

Tervishoiu toimetised



**Farmakogeneetilise analüüsi tervisekasu
südame-veresoonkonnahaiguste ravis ja
farmakogeneetilise analüüsi juhitud
antiagregantravi kulutõhusus Eestis südame
isheemiatõve korral**

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH62

**Tartu Ülikool
2022**

Raporti on koostanud:

Janika Alloja, Tartu Ülikooli terviseinfo analüüsigrupi analüütik

Aet Saar, Tartu Ülikooli südamekliiniku teadur, Põhja-Eesti Regionaalhaigla arst-resident

Mariliis Põld, Tartu Ülikooli terviseinfo analüüsigrupi analüütik

Eva Juus, Tartu Ülikooli terviseinfo analüüsigrupi analüütik

Lili Milani, Tartu Ülikooli farmakogeneetika professor

Mikk Jürisson, Tartu Ülikooli rahvatervishoiu kaasprofessor

Tänuõnad

Täname Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku laboratoorse geneetika osakonna juhti Tiina Kahret geenitestidega seonduva info eest, Eesti Haigekassa analüütika osakonna statistik-analüütikut Triin Vörnot koostöö eest ravikulude väljastamisel, Eesti Geenivaramut geeniinfo statistika eest, Piret Kuhlbari ja Olli-Pekka Smolanderit Tervise Arengu Instituudist ning Liis Kruusi ja Kärt Sõpra Eesti Haigekassast raporti retsenseerimise eest.

Keeletoimetaja – Merily Šmidt

Viide raportile:

Alloja J, Saar A, Põld M, Milani L, Juus E, Jürisson M. TTH62 Farmakogeneetilise analüüsi tervisekasu südame-veresoonkonnahaiguste ravis ja farmakogeneetilise analüüsi juhitud antiagregantravi kulutõhusus Eestis südame isheemiatõve korral. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2022.

Farmakogeneetilise analüüsi tervisekasu südame-veresoonkonnahaiguste ravis ja farmakogeneetilise analüüsi juhitud antiagregantravi kulutõhusus Eestis südame isheemiatõve korral:

ISBN (pdf): 978-9985-4-1330-2

Tervisetehnoloogia raporti koostamist toetas Eesti Haigekassa.

SISUKORD

Lühendid ja mõisted	5
Kokkuvõte.....	6
1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused.....	10
2. Raporti käsitusala.....	11
2.1. Farmakogeneetika roll SVH-de ravis	11
2.2. Tõendus FGA-juhitud SVH-de ravi kohta.....	12
2.2.1. Varfariin.....	12
2.2.2. Statiinid.....	13
2.2.3. Klopidoogreel	14
2.3. Järeldused raporti käsitusala kohta	16
3. Südame isheemiatõbi ja selle ravi Eestis	17
3.1. Südame isheemiatõve klassifikatsioon	17
3.2. Südame isheemiatõve epidemioloogia.....	17
3.3. ÄKS ja selle ravi	19
3.4. KKS ja selle ravi	20
3.5. Klopidoogreeli roll südame isheemiatõve ravis.....	21
3.6. Kokkuvõte ravijuhendite soovitustest klopidoogreeli kasutamiseks südame isheemiatõve korral.....	22
4. FGA-juhitud antiagregantravi efektiivsus ja ohutus südame isheemiatõve ravis....	24
4.1. Randomeeritud kliinilised uuringud FGA-juhitud antiagregantravi efektiivsuse ja ohutuse kohta	24
4.1.1. Kaasatud uuringute ülevaade	24
4.1.2 Tulemusnäitajad.....	26
4.1.3. Uuringute kvaliteet ja tulemuste üldistatavus	29
4.2. Ravijuhendite soovitusel farmakogeneetiliseks testimiseks	30
4.3. Järeldused randomeeritud uuringutest ja ravijuhenditest.....	31
5. Tõendus FGA-juhitud antiagregantravi kulutõhususe kohta südame isheemiatõve ravis.....	32
5.1. Kulutõhususe uuringute kirjeldus	32
5.2. Kulutõhususe uuringute tulemused.....	35
5.3. Järeldused FGA-juhitud antiagregantravi kulutõhususe kohta kirjanduse andmetel.....	37
6. FGA-juhitud antiagregantravi korraldus Eestis	38
7. FGA-juhitud antiagregantravi kulutõhusus südame isheemiatõve ravis Eestis.....	42
7.1. Kulutõhususe analüüsi meetodika	42
7.1.1. Võrreldavad ravistrateegiad	42
7.1.2. Mudeli kirjeldus	43
7.1.3. Mudeli eeldused ja sisendid	44
7.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused.....	49
7.2.1. Baasstsenaariumi tulemused	49
7.2.2. Tundlikkuse analüüsi tulemused.....	50
7.3. Kokkuvõte kulutõhususe analüüsi tulemustest	53
8. FGA-juhitud antiagregantravi eelarve mõju Eestis	56
9. Järeldused ja soovitusel	58

