 2001.–2003. a insul-diregistris registreeritud, polnud ükski saanud näidustatud antikoagulantravi [5]. Hilisem, TÜ Kliinikumis 2004. ja 2005. aastal tehtud retrospektiivne uuring näitas, et enne insulti kasutas varfariinravi vaid 9% patsientidest, kuid riskitegureid arvestades oli see näidustatud 75%-le patsientidest. Pärast insulti määrati antikoagu-lantravi 12% patsientidest ja ambulatoorselt soovitati raviga alustada 10% patsien-tidest. Samas polnud 45% juhtudest selge, miks antikoagulantravi ei alustatud. Antikoagulantravi vähene määramine, hoolimata selle näidustusest CHADS₂ skoori alusel, on seotud varfariini toime jälgimise problemaatilisusega ja sellest tulenevalt arstide hirmudega hemorraagiliste tüsistuste ees, mis subjektiivse argu-mendina kaaluvad üles võimalikud antikoagulantravi rakendamisest saadavad kasud [4].

Peale Ravimiameti ravimistatistika ja kirjandusest leitud informatsiooni esitamise antikoagulantide kasutamise kohta, on käesoleva peatüki eesmärgiks kirjeldada ja hinnata antikoagulantide kasutamist virvendusarütmia patsientidel.

7.3. Antitrombootiline ravi virvendusarütmia patsientidel

Eesti Haigekassa andmebaasis tehti päring kõikide tromboosivastaste ainete (B01A*) retseptide kohta virvendusarütmia patsientidel perioodil 2010–2012. 15 287-st virvendusarütmia raviarvega inimesest oli 10 580-l vähemalt üks selli-

ne retsept kolme aasta jooksul, kusjuures enamuse moodustasid varfariini retseptid (vt tabel 15).

Tabel 15. Virvendusarütmiaiga patsientide B01A* retseptid aastatel 2010–2012

ATC kood	Ravimi toimeaine	2010		2011		2012		KOKKU	
		Ret-septe	Ini-mesi	Ret-septe	Ini-mesi	Ret-septe	Ini-mesi	Ret-septe	Ini-mesi
B01A*	Tromboosivastased ained	31 563	7 562	37 782	8 968	39 855	8 593	109 200	10 580
B01AA03	Varfariin	29 902	7 236	35 111	8 528	36 604	8 063	101 617	9 972
B01AB04	Naatriumdeltepariin	4	1	4	3	6	5	14	9
B01AB05	Naatriumoksapariin	198	137	217	134	229	148	644	397
B01AB06	Kaltsiumnadropariin	115	48	124	18	122	19	361	74
B01AB12	Naatribemipariin	34	29	35	30	40	32	109	90
B01AC04	Klopidogreel	1 269	405	2 001	610	2 184	621	5 454	1 114
B01AC24	Tikagreloor	0	0	0	0	104	20	104	20
B01AE07	Dabigatraan	30	23	277	101	502	138	809	230
B01AX06	Rivaroksabaan	0	0	13	11	64	42	77	52

Antikoagulantravi (varfariini või rivaroksabaani või dabigatraani) on 15 287-st virvendusarütmiaiga patsiendist saanud 10 063 (65,8%). Vaadeldava kolmeaastase perioodi jooksul on enamus inimesi tarvitanud ainult ühte antikoagulanti (9786 varfariini, 72 dabigatraani ja 18 rivaroksabaani). Ülejäänud 187 patsienti on tarvitanud kolme aasta jooksul mitut antikoagulanti, kusjuures 4 inimest kõiki kolme (vt tabel 16).

Tabel 16. Antikoagulantravi osakaal virvendusarütmiaiga patsientide hulgas

	Inimesi	Osakaal kõikidest anti-koagulantravi saanud AF patsientidest %	Osakaal kõikidest AF patsientidest %
Varfariin	9786	97,2	64,0
Dabigatraan	72	0,7	0,5
Varfariin ja dabigatraan	153	1,5	1,0
Rivaroksabaan	18	0,2	0,1
Varfariin ja rivaroksabaan	29	0,3	0,2
Rivaroksabaan ja dabigatraan	1	0,0	0,0
Varfariin ja dabigatraan ja rivaroksabaan	4	0,0	0,0
KOKKU	10063	100,0	65,8

Antikoagulantravi järjepidevus

Ravi järjepidevust saab hinnata nii antikoagulantide puhul üldiselt kui ka iga ravimi puhul eraldi. Järjepidevalt ravi saanud patsientideks loeti käesolevas analüüsis inimesed, kes olid antikoagulante välja ostnud terve vaadeldava perioodi vältel vähemalt iga poole aasta tagant, st ühe patsiendi kahe järjestikuse retsepti väljaostmise kuupäevade vahe oli maksimaalselt pool aastat (183 päeva).

15 287-st virvendusarütmiaiga patsiendist sai antikoagulantravi 10 063, nendest 5108 (50,8%) järjepidevalt. Varfariinravi sai järjepidevalt 4986 inimest 9768-st (51,0%), dabigatraaniga raviti järjepidevalt 27 inimest 72-st (37,5%) ja rivaroksabaaniga 8 patsienti 18-st (44,4%).

Selline hindamine on võrdlemisi range, sest ei võta arvesse vajadust varfariinravi katkestada, näiteks enne operatsiooni. Samuti ei ole täpselt teada, mis näidustusel antikoagulante võeti.

Antikoagulantravi insuldi ennetamisel

Eesmärgiks on hinnata, kui suur osa virvendusarütmia patsientidest oli enne insulti tarvitanud antikoagulante. Antikoagulantide tarvitamise järgi jagatakse patsiendid kolmeks: inimesed, kes ei olnud aasta jooksul enne insulti antikoagulante tarvitanud; inimesed, kes olid tarvitanud aasta jooksul enne insulti järjepidevalt antikoagulante, ja inimesed, kes olid küll tarvitanud aasta jooksul enne insulti antikoagulante, aga mitte järjepidevalt.

Hindamiseks antikoagulantide kasutamist enne insuldi episoodi, vaadatakse esimese I63 diagnoosiga statsionaarse raviarve algust perioodil 2011–2012 nendel inimestel, kellel aastal 2010 sellist arvet ei olnud.

Perioodil 2011–2012 ei olnud 623-st insuldi tõttu haiglaravil olnud virvendusarütmiaiga haigest 360 (57,8%) aasta jooksul enne insuldi episoodi antikoagulante tarvitanud, ülejäänud 263 inimesest olid 123 tarvitanud antikoagulante järjepidevalt ja 140 ebajärjepidevalt.

Valdav osa nende 623 patsiendi retseptidest, mille alusel on ravimid välja ostetud aasta jooksul enne insulti, on varfariini retseptid. Kokku 874 retseptist on ainult 3 dabigatraani või rivaroksabaani retseptid. Vaadates eraldi 2011. aasta insuldijuhte, on näha, et 359 inimesest sai aasta jooksul enne insulti antikoagulante ainult 131 inimest, kuid aasta jooksul pärast insulti 215.

7.4. Kokkuvõte virvendusarütmia esinemisest ja antikoagulantravi kasutamisest Eestis

Virvendusarütmia levimuse hinnangu ja Eesti rahvastiku suuruse alusel võib AF olla 19 350 – 25 800 Eesti inimesel. Mitmed autorid on täheldanud virvendusarütmia korral näidustatud antikoagulantravi alarakendamist Eestis [4, 5]. Ühtlasi kasutatakse Eestis näiteks varfariini vähem kui Põhjamaades [63].

Eesti Haigekassa andmete alusel defineeritud virvendusarütmia patsientide kohordi moodustavad 15 287 patsienti, kellest antikoagulantravi sai 10 063 inimest (65,8%), nendest 5108-t raviti antikoagulantidega järjepidevalt. Enamus antikoagulantravi saavatest inimestest tarvitavad varfariini, kuigi Eesti ravimistatistikast on näha ka uute antikoagulantide kasutuse suurenemist.

Aastatel 2010–2011 vajas insuldi tõttu haiglaravi 7972 inimest, neist 808 oli sama perioodi jooksul vähemalt kaks korda käinud virvendusarütmia diagnoosiga arsti juures ja 1479 neist olid käinud arsti juures vähemalt korra perioodil 2010–2012. Seega saab väita, et hinnanguliselt 10,1–18,6% kõikidest patsiendi hospitaliseerimise tingivatest insultidest on seotud virvendusarütmia.

57,8% virvendusarütmia patsientidest, kes said vaadeldava aja jooksul insuldi, ei olnud aasta jooksul enne insulti antikoagulante tarvitanud. Antikoagulante tarvitanutest olid vaid pooled kasutanud ravimit järjepidevalt. 2011. a andmetest on näha, et osa inimesi hakkab antikoagulante tarvitama alles pärast insulti.

8. Uute antikoagulantide kulutõhususe modelleerimine

8.1. Kulutõhususe hindamise eesmärgid

Kulutõhususe analüüsi aluseks on võimalike kliiniliselt oluliste terviseseisundite, nende vaheliste üleminekutõenäosuste, kliiniliselt olulise ajahorisondi, vaatlusaluse perspektiivi ning seisunditega kaasnevate kulude ja kasulikkuse kindlaks määramine ning vajalike eelduste püstitamine. Käesolevas analüüsis lähtutakse Eesti Haigekassa ja patsiendi perspektiivist. Analüüsis käsitletakse vaid otseseid virvendusarütmia ning selle tüsistuste ravi kulusid ja tervisega seotud elukvaliteeti. Elu pikkust ja kvaliteeti hinnatakse siinses analüüsis QALYdes. Mudeli sisendid ja eeldused on täpsemalt kirjeldatud järgnevas alapeatükis.

Antikoagulantide kulutõhusust võrreldes ravi puudumisega hinnatakse järgmistes aspektides:

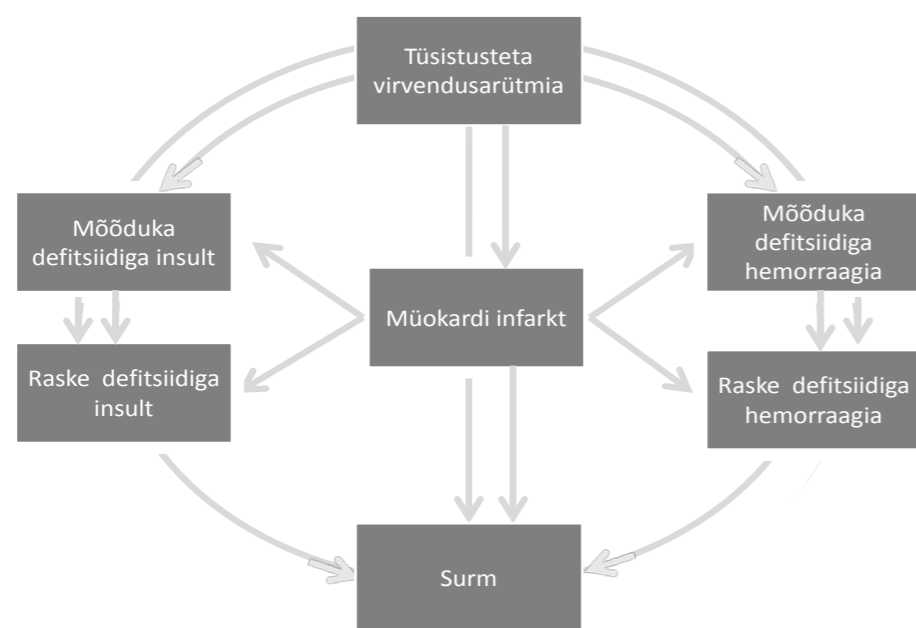
- ärahoitud tüsistused;
- võidetud kvaliteetsed eluaastad (QALYd);
- täiendkulu tõhususe määr (ICER).

8.2. Mudeli kirjeldus

Antikoagulantide kulutõhususe analüüsimiseks kasutatakse Markovi kohordimudelit, mida iseloomustab uuritavate jaotumine terviseseisundite vahel vastavalt haiguse arengu etapile ja rakendatavatele ravimeetoditele. Strateegiatega kaasnevate kulude ja tervisetulemite modelleerimine Markovi mudeli abil võimaldab seostada praegu tehtavad kulutused tulevikus saavutatava tervisetulemiga.

Ravistrateegiatest modelleeritakse antikoagulantravi varfariiniga (annus 5 mg kord päevas koos INRi monitooringuga kord kuus), dabigatraaniga (annus 150 mg alla 80-aastastel ja 110 mg 80-aastastel ja vanematel kaks korda päevas) ja rivaroksaabaniga (annus 20 mg kord päevas). Mudelis eeldatakse, et patsientidele ei manustata teisi ravimeid peale mudelis käsitletud antikoagulantide ning et patsientide ravi määratud ravimiga kestab elu lõpuni. Antikoagulantravi lõplikku katkestamist eeldatakse vaid patsientidel, kellel tekib intrakraniaalne hemorraagia. Võrdluseks rakendatavatele ravistrateegiatele modelleeritakse ka ravi puudumise stsenaariumit.

Markovi kohordimudeli lihtsustatud struktuur on esitatud joonisel 5. Mudel konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2011 (TreeAge Software Inc). Mudeli ülesehituse väljavõtte programmist TreeAge on esitatud Lisas 3 ja mudelis kasutatud sisendite väärtused Lisas 4.



Joonis 5. Antikoagulantravi kulutõhususe mudeli lihtsustatud struktuur

Markovi ahela alguses on hüpoteetiline grupp isikuid (kohort), kes vastavalt üleminekutõenäosustele liiguvad mudelis erinevate tervise seisundite vahel. Modelleeritav kohort on simulatsiooni alguses tervise seisundis „tüsistusteta virvendusarütmia“ ning saab insuldiriski tõttu näidustatud antikoagulantravi. Mudeli läbimise käigus on võimalik erinevate tüsistuste teke vastavalt etteantud tõenäosustele. Haiguse kulu ja ravitulemuste alusel toimub teatud tõenäosustega üleminek ühest tervise seisundist teise. Iga seisundiga kaasneb terviseväljund (väljendub QALYdes skaalal 0–1) ning enamike seisunditega ka kulud, mis kumuleeruvad kohordi liikumisel läbi Markovi ahela. Markovi analüüs lõpeb kindlaks määratud ajaperioodi möödumisel, mil valdav enamus kohordist on jõudnud neelduvasse seisundisse.

Virvendusarütmia loomulikust kulust lähtuvalt kaasatakse kliiniliselt olulised tervise seisundid ja modelleeritakse järgmisi sündmuseid: müokardiinfarkt, isheemiline insult (TIA, kerge ja raske terviskahjustusega), intrakraniaalne hemorraagia (kerge ja raske terviskahjustusega), ekstrakraniaalne hemorraagia, väike verejooks ja surm. Müokardiinfarkti, isheemilist insulti ja intrakraniaalset hemorraagiat käsitletakse mudelis püsivate tervise seisunditena, mis toovad kaasa püsivalt halvema elukvaliteedi. Lisaks eeldatakse mudelis, et liigutakse alati raskema (st

madalama elukvaliteediga) tervise seisundi suunas. Ekstrakraniaalse hemorraagia ja väikese verejooksu näol on tegemist sündmustega, mille puhul arvestatakse vaid tsükli jooksul tekkivate kulude ja elukvaliteedi halvenemisega ning seisundi muutust ei toimu (ei kajastu ka mudeli struktuuri joonisel). Neelduvaks seisundiks, millest edasi liikumine ei ole võimalik, on mudelis surm. Kliiniliste sündmuste valikul kulutõhususe mudelisse on lähtutud teaduskirjanduse ülevaatest ja NICEi hinnangust dabigatraani ja rivaroksabaani tootjamudeli ülesehitusele [60, 61]. Iga sündmusega kaasnevad ajutine või püsiv tervisekadu ja sündmuse ravikulud (vt tabel 17).

Tabel 17. Tervise seisundite vahel liikumine mudelis

Püsiv tervise seisund koos elukvaliteedi hinnangutega QALY						
Sündmused	AF	Kerge insult	Raske insult	Kerge ICH	Raske ICH	Müokardiinfarkt
	1,0	0,75	0,39	0,75	0,39	0,843
Sündmus puudub	–	–	–	–	–	–
MI, elus	MI	Kerge insult	Raske insult	Kerge ICH	Raske ICH	MI
MI, fataalne	Surm	Surm	Surm	Surm	Surm	Surm
Insult, ilma defitsiidita	–	–	–	–	–	–
Insult, kerge defitsiidiga	Kerge insult	Kerge insult	Raske insult	Kerge ICH	Raske ICH	Kerge insult
Insult, raske defitsiidiga	Raske insult	Raske insult	Raske insult	Raske insult	Raske ICH	Raske insult
Insult, fataalne	Surm	Surm	Surm	Surm	Surm	Surm
ICH, kerge defitsiidiga	Kerge ICH	Kerge insult	Raske insult	Kerge ICH	Raske ICH	Kerge ICH
ICH, raske defitsiidiga	Raske ICH	Raske ICH	Raske insult	Raske ICH	Raske ICH	Raske ICH
ICH, fataalne	Surm	Surm	Surm	Surm	Surm	Surm
ECH, elus	–	–	–	–	–	–
ECH, fataalne	Surm	Surm	Surm	Surm	Surm	Surm
Väike verejooks	–	–	–	–	–	–

– tähistab samasse seisundisse jäämist

Eelneva tabeli esimeses tulbas on esitatud mudelis aset leida võivad sündmused ning tabeli päises mudeli püsivad tervise seisundid koos neile omistatud elukvaliteedi hinnangutega. Tabeli lahtrid kirjeldavad tervise seisundit, millesse patsient

peale esimeses tulbas oleva sündmuse toimumist liigub. Terviseseisundite vahel liikumise korral eeldatakse, et liigutakse alati halvema elukvaliteediga terviseseisundi suunas. Näiteks, kui arütmia patsient saab müokardiinfarkti ja jääb elama, liigub ta järgmises tsüklis seisundisse „müokardiinfarkt“, millele omistatav elukvaliteedi hinnang on 0,843 QALYt. Kui sama patsient saab järgmises tsüklis raske tervisekahjustusega insuldi, siis liigub ta seisundisse „raske insult“, mille puhul on tema elukvaliteet 0,39 QALYt. Saades ühes järgnevatest tsüklitest taas müokardiinfarkti, ei toimu seisundite vahelist liikumist, kuna seisund „müokardiinfarkt“ on kõrgema elukvaliteedi hinnanguga seisund kui „raske insult“. Tabelist on parema jälgitavuse huvides jäetud välja neelduv seisund „surm“, mille puhul edasisi liikumisi ei toimu.

