

Antikoagulandid virvendusarütmia tüsistuste ennetamisel Eestis – kulutõhusus ja maksumus

Rainer Reile¹, Janika Kõrv², Jüri Voitk³, Tiina Uuetoa^{1,4}, Janika Alloja¹, Triin Võrno¹, Katrin Lutsar¹, Julia Aleksandrova¹, Kaspar Tootsi¹, Raul-Allan Kiivet¹

Taust ja eesmärk. Hinnata virvendusarütmia tüsistuste ennetamiseks kasutatavate uute suukaudsete antikoagulantide – dabigatraani ja rivaroksabaani – kulutõhusust ja eelarvemõju võrrelduna standardse varfariinraviga. Artikkel tugineb TÜ tervishoiu instituudis koostatud tervisetehnoloogiate hindamise raportile.

Metoodika. Markovi simulatsioonimudeli ja eelarve mõju analüüsiga hinnati 65aastaste virvendusarütmia patsientide hüpoteetilise kohordi tervisetulemeid ja ravikuludid elua perspektiivis. Ravistrateegiatest võrreldi dabigatraani ja rivaroksabaani raviskeeme varfariinraviga, et oleks kaetud sihtrühma ravivajadus.

Tulemused. Antikoagulantravi võib pikendada kvaliteetset eluiga 0,83–1,2 aasta võrra, sh lisanduks dabigatraaniga täiendavalt 0,37 kvaliteetset eluaastat (QALYt, ingl *quality-adjusted life year*) ja rivaroksabaaniga 0,23 QALYt patsiendi kohta võrreldes varfariinraviga. Lisanduva QALY maksumuseks kujuneb dabigatraani kasutamisel 20 696 eurot ning rivaroksabaani kasutamisel 30 215 eurot. Hinnanguliselt kuni 15 000 patsiendi antikoagulantravi kogukulu võib võrreldes 2013. aastaga olla 2018. aastal 1 915 387 – 10 082 443 euro võrra suurem kui 2013. aastal, sõltuvalt seni ravita olevate haigete lisandumisest ja uute antikoagulantide soodumäärade suurenemisest.

Järeldused. Uute antikoagulantide kasutamisel lisandub oluliselt kvaliteetseid eluaastaid, kuid selle saavutamiseks tuleb teha märkimisväärseid lisakulutusi, sest kulud antikoagulantravile kasvavad suuremas mahus, kui väheneksid ärahoitud tüsistuste ravikulud.

Käesolev analüüs tugineb TÜ tervishoiu instituudis tervisetehnoloogiate hindamise raportile (1), mis käsitles kodade virvendusarütmia ravis kasutatavate uute suukaudsete antikoagulantide kulutõhusust ja eelarvemõju Eestis.

Kodade virvendusarütmia (ld *fibrillatio artiorum cordis*, ingl *atrial fibrillation* (AF)) on sagedane südame rütmihäire. Haiguse hinnanguline esinemissagedus üldrahvastikus on 1,5–2% (2) ning see kasvab vanusega, jõudes 7–9%-ni üle 80aastaste seas (3). Virvendusarütmia sagedaseks tüsistuseks on isheemiline insult, mis võib põhjustada tõsist neuroloogilist defitsiiti või surma. Hinnanguliselt on kuni kolmandik insultidest tekkinud virvendusarütmia tõttu (4). AF suurendab üldist suremusriski kuni kaks

korda ja vähendab patsiendi elukvaliteeti (5). Insuldiga kaasnevad arvestatavad otsesed ja kaudsed kulud: ligi 60% insulti haigestunud patsientidest vajavad ravijuhistest lähtudes taastusravi (6) ning umbes kolmandikul insuldiga patsientidest tekib püsiv puue ja kõrvalise abi vajadus (7), mis muudab insuldi oluliseks sotsiaalseks probleemiks.