Kasutatud kirjandus	62
Lisa 1. Lähteülesanne	68
Lisa 2. Raporti metoodika	70
Lisa 3. FGA-juhitud SVH ravi efektiivsust uurivad randomiseeritud kliinilised uuringud	73
Lisa 4. Metaanalüüs FGA-juhitud antiagregantravi efektiivsuse kohta: teisesed tulemusnäitajad	76
Lisa 5. Metaanalüüs FGA-juhitud antiagregantravi efektiivsuse kohta: alarühma analüüs.....	77
Summary.....	79

Lühendid ja mõisted

AKŠ	aortokoronaarne šunteerimine
BARC	ingl Bleeding Academic Research Consortium; veritsuste klassifitseerimissüsteem
CI	ingl <i>confidence interval</i> , usaldusintervall
CPIC	ingl Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, kliinilise farmakogeneetika rakendamise konsortsium
CYP2C19	ingl <i>cytochrome P450 family 2 subfamily C member 19</i> ; ensüüm, mis reguleerib mitmete ravimite, sh klopidooreli lagundamist
DPD	ingl <i>dose per day</i> , defineeritud päevadoos
EKG	elektrokardiograafia
EQ-5D	ingl EuroQol 5-D; standardiseeritud küsimustik tervisega seotud elukvaliteedi mõõtmiseks
FGA	farmakogeneetiline analüüs
ICER	ingl <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> , täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise lisakulu ühe tervisetulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga
INR	ingl <i>international normalized ratio</i> ; protrombiini aega väljendav rahvusvaheline normitud suhe
KKS	krooniline koronaarsündroom
LDL	madala tihedusega lipoproteiin
MACE	ingl <i>major adverse cardiac event</i> , raske kardiovaskulaarne tüsistus
NSTEMI	ilma-ST-segmendi elevatsioonita müokardiinfarkt
PKI	perkutaanne koronaarinterventsioon
RR	ingl <i>risk ratio</i> , riskide suhe
QALY	ingl <i>quality-adjusted life-year</i> , kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii elatud aastad kui ka sel ajal kogetud elukvaliteedi. Elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale.
SKG	selektiivne koronarograafia
SLCO1B1	ingl <i>solute carrier organic anion transporter family member 1B1</i> ; geen, mis osaleb ravimite, sh statiinide lagundamisprotsessis
STEMI	ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkt
SVH	südame-veresoonkonnahaigus
ÄKS	äge koronaarsündroom

Kokkuvõte

Südame-veresoonkonnahaigused (SVH-d) on jätkuvalt peamised haigestumuse ja surma põhjustajad Euroopas (1) ja Eestis. Otsesed tervishoiukulud SVH-dele moodustasid Eestis 2015. aastal 14% kõigist tervishoiukuludest (2). SVH-de ravitulemused on märgatavalt paranenud tänu ravi arengule, kuid paljude SVH-de ravis kasutatavate ravimite efektiivsus või kõrvaltoimete risk sõltub geneetilisest variatsioonist. Farmakogeneetika kombineerib teadmisi farmakoloogiast ja geneetikast eesmärgiga muuta medikamentoosne ravi ohutumaks ja efektiivsemaks. Seega võib farmakogeneetilise analüüsi (FGA) juhitud ravi parandada SVH-de ravitulemusi ja piirata tervishoiukulusid.

Siinse raporti eesmärk oli kirjeldada FGA-juhitud SVH-de ravi tervisekasu ning hinnata teenuse kulutõhusust ja eelarve mõju Eestis. Raportis lähtuti eeldusest, et FGA-juhitud ravi tervisekasu hinnatakse iga ravimi või ravimirühma puhul eraldi ja ühe ravimi tulemused ei ole üldistatavad teistele ravimitele. Seega, et vastata uurimisküsimusele, mis laienes kõigi SVH-de ravile, plaaniti teha analüüs kõigi tähtsamate ja enim farmakogeneetiliselt uuritud SVH-de ravimite või ravimirühmade kohta.