8.3. Mudeli sisendid

8.3.1. Ajaperspektiiv ja populatsioon

Hüpoteetilist 65-aastaste virvendusarütmia patsientide kohorti, kellel on insuldiriskist lähtuvalt näidustatud antikoagulantravi, jälgitakse baasstsenaariumis 35 aasta jooksul ehk eluea perspektiivis, mille jooksul arvestatakse nii Eesti vanusespetsiifilist kui ka virvendusarütmia tingitud suremust. Kuna virvendusarütmia esinemisega on seotud eluaegne suurenenud insuldirisk, jälgitakse patsiente ajani, mil enamus kohordist on jõudnud neelduvasse seisundisse. Analüüsitava ajaperioodi jaotatakse võrdseteks (kliiniliselt olulise kestusega) tsükliteks, mille jooksul terviseseisund võib muutuda ja ilmne raviefekt. Mudel jälgib haiguse loomulikku kulgu 3-kuuliste tsüklite kaupa. Tsükli pikkuse valikul on lähtutud eelnevas peatükis kirjeldatud kulutõhususe analüüsist ning asjaolust, et nimetatud aja jooksul ei ole tõenäoline rohkem kui ühe kliinilise sündmuse esinemine. Tundlikkuse analüüsi käigus jälgitakse sama kohorti 10 aasta perspektiivis ehk kuni 75-aastaseks saamiseni ning samuti analüüsitakse stsenaariumi, kus hüpoteetilise virvendusarütmia patsientide kohordi algvanuseks on 75 aastat.

8.3.2. Üleminekutõenäosused

Mudelis kasutatakse haiguse kulu kirjeldamiseks teaduskirjanduse andmete põhjal arvutatud üleminekutõenäosusi, mis näitavad, kui suur on tuisistuste tekkimise ja terviseseisundite vahel liikumise tõenäosus. Arvutuste aluseks on sündmuste aastased esinemissagedused, mis sõltuvad kasutatavast ravimist ning on mudelis ümber arvutatud 3-kuulise tsükli üleminekutõenäosusteks. Järgnevalt on

esitatud mudelis kasutatud sündmuste aastased esinemissagedused koos viidetega (vt tabel 18).

Tabel 18. Mudeli sündmuste aastased esinemissagedused protsentides RE-LY uuringu andmete põhjal

Sündmused	Varfariin	Dabigatraan 110/150 mg	Rivaroksaaban	Aspiriin	Ravi puudumine
Insult	1,21 [38]	1,34 / 0,92 [38]	1,14 * [39]	1,94 ** [65]	4,05 ** [65]
ICH	0,76 [38]	0,23 / 0,31 [38]	0,51 * [39]	0,39 ** [65]	0,25 * [50]
ECH	2,84 [38]	2,66 / 3,02 [38]	2,95 * [39]	3,22 ** [65]	1,72 ** [65]
Väike verejooks	16,37 [38]	13,16 / 14,85 [38]	17,02 * [39]	7,37 * [66]	7,53 * [66]
Müokardiinfarkt	0,64 [38]	0,82 / 0,81 [38]	0,52 * [39]	0,90 ** [65]	1,00 ** [65]

* arvutatud kasutades RR/HR viidatud artiklist ja sündmuse esinemissagedust varfariinravi korral [38]

** ka RR/HR arvutatud artiklis esitatud andmete põhjal

Kliiniliste sündmuste esinemistõenäosused on nii dabigatraani kui ka rivaroksaabani puhul arvutatud ühe kliinilise uuringu andmetele tuginedes (vastavalt RE-LY ja ROCKET AF, vt ptk 5). Baasstsenaariumis on sündmuste aastased esinemissagedused varfariinravi korral võetud RE-LY uuringust [38]. Aspiriini ja ravi puudumise efektiivsuse ja ohutuse hinnangute aluseks on valdavalt kuue kliinilise uuringu tulemusi koondava meta-analüüsi põhjal tehtud sündmuste esinemissageduse arvutused. Kuna uuringu ROCKET AF populatsiooni insuldirisk oli suurem kui RE-LY uuringu populatsioonil ning kliinilised uuringud ei ole seetõttu otseselt võrreldavad, on tundlikkuse analüüsis kasutatud sündmuste esinemissageduste arvutamiseks ka uuringu ROCKET AF andmeid [39].

Mudelis eeldatakse ka, et isheemilise insuldi, ICH ja müokardiinfarkti risk kasvab vanusega. Freeman *et al.* [47] ning Lee *et al.* [54] on eeldanud riskimäärade kasvu kümne aasta jooksul vastavalt 1,4, 1,97 ja 1,3 korda. Samu koefitsiente kasutatakse ka Eesti mudelis. Tundlikkuse analüüsis on hinnatud stsenaariumi, kus riskimäärade kasv kümne aasta jooksul on mudeli baasstsenaariumis kasutatud riskimääradest vastavalt 20% suurem või väiksem.

8.3.3. Kliiniliste sündmuste raskusaste

Isheemiline insult klassifitseeriti mudelis neljaks – ajutine (TIA), kerge tervisekahjustustega, raskete tervisekahjustustega ja fataalne. Kliinilise sündmuse rasku-

sastme määramisel eristati isheemilise insuldi puhul ka kasutatavate ravistrateegiate erinevusi. ICH klassifitseeriti kolme alarühma – kergete tervisekahjustustega, raskete tervisekahjustustega ja fataalne. ECH ja müokardiinfarkti juhud jaotati vaid fataalseteks ning mittefataalseteks. Patsientide proportsionaalne jagunemine kliiniliste sündmuste raskusastmete järgi ning suremusmäärad koos viidetega on esitatud tabelis 19.

Tabel 19. Kliiniliste sündmuste raskusastmed ja osakaalud

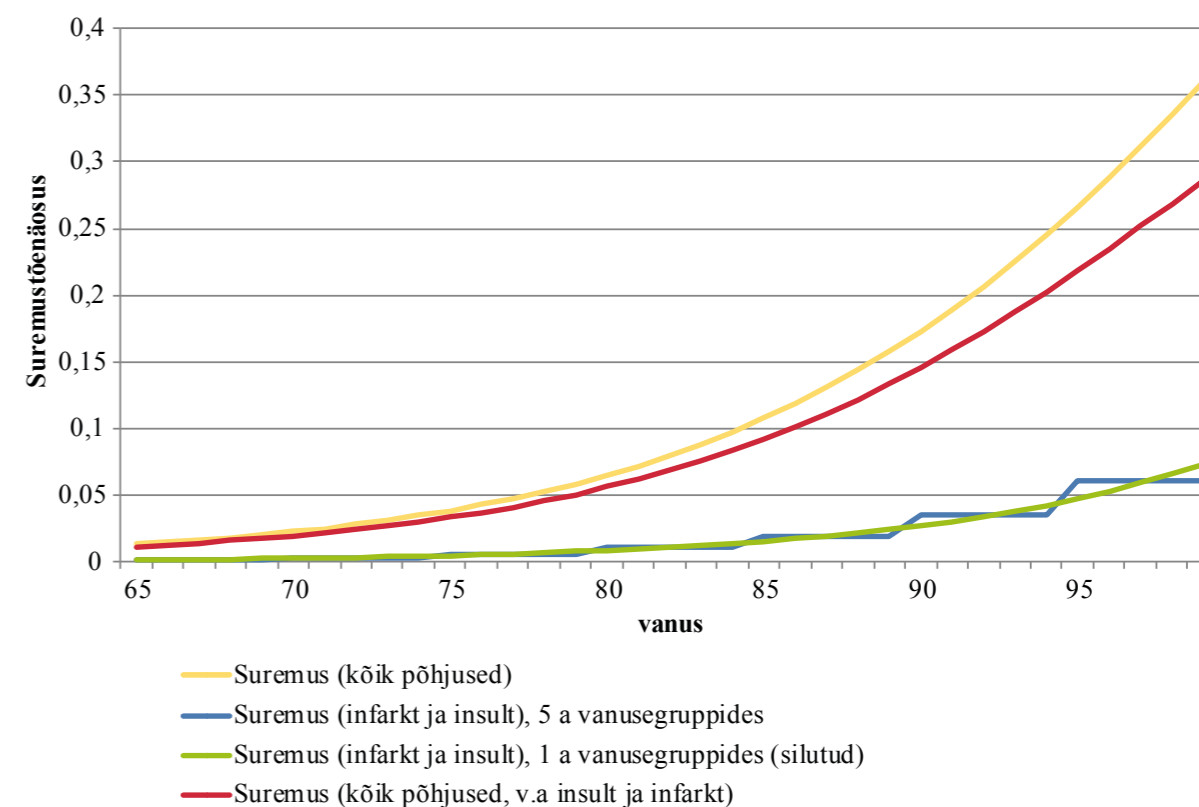
Sündmus	Raskusastme osakaal %	Allikas
Isheemilise insult (aspiriin, ravi puudumine)		[49, 51, 54, 67]
Ajutine	11,0	
Kergete tervisekahjustustega	41,0	
Raskete tervisekahjustustega	30,0	
Surmaga lõppev	18,0	
Isheemilise insult (varfariin, dabigatraan, rivaroksabaan)		[49, 51, 54, 67]
Ajutine	9,1	
Kergete tervisekahjustustega	42,5	
Raskete tervisekahjustustega	40,2	
Surmaga lõppev	8,2	
Intrakraniaalne hemorraagia		[54]
Kergete tervisekahjustustega	49,5	
Raskete tervisekahjustustega	14,1	
Surmaga lõppev	36,4	
Müokardiinfarkt		[54]
Surmaga lõppev	15,0	
Ekstrakraniaalne hemorraagia		[49]
Surmaga lõppev	5,1	

Tundlikkuse analüüsis eeldati, et surmaga lõppevaid tüsistusi on kõigi tüsistuste puhul 20% vähem kui varasemate kulutõhususe analüüside põhjal baasstsenaariumis hinnati.

8.3.4. Üldsuremus

Üldsuremuse arvestamise aluseks võeti mudelis Statistikaameti arvutatud vanusepetsiifilised suremustõenäosused. Kuna mudel võtab arvesse juba teatud kliini-

liste sündmustega seotud suremusrisi, arvestati suremustõenäosusest maha suremus insuldi ja müokardiinfarkti. Selleks kasutati TAI tervisestatistika ja -uuringute andmebaasi 2011. aasta andmeid suremuse kohta haiguste lõikes [68]. Kuna TAI andmed on esitatud viieaastaste vanusegruppide kaupa kuni 84-aastasteni (edasine suremus on esitatud avatud intervallina, s.o 85 ja vanemad), prognoositi vanemate vanusegruppide suremustõenäosus nooremate vanusegruppide andmete baasil, misjärel prognoositi eksponentsiaalse funktsiooni abil andmed kõikide vanuste kohta. Mudelis kasutatud üldsuremuse prognoosi tulemused on esitatud joonisel 6.



Joonis 6. Üldsuremus ja selle korrigeerimine

8.3.5. Elukvaliteedi hinnangud

Käesolevas analüüsis eeldatakse, et kuigi virvendusarütmia näol on tegemist kroonilise haigusega, on tüsistusteta virvendusarütmia patsientide elukvaliteet 1 QALY [47, 51, 54]. Virvendusarütmia seotud elukvaliteedi halvenemine on mudelis tingitud haiguse ja selle raviga kaasnevatest püsivatest ja ajutistest tüsistustest. Püsivate sündmuste (isheemilise insuldi, ICH ja müokardiinfarkti) puhul eeldatakse, et ka elukvaliteedi halvenemine on püsiv. Ajutiste sündmuste korral halveneb elukvaliteet vaid selles tsükli, kus konkreetne sündmus toimub.

Insuldi ja ICHga kaasnev elukvaliteedi halvenemise hinnang võeti USAs läbi viidud uuringust [69], millesse kaasati 70 virvendusarütmiaga patsienti. Eristati kerge ja raske tervisekahjustusega neuroloogilisi sündmusi, mille puhul elukvaliteedi hinnangud olid vastavalt 0,75 ja 0,39 QALYt. Müokardiinfarkti korral on baasstsenaariumis elukvaliteet 0,84 QALYt, see hinnang baseerub USA Medical Expenditure Panel Survey andmetel tehtud arvutustel infarkti kohta (N = 244) [70]. Hinnang ECHga kaasnevale elukvaliteedi halvenemisele võeti Suurbritannia uuringust [71], milles 57 virvendusarütmiaga patsiendi hinnangul oli keskmine elukvaliteedi väärtus 0,8 QALYt. ECH puhul eeldatakse siinses mudelis toetudes teistele kulutõhususe uuringutele [47, 51, 54, 70], et elukvaliteedi halvenemine kestab kaks nädalat. Varasemates kulutõhususe uuringutes [47, 51, 70] on väikese verejooksu puhul eeldatud samasugust elukvaliteedi halvenemist nagu ECH puhul, kuid lühema kestusega (2 päeva). Mudelis kasutatud aastased elukvaliteedi hinnangud koos viidetega on esitatud tabelis 20.

Tabel 20. Mudelis kasutatud elukvaliteedi hinnangud

Sündmus	Kestus	Aastane elukvaliteedi hinnang	Allikas
Terve (virvendusarütmiaga)	Püsiv	1	Eeldus
Neuroloogiline sündmus*, kerge tervisekahjustustega	Püsiv	0,75	[69]
Neuroloogiline sündmus*, raskete tervisekahjustustega	Püsiv	0,39	[69]
Müokardiinfarkt	Püsiv	0,843	[70]
ECH	2 nädalat	0,841	[71]
Väike verejooks	2 päeva	0,8	[51, 54]
Surm	Püsiv	0	Eeldus

*Isheemiline insult ja ICH

Tüsistustega seotud elukvaliteedi hinnangute mõju analüüsi tulemustele on kontrollitud tundlikkuse analüüsis.

8.3.6. Antikoagulantravi kulud

Antikoagulantravi kuludest moodustavad peamise osa ravimikulud. Varfariinravi korral arvestatakse peale selle igakuise INRi monitooringu kuluga. Ravimihindade arvutamisel on arvestatud nii Eesti Haigekassa kui ka patsiendi kulutustega.

Ravimikulude arvutamisel on aluseks võetud kehtivad jaemüügi hinnad [72] 2013. aasta 19. novembri seisuga. Varfariini (Marevan Forte 5 mg N100) pakendi keskmine hind on 5,77 eurot. Dabigatraani (Pradaxa) keskmine jaemüügihind annuses 110 mg N30 on 38,36 eurot ja annuses 150 mg N60 72,56 eurot. Rivaroksabaani (Xarelto 20 mg N28) jaemüügi hind on 67,12 eurot. Aspiriini (Aspirin Cardio TBL 100 mg N98) keskmine hind on 6,47 eurot. Lähtuvalt manustamisskeemist ja pakendite suurusest, arvutati iga ravimi kuine kulu. Korrutades kuise kulu kolmega, leiti keskmine kulu 3-kuulise perioodi kohta, mida kasutati sisendina mudelis (vt tabel 21).

Tabel 21. Ravimite kulu mudeli baasstsenaariumis

Toimeaine	Ravim	Jaemüügi-hind €	Tbl pakis	Ühe kuu kulu €	Kolme kuu kulu €
Varfariin	Marevan Forte tbl 5mg N100	5,77	100	1,76	5,28
D110	Pradaxa Caps 110mg N30	38,36	30	77,84	233,52
D150	Pradaxa Caps 150mg N60	72,56	60	73,62	220,86
Rivaroksabaan	Xarelto tbl 20mg N28	67,12	28	72,96	218,88
Aspiriin	Aspirin Cardio Gastroresist tbl 100mg N98	6,47	98	2,01	6,03

INRi monitooringu kuluks arvestatakse perearsti visiidi kulu koos INRi mõõtmise (teenus 66302 – hüübimisjada sõeluuringud: PT, APTT*) kuluga: 3,25 eurot. Perearsti ühe visiidi kuluks arvestatakse käesolevas analüüsis 13 eurot, mis on leitud kasutades Eesti Haigekassa 2012. majandusaasta aruannet, jagades kogu üldarstiabi kulu (70,2 mln eurot) vastuvõttude koguarvuga (5,4 mln) [73]. Seega on INRi monitooringu kulu ühes kuus 16,25 eurot ning kolmes kuus 48,75 eurot, millest tulenevalt on varfariinravi kolme kuu kuluks mudelis kokku 54,03 eurot. Tundlikkuse analüüsi käigus analüüsiti antikoagulantide hinna alanemise ja INRi monitooringu kulu suurenemise mõju analüüsi tulemustele.

8.3.7. Virvendusarütmi ja antikoagulantravi tüsistuste kulud

Mudelis on arvestatud virvendusarütmi ja antikoagulantravi tüsistuste otseseid ravikulud. Ravikulud on haigusespetsiifilised ja varieeruvad tingituna sündmuse raskusastmest. Eesti oludele vastavate ravikulude leidmisel kasutati väljavõtet

Eesti Haigekassa raviarvete andmebaasist perioodil 2010–2012 ja tervishoiuteenuste piirhindu.