Antikoagulantravi kasutatakse virvendusarütmia patsientidel eesmärgiga vähendada emboolilisi tüsistusi. Euroopa Kardioloogide Seltsi ravijuhendi (2) järgi on antitrombootiline ravi soovituslik kõigile AFiga patsientidele (v.a väikse riskiga patsientidel ja vastunäidustuste korral). Seni antikoagulantravis esmavaliku ravimiks olnud varfariinil on hoolimata soodsast hinnast ja suukaudsest manusta-

Eesti Arst 2016; 95(11):709–715

Saabunud toimetusse: 15.12.2015
Avaldamiseks vastu võetud: 29.09.2016
Avaldatud internetis: 19.12.2016

¹ Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut, ² Tartu Ülikooli Kliinikumi närvikliinik, ³ Põhja-Eesti Regionaalhaigla sisehaiguse kliinik, ⁴ Ida-Tallinna Keskhaigla sisekliinik

Kirjavahetajaautor: Rainer Reile
rainer.reile@ut.ee

Võtmesõnad: tervisetehnoloogiate hindamine, kulutõhusus, insult, antikoagulandid

misviisist mitmeid puudusi, sh koostoimed toidu ja teiste ravimitega ning sage vajadus ravitoime laboratoorseks jälgimiseks (8). Alternatiiviks on uued suukaudsed antikoagulandid, millel on varfariini ees mõned potentsiaalsed eelised (9). Praeguseks on neist laiemasse kliinilisse kasutusse jõudnud dabigatraan (Pradaxa®), rivaroksabaan (Xarelto®) ja apiksabaan (Eliquis®). Artikli aluseks oleva raporti koostamise ajal (2014. aastal) olid dabigatraan ja rivaroksabaan soodusravimite nimekirjas ja neil oli 75% soodusmäär süvaveenitromboosi ennetamiseks puusa- või põlveliigese paigaldamise järel, kuid puudus kõrgem soodusmäär (75%) virvendusarütmia (rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10 versiooni (RHK-10) diagnoosikood I48) näidustusel.

Kliinilise efektiivsuse ja ohutuse poolest on uued antikoagulandid rivaroksabaan ja dabigatraan võrreldes varfariiniga vähemalt samaväärsed ja mõne kliinilise sündmuse ennetamisel tõhusamad. Uusi antikoagulante omavahel võrdlevad kliinilised uuringud seni puuduvad, kuid metaanalüüside (10–14) põhjal ei ole efektiivsuses ja ohutuses kummalgi ravimil olulist eelist teise ees. Samuti võivad teaduskirjanduse põhjal uued antikoagulandid oma oluliselt kallimast hinnast hoolimata olla kulutõhusad alternatiivid varfariinravile (15, 16).

Eestis on varfariini kasutamine aastate jooksul küll pidevalt suurenenud, kuid jääb oluliselt alla Põhjamaade tasemele (17); uute suukaudsete antikoagulantide kasutus on seni veel vähene (18). Tervisetehnoloogiate hindamise raporti (1) jaoks analüüsitud Eesti Haigekassa 2010.–2012. aasta retseptide alusel oli 15 287-st virvendusarütmia diagnoosiga patsiendist antikoagulante regulaarselt kasutanud (ostes välja vähemalt ühe retsepti igal poolaastal kolme aasta vältel) vaid kolmandik. Virvendusarütmia patsientidest, kes said vaadeldud aja jooksul insuldi, ei olnud 58% enne insulti antikoagulante tarvitanud. Seega on antikoagulantravi AFI näidustusel Eestis seni olnud alakasutatud (19).

Analüüsi eesmärk on hinnata uute antikoagulantide – dabigatraani ja rivaroksabaani – kulutõhusust ja eelarvemõju Eestis võrrelduna standardse varfariinraviga, võttes arvesse, et antikoagulantide kasutamine peaks ravivajadusest lähtuvalt olema Eestis senisest oluliselt suurem.