Leidmaks olulisimad geenidest sõltuva toimega SVH-de ravimid, tehti süstemaatiline teaduskirjanduse otsing. Selgus, et FGA-juhitud ravi efektiivsust ja ohutust on randomeeritud kliinilistes uuringutes uuritud nelja erineva SVH ravimi või ravimirühma puhul: vitamiin K antagonistid (peamiselt varfariin, 24 uuringut), klopidogreel (11 uuringut), statiinid (2 uuringut) ja rostafuroksiin (1 uuring). Kuna varfariin on Eestis üsna vähekasutatud ja selle kohta leitud uuringutes mõõdeti FGA-juhitud ravi efektiivsust vaid surrogaatmarkerite abil, simvastatiini kasutussagedus on väike, tõendus FGA-juhitud simvastatiinravi efektiivsuse kohta tagasihoidlik ja mittesoosiv ning rostafuroksiin ei ole Eestis kasutusel, keskenduti raportis vaid FGA-juhitud antiagregantravile klopidogreeliga.

Klopidogreel on Eestis laialdaselt kasutusel ning tõendus FGA-juhitud antiagregantravi efektiivsuse ja ohutuse kohta südame isheemiatõve ravis on piisav ja soosiv. Kuna klopidogreeli efektiivsus sõltub patsiendi geenidest – CYP2C19 mittefunktsionaalse(te) alleeli(de) korral on ravimi toime tavapärasest nõrgem –, kasutatakse FGA-juhitud antiagregantravi korral nendel patsientidel klopidogreeli asemel tikagreloori või prasugreeli, mille toime on paremini ennustatav, kuid mis on kallimad ja seotud suurema veritsusriskiga.

Antiagregantravi on näidustatud nii ägeda kui ka kroonilise koronaarsündroomi (ÄKS-i ja KKS-i) korral. Eestis on ÄKS-i ravis esmavalikuks tikagreloor, selle vastunäidustuse või

talumatuse korral kasutatakse klopidooreeli (3, 4). KKS-i korral on antiagregantravi klopidooreeliga näidustatud perkutaanse koronaarinterventsiooni (PKI) järgselt, suure isheemilise riski korral võib selle asendada tikagrelooriga (5).

FGA-juhitud antiagregantravi efektiivsuse ja ohutuse ülevaatesse kaasati süstemaatilise otsinguga leitud kaheksa randomeeritud kliinilist uuringut. Uuringutulemuste põhjal tehti metaanalüüs, kus leiti, et stendi tromboosi ja müokardi infarkti risk ning raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste koondrisk on FGA-juhitud antiagregantravi korral võrreldes tavaraviga statistiliselt oluliselt väiksem. Revaskulariseerimiste, insultide, surmajuhtude ja suure verejooksu riskis võrreldavate rühmade vahel statistiliselt olulist erinevust ei leitud. Tõenduse kvaliteet oli keskmine, kuid uuringute disain sihtrühma ja sekkumiste mõttes väga heterogeenne. Kokkuvõtteks järeldati, et südame isheemiatõvega patsientidel on tõendus FGA-juhitud antiagregantravi tervisekasu kohta piisav. Samas ravijuhendites FGA-d veel rutiinselt teha ei soovitata, kuigi märgitakse, et geeniinfo kättesaadavuse korral võib see anda kasulikku lisainformatsiooni ravivalikute tegemisel.

FGA-juhitud antiagregantravi kulutõhususe hindamiseks leiti süstemaatilise otsinguga 16 kulutõhususe uuringut. Kõigis uuringutes keskenduti ÄKS-i patsientidele, vaid ühes kaasati vähesel määral ka KKS-i patsiente. Enamikus uuringutes jäi FGA-juhitud antiagregantravi kulutõhusust kirjeldav täiendkulu tõhususe määr allapoole uuringus toodud kulutõhususe piirmäära ehk FGA-juhitud ravi võib pidada kulutõhusaks.

Järgnevates analüüsides keskenduti PKI näidustusega KKS-iga patsientidele, kelle tavaravis kasutatakse esmavalikuna klopidooreeli. Kuna Eestis kasutatakse ÄKS-i ravis esmavalikuna tikagreloori, ei ole FGA-juhitud ravi selles sihtrühmas kliinilises praktikas laialdaselt rakendatav – seega sellele sihtrühmale analüüse ei tehtud.