Isheemilise insuldi (I63), ICH (I61–I62) ja ECHga (K92) kaasnevate kulude arvutamisel võeti aluseks üle 65-aastaste virvendusarütmiaga patsientide 2010.–2012. aasta raviarved. Tervisekahjudega insuldi või ICH korral arvestatakse lisaks ühekordse kuluna statsionaarse taastus- või hooldusravi kulusid. Surmaga lõppevate juhtumite korral on kuluks võetud akuutravi kulu, eeldades, et peamised uuringud ja intensiivravi tehakse enne surma. Insuldi, ICH ja ECH kulu on defineeritud keskmise kuluna inimese kohta kolme kuu (90 päeva) jooksul pärast esimese statsionaarse raviarve alguse kuupäeva perioodil 01.04.2010–30.09.2012, millele eelneva kolme kuu jooksul ühtegi sama diagnoosiga eriarstiarvet patsiendil ei olnud.

Müokardiinfarkti kulude hindamisel eeldatakse, et müokardiinfarkti kulu on neli korda suurem kui isheemilise insuldi kulu. See eeldus tugineb Eesti Haigekassa raviarvete analüüsile [74]. Seega keskmine kulu inimese kohta 3-kuulise perioodi jooksul on surmaga lõppeva müokardiinfarkti korral neli korda suurem (5031 eurot) kui surmaga lõppeva isheemilise insuldi puhul (1258 eurot). Müokardiinfarkti kulu patsiendi tervenemisel on neli korda suurem (7242 eurot) kui keskmine isheemilise insuldi kulu nende raviarvete puhul, kus ravitüübiks on statsionaarne ravi, hooldusravi või statsionaarne taastusravi (1810,41 eurot). Müokardiinfarkti ravikulud on suhteliselt suuremad, sest erinevalt insuldist rakendatakse infarkti korral Eestis sageli südame pärgarterite revaskulariseerimise ravivõtteid.

Väikese (kliiniliselt olulise) verejooksuna käsitletakse ninaverejooksu, verevalumeid või veritsust pärast väiksemaid vigastusi [75]. Antikoagulantide kulutõhususe mudelites on sageli sündmuse kuluna vaadeldud ambulatoorse visiidi kulu [47, 51, 54]. Seetõttu kasutatakse kulu lähendina ambulatoorse visiidi hinda koos ninaverejooksu peatamise piirhinnaga (kood 7308, piirhind 8,63 eurot), mis on kokku 20,65 eurot. Mudeli sisenditena kasutatavad virvendusarütmi ja antikoagulantravi tüsistuste ravikulud koos selgitusega on esitatud tabelis 22.

Tabel 22. Sisenditena kasutatavad virvendusarütmi ja antikoagulantravi tüsistuste ravikulud

Sündmus	Selgitus	Kulu €
Isheemiline insult, ilma tervisekahjudeta	EHK raviarved, statsionaarne ravi I63	1258
Isheemiline insult, kergete tervisekahjudega	EHK raviarved, statsionaarne ravi ja taastusravi I63	2477
Isheemiline insult, raskete tervisekahjudega	EHK raviarved, statsionaarne ravi ja hooldusravi I63	2028
Isheemiline insult, surmaga lõpev	EHK raviarved, statsionaarne ravi I63	1258
Müokardiinfarkt, tervenev	Statsionaarne ravi ja taastusravi* ja hooldusravi*, 4 korda kallim kui isheemiline insult	7242
Müokardiinfarkt, surmaga lõpev	Statsionaarne ravi, 4 korda kallim kui isheemiline insult	5031
ICH, kergete tervisekahjudega	EHK raviarved, statsionaarne ravi ja taastusravi I61–I62	2516
ICH, raskete tervisekahjudega	EHK raviarved, statsionaarne ravi ja hooldusravi I61–I62	2499
ICH, surmaga lõpev	EHK raviarved, statsionaarne ravi I61–I62	1445
ECH, tervenev	EHK raviarved, statsionaarne ravi K92	1148
ECH, surmaga lõpev	EHK raviarved, statsionaarne ravi K92	1148
Väike verejooks	Ambulatoorse visiidi hind koos ninaverejooksu peatamise piirhinnaga	20,65

* keskmine ravijuhtumi kohta (sest kõik patsiendid ei saa taastus- ja hooldusravi)

Antikoagulantide kulutõhususe mudelites on teaduskirjanduses modelleeritud nii ühekordseid kui ka jätkukulud, viimaste puhul eeldatakse, et tegemist on püsikuludega, mis jäävad samaks patsiendi elu lõpuni. Ühekordsete kuludena vaadeldakse akuutravi kulusid, jätkukuludena tavapäraselt taastus- ja hooldusravi kulusid. Baasstsenaariumis eeldatakse Eesti Haigekassa andmetele tuginedes, et Eestis olulisi jätkukulud ei teki, sest ravikindlustusrahast kaetavad taastus- ja hooldusravi kulud ei ole pikaajalised ega püsivad. Tüsistuste ravi kulude 20% suurenemise ning teaduskirjanduses avaldatud uuringutega proportsionaalse jätkukulu lisamise mõju analüüsi tulemustele hinnatakse tundlikkuse analüüsis. Kõiki mudelis leitud tervisetulemeid ja kulusid diskonteeritakse baasstsenaariumis 5% määraga aastas.

9. Kulutõhususe modelleerimise tulemused

Käesolevas peatükis esitatakse esmalt baasstsenaariumi tulemused ning seejärel tundlikkuse analüüs, mille käigus varieeritakse sisendite väärtusi hindamaks nende mõju saadud tulemusele.

9.1. Baasstsenaarium

Baasstsenaariumis modelleeriti virvendusarütmia diagnoosiga patsientidele insuldi ennetamiseks näidustatud kolme ravistrateegiaga kaasnevaid tervisetulemeid ja kulusid. Arvestades teaduskirjanduse seisukohti ja Eesti andmeid koostati baasstsenaarium peatükis 8 kirjeldatud sisenditega, millest peamised on:

- peamiste virvendusarütmia ja selle tüsistuste ravi ning nendest põhjustatud surmajuhude esinemissagedused (teaduskirjandusest);
- tüsistustest tulenev elukvaliteedi halvenemine (teaduskirjandusest);
- virvendusarütmia ravimite ning selle tüsistuste ravi kulud (Eesti Haigekassa andmed ja raviminfo).

Kulutõhususe analüüsis on ravijuhtude kumulatiivne arv arvestatud 1000 virvendusarütmia patsiendi kohta 35 aasta perspektiivis. Kulud ja elukvaliteet on arvestatud sama perspektiiviga ühe patsiendi kohta.

Kulutõhususe mudeli analüüsi tulemusena leiti, et 1000 antikoagulantidega ravitava insuldiriskiga patsiendi kohta välditakse 35 aasta perspektiivis olenevalt esma- valiku ravimist 11–40% müokardiinfarktides, 66–70% isheemilistest insultidest ning 73–76% nimetatud haigusjuhtudega seotud suremusest ravi puudumisega võrreldes. Samas suurendavad kasutatavad antikoagulandid erineva raskusastme- ga verejooksude sagedust. Antikoagulantide kasutamise tulemusena sagenevad intrakraniaalsed hemorraagiad 25–200%, ekstrakraniaalsed hemorraagiad 72–82%, kerged verejooksud 104–135% ning verejooksudega seotud suremus suureneb 40–153% võrreldes ravi puudumisega (vt tabel 23).

Tabel 23. Virvendusarütmia ja antikoagulantravi kumulatiivne tüsistuste arv ja suremus Eestis 1000 patsiendi kohta 35 aasta jooksul ning protsentuaalne erinevus võrreldes ravi puudumisega.

Seisund	Ravi puu- dumine	Varfariin	Dabigatraan	Rivaroksabaan
Müokardiinfarkt	208	147 (– 29%)	186 (– 11%)	124 (– 40%)
Isheemiline insult	904	305 (– 66%)	273 (– 70%)	293 (– 68%)
Intrakraniaalne hemorraagia	82	246 (+ 200%)	102 (+ 25%)	176 (+ 115%)
Ekstrakraniaalne hemorraagia	281	485 (+ 72%)	507 (+ 80%)	510 (+ 82%)
Väike verejooks	1193	2614 (+ 119%)	2435 (+ 104%)	2804 (+ 135%)
Müokardiinfarkti ja isheemilise insuldiga seotud surmajuhud	192	51 (– 73%)	52 (– 73%)	46 (– 76%)
Verejooksudega seotud surmajuhud	45	114 (+ 153%)	63 (+ 40%)	90 (+ 99%)

Baasstsenaariumis leiti, et uute antikoagulantidega kaasnevad patsiendi eluaja jooksul suuremad kulud, kuid ka rohkem kvaliteetseid eluaastaid. Antikoagulantravi rakendamata on kulud suurenenud insuldiriskiga virvendusarütmia patsiendi kohta 35 aasta jooksul 5% diskonteerimismäära rakendades 2284 eurot. Antikoagulantide kasutamine suurendab diskonteeritud kulusid inimese kohta 35 aasta perspektiivis 1593–9279 euro võrra olenevalt kasutatavast ravimist.

Ravi puudumisel elab virvendusarütmia 65-aastane patsient keskmiselt 9,23 kvaliteetset eluaastat (diskonteeritud 5%). Antikoagulantravi pikendab patsientide eluiga 0,83–1,2 kvaliteetse eluaasta võrra. Võrreldes varfariinraviga võidetakse dabigatraaniga ravides 0,37 ja rivaroksabaaniga 0,23 QALYt patsiendi kohta (vt tabel 24). Diskonteerimist rakendamata lisanduks patsiendi kohta 35 aasta perspektiivis võrreldes ravi puudumisega 1,63–2,41 QALYt ning võrreldes varfariiniga 0,47–0,78 QALYt.

Tabel 24. Ravistrateegiatega kaasnevad kulud eurodes ja kvaliteetsed eluaastad inimese kohta (diskonteeritud 5% aastas)

Strateegia	Kulud	QALYd
Dabigatraan	11 563	10,43
Rivaroksabaan	10 681	10,29
Varfariin	3877	10,06
Ravi puudumine	2284	9,23

Võrreldes varfariiniga kujuneb dabigatraani kasutamisel lisanduva QALY maksuseks 20 696 eurot ning rivaroksabaani kasutamisel 30 215 eurot. Kui võrrelda varfariini, dabigatraani ning rivaroksabaani ravi puudumisega, on täiendkulu tõhususe määrad vastavalt 1923, 7734 ning 7970 eurot lisanduva QALY kohta (vt tabel 25).

Tabel 25. Täiendkulu tõhususe määrad eurodes võrdluses varfariini ja ravi puudumisega

Strateegia	ICER QALY kohta võrdluses varfariiniga	ICER QALY kohta võrdluses ravi puudumisega
Varfariin	–	1923
Dabigatraan	20 696	7734
Rivaroksabaan	30 215	7970

9.2. Tundlikkuse analüüs

Kõik mudeli eeldused ja sisendid on suures osas hinnangulised ja võivad aja jookul muutuda, mistõttu on erinevate parameetrite muudatustega arvestamiseks tehtud tundlikkuse analüüs. Järgnevatel tundlikkuse analüüsi stsenaariumites muudetakse sisendparameetreid vastavalt tõenäoliste muutumise suundadele ja ulatustele ning võrreldakse olukorda baasstsenaariumiga. Tegelikuses võivad sisendid muutuda ka üheskoos ning erinevates kombinatsioonides.

Käesolevas analüüsis on hinnatud olukordi, kus:

- sündmuste esinemissagedused on arvatud uuringu ROCKET AF andmete põhjal;
- isheemilise insuldi, ICH ja müokardiinfarkti riskimäärade tõus on baasstsenaariumis eeldatust erinev;

- surmaga lõppevaid tüsistusi on baasstsenaariumis eeldatust vähem;
- tüsistustest tulenev elukvaliteedi halvenemine on eeldatust erinev;
- antikoagulantide hinnad alanevad;
- INRi monitooringu kulu on suurem kui baasstsenaariumis eeldatud;
- tüsistuste ravikulud suurenevad;
- püsivate tüsistustega kaasneb eluaegne jätkukulu;
- antikoagulantravi alustava kohordi algvanus on kõrgem;
- analüüsitakse lühemat ajaperspektiivi;
- kasutatakse väikemaid diskonteerimismäärasid kui 5%.

9.2.1. Tüsistuste esinemine

Baasstsenaariumis kasutati tüsistuste esinemissageduse hindamiseks tulemusi RE-LY uuringust. Tundlikkuse analüüsis hinnatakse, kuidas mõjutab mudeli tulemusi see, kui sündmuste esinemissagedused on arvatud suurema insuldiriskiga populatsiooniga uuringu (ROCKET AF) andmete põhjal (vt tabel 26).

Tabel 26. Mudeli sündmuste aastased esinemissagedused protsentides uuringu ROCKET AF andmete põhjal

Sündmused	Varfariin	Dabigatraan	Rivaroksabaan	Aspiriin	Ravi puudumine
Insult	1,42 [39]	1,58/1,08 * [38]	1,34 [39]	2,28 ** [65]	4,75 ** [65]
ICH	0,76 [39]	0,21/0,29 * [38]	0,5 [39]	0,36 ** [65]	0,23 * [50]
ECH	3,4 [39]	3,20/3,64 * [38]	3,6 [39]	3,86 ** [65]	2,06 ** [65]
Väike verejooks	11,4 [39]	9,01/10,37 * [38]	11,8 [39]	5,13 * [66]	5,24 * [66]
Müokardiinfarkt	1,12 [39]	1,44/1,42 * [38]	0,91 [39]	1,58 ** [65]	1,75 ** [65]

* arvatud kasutades RR/HR viidatud artiklist ja sündmuse esinemissagedust varfariinravi korral [39]

** ka RR/HR arvatud artiklis esitatud andmete põhjal

Samuti analüüsitakse vanusega seotud isheemilise insuldi, ICH ja müokardiinfarkti riskimäärade tõusu 20% suurenemise või 20% vähenemise mõju täiendkulu tõhususe määrale ning surmaga lõppevate tüsistuste hulga 20% vähenemist võrreldes baasstsenaariumiga.

Tabel 27. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui tüsistuste esinemissagedused, tüsistuste vanuselised riskimäärad ning surmaga lõppevate tüsistuste osakaal on baasstsenaariumist erinevad

	Varfariin	Dabigatraan	Rivaroksabaan
Baasstsenaarium	1923	7734	7970
Variant 1 – tüsistuste esinemissagedused uuringust ROCKET AF	1272	6780	6568
Variant 2 – tüsistuste riskimäärade vanuseline tõus 20% suurem	1660	7101	7303
Variant 3 – tüsistuste riskimäärade vanuseline tõus 20% väiksem	1940	7891	8134
Variant 4 – surmaga lõppevaid tüsistusi 20% vähem	1946	8153	8404

Tüsistuste esinemissageduste, tüsistuste vanuseliste riskimäärade ja surmaga lõppevate tüsistuste mõju täiendkulu tõhususe määrale on sõltuvalt kasutatavast antikoagulantist mõneti erinev. Oluliselt mõjutavad uuringust ROCKET AF pärinevad tüsistuste esinemissagedused varfariini ja rivaroksabaani täiendkulu tõhususe määra [39]. Dabigatraanile on ROCKET AFi uuringu tulemuste kasutamisel väiksem, kuid siiski oluline mõju. Varfariini puhul alandab täiendkulu tõhususe määra väärtust mõnevõrra ka tüsistuste riskimäärade 20% tõus. Teiste muutujate mõju tulemustele on marginaalne (vt tabel 27).

9.2.2. Elukvaliteedi hinnang

Kuna elukvaliteedi hinnangud on oma loomult subjektiivsed ja sõltuvad nii hindajast kui ka haigusseisundile eelnevast ja järgnevast olukorrast, on oluline hinnata nende mõju ulatust mudeli tulemustele. Tabelis 28 on näidatud tüsistustest tuleneva elukvaliteedi muutuse mõju kulutõhususe määrale, kui elukvaliteet oleks baasstsenaariumiga võrreldes 20% võrra parem või halvem.

Tabel 28. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui tüsistustest tulenev elukvaliteedi halvenemine on baasstsenaariumist erinev

	Varfariin	Dabigatraan	Rivaroksabaan
Baasstsenaarium	1923	7734	7970
Variant 5 – tüsistustest tulenev elukvaliteedi halvenemine on 20% suurem	2173	8744	9207
Variant 6 – tüsistustest tulenev elukvaliteedi halvenemine on 20% väiksem	1664	6943	7016

Kõikide analüüsitud antikoagulantide puhul omavad nii tüsistustega seotud elukvaliteedi halvenemine kui ka paranemine täiendkulu tõhususe määrale sarnast, kuid mitte väga olulist mõju.

9.2.3. Kulud

Baasstsenaariumis on antikoagulantide kulud leitud keskmise kehtiva jaemüügihinna järgi (2013. a novembri seisuga). Varfariinravi korral on lisaks arvestatud INRi monitoorimise kuluga. Pikemas perspektiivis võib eeldada, et suurenevast konkurentsist tulenevalt antikoagulantide hinnad langevad, mistõttu on tundlikkuse analüüsis hinnatud antikoagulantide hinna 20% alanemise mõju tulemustele.

Kuna baasstsenaariumis on INRi monitoorimise kuluna arvestatud ainult perearsti visiidi kulu koos teenuse enda kuluga, on lisaks analüüsitud võimalikku INRi monitoorimise suuremat kulu.

Baasstsenaariumis leiti tüsistuste ravi kulud, kasutades 2010.–2012. a raviarveid ja 2013. aasta kehtivaid piirhindu. Kuna võib eeldada, et tüsistuste ravikulud aastate lõikes kasvavad, on hinnatud ka ravikulude 20% kasvu mõju tulemusele.