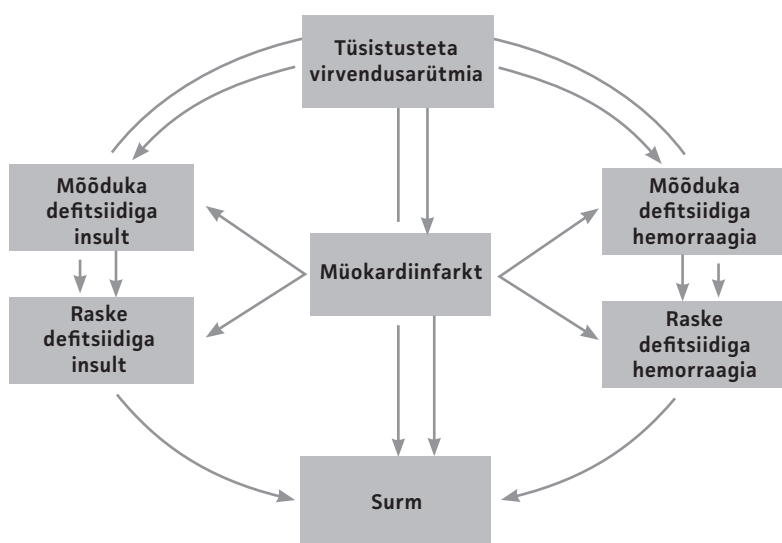
METOODIKA

Analüüsis on modelleeritud 65aastaste hüpoteetilisel kohordil virvendusarütmia ja selle tüsistuste loomulikku kulgu erinevate antikoagulantravi stsenaariumite võrdluses 35 aasta perspektiivis. Markovi simulatsioonimudeli lihtsustatud struktuur on esitatud joonisel 1.

Ravistrateegiast on modelleeritud antikoagulantravi varfariiniga (annus 5 mg kord päevas koos INRi (ingl *international normalized ratio*) monitooringuga kord kuus), dabigatraaniga (annus 150 mg alla 80aastastel ja 110 mg 80aastastel ja vanematel kaks korda päevas) ning rivaroksabaaniga (annus 20 mg kord päevas).

Mudel lähtub virvendusarütmia loomulikust kulust ning arvestab oluliste kliiniliste sündmustega (15, 16). Kliiniliste sündmuste esinemistõenäosused on varfariini, dabigatraani ja rivaroksabaani puhul arvatud kliiniliste uuringute andmete tuginedes (20, 21). Mudelis on eeldatud, et isheemilise insuldi, intrakraniaalse hemorraagia ja müokardiinfarkti risk kasvab vanusega (22, 23).

Ravimihindade arutamisel on arvestatud nii Eesti Haigekassa kui ka patsiendi kulutustega ning lähtutud 2013. aasta jaemüügi hindadest (24). Varfariinravi (Marevan Forte®, 5 mg, N100) maksumus koos igakuise INRi monitooringu kuluga



Joonis 1. Virvendusarütmia patsientide kohordi terviseseisundite vahelist liikumist kirjeldava Markovi mudeli lihtsustatud struktuur.

Tabel 1. Kulutõhususe mudelis kasutatud tervisehäirete peamised sisendandmed

Seisund	Sündmuse tõenäosus aastas %			Tüsistuste raskuse jaotus, %	Elu-kvaliteedi väärtus	Tüsistuse ravi maksumus, €
	Varfariin	Dabigatraan, 110 mg / 150 mg	Rivaroksabaan			
Transitoorne isheemiline atakk	1,21	1,34/0,92	1,14	11,0	–	1258
Insult kergete tüsistustega				41,0	0,75	2477
Insult raskete tüsistustega				30,0	0,39	2028
Insult, fataalne				18,0	0	1258
Müokardiinfarkt	0,64	0,82/0,81	0,90	85,0	0,84	7242
Fataalne müokardiinfarkt				15,0	0	5031
Kerge intrakraniaalne hemorraagia	0,76	0,23/0,32	0,51	49,5	0,75	2516
Raske intrakraniaalne hemorraagia				14,1	0,39	2499
Fataalne intrakraniaalne hemorraagia				36,4	0	1445
Ekstrakraniaalne hemorraagia	2,84	2,66/3,02	2,95	94,9	0,84*	1148
Fataalne ekstrakraniaalne hemorraagia				5,1	0	1148
Väike verejooks	16,37	13,16/14,85	17,02	–	0,8**	20,65

* Seisundi kestus 2 nädalat.

** Seisundi kestus 2 päeva.

on 3kuulise mudelitsükli kohta 54 eurot. Dabigatraani kulu annuses 110 mg on 233 eurot ja annuses 150 mg 220 eurot ning rivaroksabaani (20 mg) kulu on 218 eurot.