Esmalt uuriti, millal tuleks raviprotsessis FGA tellida. Tavapraktikas tehakse KKS-iga patsientidel PKI protseduur ja sellega kaasnev topeltantiagregantravi otsus kas selektiivse koronarograafia (SKG) ajal või selle järel (vastavalt *ad hoc* või planeeritud PKI). FGA-d on võimalik tellida kas SKG-le või PKI-le suunamise hetkel. Geenidonorite FGA tulemused muutuvad lähitulevikus kättesaadavaks, seega on nendel patsientidel võimalik ravimi valik teha juba olemasolevate andmete põhjal ja kohe, kui vajadus tekib. Ülejäänud patsientidele soovitati FGA tellida kas planeeritud PKI-le või SKG-le saatmise otsuse hetkel (vastavalt kitsas ja laiem sihtrühm), sest vaid nendes rühmades on tagatud FGA-juhitud antiagregantraviga alustamine kohe peale PKI-d, seega on tõendus FGA-juhitud

antiagregantravi efektiivsuse kohta neile üldistatav. Kitsas sihtrühmas saab FGA tellida vaid seda vajavatele patsientidele, kuid kõrvale jäävad *ad hoc* PKI patsiendid. Laiemas sihtrühmas kaasatakse kõik PKI patsiendid, kuid analüüs tuleb tellida rohkematele kui vaid PKI patsientidele. Sihtrühmade hinnangulised suurused oleks vastavalt 330 ja 3000 patsienti. Kummalegi stsenaariumile tehti kulutõhususe ja eelarve mõju analüüs.

Eesti kuluandmetel tehtud kulutõhususe analüüsi tulemused sõltusid sihtrühmast. Kitsa sihtrühma korral oli täiendkulu tõhususe määr FGA-juhitud antiagregantravi ja tavaravi võrdluses ligi 25 700 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta, seega piirmäära 40 000 euro juures võib FGA-juhitud antiagregantravi pidada kulutõhusaks. Tundlikkuse analüüsist selgus, et tulemusi mõjutas enim FGA-juhitud ravi efektiivsus kardiovaskulaarsete surmade ärahoidmisel, mille vähenemisel suureneks täiendkulu tõhususe määr üle 40 000 euro. Teised tegurid, sh geenitesti hind, mõjutasid täiendkulu tõhususe määra vähem. Laiema sihtrühma analüüsis kujunes täiendkulu tõhususe määraks ligi 37 400 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Suurem täiendkulu tõhususe määr on tingitud sellest, et paljudel SKG-le saadetud patsientidel tekib küll geenitesti kulu, aga mitte lisanduvat tervisekasu, sest neile PKI-d ei tehta ja antiagregantravi ei määrata.

Kitsale sihtrühmale tehtud eelarve mõju analüüsis leiti, et aastane FGA-juhitud antiagregantravi rakendamisega kaasnev lisakulu oleks keskmiselt 66 000 eurot, millest 39 000 eurot lisanduks geenitestide ja 34 000 eurot ravimikulude kasvu tõttu. Antud lisakulus on arvestatud ka ravikulude kokkuhoiuga 7000 euro väärtuses. Laiema sihtrühma korral suureneks lisakulu 677 000 euroni, sh oleks lisakulu geenitestidele 561 000 eurot ja ravimitele 144 000 eurot. Ravikulude kokkuhoid oleks 28 000 eurot.

Tähelepanuväärse lisakasuna saab arvestada, et siinsel kulutõhususe hindamisel on arvestatud FGA paneeltesti hinnaga. Test võimaldab patsiendil määrata korraga kõigi paneeli kuuluvate ravimite FGA andmed – selliste andmete olemasolul saab edaspidi teha kiiremaid ja efektiivsemaid raviotsuseid ilma korduvate FGA-deta. Samuti on tõenäoline FGA vajadus ravi kordumisel. Võib eeldada, et paneeltesti kasutusel FGA kulutõhusus ajas suureneb.