Peale selle ei ole baasstsenaariumis erinevalt varasematest kulutõhususe uuringutest arvestatud püsivate tüsistustega kaasnevate jätkukuludega. Kuigi Eesti andmed tüsistuste jätkukulude olemasolu ei näita, võib arvata, et püsivate tüsistustega kaasneb edasine suurem arstiabi vajadus. Seega on tundlikkuse analüüsis arvestatud püsivate tüsistustega kaasneva jätkuluga 10 eurot kuus.

Tabel 29. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui antikoagulantide hinnad on madalamad, INRi monitooringu kulu suurem, tuisistuste ravikulu suurem või püsivate tuisistustega kaasneb jätkukulu

	Varfariin	Dabigatraan	Rivaroksabaan
Baasstsenaarium	1923	7734	7970
Variant 7 – antikoagulantide hinnad alanevad 20%	1834	6077	6223
Variant 8 – INRi monitooringu kulu on kaks korda suurem	4320	7734	7970
Variant 9 – tuisistuste ravikulu on 20% suurem	1773	7624	7817
Variant 10 – püsivate tuisistustega kaasneb jätkukulu	1782	7610	7832

Kulude muutustest tõstab varfariini täiendkulu tõhuse määra oluliselt INRi monitooringu hinna eeldatav tõus. Uute antikoagulantide puhul alandab täiendkulu tõhususe määra oluliselt antikoagulantide enda hinna alanemine. Ülejäänud variantide mõju tulemustele on väike (vt tabel 29).

9.2.4. Antikoagulantravi alustav populatsioon

Baasstsenaariumis on antikoagulantravi alustava kohordi vanuseks 65 aastat. Et Eesti andmetel (vt ptk 7) on virvendusarütmiaga patsientide mediaanvanus 72 aastat, on tundlikkuse analüüsis hinnatud olukorda, kus antikoagulantravi alustava kohordi algvanuseks on 75 eluaastat.

Tabel 30. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui antikoagulantravi alustava kohordi vanus on kõrgem

	Varfariin	Dabigatraan	Rivaroksabaan
Baasstsenaarium	1923	7734	7970
Variant 11 – antikoagulantravi alustavate patsientide vanus on 75 a	1944	8039	8392

Ravi alustava populatsiooni vanuse muutmisel analüüsi tulemustele olulist mõju ei ole (vt tabel 30).

9.2.5. Ajaperspektiiv

Baasstsenaariumis analüüsiti antikoagulantravi 65-aastastel arütmiahaigetel 35 aasta ehk eluea perspektiivis. Tundlikkuse analüüsis hinnati vaadeldava ajaperioodi 10 aastale vähendamise mõju analüüsi tulemustele.

Tabel 31. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui analüüsitakse lühemat ajaperspektiivi

	Varfariin	Dabigatraan	Rivaroksabaan
Baasstsenaarium	1923	7734	7970
Variant 12 – analüüsi perspektiiv 10 aastat	3454	14313	14546

Ajaperspektiivi lühendamisel on analüüsi tulemustele väga oluline mõju ning see tõstab märkimisväärselt kõigi antikoagulantide täiendkulu tõhususe määra (vt tabel 31).

9.2.6. Diskonteerimine

Baasstsenaariumis rakendati Eesti kulutõhususe uuringutes reeglilikult olevat 5% diskonteerimismäära aastas. Tundlikkuse analüüsis hinnatakse diskonteerimismäära alandamise mõju analüüsi tulemustele (vt tabel 32).

Tabel 32. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes erineva diskonteerimismäära korral

	Varfariin	Dabigatraan	Rivaroksabaan
Baasstsenaarium	1923	7734	7970
Variant 13 – diskonteerimismäär on 3%	1745	7012	7231
Variant 14 – diskonteerimist ei rakendata	1501	6028	6221

Kuna analüüsitakse pikka perspektiivi, muudab väiksema diskonteerimismäära kasutamine antikoagulantravi täiendkulu tõhususe määra mõnevõrra väiksemaks. Diskonteerimist rakendamata väheneks täiendkulu tõhususe määr ligikaudu 15%.

9.3. Kokkuvõtte kulutõhususe modelleerimise tulemustest

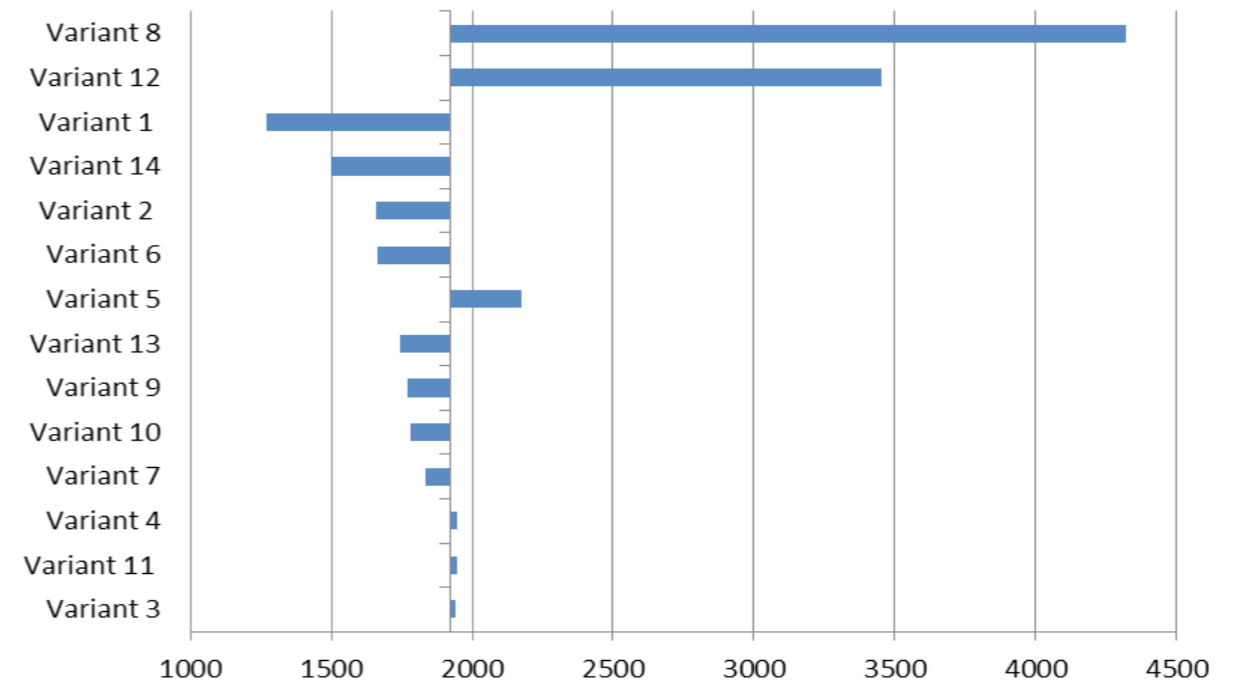
Antikoagulantide kasutamine võimaldab võrreldes ravi puudumisega 35 aasta perspektiivis sõltuvalt valitud ravimist ära hoida 11–40% müokardiinfarktides, 66–70% isheemilistest insultidest ning 73–76% nende haiguste tingitud surmajuh-tudest. Samas suurendab antikoagulantide kasutamine verejooksude sagedust. Intrakraniaalse hemorraagia sagedus suureneb dabigatraani ravi korral 25%, ekstrakraniaalse hemorraagia sagedus 80% ning väikeste verejooksude sagedus 104% võrra. Varfariini korral on verejooksude sageduse kasv vastavalt 200%, 72% ja 119% ning rivaroksabaani puhul 115%, 82% ja 135% võrreldes ravi puudumise-ga. Vastavate verejooksude suurema sageduse tõttu suureneb ka nendega seotud suremus.

Antikoagulantravi puudumisel on virvendusarütmia tüsistustest tingitud ravikulud patsiendi kohta 35 aasta perspektiivis ja 5% diskonteerimismäära korral 2284 eurot. Antikoagulantide kasutamisega suurenevad need olenevalt valitud ravimist 1593–9279 euro võrra.

Antikoagulantide kasutamine on seotud suuremate kuludega, kuid annab 35 aasta perspektiivis võidu elueas ja elukvaliteedis. 5% diskonteerimismäära korral pikendab antikoagulantravi patsientide eluiga 0,83–1,2 QALY võrra. Võrreldes varfariinraviga võidetakse dabigatraaniga 0,37 QALYt ja rivaroksabaaniga 0,23 QALYt patsiendi kohta.

Baasstsenaariumi puhul on ravi puudumisega võrreldes varfariini täiendkulu tõhususe määr 1923 eurot lisanduva QALY kohta. Dabigatraani puhul on vastavaks määraks 7734 ning rivaroksabaani korral 7970 eurot lisanduva QALY kohta. Võrreldes varfariiniga kujuneb dabigatraani kasutamisel lisanduva QALY maksu-museks 20 696 eurot ning rivaroksabaani kasutamisel 30 215 eurot.

Tundlikkuse analüüsi tõenäoliste stsenaariumite kohaselt jääb võrreldes ravi puudu-misega ICER varfariini puhul vahemiku 1272–4320 eurot lisanduva QALY kohta. Dabigatraani puhul on vastavaks vahemikuks 6028 – 14 313 ning rivaroksabaani puhul 6221 – 14 546 eurot QALY kohta. Enim mõjutab varfariinravi korral kulutõhususe hinnangut INRi monitooringu kulu (variant 8). Oluline mõju on ka valitud ajaperspektiivil (variant 12) ja tüsistuste esinemissagedusel (variant 1). Väiksemat mõju avaldavad tulemustele diskonteerimismäär, tüsistustega seotud elukvaliteedi hinnangud ning tüsistuste riskimäärade tõus vanusega. Ülejäänud muutujad tulemustele olulist mõju ei avaldanud. Tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite muu-tuste mõju analüüsi tulemustele on varfariini puhul esitatud joonisel 7.



Joonis 7. Varfariini täiendkulu tõhususe määr (ICER) valitud sisendandmete muu-tumise erinevate stsenaariumide korral

Dabigatraani ja rivaroksabaani puhul on tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendi-te muutuste mõju kulutõhususe hinnangule sarnane – olulisimat mõju avaldavad ajaperspektiivi muutus, diskonteerimismäära rakendamata jätmine ning antikoagulantide hinna alanemine. Mõningast mõju avaldavad dabigatraani ja rivaroksa-baani tulemustele ka tüsistustega seotud elukvaliteedi hinnangud. Ülejäänud si-sendite muutuste mõju tulemustele on marginaalne.

Kulutõhususe analüüsi tulemused näitavad, et varfariini kasutamisel saavutatakse võit elueas ja elukvaliteedis suhteliselt väikeste kuludega ning et nii dabigatraani kui ka rivaroksabaani puhul on oodata ka võitu kvaliteetsetes eluaastates.

10. Eelarve mõju analüüs

Käesolevas peatükis hinnatakse antikoagulantide kasutajate arvu suurenemist, uute antikoagulantide kasutajate osakaalu suurenemise ja antikoagulantide soodusmäärade muutmise (50%-lt 75%-le) mõju Eesti Haigekassa eelarvele perioodil 2014–2018.

Eelarve mõju prognoosimiseks kasutati lihtsustatud mudelit, mis tugineb teaduskirjandusele, Eesti Haigekassa raviarvete andmetele ja soodusravimite statistikal ning kulutõhususe peatükis kasutatud Markovi mudeli tulemustele. Mudelis hinnatakse kolme ravistrateegiaga seotud kulutusi: antikoagulantravi varfariiniga (annus 5 mg kord päevas koos INRi monitooringuga kord kuus), dabigatraaniga (annus 150 mg alla 80-aastastel ja 110 mg 80-aastastel ja vanematel kaks korda päevas) ja rivaroksabaaniga (annus 20 mg kord päevas). Mudel arvestab ka virvendusarütmi ja antikoagulantravi tüsistuste kuludega.

10.1. Analüüsi eeldused ja ülesehitus

Prognoos eeldab, et sarnaselt teaduskirjanduse andmetele on Eestis virvendusarütmi levimus 2% üldrahvastikust [1]. Arvestades 2014. aasta alguse rahvaarvu annab see AFi patsientide koguarvuks Eestis umbes 26 000 inimest. Kuna antikoagulandid on näidustatud vaid mitte-valvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidele, kes moodustavad Euroopa Kardioloogiaühingu AFi ravijuhise järgi umbes 85% virvendusarütmiaga patsientidest [8], hinnatakse käesolevas mudelis potentsiaalseks antikoagulantravi vajavate patsientide arvuks Eestis ligikaudu 22 300.

Analüüsi kaasatud antikoagulantide kasutajate arv ning ravimikulud 2013. aastal on arvatud Eesti Haigekassa üheksa esimese kuu soodusravimite statistika [76] andmete alusel. Kodade virvendusarütmi näidustusel (retseptil diagnoos I48) sai varfariinravi 2013. aasta kolme esimese kvartali jooksul 12 488 inimest. 50% soodustusega oli sellel perioodil rivaroksabaani ostanud 436 ja dabigatraani 1065 inimest. Tuginedes Eesti Haigekassa 2007–2013. aasta soodusravimite statistikal leiti, et 2013. aasta antikoagulantide kasutajate koguhulk võiks olla ligikaudu 15 000 patsienti, kellest umbes 90% sai varfariinravi ning 10% raviti dabigatraani või rivaroksabaaniga. Eelnevatele arvutustele tuginedes hinnati antikoagulantide katmata ravivajaduseks Eestis 2013. aastal umbes 11 200 patsienti. Aastase kogukulu hindamisel arvestati, et aastatel 2007–2012 on IV kvartali kulu moodustanud keskmiselt 29% aastastest kuludest, mis teeb 2013. aasta antikoagulantravi aasta-

seks kuluks 471 481 eurot. Arvestades juurde igakuise INRi monitooringu kulu läks 2013. aastal antikoagulantravi Eesti Haigekassale maksma 3 082 632 eurot.

Kuna uued antikoagulandid rivaroksabaan ja dabigatraan on Eestis olnud kasutusel lühikest aega, ei ole selge, kuidas nende kasutajad järgnevatel aastatel jagunevad. Seetõttu on mudelis tehtud lihtsustav eeldus, et rivaroksabaani ja dabigatraani kasutajaid on võrdselt. Kuna uute antikoagulantide aastased kulud on sarnased, ei mõjuta analüüsi tulemusi oluliselt ka see, kui patsiendid peaksid jagunema eeldatust erievalt.

Eelarve mõju analüüsis leiti esmalt aastased kulutused ravimitele ning AFist ja antikoagulantravist tingitud tüsistuste aastased ravikulud patsiendi kohta. Mudelis kasutatud ravimeid ja võimalike tüsistusi on kirjeldatud pikemalt peatükkides 8.3.6 ja 8.3.7. Eesti Haigekassa kulude arvutamisel eeldati, et patsiendid kasutavad ravimeid igapäevaselt vastavalt ettenähtud annustele ning et varfariiniga ravitavad patsiendid käivad kord kuus perearsti juures INRi monitooringus. Ravimite kulu arvutati vastavalt kehtivatele soodusmääradele ja ka kõikidele ravimitele rakendatava 75% soodustuse korral. Eesti Haigekassa kompenseeritava hinnaosa arvutamisel on arvestatud keskmiselt kuue retseptiga patsiendi kohta aastas. 75% soodustuse korral arvestati vastavalt patsientide vanuselisele jaotusele, et 94%-l patsientidest rakendatakse tegelikult 90% soodusmäärade. Tüsistuste kulude hindamiseks leiti mudelist tüsistuste keskmised ravikulud alla 80-aastastel ning 80-aastastel ja vanematel patsientidel ning kasutati tüsistuste ravikulude kaalutud keskmist hinnangut. Antikoagulantide kasutamise aastased kulud patsiendi kohta Eesti Haigekassale on esitatud tabelis 33.

Tabel 33. Eesti Haigekassa antikoagulantide aastased kulud eurodes patsiendi kohta

	Uued antikoagulandid 50% soodusmääraga	Uued antikoagulandid 75% soodusmääraga	Tüsistuste kulu
Varfariin koos INRiga	206,97*	206,97*	139,93
Dabigatraan	436,90	788,74	135,71
Rivaroksabaan	427,91	772,73	124,38
Ravi puudumine	0,00	0,00	200,15

*sh varfariini kulu 11,97 eurot ja INRi monitooringu kulu 195 eurot

Keskmine kulu Eesti Haigekassale on vastavalt kehtivatele soodusmääradele seega varfariinravil oleva virvendusarütmi patsiendi kohta 347 eurot, dabigatraani ravil

oleva patsiendi kohta 573 eurot ja rivaroksabaani ravil oleva patsiendi kohta 552 eurot aastas.

Tabelist 33 on näha, et uued antikoagulandid on kallimad, kuid nende kasutamisel on AFi ja AFi ravi tuisistuste kulu väiksem. Samas suurendab uute antikoagulantide laialdasem kasutamine ravimite kulu suuremas ulatuses, kui vähenevad tuisistuste kulud. Seega tõstab dabigatraani ja rivaroksabaani laiem kasutus Eesti Haigekassa kogukulusid.

Järgnevas analüüsis on hinnatud ja võrreldud järgmiste stsenaariumitega kaasnevaid kulusid:

- stsenaarium 1: soodustused vastavalt kehtivatele soodusmääradele; antikoagulantide kasutajate arv ei muutu; uute antikoagulantide kasutajate osakaal suureneb 5% võrra aastas;
- stsenaarium 2: soodustused vastavalt kehtivatele soodusmääradele; antikoagulantide kasutajate arv suureneb 8,3% võrra aastas, kattes 2018. aastaks kogu antikoagulantide ravivajaduse; uute antikoagulantide kasutajate osakaal suureneb 5% võrra aastas;
- stsenaarium 3: kõigile antikoagulantidele kehtib 75% soodusmäär; antikoagulantide kasutajate arv suureneb 8,3% võrra aastas; uute antikoagulantide kasutajate osakaal suureneb 10% võrra aastas (vt tabel 34).