TULEMUSED

Kui virvendusarütmiga 65aastane patsient elab keskmiselt 9,23 kvaliteetset eluaastat, siis antikoagulantravi pikendab patsientide kvaliteetset eluiga keskmiselt 0,83–1,2 aasta võrra. Võrreldes varfariinraviga võidetakse dabigatraani kasutades 0,37 ja rivaroksabaaniga 0,23 kvaliteetset eluaastat patsiendi kohta. Antikoagulantravi saava 1000 insuldiriskiga patsiendi kohta välditaks ravi puudumisega võrreldes 35 aasta perspektiivis olenevalt esmaavaliku ravimist 11–40% müokardiinfarktides, 66–70%

isheemilistest insultidest ning 73–76% nimetatud haigusjuhtudega seotud suremusest. Samas suurendavad antikoagulandid erinevate verejooksude sagedust.

Võrreldes ravi puudumisega on varfariini täiendkulu tõhususe määr 1923 eurot lisanduva QALY kohta, dabigatraani puhul 7734 eurot ning rivaroksabaani korral 7970 eurot lisanduva QALY kohta. Võrreldes varfariiniga kujuneb dabigatraani kasutamisel ühe lisanduva QALY maksumuseks 20 696 eurot ning rivaroksabaani kasutamisel 30 215 eurot.

Tundlikkuse analüüs

Tundlikkuse analüüsis hinnatakse, millised kasutatud sisendandmetest avaldavad suurimat mõju baasstsenaariumi tule-

Tabel 2. Baasstsenaariumis modelleeritud kulud, elukvaliteet ja täiendkulu tõhususe määrad kvaliteetse eluaasta kohta raviskeemide kaupa

Strateegia	Kulu, €	QALY	Täiendkulu tõhususe määr varfariiniga võrreldes	Täiendkulu tõhususe määr antikoagulantravi mittekasutamiseiga võrreldes
Dabigatraan	11 563	10,43	20 696	7734
Rivaroksabaan	10 681	10,29	30 215	7970
Varfariin	3877	10,06	võrdlusrühm	1923
Antikoagulantravi ei kasutata	2284	9,23	–	võrdlusrühm

QALY – ingl *quality adjusted life year*, kvaliteetne eluaasta

mustele. Selleks muudetakse ükshaaval sisendandmete väärtusi ja arvutatakse muutunud andmetele vastav kulutõhusus (ingl *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER). Tundlikkuse analüüsi tõenäoliste stsenaariumite kohaselt jääb võrreldes ravi puudumisega ICER varfariini puhul vahemikku 1272–4320 eurot ühe 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. Olulise mõjuga on ka valitud ajaperspektiiv ja tüsistuste esinemissagedus. Väiksem mõju tulemustele on diskonteerimismääravalikul, tüsistustega seotud elukvaliteedi hinnangutel ning tüsistuste riskimäärade vanuselisel kasvul.

Eelarve mõju analüüs

Antikoagulantravi eelarve mõju analüüsi lähtepunktiks on 2013. aasta, mil Eesti Haigekassa 2007.–2013. aasta soodusravimite statistika põhjal oli antikoagulantide kasutajaid ligikaudu 15 000 patsienti, kellest umbes 90% sai varfariinravi ning 10% raviti dabigatraani või rivaroksabaaniga. Ravimite arvutuslik kogukulu oli 2013. aastal 471 481 eurot, koos igakuise INRi monitooringuga oli antikoagulantravi kulu Eesti Haigekassale 3,1 miljonit eurot. Eeldades, et Eesti virvendusarütmi levimus on sarnaselt teaduskirjandusega 2% üldrahvastikust ning antikoagulantravi on näidustatud 85%-le virvendusarütmiaga patsientidest, hinnatakse potentsiaalseks antikoagulantravi vajavate patsientide arvuks Eestis ligikaudu

22 300. Analüüsis käsitletud stsenaariumites varieeriti uute antikoagulantide osakaalu kasvu (5% ja 10% aastas), antikoagulant-ravi saajate juurdekasvu (8,3% aastas kuni 22 300 patsiendi kaasamiseni 2018. aastal) ja soodusmäärade tõusu. Keskmine ravimikulu Eesti Haigekassale on varfariinraviga oleva virvendusarütmi patsiendi kohta 207 eurot aastas (sh INRi monitooringu kulu 197 eurot), dabigatraanraviga oleva patsiendi kohta 789 eurot ja rivaroksabaanil vastavalt 773 eurot aastas.