Raporti autorid soovivad FGA-juhitud antiagregantravi rakendada PKI läbinud geenidoonoritel ja ülejäänutest kas planeeritud PKI patsientidel või SKG-le saadetud patsientidel ehk sihtrühmas, kus on tõendatud ravi efektiivsus. Kitsamas sihtrühmas on FGA-juhitud ravi võrreldes laiema sihtrühmaga kulutõhusam, kuid kõrvale jääb suur osa PKI patsiente. FGA-juhitud ravi rakendamisega geenidoonorite arv järk-järgult suureneb ja seeläbi

on võimalik ravi kordumisel FGA-juhitud antiagregantravi järjest rohkem rakendada vaid FGA tulemuste väljastamise hinnaga. Peale selle soovitati lisada FGA tulemused arsti töölauale nii, et nende kasutamine oleks arstide jaoks võimalikult mugav, ja tagada seeläbi laialdasem FGA-juhitud ravi rakendamine. FGA-juhitud ravi rakendumisel tuleks kaardistada protsessi sujuvust ja võimalikke kitsaskohti.

1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Siinse raporti eesmärk on kirjeldada farmakogeneetilise analüüsi (FGA) juhitud südameveresoonekonnahaiguste (SVH-de) ravi tervisekasu ning hinnata teenuse kulutõhusust võrreldes tavaraviga ja eelarve mõju Eestis.

Raporti lähteülesandest (vt lisa 1) tulenevad uurimisküsimused olid järgmised:

1. Milline on tõendus FGA-juhitud SVH-de ravi efektiivsuse ja ohutuse kohta olulisemate ravimirühmade ja seisundite lõikes võrreldes tavaraviga?

Lahendus: ülevaade teaduskirjandusest (peatükid 2.2 ja 4.1)

2. Millised on ravijuhendite soovitusel FGA-juhitud SVH-de ravi kohta?

Lahendus: ülevaade rahvusvahelistest ravijuhenditest (peatükk 4.2)

3. Milline on tõendus FGA-juhitud SVH-de ravi kulutõhususe kohta võrreldes tavaraviga?

Lahendus: ülevaade teaduskirjandusest (peatükk 5)

4. Milline peaks olema FGA-juhitud SVH-de ravi korraldus Eestis?

Lahendus: eksperdiarvamus (peatükk 6)

5. Milline on FGA-juhitud SVH-de ravi kulutõhusus Eestis võrreldes tavaraviga?

Lahendus: kulutõhususe analüüs Eesti andmetel (peatükk 7)

6. Milline on FGA-juhitud SVH-de ravi eelarve mõju Eestis?

Lahendus: eelarve mõju analüüs Eesti andmetel (peatükk 8)

Raportis antakse esmalt ülevaade FGA-juhitud ravist SVH-de puhul, kirjeldades teaduskirjanduse süstemaatilise otsingu põhjal selle efektiivsust ja rakendatavust Eestis olulisemate ravimirühmade kaupa (peatükk 2). Analüüsi tulemusena keskenduti raportis FGA-juhitud antiagregantravile südame isheemiatõve ravis. Peatükis 3 kirjeldatakse südame isheemiatõbe ja selle ravi, eristades kroonilist ja ägedat koronaarsündroomi (vastavalt KKS ja ÄKS), samuti tehakse ülevaade FGA rollist südame isheemiatõve ravis. Seejärel esitatakse kokkuvõtte FGA-juhitud antiagregantravi efektiivsusest (peatükk 4) ja kulutõhususest (peatükk 5) teaduskirjanduse süstemaatilise otsingu põhjal (vt metoodikat lisa 2). Peatükis 6 antakse soovitusi FGA-juhitud antiagregantravi korralduseks Eestis, neile järgneb FGA-juhitud antiagregantravi kulutõhususe ja eelarve mõju analüüs Eesti kontekstis (peatükid 7 ja 8). Raporti viimases peatükis tehakse järeldused ja antakse soovitusel.

2. Raporti käsitusala

Siinse peatüki eesmärk on piiritleda raporti käsitusala. Esmalt antakse lühiülevaade FGA rollist SVH-de ravis. Seejärel esitatakse kokkuvõtte teaduskirjanduse süstemaatilise otsingu põhjal leitud tõendusest FGA-juhitud ravi efektiivsuse kohta olulisemate SVH-de ravimirühmade kaupa. Peatüki lõpus antakse hinnang FGA-juhitud ravi rakendatavusele Eestis ravimirühmade kaupa ja sõnastatakse raporti täpsem fookus.

2.1. Farmakogeneetika roll SVH-de ravis

Farmakogeneetika peamine eesmärk on muuta patsiendi geeniinfol põhinevate ravisoovituste põhjal medikamentoosne ravi ohutumaks ja efektiivsemaks, kombineerides selleks teadmisi farmakoloogiast ehk ravimite toimest organismile ning geneetikast ehk pärilikkusteadusest.