Tabel 34. Eelarve mõju analüüsi sisendid

Sisendid	Stsenaarium 1		Stsenaarium 2		Stsenaarium 3	
Soodusmäär	Varfariin	75/90%	Varfariin	75/90%	Varfariin	75/90%
	Dabigatraan	50%	Dabigatraan	50%	Dabigatraan	75/90%
	Rivaroksabaan	50%	Rivaroksabaan	50%	Rivaroksabaan	75/90%
Antikoagulantide kasutajate arv	2013	15 000	2013	15 000	2013	15 000
	2014	15 000	2014	16 238	2014	16 238
	2015	15 000	2015	17 579	2015	17 579
	2016	15 000	2016	19 030	2016	19 030
	2017	15 000	2017	20 601	2017	20 601
	2018	15 000	2018	22 302	2018	22 302
Uute antikoagulantide osakaal	2013	10%	2013	10%	2013	10%
	2014	15%	2014	15%	2014	20%
	2015	20%	2015	20%	2015	30%
	2016	25%	2016	25%	2016	40%
	2017	30%	2017	30%	2017	50%
	2018	35%	2018	35%	2018	60%

10.2. Eesti Haigekassa kulude prognoos aastateks 2014–2018

Lähtuvalt kirjeldatud eelarve mõju analüüsi eeldustest ja stsenaariumitest hinnati Eesti Haigekassa antikoagulantravi potentsiaalseid kulusid perioodil 2014–2018 ning lisanduvat kulu võrreldes 2013. aastaga, mil antikoagulantravi kulu (sh varfariin koos INRi monitooringuga) Eesti Haigekassale oli 3 082 632 eurot (vt tabel 35).

Tabel 35. Virvendusarütmiaiga patsientide antikoagulantide kulu (sh varfariin koos INRi monitooringuga) Eesti Haigekassale ning lisakulu võrreldes 2013. aastaga eurodes

Aasta	Stsenaarium 1		Stsenaarium 2		Stsenaarium 3	
	Ravimikulu koos INRiga	Lisakulu	Ravimikulu koos INRiga	Lisakulu	Ravimikulu koos INRiga	Lisakulu
2014	3 611 831	529 198	3 910 005	827 373	5 224 299	2 141 666
2015	3 780 902	698 270	4 430 935	1 348 303	6 664 197	3 581 565
2016	3 848 974	867 342	5 011 228	1 928 596	8 306 232	5 223 600
2017	4 119 046	1 036 414	5 657 134	2 574 502	10 173 964	7 091 332
2018	4 288 117	1 205 485	6 375 533	3 292 901	12 293 468	9 210 836

Stsenaarium 1 vastab olukorrale, kus uute antikoagulantide kasutajate osakaal kasvaks 5% aastas, kuid kasutajate koguarv ning soodusmäärad jääksid muutumatuks. Nende eelduste korral kasvab oodatav ravimikulu aastaks 2018 1,2 miljoni euro võrra.

Stsenaariumis 2 eeldatakse, et 2013. aasta soodusmäärad jäävad kehtima, et antikoagulantide kasutajate osakaal suureneb 5% ning et antikoagulantide kasutajate arv suureneb 8,3% aastas, kattes 2018. aastaks kogu Eesti antikoagulantide ravivajaduse. Vastavate eelduste kehtimisel kasvab oodatav ravimikulu järgneva viie aasta jooksul 3,3 miljoni euro võrra.

Stsenaarium 3 kirjeldab olukorda, kus peale antikoagulantide kasutajate arvu suurenemise 8,3% aastas tõuseb uute antikoagulantide soodusmäär 75%-le. Sellisel juhul eeldatakse analüüsis kiiremat uutele antikoagulantidele üleminekut kui praegu kehtivate hindade juures, st antikoagulantide kasutajate osakaal kasvab 10% võrra aastas. Seega kasvaks antikoagulantide kulud 2018. aastaks ligi neli korda suuremaks kui 2013. aastal.

Kõigi stsenaariumite puhul ilmneb suurim ravimikulude kasv võrreldes 2014. aastat 2013. aastaga. Suur muutus on tingitud eelkõige sellest, et 2013. aasta puhul kasutati ravimikulude arvutamisel andmeid, mis põhinesid patsientide tegelikul ravimite kasutamisel. Prognoosis on aga eeldatud, et kogu vaadeldav patsientide kohort kasutab antikoagulante igapäevaselt ja vastavalt ettenähtud annustele. Ilmselt põhjustab nimetatud eeldus järgneva viie aasta perspektiivis teatava ülehinangu ravimikulude prognoosis, kuid tegelikult kasutatavate koguste prognoosimine ei ole olemasolevate andmete põhjal võimalik. Eelarve mõju analüüsi koondtulemused on esitatud tabelis 36.

Tabel 36. Eelarve mõju analüüsi koondtulemused

	Stsenaarium 1	Stsenaarium 2	Stsenaarium 3
Ravimikulu koos INRiga 2014–2018	22 832 503	28 467 469	45 744 793
keskmine ravimikulu 2014–2018	3 805 417	4 744 578	7 624 132
Tüsistuste kulu 2014–2018	25 891 606	24 583 211	24 433 760
keskmine tüsistuste kulu 2014–2018	4 315 268	4 097 202	4 072 293
Kogukulu 2014–2018	48 724 108	53 050 680	70 178 553
keskmine kogukulu 2014–2018	8 120 685	8 841 780	11 696 425
Kogu lisakulu 2014–2018	4 211 824	8 538 395	25 666 268
aastane keskmine lisakulu	842 365	1 707 679	5 133 254

Sõltuvalt stsenaariumist suurenevad viie aastaga antikoagulantide ravimikulud 1,39–3,99 korda. Kasv tuleneb nii kallimate uute antikoagulantide kasutajate arvu suurenemisest, kõrgemast soodusmäärast kui ka antikoagulantide kasutajate koguarvu kasvust.

Antikoagulantide laiem kasutamine vähendab virvendusarütmia tüsistuste kulusid, kuid suurendab ravimi kõrvalmõjudest tulenevate tüsistuste kulu. Sõltuvalt stsenaariumist võimaldab parem raviga kaetus viie aasta perspektiivis Eesti Haigekassal hoida tüsistuste kogukulult kokku kuni 560 000 eurot.

Eeldades uute antikoagulantide kasutajate osakaalu suurenemist, soodusmäärade tõusu ja/või antikoagulantraviga kaetuse suurenemist, kasvaks Eesti Haigekassa kogukulu antikoagulantravile võrreldes 2013. aastaga perioodil 2014–2018 sõltuvalt stsenaariumist 1,16–2,17 korda.

10.3. Eesti Haigekassa soodusravimite eelarve prognoos aastateks 2014–2018

Peale Eesti Haigekassa kogu eelarve mõju hindamist analüüsiti ka mõju Eesti Haigekassa soodusravimite eelarvele perioodil 2014–2018. Lisanduvat, üksnes ravimite hinda sisaldavat kulu võrreldakse 2013. aastaga, mil antikoagulantide kogukulu oli 471 481 eurot (vt tabel 37).

Tabel 37. Virvendusarütmia patsientide ravimikulu Eesti Haigekassale ning lisakulu võrreldes 2013. aastaga

Aasta	Stsenaarium 1		Stsenaarium 2		Stsenaarium 3	
	Ravimikulu	Lisakulu	Ravimikulu	Lisakulu	Ravimikulu	Lisakulu
2014	1 125 581	654 100	1 218 503	747 022	2 791 120	2 219 639
2015	1 440 902	979 422	1 688 630	1 217 149	4 264 680	3 793 199
2016	1 756 224	1 284 743	2 228 075	1 756 595	6 079 710	5 608 229
2017	2 071 546	1 600 065	2 845 080	2 373 599	8 165 354	7 693 873
2018	2 386 867	1 915 387	3 548 772	3 077 292	10 553 923	10 082 443

Soodusravimite eelarve analüüsis esineb suurim suhteline ravimikulude kasv, võrreldes 2014. aastat 2013. aastaga, kuna 2013. aasta puhul on tuginetud patsientide tegelikule ravimikasutusele ning prognoositavatel aastatel ideaalsele ravimikasutamisele. Arvestades varfariini ja uute antikoagulantide hindade suurt erinevust, on soodusravimite lisakulu põhjustatud eelkõige kallimate uute antikoagulantide osakaalu suurenemisest. Käsitledes vaid soodusravimite eelarvet, kasvavad Eesti Haigekassa kulud olenevalt stsenaariumist 1 915 387 – 10 082 443 eurot.

10.4. Kokkuvõte

Antikoagulantravi eelarve mõju analüüsis lähtuti 2013. aasta alusandmetest, mil hinnanguliselt 15 000 patsiendi ravikulu (koos INRi monitooringuga varfariinravil) oli Eesti Haigekassale 3 082 632 eurot. Analüüsis käsitletud stsenaariumites varieeriti uute antikoagulantide osakaalu kasvu (5% ja 10% aastas), antikoagulantravi saajate juurdekasvu (8,3% aastas kuni 22 300 patsiendi kaasamiseni 2018. aastal) ja soodusmäärade tõusu.

Eesti Haigekassa kogukulu perioodil 2014–2018 kasvaks 2013. aastaga võrreldes sõltuvalt stsenaariumist 1,16–2,17 korda. Ravimikulud suureneksid 1,39–3,99

korda, sh lisakulu, mis võrreldes 2013. aastaga oleks vahemikus 1 205 4859 – 9 210 836 eurot. Kuigi parem raviga kaetus võimaldab Eesti Haigekassal viie aasta perspektiivis hoida tuisistuste kogukulult kokku kuni 560 000 eurot, kasvavad antikoagulantide ravikulud suuremas mahus, kui väheneksid tuisistuste kulud. Seejuures on oluline arvestada, et varfariinravi osaks on INRi monitooring kord kuus, millega kaasnevad kulud on üheksa korda suuremad kui otsene ravimikulu varfariinile.

Ainult soodusravimite eelarve prognoosimisel perioodiks 2014–2018 võeti lähtekohaks Eesti Haigekassa antikoagulantide kogukulu 2013. aastal (471 481 eurot). Soodusravimite lisakulu 2018. aastal võrreldes 2013. aastaga on sõltuvalt stsenaariumist 1 915 387 – 10 082 443 eurot. Lisakulu kiire kasv on seotud eelkõige varfariinist oluliselt kallimate uute antikoagulantide osakaalu suurenemisega, samuti katmata ravivajaduse arvelt 11 200 patsiendi lisandumisega antikoagulantravi saajate hulka ja ravimite soodusmäära tõusuga. Ravikulude arvestuses on eeldatud ideaalset ravijärgimust, stabiilset raviannust ja kogu hinnangulise ravivajaduse katmist. Seetõttu on võimalik, et tegelikud soodusravimite kulud on prognoositust oluliselt väiksemad.

11. Järeldused

Käesolev raport käsitleb virvendusarütmia näidustusel tromboosivastaste ravimite, antikoagulantide, kasutamist ja kasutamise kulutõhusust Eestis, keskendudes varfariini ning uute suukaudsete antikoagulantide rivaroksabaani ja dabigatraani võrdlusele. Järgnevalt esitatakse kokkuvõtlikud järeldused, mis tuginevad a) teaduskirjanduse ülevaatele ravimite kliinilisest efektiivsusest, ohutusest ja kulutõhususest, b) virvendusarütmia esinemisele ja antikoagulantide kasutamisele Eesti Haigekassa andmetel ja c) kulutõhususe modelleerimise tulemustele.

1. Kliinilise efektiivsuse ja ohutuse poolest on uued antikoagulandid rivaroksabaan ja dabigatraan varfariiniga samaväärsed või mõne kliinilise sündmuse ennetamisel tõhusamad. Dabigatraani väiksema annusega kaasneb vähem verejookse kui varfariini puhul, kuid sarnasel määral isheemilisi insulte; dabigatraani suurema annusega ennetatakse rohkem isheemilisi insulte kui varfariiniga, kuid kaasneb samal määral verejookse. Rivaroksabaan on isheemilise insuldi ennetamisel varfariiniga samaväärne, raskete verejooksude ennetamisel ei ole kahe toimeaine vahel leitud olulisi erinevusi. Dabigatraani väiksema annusega kaasneb vähem raskeid verejookse kui rivaroksabaani puhul ning dabigatraani suurema annusega kaasneb vähem insulte ja süsteemset embooliat. Samas kaasneb mõlema dabigatraani annusega rohkem müokardiinfarkte kui rivaroksabaani puhul. Seega ei esine ei rivaroksabaanil ega dabigatraanil absoluutset eelist teise ees. Oluliseks uute antikoagulantide puuduseks võrreldes varfariiniga on verejooksude korral spetsiifilise antidoodi puudumine.

2. Ülevaatesse kaasatud kulutõhususe analüüsid leiti, et uued antikoagulandid on AFi tuisistuste ennetamisel varfariini kuluefektiivsed alternatiivid – vanusespetsiifilise raviskeemi korral on dabigatraani ICER vahemikus 5045 – 17 581 eurot ja rivaroksabaani ICER 16 458 – 22 543 eurot. Ainsas uuringus, kus võrreldi dabigatraani rivaroksabaaniga, järeldati, et dabigatraan on efektiivsem ja väiksema kogukuluga kui rivaroksabaan, seega majanduslikult domineeriv ravistrateegia. Analüüsi kaasatud kulutõhususe uuringutest järeldub, et nii dabigatraan kui ka rivaroksabaan võivad olla kuluefektiivsed alternatiivid varfariinravile. Seda eriti olukorras, kus varfariini kasutamiseks vajalik INRi kontroll on suboptimaalne ja insuldirisk suur.

3. Eesti Haigekassa raviarvete põhjal identifitseeriti patsiendid, kel oli vähemalt kaks virvendusarütmia (I48) põhidiagnoosiga raviarvet. Saadud hinnang virvendusarütmia patsientide koguarvule on kooskõlas teaduskirjandusest saadud AFi

levimusega üldrahvastikus (1–2%). Perioodil 2010–2012 oli virvendusarütmiaga patsientidest 1033-l kokku 1219 insuldi diagnoosiga statsionaarset raviarvet.

4. Uusi antikoagulante dabigatraani ja rivaroksabaani hakati Eestis kasutama 2010. aastal. Eesti Haigekassa andmetel on aastatel 2010–2012 antikoagulantravi (varfariini, rivaroksabaani või dabigatraani) vähemalt ühe korra kasutanud 10 063 inimest 15 287-st virvendusarütmiaga patsiendist, nendest 5108 järjepidevalt. Virvendusarütmiaga patsientidest, kes said vaadeldava aja jooksul insuldi, ei olnud aasta jooksul enne insulti antikoagulante tarvitanud 57,8%.

5. Käesolevas raportis modelleeriti 65-aastaste virvendusarütmiaga patsientide kohordi elukvaliteedi muutumist ja ravikulud 35 aasta perspektiivis. Antikoagulantide kasutamine suurendab kulusid, kuid annab 35 aasta perspektiivis võidu elueas ja elukvaliteedis. Võrreldes ravi puudumisega võidetakse varfariinraviga 0,83 QALYt iga ravitud haige kohta. Võrreldes varfariinraviga võidetakse dabigatraani kasutades täiendavalt 0,37 QALYt ja rivaroksabaani kasutades 0,23 QALYt patsiendi kohta.

6. Baasstsenaariumi puhul on varfariini täiendkulu tõhususe määr ravi puudumisega võrreldes 1923 eurot lisanduva QALY kohta. Dabigatraani puhul on vastavaks määraks 7734 eurot ning rivaroksabaani puhul 7970 eurot lisanduva QALY kohta. Võrreldes varfariiniga kujuneb dabigatraani kasutamisel lisanduva QALY maksuseks 20 696 eurot ning rivaroksabaani kasutamisel 30 215 eurot.

7. Tundlikkuse analüüsi tõenäoliste stsenaariumite kohaselt jääb võrreldes ravi puudumisega ICER varfariini puhul vahemiku 1272–4320 eurot QALY kohta. Dabigatraani puhul on vastavaks vahemikuks 6028 – 14 313 eurot QALY kohta ning rivaroksabaani puhul 6221 – 14 546 eurot QALY kohta. Varfariinravi korral mõjutab kulutõhususe hinnangut enim INRi monitooringu kulu. Oluline mõju on ka valitud ajaperspektiivil ning tüsistuste esinemissagedusel. Uute antikoagulantide puhul avaldas tulemustele olulisimat mõju ajaperspektiivi muutus, diskonteerimismäära rakendamata jätmine ning antikoagulantide hinna alanemine. Dabigatraani ja rivaroksabaani kulutõhususe hinnangutele avaldasid mõningast mõju virvendusarütmia ja antikoagulantide tekitatavate tüsistustega seotud elukvaliteedi hinnangud.

8. Eelarve mõju analüüsis lähtuti 2013. aasta alusandmetest ja analüüsiti uute antikoagulantide osakaalu kasvu (5% ja 10% aastas), antikoagulantravi saajate kasvu (8,3% aastas kuni 22 300 patsiendi kaasamiseni 2018. aastal) ja soodusmäärade tõusmise mõju kogukulule ja soodusravimite eelarvele. Sõltuvalt stsenaariumist

kasvaks 2013. aastaga võrreldes Eesti Haigekassa kogukulu 2014.–2018. a 1,16–2,17 korda, sh suureneksid üksnes ravimikulud 1,39–3,99 korda. Kuigi parem raviga kaetus võimaldab Eesti Haigekassal viie aasta perspektiivis hoida tüsistuste kogukulult kokku kuni 560 000 eurot, kasvavad antikoagulantide ravikulud suuremas mahus, kui väheneksid tüsistuste kulud. Soodusravimite lisakulu on 2018. aastal sõltuvalt stsenaariumist 1 915 387 – 10 082 443 euro võrra suurem kui 2013. aastal. Ravikulude arvestuses on eeldatud ideaalset ravijärgimust, stabiilset raviannust (varfariin) ja kogu hinnangulise ravivajaduse katmist. Seetõttu on võimalik, et tegelikud soodusravimite kulud on prognoositust oluliselt väiksemad.