Olukorras, kus uute antikoagulantide kasutajate osakaal kasvaks 5% aastas, kuid kasutajate koguarv ning soodusmäärad (50%) jääksid muutumatuks (stsenaarium 1), suureneks oodatav ravimikulu 2018. aastaks 1,2 miljoni euro võrra. Kui eeldada lisaks uute antikoagulantide osakaalu 5% tõusule ka kasutajate koguarvu suurenemist 8,3% aastas (kattes 2018. aastaks kogu ravivajaduse, stsenaarium 2), kasvaks ravimikulu 2018. aastaks 3,3 miljoni euro võrra. Arvestades uute antikoagulantide soodusmääraks 75%, kasvaks nende osakaal kiiremini (10% aastas) ning uute kasutajate lisandumisel (8,3% aastas, stsenaarium 3) oleks 2018. aastal täiendav ravimikulu 9,2 miljonit eurot. Kuigi antikoagulantide laiemal kasutamisel väheneks virvendusarütmi tüsistuste ravikulud kuni 560 000 euro võrra aastas, kasvavad Eesti Haigekassa kulud olenevalt stsenaariumist 1,2–9,2 miljoni euro võrra.

ARUTELU

Analüüsi eesmärk oli hinnata uute antikoagulantide – dabigatraani ja rivaroksabaani –

Tabel 3. Virvendusarütmiaga patsientide ravimikulu (sh varfariin koos INRi monitooringuga) Eesti Haigekassale ning lisakulu võrreldes 2013. aasta tasemega 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

INR – ingl *international normalized ratio*

* Uute antikoagulantide kasutajate osakaal kasvab 5% aastas.

** Uute antikoagulantide osakaal kasvab 5% ja kasutajate koguarv 8,3% aastas.

*** Uute antikoagulantide soodusmäär on 75% ning osakaal kasvab 5% ja kasutajate koguarv 8,3% aastas.

kulutõhusust ja eelarvemõju võrrelduna standardse varfariinraviga ning ravi mitte-rakendamise stsenaariumiga Eestis. Uute antikoagulantide täiendkulu tõhususe määrd võrreldes ravi puudumisega on 7734–7970 eurot ja võrreldes varfariiniga 20 696 – 30 215 eurot QALY kohta. Uute antikoagulantide laiemal kasutusega suureneksid aga kiiresti Eesti Haigekassa kulud, nõudes 2018. aastaks eelarvesse lisaks 1,2–9,2 miljonit eurot.

Eesti andmetel tehtud kulutõhususe analüüsi tulemused on sarnases suurusjärgus varem avaldatud kulutõhususe uuringutega, kus täiendkulu tõhususe määrd võrreldes varfariiniga varieerus dabigataraanil vahemikus 5045 – 109 842 eurot ja rivaroksabaani puhul 16 458 – 22 543 eurot QALY kohta (1). Seniseks standardraviks olnud varfariiniga võrreldes on uute antikoagulantide maksumus märgatavalt suurem. Samas lisandub uute ja tõhusamate antikoagulantidega ka kvaliteetseid eluaastaid – dabigataraaniga 0,37 ja rivaroksabaaniga 0,23 QALYt patsiendi kohta.

Uusi antikoagulantide omavahel võrreldavad kliinilised uuringud seni puuduvad, kuid juhuslikustatud kliinilistele uuringutele tuginevates metaanalüüsides (10–14) on hinnatud uusi antikoagulante samaväärses. Võrreldes varfariiniga vähendavad nii dabigataraan kui ka rivaroksabaan insultide esinemist (21, 25). Ravimite efektiivsuse ja ohutuse profiilid selgitavad ka käesoleva analüüsi tulemusi, kus uued antikoagulandid ennetasid võrreldes ravi puudumisega kuni 70% insultidest ning 73–76% isheemilise insuldi ja müokardiinfarkti põhjustatud surmajuhtudest, kuid antikoagulantide kasutamise kaasnemärgatavalt enam hemorraagilisi tüsistusi.

Euroopa Kardioloogide Selts soovib uusi antikoagulante olukorras, kus varfariin (jt K-vitamiini antagonistide) antikoagulatsioon ei suudeta hoida terapeutilises vahemikus (INR 2–3) või ei suudeta INRi mõõta. INRi monitooring on varfariini ravitoime tagamiseks oluline, samas on ravi alustamine ja jälgimine seotud arvestatava ressursikuluga, mis ka meie analüüsis osutus kulutõhusust enim mõjutavaks teguriks. Arvestades varfariini madalat hinda, on avaldatud kulutõhususe uuringutes sageli järeldatud, et uus antikoagulant on kulutõhus vaid juhul, kui varfariinraviga olevate patsientide INRi kontroll on suboptimaalne,

s.t ei vasta uuringutes püstitatud INRi eesmärkväärtustele.