Kuigi farmakogeneetika on kõige rohkem praktilist rakendust leidnud onkoloogias, kus ravi kasvajakoe aktiivsus sõltub patsiendi ja kasvajakoe genoomist, leidub farmakogeneetilist informatsiooni ka sageli kasutatavate ravimite kohta. Ühe ülevaateartikli andmetel esineb ligikaudu 10%-l Euroopas või Ameerikas registreeritud ravimi infolehtedest teavet geneetiliste markerite kohta, mis võivad mõjutada ravivastust (6). Ka mitmete SVH-de ravis kasutatavate ravimite efektiivsus või kõrvaltoimete risk on seotud geneetilise variatsiooniga. Vaatamata sellele ei ole farmakogeneetilise info kasutamine igapäevapraktikasse jõudnud. Põhjused erinevad: näiteks võib probleemiks olla geneetiliste testide vähene kättesaadavus ja nõrk tõendus kliiniliselt olulise mõju kohta või ei ole ravijuhendite tasemel soovitusi geneetiliseks testimiseks.

SVH-d on jätkuvalt peamised haigestumuse ja surma põhjustajad nii maailmas tervikuna kui ka Euroopa regioonis, moodustades Euroopas naistel 45% ja meestel 39% kõikidest surmadest (1). Uute farmakoloogiliste ning tehnoloogiliste ravi- ja ennetusmeetmete kasutuselevõtmine koos rahvastikupõhiste sekkumismeetmetega on võimaldanud SVH-esse suremust viimase 30 aasta jooksul märgatavalt kahandada: vanusele kohandatud suremuskordajad on Euroopas langenud ligikaudu poole võrra, meestel 47% ja naistel 42%. Paraku on uute tehnoloogiamahukate ravimeetodite kasutuselevõtt kaasa toonud kulutuste kasvu. Otsesed tervishoiukulud SVH-dele ületavad Euroopa Liidus kasvajakoele haigustele tehtud kulusid, ulatudes 2015. aastal 111 miljardi euroni (2). On hinnatud, et uute meditsiintehnoloogiate ning ravimite kasutuselevõtmine põhjustab järgmise 35 aasta jooksul märksa suuremat tervishoiukulude kasvu kui rahvastiku vananemine, mida on

traditsiooniliselt peetud peamiseks kulude kasvamise põhjuseks (7). Tulenevalt SVH-de suurest levimusest ning kasvavatest kuludest selle haiguse ennetusele ja ravile võib FGA aidata tervishoiukulusid piirata, võimaldades farmakoloogilist ravi paremini sihtida ning seeläbi optimeerida ravi efektiivsust või vähendada kõrvaltoimete esinemissagedust.

2.2. Tõendus FGA-juhitud SVH-de ravi kohta

FGA-juhitud SVH-de ravi kasuteguri kirjeldamiseks otsiti randomeeritud kliinilisi uuringuid, milles oleks FGA-juhitud SVH-de ravi võrreldud haiguse tavaraviga (vt põhjalikumat metoodika kirjeldust lisas 2). Süstemaatilise otsingu põhjal leiti tõendust kolme SVH-de ravis kasutatava ravimi või ravimiklassi efektiivsuse ja ohutuse kohta: vitamiin K antagonistid (peamiselt varfariin), klopidogreel ning statiinid. Lisaks leiti üks uuring, kus uuriti vererõhuravim rostafuroksiini toimet sõltuvalt patsientide geeniprofiilist (8). Uuringute lühikirjeldus on toodud lisas 3 ja järgnevalt on esitatud leitud tõenduse kokkuvõte.

2.2.1. Varfariin

Kõige rohkem randomeeritud kliinilisi uuringuid farmakogeneetilise info kasutamise efektiivsuse kohta leiti varfariini kohta ($n = 23$) (9–31), üks uuring kaasas teisi vitamiin K antagonistide (32). Antikoagulantide rühma kuuluv varfariin mõjutab vere hüübimist ning selle peamine kasutusvaldkond on trombembooliliste protsesside ennetus ja ravi. Varfariini kasutatakse peamiselt kodade virvendusarütmia, süvaveenitromboosi ja kopsuarterite trombemboolia ravis ning mehaanilise südameklapi proteesi korral.