Kasutatud kirjandus

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*. 2012;33(21):2719-47.
2. Kannel WB, Benjamin EJ. Current perceptions of the epidemiology of atrial fibrillation. *Cardiology Clinics*. 2009;27(1):13-24.
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of Internal Medicine*. 2007;146(12):857-67.
4. Rebane R, Vibo R, Kõrv J. Antikoagulantravi kasutamine insuldi ja kodade virvenduarütmiaga patsientidel. *Eesti Arst*. 2009;88(9):545-51.
5. Vibo R, Korv J, Roose M. One-year outcome after first-ever stroke according to stroke subtype, severity, risk factors and pre-stroke treatment. A population-based study from Tartu, Estonia. *European Journal of Neurology*. 2007;14(4):435-9.
6. Drummond MS, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd Ed. Oxford, Oxford 2007.
7. Kolk R, Kaik J, Paju R, et al. Kodade virvendusarütmiä käsitusjuhend. *Eesti Arst*. 2002;81(11):761-72.
8. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2010;31(19):2369-429.
9. Potpara TS, Lip GY. Lone atrial fibrillation: what is known and what is to come. *International Journal of Clinical Practice*. 2011;65(4):446-57.
10. Asghar O, Alam U, Hayat SA, et al. Obesity, diabetes and atrial fibrillation; epidemiology, mechanisms and interventions. *Current Cardiology Reviews*. 2012;8(4):253-64.
11. Conen D, Osswald S, Albert CM. Epidemiology of atrial fibrillation. *Swiss Medical Weekly*. 2009;139(25-26):346-52.
12. White CM, Caron MF, Kalus JS, et al. Intravenous plus oral amiodarone, atrial septal pacing, or both strategies to prevent post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Suppression Trial II (AFIST II). *Circulation*. 2003;108,Suppl 1:200-6.
13. Camm AJ. Quality of life in patients with atrial fibrillation. *Revista Espanola de Cardiologia*. 2010;63(12):1393-5.
14. Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9,Suppl 1:344-51.
15. Lau YF, Yiu KH, Siu CW, et al. Hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology and therapeutic implications. *Journal of Human Hypertension*. 2012;26(10):563-9.
16. L Puusepa nim. Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts. Insuldi Eesti ravijuhend 2004. Tartu 2004. (http://www.enns.ee/Ravijuhendid/Insuldi_ravijuhend.pdf)
17. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, et al. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *European Journal of Neurology*. 2006;13(6):581-98.
18. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurology*. 2007;6(2):182-7.
19. Tuuli-Leisi V-R, Tammik T, Pürg K. Insuldi taastusravi juhend. *Eesti Arst*. 2005;84(3):225-34.
20. Uibo K, Põlluste K. Insuldihaigete elukvaliteet ja selle seos taastusravi kättesaadavusega. *Eesti Arst*. 2008;87(2):102-9.
21. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *European Heart Journal*. 2013;34(27):2094-106.
22. Kansal AR, Sorensen SV, Gani R, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2012;98(7):573-8.
23. Riva N, Lip GY. A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. Which anticoagulant should we choose for longterm prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation? *Polskie Archiwum Medycyny Wewnietrznej*. 2012;122(1-2):45-53.
24. Pengo V, Crippa L, Falanga A, et al. Phase III studies on novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a look beyond the excellent results. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(10):1979-87.
25. Ravimiamet. Ravimiregister. (http://193.40.10.165/register/register.php?keel=est&inim_vet=inim.)
26. Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2008;1(2):84-91.
27. Eesti Haigekassa ravimite loetelu lisa. RT I, 26.09.2013, 7. (<https://www.riigiteataja.ee/akt/126092013007>)
28. Paikin JS, Eikelboom JW, Cairns JA, et al. New antithrombotic agents--insights from clinical trials. *Nature reviews Cardiology*. 2010;7(9):498-509.
29. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139-51.
30. Eesti Ravimiregister. Pradaxa. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC).
31. Eesti Ravimiregister. Xarelto. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC).
32. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(16):1413-25.
33. Eesti Ravimiregister. Apiksabaan. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC).
34. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2011;364(9):806-17.
35. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981-92.

36. Sotsiaalministeerium. Soodusravimid. <http://www.sm.ee/activity/tervis/tervishoid-ja-ravimid/soodusravimid.html>.
37. O'Dell KM, Igawa D, Hsin J. New oral anticoagulants for atrial fibrillation: a review of clinical trials. *Clinical Therapeutics*. 2012;34(4):894-901.
38. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY Trial. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(19):1875-6.
39. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883-91.
40. Baker WL, Phung OJ. Systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125(5):711-9.
41. Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, et al. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ*. 2012;345:e7097.
42. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(3):453-60.
43. Testa L, Agnifili M, Latini RA, et al. Adjusted indirect comparison of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *QJM*. 2012;105(10):949-57.
44. Lip GY, Larsen TB, Skjoth F, et al. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(8):738-46.
45. Song F, Loke YK, Walsh T, et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ*. 2009;338:b1147.
46. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *The Lancet*. 2010;376(9745):975-83.
47. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Annals of Internal Medicine*. 2011;154(1):1-11.
48. Davidson T, Husberg M, Janzon M, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in Sweden. *European Heart Journal*. 2013;34(3):177-83.
49. You JH, Tsui KK, Wong RS, et al. Cost-effectiveness of dabigatran versus genotype-guided management of warfarin therapy for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *PloS One*. 2012;7(6):e39640.
50. Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thrombosis and Haemostasis*. 2011;105(5):908-19.
51. Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation*. 2011;123(22):2562-70.
52. Pletscher M, Plessow R, Eichler K, et al. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation in Switzerland. *Swiss Medical Weekly*. 2013;143:w13732.
53. Pink J, Lane S, Pirmohamed M, et al. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343:d6333.
54. Lee S, Anglade MW, Pham D, et al. Cost-Effectiveness of Rivaroxaban Compared to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2012.110(6):845-51.
55. Langkilde LK, Bergholdt Asmussen M, Overgaard M. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. Applying RE-LY to clinical practice in Denmark. *Journal of Medical Economics*. 2012;15(4):695-703.
56. Kansal AR, Sharma M, Bradley-Kennedy C, et al. Dabigatran versus rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in Canada. *Comparative efficacy and cost-effectiveness*. *Thrombosis and Haemostasis*. 2012;108(4):672-82.
57. Kamel H, Johnston SC, Easton JD, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2012;43(3):881-3.
58. Gonzalez-Juanatey JR, Alvarez-Sabin J, Lobos JM, et al. Cost-effectiveness of Dabigatran for Stroke Prevention in Non-valvular Atrial Fibrillation in Spain. *Revista Espanola de Cardiologia*. 2012;65(10):901-10.
59. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2011;104(2):115-24.
60. NICE. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. 2012.
61. NICE. Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation. 2012.
62. Laius O. Ravimiameti statistika. Ravimiamet; 2010.
63. Laius O. Ravimiameti statistika aastaraamat 2012. Tartu: Ravimiamet; 2012. p. 1-94.
64. Ravimiamet. Eesti ravimistatistika 2012. (http://ravimiamet.ee/sites/default/files/DDD_2012_est.pdf).
65. Roskell NS, Lip GY, Noack H, et al. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: a network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thrombosis and Haemostasis*. 2010;104(6):1106-15.
66. Lip GY, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2006;118(3):321-33.
67. O'Brien CL, Gage BF. Costs and effectiveness of ximelagatran for stroke prophylaxis in chronic atrial fibrillation. *JAMA*. 2005;293(6):699-706.
68. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja -uuringute andmebaas. (<http://pxweb.tai.ee/esf/pxweb2008/Dialog/varval.asp?ma=SD21&ti=SD21%3A+Surmad+surma+p%F5hjuse%2C+soo+ja+vanusr%FChma+j%E4rgi+&path=../Database/Rahvastik/04Surmad/&lang=2>).

69. Gage BF, Cardinali AB, Owens DK. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. *Archives of Internal Medicine*. 1996;156(16):1829-36.
70. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2006;26(4):410-20.
71. Thomson R, Parkin D, Eccles M, et al. Decision analysis and guidelines for anticoagulant therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet*. 2000;355(9208):956-62.
72. Ravimiinfo. Apteekide hinnakirjad. Kättesaadav: www.ravimiinfo.ee.
73. Eesti Haigekassa . Aastaraamat 2012. (http://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/Majandusaasta_aruanne_2012.pdf).
74. Juus E, Männik A, Volke V, et al. DPP-4 inhibiitor sitagliptiin ja SGLT-2 inhibiitor dapaglifloosin 2. tüüpi diabeedi ravis. Tartu Tartu Ülikooli tervishoiu instituut, ilmumas.
75. NICE. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. Costing raport. 2006.
76. Eesti Haigekassa soodusravimite statistika. Kättesaadav: <http://www.haigekassa.ee/kindlustatule/soodusravimid/statistika>

Lisa 1. Lähteülesanne

TTH raporti 2012-5 lähteülesanne

Antikoagulantide kulutõhusus virvendusarütmia tüsistuste ennetamisel

Eesmärk

Hinnata virvendusarütmia tüsistuste ennetamiseks kasutatavate tromboosivastaste ravimite kasutamist ja kasutamise kulutõhusust Eestis, keskendudes varfariini ning uute tromboosivastaste ravimite rivaroksabaan ja dabigatraan võrdlusele.

Taust

Virvendusarütmia ehk südamekodade virvendus (I48) on kõige sagedasem südame rütmihäire, mille levimus on 1% kogurahvastikus, kuid suureneb vanuse kasvades ca 6% üle 65-aastaste hulgas ja kuni 9% üle 80-aastaste hulgas¹. Virvendusarütmia ravis kasutatakse südame löögisagedust vähendavaid ravimeid (beeta-blokaatorid, kaltsiumi-kanali antagonistid jt), siinusrütmi säilitavaid antiarütmikume ja vajadusel südamerütmi korrigeerimist elektrilise või medikamentoosse kardioversiooni abil. Virvendusarütmia kaasneb sageli südame vasaku koja tromboos, mis suurendab suremust süsteemse emboolia ja isheemilise ajuinfarkti (insuldi) tõttu kuni 5–7 korda. Hinnanguliselt kuni kolmandik insultidest on tekkinud virvendusarütmia tõttu.

Teema olulisus

Virvendusarütmia vähendab patsientide elukvaliteeti nii hemodünaamikahäire kui ka trombembooliliste tüsistuste kaudu ning rahvastiku vananemise kontekstis muutub virvendusarütmia ravi järjest aktuaalsemaks. Tõendus põhine, Eesti olusid arvestav analüüs antikoagulantide võrdlevast kulutõhususest on oluliseks sisendiks antud valdkonda puudutavatele tervishoiupoliitika otsustele.

¹ Marini, C. De Santis, F., Sacco, S., Russo, T., Olivieri, L., Totaro, R., Carolei, A. 2005. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke. *Stroke*, 36: 1115-1119

Ravimid

Virvendusarütmia korral on insultide ja embolismi riski² vähendamiseks näidustatud tromboosivastaste ravimite kasutamine, kuid vastavalt nende ravimite põhi- toimele kaasneb alati suurenenud risk verejooksude tekkeks.

Varfariin on efektiivne, kuid täpne ja individuaalne doseerimine nõuab verehüübimise regulaarset kontrolli ja patsientide väga head ravikuulekust ning ravim on tundlik koostoimetele toidu ja teiste ravimitega. Uued ravimid *rivaroksabaan* ja *dabigatraan* takistavad trombide teket ja arvatavalt ei vaja pidevat verehüübimise monitooringut. Samuti arvatakse, et nad on efektiivsusest insuldi ennetamisel ning veritsusriskilt ligikaudu võrdsed varfariiniga, mis vajab tõendamist teaduskirjanduse analüüsil.

Sihtrühma defineerimine ja andmepäring Haigekassast

Antikoagulantide kasutamist Eestis uuritakse kahel haigete rühmal:

a) Virvendusarütmia patsiendid – patsiendid, kellel esineb „sümptomaatiline“ virvendusarütmia ja kes seetõttu on viimastel aastatel käinud arsti vastuvõtul. Selliste patsientidena käsitletakse isikuid, kel aastatel 2010–2011 oli vähemalt kaks raviarvet, mille põhidiagnoosiks oli virvendusarütmia (I48). Nende patsientide kohta tehakse väljavõtte kõigist I48, I63 või I64 diagnoosiga raviarvetest ja kõigist nende haigete poolt välja ostetud südamehaiguste ravimite retseptidest (ATC kood C) ajavahemikul 2010 jaanuar kuni 2012 september.

b) Insuldipatsiendid – isikud, kes on aastatel 2010–2011 olnud haiglaravi peajuinfarkti (I63) ja/või insuldi (I64) diagnoosiga. Selliste patsientide haiglaravi eelsest perioodist otsitakse tõendeid virvendusarütmia diagnoosi esinemise ja antikoagulantravi kohta. Ka sel viisil leitud patsientide kohta tehakse väljavõtte kõigist I48 diagnoosiga raviarvetest ja kõigist nende haigete poolt välja ostetud südamehaiguste retseptidest (ATC kood C) ajavahemikul 2010 jaanuar kuni 2012 september.

Uurimisküsimused ja lahendused

1. Antikoagulantide kasutamise kliinilise efektiivsuse ja riskide võrdlus

Lahenduskäik: Teaduskirjanduse süsteemse ülevaate vormis kirjeldatakse virvendusarütmia korral kasutatavate antikoagulantide *varfariini*, *rivaroksabaani* ja

dabigatraani ravitulemusi, võttes arvesse mõju elulemusele, insultide, embooliate ja verejooksude esinemisele ning patsientide elukvaliteedile.

2. Antikoagulantide kasutamise võrdlev kulutõhusus

Lahenduskäik: koostatakse süsteemne ülevaade teaduskirjandusest, milles on võrreldud antikoagulantide *varfariini*, *rivaroksabaani* ja *dabigatraani* kasutamise kulutõhusust insuldi profülaktikas võimalikult pika ajaperspektiivi korral ja arvestades kõigi kuludega, mis kaasnevad ravitoime hindamise ning ravitüsistuste (verejooksud) ennetuse ja raviga.

3. Hinnata antikoagulantide kasutamist virvendusarütmia patsientidel Eestis

Lahenduskäik: Haigekassa andmetele tuginedes analüüsitakse a) antikoagulantravi osakaalu ja ravi järjepidevust virvendusarütmia diagnoosiga isikutel erinevate ravimite lõikes; b) virvendusarütmia diagnoosi esinemist ja antikoagulantravi insuldihaigetel; c) kaetud ja katmata ravivajadust Eestis insultide ärahoidmiseks.

4. Hinnata insuldi esinemist virvendusarütmia diagnoosiga patsientidel

Lahenduskäik: Võrreldes kahel viisil leitud sihtrühmi selgub, virvendusarütmia diagnoosiga arsti juures käinud patsientidest oli saanud aastatel 2010-11 insuldi ja kui paljud oli neist tarvitanud antikoagulantravi.

5. Antikoagulantide võrdlev kuluanalüüs Eesti andmetel

Lahenduskäik: Tuginedes Haigekassa andmetele hinnatakse antikoagulantravi ja insuldi ravikuluseid, mida kasutatakse sisendina teaduskirjanduses leitud kulumudelites, et hinnata antikoagulantravi kulutõhusust insultide ennetamisel.

Oodatavad tulemused

Raportis esitatakse ülevaade virvendusarütmia ja virvendusarütmia peamise tüsistuse insuldi epidemioloogiast ning insuldi ennetamiseks kasutusel olevate antikoagulantide kliinilise efektiivsuse ja ohutuse kohta.

Haigekassa andmetele tuginedes analüüsitakse antikoagulantravi levimust Eesti, ravikuulekust ja katmata ravivajadust. Teostatakse antitrombootilise ravi võrdlev kulutõhususe analüüs.

² CHADS₂ (Congestive heart failure, Hypertension, Age>75 years, Diabetes, and previous Stroke/transient ischemic attack) skoor 2 või enam.

Lisa 2. Kulutõhususe uuringute lühitutvustused

Järgnevalt kirjeldatakse analüüsi kaasatud kulutõhususe uuringute metoodikat ja tulemusi. Iga uuringu puhul kirjeldatakse modelleeritavat kohorti, kasutatud mudelit ja peamisi tulemusi, keskendudes QALYdele ja täiendkulu tõhususe määrale (ICER) lisandunud QALY kohta. Samuti kirjeldatakse mudeli sisendeid, mille väärtused mõjutavad kulutõhususe hinnangut kõige rohkem.

HTA raport: Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. NICE technology appraisal guidance 249 [60]

NICEi ERG (Evidence Review Group) andis hinnangu dabigatraani tootjafirma kulutõhususe analüüsi metoodikale ja tulemustele. Analüüsis rakendati Markovi mudelit ning modelleeriti järgmisi kliinilisi sündmusi: isheemiline insult, hemorraagiline insult, TIA, ICH, ECH, süsteemne emboolia ja müokardiinfarkt. Kliiniliste sündmuste esinemissagedus võeti RE-LY uuringu andmetest. Kõigi kliiniliste sündmustega kaasnesid akuutravi kulud ja tervisekadu, isheemilise ja hemorraagilise insuldi ning intrakraniaalse verejooksuga kaasnesid pikaajalised kulud ja püsiv tervisekadu. Modelleeritav periood jagati kolmekuulisteks tsükliteks, kus igas tsüklis võis toimuda üks kliiniline sündmus. Mudel arvestas ka ravi katkestamise ja teisesele raviskeemile ülemineku võimalusega. Analüüsis võrreldi varfariiniga dabigatraani erineva annusega ravistrateegiaid (D110 ja D150) ja üleminekuga (alates 80. eluaastast 110 mg kaks korda päevas) ravistrateegiat.