Eesti senise madala antikoagulantravi kasutuse kontekstis (1, 19) on vajalik, et virvendusarütmiaga patsientide raviga kaetus tervikuna suureneks. Eesti Haigekassa perspektiivist lähtunud eelarve mõju analüüsis leiti, et sõltuvalt uute antikoagulantide osakaalu kasvu kiirusest, rakendatud soodusmäärast ja antikoagulantravi saajate koguarvu suurenemisest oleks Eesti Haigekassa soodusravimite kulud 2018. aastal sõltuvalt stsenaariumist 1,9–10,1 miljoni euro võrra suuremad kui 2013. aastal. Kuigi parem raviga kaetus võimaldab Eesti Haigekassal viie aasta perspektiivis hoida virvendusarütmiat tüsistuste ravikuludelt kokku kuni 560 000 eurot, kasvavad ravimikulud antikoagulantidele suuremas mahus, kui väheneksid tüsistuste kulud. 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 soodusmääratõhusuga. Lihtsustava eeldusena on ravikulude puhul arvestatud ideaalset ravijärgimust, stabiilset raviannust (varfariin) ja kogu hinnangulise ravivajaduse katmist, seega on võimalik, et tegelikud soodusravimite kulud oleksid prognoositust oluliselt väiksemad.

JÄRELDUSED

Eesti andmetele tuginedes koostatud kulutõhususe analüüsi tulemused osutavad, et dabigataraan ja rivaroksabaan võivad olla kulutõhusad alternatiivid varfariinraviga, seda eriti olukorras, kus varfariini kasutamiseks vajalik INRi kontroll on suboptimaalne ja insuldirisk suur. Samas on tervisetehnoloogiate hindamise eesmärk pakkuda uuritavast tervikpilti ehk lisaks uute ja tõhusamate sekkumiste suhtelise efekti analüüsimisele on vajalik arvestada ka olemasolevaid võimalusi. Prognoosides antikoagulantravi senise alakasutuse baasil uute antikoagulantide kasutuse suurenemisega kaasnevat kogukulu, selgub, et antikoagulantraviga seotud lisakulu tõuseks 2018. aastaks võrreldes 2013. aasta tasemega 1,9–10,1 miljoni euro võrra. Seejuures kasvaksid ravimikulud antikoagulantidele suuremas mahus, kui väheneksid ärahoitud tüsistustega kaasnevad kulud.

Raporti tulemuste najal täiendati soodusravimite nimekirjas rivaroksabaani ja dabigatraani 75% soodusmäära virvendusarütmia näidustusega (RHK-10 diagnoosikood I48) patsientidele, kellele varfariin on kõrval- või koostoimete tõttu vastu näidustatud, kellel esineb varfariini toime ebastabiilsus või varfariiniresistentsus.

TÄNUAVALDUS

Artikli aluseks olev analüüs koostati tervishoiuteaduste võimekuse edendamise programmi TerVE tegevuse 4 „Tervisetehnoloogiate hindamine“ käigus Euroopa Liidu toel. Autorid tänavad Eesti Haigekassat raviarvete ja retseptide väljavõtte koostamise eest.

AUTORITE HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autorite käesolevas töös esitatud seisukohad on isiklikud. Autorid kinnitavad, et uuringuga seoses puudub neil huvikonflikt.

SUMMARY

The cost-effectiveness of new oral anticoagulants in Estonia

Rainer Reile¹, Janika Kõrv², Jüri Voitk³, Tiina Uuetoa^{1,4}, Janika Alloja¹, Triin Võrno¹, Katrin Lutsar¹, Julia Aleksandrova¹, Kaspar Tootsi¹, Raul-Allan Kiivet¹

Aim. To evaluate the cost-effectiveness and budget impact of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation in Estonia. This review is based on the health technology assessment carried out by the Department of Public Health, University of Tartu.