Varfariin on kitsa terapeutilise aknaga ravim, mistõttu on adekvaatse antikoagulatsiooni saavutamiseks vaja sageli määrata protrombiini aeg ning seda väljendav rahvusvaheline normitud suhe (INR). Enamikul diagnooside korral on eesmärk INR-i väärtus 2–3, mille saavutamiseks vajalik varfariini päevadoos varieerub < 1 milligrammist kuni > 10 milligrammini. Vajaliku doosi suurus sõltub lisaks kasvule, toitumisharjumustele ning teiste ravimitega koostoimele patsiendi genotüübist.

Enamikul varfariiniga tehtud farmakogeneetilistes uuringutes võrreldi genotüüp-juhitud doseerimist tavapärase kliinilisel informatsioonil põhineva doseerimisega ravi esmakordsel alustamisel. Kõikides uuringutes oli peamine tulemusnäitaja terapeutilise INR-i saavutamise aeg või osakaal ajast, kui INR oli terapeutilises vahemikus. 2019. aastal avaldatud 15 randomeeritud kliinilist uuringut hõlmanud metaanalüüsi kohaselt saab genotüübil põhinevat

varfariini doseerimist seostada suurema INR-i terapeutilises vahemikus oleva aja osakaaluga ning kiirema terapeutilise INR-i saavutamise (33). Tuleb märkida, et üheski SVH-de patsiente hõlmanud uuringus ei olnud esmase tulemusnäitajana kasutatud kliiniliselt olulisi tulemeid (suremus, emboolilised tüsistused, veritsused). Kuigi terapeutilise INR-i saavutamine on tähtis parameeter, võib seda lugeda nn surrogaatmarkeriks, mis võib olla seotud kliiniliselt oluliste sündmustega, kuid otsust tõendust selle seose kohta ei ole.

Varfariini kasutamine on Eestis märgatavalt vähenenud, seda võib seostada uute suukaudsete antikoagulantide turule tulekuga ning nende Eesti Haigekassa soodusravimite nimekirja jõudmisega. 2021. aastal oli varfariini kasutus Eestis 1,5 defineeritud päevadoosi tuhande elaniku kohta ööpäevas (DPD/1000/ööpäevas), seevastu uute suukaudsete antikoagulantide kasutus (kõik neli turul olemasolevat ravimit – dabigatraan, rivaroksabaan, apiksabaan ja edoksabaan – kokku) oli 24,1 DPD/1000/ööpäevas (34). Seega on varfariini kasutamissagedus uute suukaudsete antikoagulantidega võrreldes vähene ja lähiaastatel tõenäoliselt veel langemas.

2.2.2. Statiinid

Statiine kasutakse laialdaselt SVH-de esmases ja teiseses ennetuses. Statiinid toimivad maksarakus oleva ensüümi 3-hüdrosü-3-metüülglutarüül-koensüüm A reduktaasi inhibiitoritena ja nende tarvitamise tulemusena väheneb maksas kolesterooli süntees, mis omakorda alandab vereplasmas eelkõige madala tihedusega lipoproteiini (LDL) koosseisus oleva kolesterooli hulka, aga ka teiste nn halva kolesterooli fraktsioonide taset. Statiinide efektiivsus on hästi tõestatud – 26 uuringut haaranud metaanalüüs näitas, et 1 mmol/l LDL-kolesterooli langetamine vähendab raskete vaskulaarsete tüsistuste esinemissagedust umbes viiendiku võrra (35).

Statiinid on üldiselt hästi talutavad, kuid harvadel juhtudel esineb patsientidel müopaatiat ehk lihaskahjustust või -valu, mis võib progresseeruda lihaskahjustuseks (rabdomüolüüs) ning tüsistuda neerupuudulikkuse ja isegi surmaga (36). Kuigi statiinidest tingitud lihaskahjustust põhjustav mehhanism ei ole teada, on selgunud, et kõrvaltoimete risk sõltub doosist ning geneetiline variatsioon SLCO1B1 geenis suurendab tunduvalt müopaatia tekkimise riski (37). SLCO1B1 geen kodeerib maksaraku pinnal transportvalku, mis vastutab mitmete ravimite (sh statiinide) lagundamise eest. Teatud mutatsioonid nimetatud geenis toovad kaasa oluliselt langenud transpordifunktsiooni, mis põhjustab ravimite kõrgemat kontsentratsiooni veres ja seega tõstab kõrvaltoimete esinemissagedust. Vähenenud võimekus ravimit lagundada on

kõige enam väljendunud simvastatiini kasutamise korral, järgnevad lovastatiin, pitavastatiin ja atorvastatiin. Tulenevalt aeglasemast lagundamisest on SLCO1B1 geeni mutatsiooni kandjatel oluliselt suurenenud risk statiinidest indutseeritud müopaatia tekkeks, eriti kui raviks kasutatakse simvastatiini.