Võrreldes varfariiniga oli dabigatraani üleminekuga ravistrateegia puhul ICER 7314 ja 7873 Suurbritannia naela sõltuvalt sellest, kas patsient alustas ravi enne 80. eluaastat või hiljem. D150 korral oli ICER 6264 ja D110 puhul 18 691 naela. Tundlikkuse analüüsis mõjutas kõigi raviskeemide puhul ICERi väärtust kõige enam isheemilise insuldi riskimäär, kuid mõne skeemi puhul ka populatsiooni jagunemine CHADS₂ skoori alusel ja intrakraniaalse hemorraagia riskimäär. Lisaks analüüsiti kulutõhusust, varieerides INRi jälgimise hinda ($\pm 25\%$), vaatlusperioodi pikkust (2–15 aastat) ja diskonteerimismäära (0–6%), millest kõige enam avaldas ICERile mõju vaatlusperioodi pikkus.

ERG tõi mudeli kahe peamise nõrkusena välja raviskeemide järgnevuse ebapiisava kaasamise ja INRi monitooringu kulu ülehindamise. Arvestades INRi monitooringu hinnaks 241 naela senise 415 asemel, suurenes üleminekuga dabigatraani raviskeemi puhul ICER märgatavalt (14 518 naela). Võttes arvesse ka teisi ERG tehtud soovitusi (nt isheemilise insuldi riskimäärade korrigeerimine, düspepsiaga

arvestamine pikemal perioodil), kujunes ICERi väärtuseks 18 900 naela (dabigatraani üleminekuga raviskeem patsientide puhul, kes alustasid raviskeemiga enne 80. eluaastat).

HTA raport: Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation. NICE technology appraisal guidance 256 [61]

NICEi ERG (Evidence Review Group) andis hinnangu rivaroksabaani tootjafirma kulutõhususe analüüsile. Kulutõhususe analüüsil kasutati Markovi mudelit ja võrreldi rivaroksabaani (20 mg päevas) varfariiniga. Lisatsenaariumitena võrreldi rivaroksabaani kulutõhusust aspiriini ja dabigatraaniga. Modelleeritav populatsioon vastas uuringu ROCKET AF populatsioonile. Mudelisse kaasati järgmised kliinilised sündmused: insult, intrakraniaalne hemorraagia, müokardiinfarkt, süsteemne emboolia, ekstrakraniaalne verejooks ja väike verejooks. Esimese kolmega neist kaasnesid püsivad kulud ja tervisekadu. Kliiniliste sündmuste riskimäärad võeti tootja meta-analüüsist. Eeldati isheemilise insuldi ja süsteemse emboolia riskimäärade sõltuvust vanusest. Mudel arvestas ka ravi katkestamise võimalusega.

Rivaroksabaani täiendkulu tõhususe määr oli võrreldes varfariiniga 18 863 Suurbritannia naela ja võrreldes aspiriiniga 2083 naela, rivaroksabaan domineeris dabigatraani ravistrateegia üle. Tundlikkuse analüüsis osutus suurimaks mõjutajaks INRi jälgimise hind. Peale ERG soovitude elluviimist (nt INRi jälgimise hinna muutmine) kujunes rivaroksabaani täiendkulu tõhususe määraks võrreldes varfariiniga 29 500 naela.

Sorensen *et al.* 2011 [50]

Uuringus, milles võeti Kanada tervishoiu rahastaja perspektiiv, hinnati dabigatraani kulutõhusust võrreldes varfariiniga ja tegeliku kliinilise praktika stsenaariumiga (st 83% patsientidest saab varfariini, 11% aspiriini ja 6% on ravita). Dabigatraani raviskeem on vanusespetsiifiline (D150/D110). Kulutõhususe modelleerimisel kasutati dabigatraani tootja mudelit, mille puhul on tegemist Markovi mudeliga, kus kolmekuuliste tsüklite kaupa jälgiti AFIGa patsiente eluaja jooksul. Mudeli aluspopulatsiooniks on hüpoteetiline heterogeenne kohort (keskmine CHADS₂ skoor = 2,1, keskmine vanus 69). Uuringu rahastataja oli dabigatraani tootjafirma.

Dabigatraani raviskeemiga võideti rohkem kvaliteetseid eluaastaid (7,92) kui varfariini (7,08) ja tegeliku praktika raviskeemiga (7,01). Dabigatraani ICER oli võrreldes varfariiniga 10 440 Kanada dollarit ja tegelikust praktikast oluliselt väiksem

— 3962 dollarit. Eraldi stsenaariumina modelleeriti D110 ja D150 raviskeemi. Võrreldes varfariiniga oli D110 ICER 29 994 ja D150 ICER 9041 dollarit. Uuring järeldas, et dabigatraan on Kanadas kulutõhus. Tundlikkuse analüüsis mõjutasid dabigatraani ICERi väärtust (võrreldes varfariiniga) enim INRi kontroll, insuldi riskimäär, järelravi kulud ja analüüsiperioodi pikkus. Peale kõigi parameetrite muutmist tundlikkuse analüüsis määratud ebasoodsama piirini jäi ICERi väärtus vahemikku 13 130 — 30 521 Kanada dollarit.

Shah ja Gage 2011 [51]

Uuring viidi läbi USAs ja selle eesmärk oli võrrelda dabigatraani kulutõhusust nelja alternatiiviga: varfariin, aspiriin, aspiriini ja klopidogreeli kombinatsioon ja ravi puudumine. Dabigatraani puhul analüüsiti eraldi annuseid D110 ja D150. Kulutõhususe modelleerimisel kasutati Markovi mudelit, kus AFIGa patsiente jälgiti ühekuuliste tsüklite kaupa eluaja jooksul (maksimaalselt 20 aastat). Mudeli aluspopulatsiooniks on hüpoteetiline homogeenne kohort (vanus esimeses tsüklis 70).

Mõlema dabigatraani raviskeemiga võideti rohkem kvaliteetseid eluaastaid võrreldes alternatiividega — annusega D150 8,65 QALYt, annusega D110 8,54 QALYt, varfariiniga 8,40 QALYt, aspiriini ja klopidogreeliga 8,32 QALYt ning aspiriiniga 8,17 QALYt. Võrreldes varfariiniga oli D150 ICER 86 000 USA dollarit ja D110 ICER 150 000 dollarit. Tundlikkuse analüüsis mõjutasid ICERi väärtust enim insuldi ja verejooksude riskimäär, dabigatraani hind ja INRi kontroll. Uurimuses järeldati, et D110 ei ole USAs kulutõhus ja D150 on kulutõhus AFIGa patsientidel, kellel on suur insuldi- või veritsusrisk, välja arvatud juhul, kui varfariini ravi on INRi kontroll suurepärase (TTR > 72,6%).

Pink 2011 [53]

Uuring viidi läbi Suurbritannia tervishoiu rahastaja perspektiivist ja selle eesmärk oli võrrelda dabigatraani ja varfariini kulutõhusust. Dabigatraani puhul analüüsiti annuseid D110 ja D150, kuid eraldi analüüsiti ka vanusespetsiifilist annust. Kulutõhususe modelleerimisel kasutati diskreetset simulatsioonimudelit. Mudeli aluspopulatsiooniks on hüpoteetiline heterogeenne kohort (keskmine vanus 71,5 aastat, keskmine CHADS₂ = 2,1).

Iga dabigatraani raviskeemiga võideti rohkem kvaliteetseid eluaastaid kui varfariiniga. Annustega D150 ja D110 võideti vastavalt 6,54 ja 6,48 QALYt ja vanusespetsiifilise dabigatraani annusega 6,53 QALYt; varfariinravi puhul võideti 6,39

QALYt. Võrreldes varfariiniga oli D150 ICER 23 082 Suurbritannia naela ja D110 ICER 43 074 naela, seejuures domineeris D150 strateegia väiksema annusega strateegia üle. Tundlikkuse analüüsis mõjutas ICERi väärtust enim insuldi riskimäär. Uurimuses järeldati, et D150 on Suurbritannias kulutõhus AFIGa patsientidel, kellel on suur insuldirisk või kelle INR ei ole hästi kontrollitud.

Freeman et al. 2011 [47]

Uuring lähtub ühiskonna perspektiivist ja selles analüüsitakse dabigatraani kulutõhusust USAs. Uuringus võrreldakse dabigatraani varfariiniga, analüüsides eraldi annuseid D110 ja D150. Kulutõhususe modelleerimisel kasutati Markovi mudelit, kus ühekuuliste tsüklite kaupa jälgiti AFIGa patsiente eluaja jooksul (maksimaalselt 35 aastat). Mudeli aluspopulatsiooniks oli hüpoteetiline homogeenne kohort (vanus esimeses tsüklis 65 a).

Mõlema dabigatraani raviskeemiga võideti rohkem kvaliteetseid eluaastaid kui varfariiniga — annustega D150 ja D110 vastavalt 10,84 ja 10,70 QALYt ning varfariiniga 10,28 QALYt. Võrreldes varfariiniga oli D150 ICER 45 372 USA dollarit ja D110 ICER 51 229 dollarit. Tundlikkuse analüüsis mõjutasid ICERi väärtust enim dabigatraani hind ning ICH ja insuldi riskimäär. Järeldati, et dabigatraan võib olla USAs kuluefektiivne sõltuvalt dabigatraani hinnast.

Langkilde et al. 2012 [55]

Uuringus võrreldakse dabigatraani kulutõhusust varfariiniga Taani oludes. Dabigatraani raviskeem on vanusespetsiifiline. Kulutõhususe modelleerimisel kasutati dabigatraani tootja mudelit ja uuringut rahastas dabigatraani tootjafirma.

Dabigatraani raviskeemiga võideti rohkem kvaliteetseid eluaastaid (8,59) kui varfariiniga (8,32). Dabigatraani ICER oli võrreldes varfariiniga 6950 eurot. Analüüsist järeldati, et dabigatraan on Taanis kulutõhus. Tundlikkuse analüüsis mõjutas dabigatraani kulutõhusust enim INRi kontroll.

Davidson et al. 2012 [48]

Uuringus, milles võetakse ühiskonna perspektiiv, analüüsitakse dabigatraani kulutõhusust Rootsis. Uuringus võrreldakse dabigatraani varfariiniga. Dabigatraani raviskeem on vanusespetsiifiline. Kulutõhususe modelleerimisel kasutati Markovi mudelit, kus üheaastaste tsüklite kaupa jälgiti AFIGa patsiente eluaja jooksul (mak-

simaalselt 20 aastat). Mudeli aluspopulatsiooniks on hüpoteetiline homogeenne kohort (vanus esimeses tsüklis 65 a). Uuringut rahastas dabigatraani tootjafirma.

Dabigatraani raviskeemiga võideti rohkem kvaliteetseid eluaastaid kui varfariiniga — vastavalt 8,60 ja 8,31 QALYt. Võrreldes varfariiniga oli dabigatraani ICER 7742 eurot. Tundlikkuse analüüsis leiti, et ICER on suurem, kui vaatluse alla võetakse ainult hästi kontrollitud INRiga patsiendid (ICER = 12 449 eurot). Samuti leiti, et dabigatraan on seda kulutõhusam, mida suurema riskitasemega patsiente kaasatakse: nt kaasates ainult neid patsiente, kelle CHADS₂ skoor on 3–6, oli ICER 2652 eurot. Uuringus järeldati, et dabigatraan on Rootsisis kulutõhus.

Kamel 2012 [57]

USAs koostatud kulutõhususe analüüsis võrreldi dabigatraani annuses 150 mg kaks korda päevas (D150) varfariinraviga. Modelleerimisel kasutati Markovi mudelit, kus ühekuuliste tsüklite kaupa jälgiti AFIGa patsiente eluaja jooksul (maksimaalselt 20 aastat). Mudeli aluspopulatsiooniks on hüpoteetiline homogeenne kohort (vanus esimeses tsüklis 70 a).

Dabigatraani 150 mg skeemiga võideti võrreldes varfariiniga rohkem kvaliteetseid eluaastaid — vastavalt 4,27 ja 3,91 QALYt. Võrreldes varfariiniga oli dabigatraani ICER 25 000 USA dollarit. Tundlikkuse analüüsis mõjutasid ICERi väärtust enim insuldi ja ICH kulu ning insuldi riskimäär. Uuringus järeldati, et dabigatraan annuses 150 mg on USAs kulutõhus, kuid väga hea INRi kontrolli puhul ei pruugi see tulemus kehtida.

Kansal, Sorensenet al. 2012 [22]

Suurbritannias läbi viidud uuring võrdles dabigatraani kulutõhusust kolme alternatiiviga — varfariin, aspiriin ja ravi puudumine. Dabigatraani raviskeem oli vanusespetsiifiline. Kulutõhususe modelleerimisel kasutati dabigatraani tootja mudelit ja uuringut rahastas dabigatraani tootjafirma.

Võrreldes alternatiividega võideti dabigatraani raviskeemiga rohkem kvaliteetseid eluaastaid — dabigatraaniga 8,06 QALYt, varfariiniga 7,82 QALYt, aspiriiniga 7,59 QALYt ja ravi puudumise 7,12 QALYt. Võrreldes varfariiniga oli dabigatraani ICER 4831 ja 7090 Suurbritannia naela sõltuvalt sellest, kas ravi alustati enne 80. eluaastat või hiljem. Tundlikkuse analüüsis mõjutasid ICERi väärtust enim insuldi riskimäär ja varfariini monitooringu kulu. Uuringus järeldati, et dabigatraan on Suurbritannias kulutõhus.

Gonzalez-Juanatey et al. 2012 [58]

Hispaanias tervishoiu rahastaja perspektiivist koostatud uuring võrdles dabigatraani kuluefektiivsust varfariiniga ja nn tegeliku kliinilise praktika raviskeemiga (st 60% patsiente ravitakse vitamiin K antagonistidega, 30% aspiriiniga ja 10% on ilma ravita). Dabigatraani raviskeem oli vanusespetsiifiline. Kulutõhususe modelleerimisel kasutati dabigatraani tootja mudelit ja uuringu autorid olid seotud dabigatraani tootjafirmaga.

Võrreldes alternatiividega võideti dabigatraani raviskeemiga rohkem kvaliteetseid eluaastaid — dabigatraaniga 8,73 QALYt, varfariiniga 8,45 QALYt, tegeliku kliinilise praktika stsenaariumiga 8,32 QALYt. Võrreldes varfariiniga oli dabigatraani ICER 17 581 eurot. Tundlikkuse analüüsis mõjutasid ICERi väärtust enim analüüsiperioodi pikkus ja insuldi riskimäär. Uuringus järeldati, et dabigatraan on Hispaanias kulutõhus.

You et al. 2012 [49]

Uuringus võrreldakse USA tervishoiu rahastaja perspektiivist dabigatraani kulutõhusust varfariiniga. Dabigatraani puhul analüüsiti eraldi D110 ja D150 annust, varfariini puhul tavapärasest varfariinravi ja genotüübipõhist (ingl *genotype-guided*) varfariinravi. Kulutõhususe modelleerimisel kasutati Markovi mudelit, kus üheaastaste tsüklite kaupa jälgiti AFIGa patsiente eluaja jooksul (maksimaalselt 25 aastat). Mudeli aluspopulatsiooniks oli hüpoteetiline homogeenne kohort (vanus esimeses tsüklis 65 a).

Mõlema dabigatraani raviskeemiga võideti rohkem kvaliteetseid eluaastaid kui alternatiivsete raviskeemidega — annustega D110 10,03 QALYt ja D150 10,07 QALYt ning varfariinraviga 9,44 QALYt, genotüübipõhise varfariinraviga 9,55 QALYt. Võrreldes genotüübipõhise varfariiniga oli D150 ICER 13 810 USA dollarit, ning see strateegia domineeris D110 üle. Tundlikkuse analüüsis mõjutasid ICERi väärtust enim INRi kontroll genotüübipõhise varfariinravi korral, varfariini ja dabigatraani kasulikkus ning insuldi riskimäär. Uuringus järeldati, et D150 on USAs kulutõhus.

Pletscher et al. 2013 [52]

Šveitsis läbiviidud uuring võrdles dabigatraani kulutõhusust varfariiniga tervishoiu rahastaja perspektiivist. Dabigatraani puhul analüüsiti eraldi D150 ja D110 raviskeemi ja vanusespetsiifilist raviskeemi. Kulutõhususe modelleerimisel kasutati dabigatraani tootja mudelit ja uuringut rahastas dabigatraani tootjafirma.

Iga dabigatraani raviskeemiga võideti rohkem kvaliteediga kohandatud eluaastaid. Võrreldes varfariini raviskeemiga võideti D110 raviskeemiga 0,18 QALYt, D150 raviskeemiga 0,24 QALYt ja dabigatraani vanusespetsiifilise raviskeemiga 0,28 QALYt. Võrreldes varfariiniga oli D110 ja D150 ICER vastavalt 25 108 ja 9702 Šveitsi franki ning dabigatraani vanusespetsiifilise raviskeemi korral oli ICER 10 215 franki. Uuringus järelitati, et kõik dabigatraani raviskeemid on Šveitsis kulutõhusad ning et dabigatraan on seda kulutõhusam, mida halvem on INRi kontroll.

Lee et al. 2012 [54]

USAs läbi viidud analüüsis võrreldi rivaroksabaani kulutõhusust varfariiniga tervishoiu rahastaja perspektiivist. Kulutõhususe modelleerimisel kasutati Markovi mudelit, kus ühekuuliste tsüklite kaupa jälgiti AFiga patsiente eluaja jooksul (maksimaalselt 35 aastat). Mudeli aluspopulatsiooniks oli hüpoteetiline homogeenne kohort (vanus esimeses tsüklis 65 a). Uuringut rahastas rivaroksabaani tootja-firma.