Methods. A Markov cohort model was used to compare the standard warfarin and no treatment scenarios to the new oral anticoagulants – dabigatran and rivaroxaban – in a hypothetical cohort of 65-year-old patients with atrial fibrillation. Data for disease transition probabilities and quality of life outcomes for different treatments was obtained from published literature with treatment costs calculated based on the 2010–2012 Estonian Health Insurance Fund data and drug retail prices. The analysis evaluated different treatment regimens for avoided complications and differences in costs and quality-adjusted life-years (QALYs) using incremental cost-effectiveness ratios (ICER). Budget impact analysis evaluated drug and treatment costs for 2014–2018 compared to the baseline data from 2013.

Results. 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 the gains for new oral anticoagulants were 0.23–0.37 per patient. Compared to no treatment, the new anticoagulants add 1.05–1.20 QALYs with an ICER of €7,734–7,970, being influenced the most by a change in the time perspective, discount rate and reduction in medication costs in sensitivity analysis. When ideal treatment adherence and full coverage of the target group is assumed, the overall costs for anticoagulation therapy are likely to increase 1.16–2.17 times from 2014 to 2018, compared to baseline in 2013, with additional annual costs being € 5.1 M.

Conclusions. The improved efficiency of the new oral anticoagulants dabigatran and rivaroxaban comes would result from higher costs. Although the cost-effectiveness ratio according to our analysis is comparable to results from previously published sources, the wider use of the new oral anticoagulants would increase the overall costs for the Estonian Health Insurance Fund significantly, surpassing the costs of avoided complications. This rapid increase is due to the higher drug costs of dabigatran and rivaroxaban, compared to warfarin, rise in discount rate and high population coverage owing to better access to anticoagulation therapy.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Reile R, Kõrv J, Voitk J, et al. Antikoagulantide kulutõhusus virvendusarütmia tüsistuste ennetamisel. Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2014. <http://rahvatervis.ut.ee/handle/1/5724>.
2. 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. *Eur Heart J* 2012;33:2719–47.
3. Kannel WB, Benjamin EJ. Current perceptions of the epidemiology of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2009;27:13–24.
4. Conen D, Osswald S, Albert CM. Epidemiology of atrial fibrillation. *Swiss Med Wkly* 2009;139:346–52.
5. 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). *Eur Heart J* 2010;31:2369–429.
6. Tuuli-Leisi V-R, Tammik T, Pürg K. Insuldi taastusravi juhend. *Eesti Arst* 2005;84:225–34.
7. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 2006;13:581–98.
8. 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;98:573–8.
9. Pengo V, Crippa L, Falanga A, et al. Phase III studies on novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrilla-

¹ Department of Family Medicine and Public Health, University of Tartu, Tartu, Estonia,
² Neurology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,
³ Internal Medicine Clinic, North Estonia medical Centre, Tallinn, Estonia,
⁴ Clinic of Internal Medicine, East Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia

Correspondence to:
 Rainer Reile
rainer.reile@ut.ee

Keywords:
 health technology assessment, cost-effectiveness, stroke, oral anticoagulants

- tion: a look beyond the excellent results. *J Thromb Haemost* 2012;10:1979–87.
10. Baker WL, Phung OJ. Systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:711–9.
 11. Lip GY, Larsen TB, Skjoth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:738–46.
 12. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;110:453–60.
 13. Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjoth F, Lip GY. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ* 2012;345:e7097.
 14. Testa L, Agnifili M, Latini RA, et al. Adjusted indirect comparison of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *QJM* 2012;105:949–57.
 15. National Institute for health and Clinical Excellence (NICE). Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. 2012. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta249/resources/dabigatran-etexilate-for-the-prevention-of-stroke-and-systemic-embolism-in-atrial-fibrillation-82600439457733>.
 16. National Institute for health and Clinical Excellence (NICE). Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation. 2012. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta256/resources/rivaroxaban-for-the-prevention-of-stroke-and-systemic-embolism-in-people-with-atrial-fibrillation-82600494885061>.
 17. Ravimiamet. Eesti ravimistatistika 2006–2009. 2010. <http://www.ravimiamet.ee/eesti-ravimistatistika-2006-2009pdf>.
 18. Ravimiamet. Eesti ravimistatistika 2012. http://ravimiamet.ee/sites/default/files/DDD_2012_est.pdf.
 19. Vibo R, Korv J, Roose M. The third stroke registry in Tartu, Estonia, from 2001 to 2003. *Acta Neurol Scand* 2007;116:31–6.
 20. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2009;361:1139–51.
 21. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2011;365:883–91.
 22. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2011;154:1–11.
 23. Lee S, Anglade MW, Pham D, Pisacane R, Kluger J, Coleman CI. Cost-Effectiveness of rivaroxaban compared to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:845–51.
 24. Ravimiinfo. Apteekide hinnakirjad. www.ravimiinfo.ee.
 25. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY Trial. *N Eng J Med* 2010;363:1875–6.