Rivaroksabaaniga võideti rohkem kvaliteetseid eluaastaid kui varfariiniga — rivaroksabaaniga 10,03 QALYt ja varfariiniga 9,81 QALYt. Võrreldes varfariiniga oli rivaroksabaani ICER 27 498 USA dollarit. Tundlikkuse analüüsis mõjutasid ICERi väärtust enim ICH ja insuldi riskimäär, rivaroksabaani hind ja analüüsiperioodi pikkus. Uuringus järelitati, et rivaroksabaan võib olla kulutõhus.

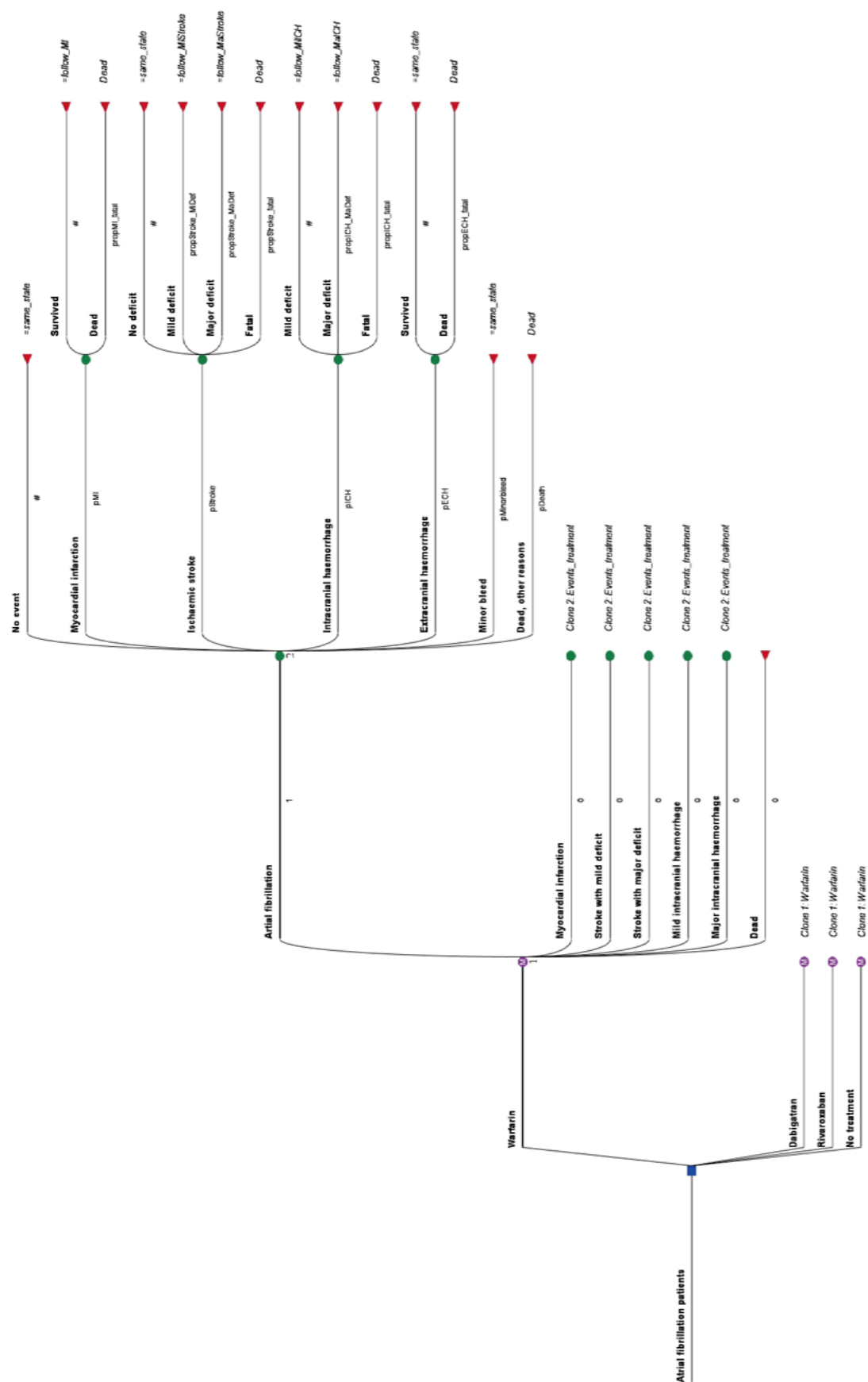
Kansal, Sharma et al. 2012 [56]

Uuringus võrreldakse Kanada tervishoiu rahastaja perspektiivist dabigatraani kulutõhusust rivaroksabaaniga, samuti võrreldakse mõlema ravimi kuluefektiivsust varfariiniga. Dabigatraani puhul analüüsiti vanusespetsiifilist raviskeemi. Dabigatraani ja rivaroksabaani otseste võrdlusuuringute puudumisel on andmed mõlema ravimi kliinilise efektiivsuse kohta saadud uuringutest RE-LY ja ROCKET AF, kus ühise võrdlusrühmana on kasutatud varfariini. Kliiniliste katsete populatsioonide ja varfariinravi rühma ravijärgimuse (INR terapeutilises vahemikus) erinevus korrigeeriti võrreldavaks. Kulutõhususe modelleerimisel kasutati dabigatraani tootja mudelit ja uuringut rahastas dabigatraani tootjafirma.

Dabigatraani raviskeemiga võideti rohkem kvaliteetseid eluaastaid kui rivaroksabaaniga — vastavalt 6,17 QALYt ja 6,02 QALYt ning dabigatraani raviskeem domineeris rivaroksabaani raviskeemi üle. Võrreldes varfariiniga võideti dabigatraani ja rivaroksabaaniga rohkem kvaliteetseid eluaastaid (vastavalt 0,23 ja 0,08 QALY

võrra rohkem) ning täiendkulu tõhususe määr olid dabigatraani puhul 6889 Kanada dollarit ja rivaroksabaani puhul 22 475 dollarit. Tundlikkuse analüüsis mõjutas ICERi väärtust enim insuldi riskimäär. Uuringus järelitati, et dabigatraan on Kanadas kulutõhus ja võrreldes rivaroksabaaniga domineeriv strateegia. Tegemist on ainsa (2013. a jaanuari seisuga) dabigatraani ja rivaroksabaani kulutõhusust võrdleva artikliga.

Lisa 3. Markovi mudel (joonis programmist TreeAge Pro 2011)



Lisa 4. Markovi mudelis kasutatud sisendid

Muutuja	Selgitus	Väärtus
cAspirin	Aspiriini kulu tsükliks	6,03
cDabigatran	Dabigatraani kulu tsükliks	233,52*
cECH_event_fatal	Fataalse ECH ravijuhu kulu	1148,00
cECH_event_nonfatal	ECH ravijuhu kulu	1148,00
cICH_event_fatal	Fataalse ICH ravijuhu kulu	1445,00
cICH_event_major	Raske ICH ravijuhu kulu	2499,00
cICH_event_mild	Kerge ICH ravijuhu kulu	2516,00
cICH_state	ICHga seotud püsikulu tsükliks	0,00
cINRmonit	INRi monitooringu kulu tsükliks	48,75
cMI_event_fatal	Fataalse müokardiinfarkti ravijuhu kulu	5031,00
cMI_event_nonfatal	Müokardiinfarkti ravijuhu kulu	7242,00
cMI_state	Müokardiinfarktiga seotud püsikulu tsükliks	0,00
cMinorbleed	Kerge verejooksu ravijuhu kulu	20,65
cRivaroxaban	Rivaroksabaani kulu tsükliks	218,88
cStroke_event_fatal	Fataalse insuldi ravijuhu kulu	1258,00
cStroke_event_major	Raske insuldi ravijuhu kulu	2028,00
cStroke_event_mild	Kerge insuldi ravijuhu kulu	2477,00
cStroke_event_noDef	Püsivate tervisekahjudeta insuldi ravijuhu kulu	1258,00
cStroke_state_major	Raske insuldiga seotud püsikulu tsükliks	0,00
cStroke_state_mild	Kerge insuldiga seotud püsikulu tsükliks	0,00
cWarfarin	Varfariini kulu tsükliks	5,28
cyclesYr	Aastane tsüklite arv	4
discRateCy	Diskonteerimismäär tsükliks	1,23%
discRateYr	Aastane diskonteerimismäär	5,00%
disECH	ECH ravijuhust tulenev elukvaliteedi halvenemine	-0,006
disMinorbleed	Kerge verejooksu ravijuhust tulenev elukvaliteedi halvenemine	-0,001
nrCycle	Mudelis läbitud tsüklite arv	1*
pDeath	Müokardiinfarkti ja insuldi suremusega korrigeeritud üldsuremuse tõenäosus tsükliks	0,0032*
pECH_A	ECH tõenäosus tsükliks aspiriiniga	0,0080

Muutuja	Selgitus	Väärtus
pECH_D	ECH tõenäosus tsüklis dabigatraaniga	0,0075*
pECH_nt	ECH tõenäosus tsüklis ilma ravita	0,0043
pECH_R	ECH tõenäosus tsüklis rivaroksabaaniga	0,0073
pECH_W	ECH tõenäosus tsüklis varfariiniga	0,0071
pICH_A	ICH tõenäosus tsüklis aspiriiniga	0,0010
pICH_D	ICH tõenäosus tsüklis dabigatraaniga	0,0008*
pICH_nt	ICH tõenäosus tsüklis ilma ravita	0,0006
pICH_R	ICH tõenäosus tsüklis rivaroksabaaniga	0,0013
pICH_W	ICH tõenäosus tsüklis varfariiniga	0,0019
pMI_A	Müokardiinfarkti tõenäosus tsüklis aspiriiniga	0,0022
pMI_D	Müokardiinfarkti tõenäosus tsüklis dabigatraaniga	0,0020*
pMI_nt	Müokardiinfarkti tõenäosus tsüklis ilma ravita	0,0025
pMI_R	Müokardiinfarkti tõenäosus tsüklis rivaroksabaaniga	0,0013
pMI_W	Müokardiinfarkti tõenäosus tsüklis varfariiniga	0,0016
pMinorbleed_A	Kerge verejooksu tõenäosus tsüklis aspiriiniga	0,0183
pMinorbleed_D	Kerge verejooksu tõenäosus tsüklis dabigatraaniga	0,0364*
pMinorbleed_nt	Kerge verejooksu tõenäosus tsüklis ilma ravita	0,0186
pMinorbleed_R	Kerge verejooksu tõenäosus tsüklis rivaroksabaaniga	0,0417
pMinorbleed_W	Kerge verejooksu tõenäosus tsüklis varfariiniga	0,0401
propECH_fatal	Fataalsete ECHde osakaal	5,10%
propICH_fatal	Fataalsete ICHde osakaal	36,40%
propICH_MaDef	Rasketes ICHde osakaal	14,10%
propMI_fatal	Fataalsete müokardiinfarktide osakaal	15,00%
propStroke_fatal_Ant	Fataalsete insultide osakaal aspiriiniga ja ilma ravita	18,00%
propStroke_fatal_WDR	Fataalsete insultide osakaal varfariini, dabigatraani ja rivaroksabaaniga	8,20%
propStroke_MaDef_Ant	Rasketes insultide osakaal aspiriiniga ja ilma ravita	30,00%

Muutuja	Selgitus	Väärtus
propStroke_MaDef_WDR	Rasketes insultide osakaal varfariini, dabigatraani ja rivaroksabaaniga	40,20%
propStroke_MiDef_Ant	Kerge insultide osakaal aspiriiniga ja ilma ravita	41,00%
propStroke_MiDef_WDR	Kerge insultide osakaal varfariini, dabigatraani ja rivaroksabaaniga	42,50%
pStroke_A	Insuldi tõenäosus tsüklis aspiriiniga	0,0048
pStroke_D	Insuldi tõenäosus tsüklis dabigatraaniga	0,0023*
pStroke_nt	Insuldi tõenäosus tsüklis ilma ravita	0,0101
pStroke_R	Insuldi tõenäosus tsüklis rivaroksabaaniga	0,0028
pStroke_W	Insuldi tõenäosus tsüklis varfariiniga	0,0030
rECH_A	ECH aastane sagedus aspiriiniga	3,22%
rECH_D	ECH aastane sagedus dabigatraaniga	3,02%*
rECH_nt	ECH aastane sagedus ilma ravita	1,72%
rECH_R	ECH aastane sagedus rivaroksabaaniga	2,95%
rECH_W	ECH aastane sagedus varfariiniga	2,84%
rICH_A	ICH aastane sagedus aspiriiniga	0,39%
rICH_D	ICH aastane sagedus dabigatraaniga	0,32%*
rICH_nt	ICH aastane sagedus ilma ravita	0,25%
rICH_R	ICH aastane sagedus rivaroksabaaniga	0,51%
rICH_W	ICH aastane sagedus varfariiniga	0,76%
riskICH	ICH aastane risk	1*
riskMI	Müokardiinfarkti aastane risk	1*
riskStroke	Insuldi aastane risk	1*
rMI_A	Müokardiinfarkti aastane sagedus aspiriiniga	0,90%
rMI_D	Müokardiinfarkti aastane sagedus dabigatraaniga	0,81%*
rMI_nt	Müokardiinfarkti aastane sagedus ilma ravita	1,00%
rMI_R	Müokardiinfarkti aastane sagedus rivaroksabaaniga	0,52%
rMI_W	Müokardiinfarkti aastane sagedus varfariiniga	0,64%
rMinorbleed_A	Kerge verejooksude aastane sagedus aspiriiniga	7,37%
rMinorbleed_D	Kerge verejooksude aastane sagedus dabigatraaniga	14,85%*

Muutuja	Selgitus	Väärtus
rMinorbleed_nt	Kergete verejooksude aastane sagedus ilma ravita	7,53%
rMinorbleed_R	Kergete verejooksude aastane sagedus rivaroksabaaniga	17,02%
rMinorbleed_W	Kergete verejooksude aastane sagedus varfariiniga	16,37%
rStroke_A	Insuldi aastane sagedus aspiriiniga	1,94%
rStroke_D	Insuldi aastane sagedus dabigatraaniga	0,92%*
rStroke_nt	Insuldi aastane sagedus ilma ravita	4,05%
rStroke_R	Insuldi aastane sagedus rivaroksabaaniga	1,14%
rStroke_W	Insuldi aastane sagedus varfariiniga	1,21%
totalCycles	Analüüsitud tsüklite koguarv	140
uAF	Virvendusarütmiaga patsientide aastane elukvaliteet	1,00
uECH	ECH seisundi aastane elukvaliteet	0,84
uICHMaDef	Raske ICH seisundi aastane elukvaliteet	0,39
uICHMiDef	Kerge ICH seisundi aastane elukvaliteet	0,75
uMI	Müokardiinfarkti seisundi aastane elukvaliteet	0,84
uMinorbleed	Kerge verejooksu seisundi aastane elukvaliteet	0,80
uStrokeMaDef	Raske insuldi seisundi aastane elukvaliteet	0,39
uStrokeMiDef	Kerge insuldi seisundi aastane elukvaliteet	0,75
years	Analüüsitud aastate arv	35

*vanusespetsiifilised väärtused

The Health Technology Reports Series has been developed by the Department of Public Health, University of Tartu.

The cost-effectiveness of new oral anticoagulants in Estonia

Summary

Objectives: To evaluate the effectiveness, current use and cost-effectiveness of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation in Estonia.

Methodology: Literature reviews for evidence on effectiveness and cost-effectiveness were carried out in the PubMed database in June–October 2012. Estonian Health Insurance Fund data including all bills with twice occurring main diagnosis of atrial fibrillation (ICD 10: I48) were obtained for 2010–2011. In addition, all prescription bills for oral anticoagulants and cardiovascular medications in 2010–2012 for these patients were analysed. A Markov cohort model was used to simulate the effectiveness and safety of the new anticoagulants – dabigatran and rivaroxaban – compared to the standard warfarin and no treatment scenarios. In the base-case scenario, a hypothetical cohort of one thousand 65-year-old patients with atrial fibrillation was followed in three month cycles for 35 years. Data for disease transition probabilities and quality of life outcomes for different treatments was obtained from published literature. Complications treatment costs were calculated based on 2010–2012 Estonian Health Insurance Fund data and drug costs based on retail prices. The model evaluated different treatment regimens for avoided complications, differences in costs and quality-adjusted life-years (QALYs) using incremental cost-effectiveness ratios (ICER). Costs and effects were discounted using an annual discount rate of 5%.

Results: Using Estonian Health Insurance Fund data, we identified 15,287 patients (1.2% of total population) with an atrial fibrillation diagnosis; anticoagulants were used by 10,063 patients (97% using warfarin). In the base-case scenario, ICER for dabigatran (150 mg twice per day and 110 mg twice per day from age 80) was €20,696 per QALY and €30,215 for rivaroxaban, respectively, compared to warfarin treatment. Compared to warfarin, QALY gains for new oral anticoagulants were 0.23–0.37 per patient. Compared to no treatment, new anticoagulants add 1.05–1.20 QALYs with an ICER of €7,734–7,970. In the sensitivity analysis, ICER for dabigatran ranged from €6,028 to €14,313 and for rivaroxaban, €6,221 – €14,546 per QALY, most influenced by change in time perspective, discount rate and reduction in medication costs.

Conclusions: The currently available new anticoagulants dabigatran and rivaroxaban are increasingly used for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. Although their better efficiency comes with higher costs, the cost-effectiveness ratio from our analysis is comparable to results from previously published data.

Reference: Reile R, Kõrv J, Voitk J, Alloja J, Võrno T, Lutsar K, Kiivet R-A. Antikoagulantide kulutõhusus virvendusarütmi tüsistuste ennetamisel Eestis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2014.