Mitmikrasedusel optimaalne sünnitamisaeg tüsistuste vähendamiseks

Võrreldes üksikrasedusega kaasneb mitmikrasedustega mitu korda suurem surnultsünni risk. Mittekompitseerunud mitmikraseduste korral kutsutakse sünnitus sageli varem esile, et vältida surnultsünni. Sellega võivad aga kaasneda enneaegsusega seotud neonataalsed tüsistused. Pole teada optimaalset sünnitusaega, mil komplikatsioonide risk oleks väiksem. Praeguste soovitude kohaselt oleks parim aeg sünnitada monokoriaalse raseduse puhul 34.–37. nädalal ja dikoriaalse raseduse korral 37.–39. nädalal.

Läbiviidud metaanalüüsi eesmärk oli uurida Embase'i, Medline'i ja Cochrane'i andmebaase, et välja selgitada mittekompitseerunud mono- ja dikoriaalse rasedusega seotud riskid naistele ja vastsündinutele, lähtudes erinevatest sünnitusaegadest. Uuringusse koguti andmeid 2015. aasta detsembrini.

Surnultsünd defineeriti kui ilma elule viitavate tunnustega

lapse sünni ja neonataalseks suremuseks nimetati olukorda, kui vastsündinu surm saabus 28 päeva jooksul pärast sünni. Surma põhjusteks vastsündinutel, kes sündisid pärast 34. rasedusnädalat, olid näiteks respiratoorse düstressi sündroom, septitseemia ja neonataalsed epileptilised hood. Enneaegsetel lastel, kes sündisid 26.–33. rasedusnädalal, lisandusid eelnevatele põhjustele ka bronhopulmonaalne düsplaasia, nekrotiseeriv enterokoliit, retinopaatia ning ebanormaalne leid transkraniaalsel ultraheliuuringul.

Hinnati surnultsünni ja neonataalsete komplikatsioonide riski kahel ajaperioodil: alla 34. nädala ja alates 38. rasedusnädalast. Andmeid koguti 35 171 naise kohta, neist 5486 olid monokoriaalsed ja 29 685 dikoriaalsed rasedused. Dikoriaalsete raseduste korral alates 34. nädalast oli surnultsünnide 1,2 juhtu ning neonataalseid surmasid 6,7 juhtu 1000 raseduse kohta. Monokoriaalsete raseduste puhul olid 34. rasedusnädalal surnultsünnide ja neonataalsete surmade riskid vastavalt 0,9 ja 12,1. Kõigi kaksikraseduste puhul täheldati

pikema rasedusaja jooksul riskide langust.

Dikoriaalsete raseduste puhul on perinataalsed tüsistused tasakaalus kuni 37nda ning monokoriaalsete raseduste puhul kuni 36. rasedusnädalani, pärast seda hakkab suurenema surnultsünnide arv. Praeguste soovitude kohaselt oleks mittekompitseeritud dikoriaalsete raseduste korral 38. nädalal sünnitamine optimaalne. Monokoriaalsete raseduste puhul on soovitud siimaani varieerunud, kohati on pakutud optimaalseks ajaks isegi 34. rasedusnädalat, kuid praegune uuring ei leidnud eelist enne 36. nädalat sünnitamisel.

Dikoriaalsete raseduste korral oleks optimaalne sünnitusaeg perinataalsete surmade minimeerimiseks 37. rasedusnädal. Monokoriaalsete raseduste puhul puudub piisavalt tõendeid, et soovitada sünnitamist enne 36. nädalat.

REFEREERITUD:

Cheong-See F, Schuit E, Arroyo-Manzano D, et al. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:i4353. doi: 354 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4353>.