Kuigi mitmed uuringud on näidanud seost kõrvaltoimete esinemissageduse ja SLCO1B1 geenivariandi vahel (37), on publitseeritud ainult kaks randomeeritud kliinilist uuringut, kus uuriti FGA-juhitud statiinravi efektiivsust ja ohutust. Peyser *et al.* (38) hindasid FGA-juhitud statiinravi alustamist patsientidel, kes olid varem statiinide võtmise katkestanud müopaatia tõttu. Selgus, et statiinravi taasalustamine oli mõnevõrra sagedasem genotüüp-juhitud ravi rühmas võrreldes patsientidega, kelle geenileid ei olnud teada (vastavalt 55% ja 38%, $p = 0,04$) – see tõi sekkumisrühmas kaasa ka tunduvalt madalama LDL-kolesterooli taseme kolm kuud peale randomeerimist. Paraku olid kaheksandaks kuuks LDL-kolesterooli tasemed võrdsustunud. Samuti ei erinenud patsientide raporteeritud ravisoostumus uuringurühmade vahel.

Vassy *et al.* (39) uurisid SLCO1B1 genotüüpiseerimise ja selle tulemusest perearstide teavitamise mõju patsientide LDL-i tasemetele suure SVH riskiga patsientidel. Uuringu peamine eesmärk oli hinnata, kas kõrvaltoimete riski suurendavast geenivariandist teadmine vähendab statiinravi alustamise sagedust ning toob kaasa kõrgema LDL-kolesterooli taseme, suurendades sellega patsientide riski haigestuda SVH-sse. Selgus, et farmakogeneetilise informatsiooni edastamisel perearstidele ei olnud mõju statiinravi alustamise sagedusele (34% farmakogeneetiliselt juhitud ravi rühmas ja 32% kontrollrühmas) ega LDL-kolesterooli väärtustele ühe aasta möödudes.

Seoses uute ja efektiivsemate statiinide turule tulekuga on simvastatiini kasutamissagedus kogu maailmas oluliselt kahanenud. Ravimiameti müügistatistika põhjal oli simvastatiini kasutus 2021. aastal Eestis 4,2 DPD/1000/ööpäevas, samas nii atorvastatiini kui ka rosuvastatiini kasutus oli peaaegu kümme korda suurem (vastavalt 34,1 ja 44,6 DPD/1000/ööpäevas) (34).

2.2.3. Klopido greel

Klopido greel ja teised trombotsüüdi pinnal oleva puriiniretseptori (P2Y₁₂) inhibiitorid pidurdavad trombotsüütide aktivatsiooni ja aeglustavad sellega arteriaalse trombi formeerumist veresoone seina vigastuste tõttu. P2Y₁₂-retseptori inhibiitori tüüpi antiagregante

kasutatakse koos aspiriiniga ägeda ja kroonilise koronaarsündroomi (vastavalt ÄKS ja KKS), aga ka aju- ning jalaveresoonte ateroskleroosi korral tromboosi raviks ja profülaktikaks.

Topeltantiagregantravi aspiriini ning P2Y₁₂-retseptori inhibiitoriga (klopidogreel, tikagreloor või prasugreel) vajavad kõik patsiendid, kellele on tehtud perkutaanne koronaarinterventsioon (PKI), et vähendada stendi tromboosi ning sellega seotud tüsistuste riski nii KKS-i kui ka ÄKS-i korral (40). KKS-i korral on valikravimiks klopidogreel, mida kasutatakse harilikult kuue kuu jooksul PKI järgselt koos aspiriiniga. Peale topeltantiagregantravi lõppu jätkub aspiriini monoterapia, selle talumatuse korral on alternatiiviks klopidogreel.

Müokardiinfarkti ravijuhendite põhjal rakendatakse ÄKS-i korral topeltantiagregantravi enamasti 12 kuu jooksul sõltumata sellest, kas patsiendile tehakse PKI või mitte (3, 4). Kuigi ÄKS-i korral on eelistatud tikagreloor või prasugreel, siis teatud juhtudel tuleb eelistada klopidogreeli. Eesti müokardiinfarktiregistri andmetel saab ligikaudu kolmandik ÄKS-i patsientidest haiglaravi ajal klopidogreeli, koduseks kasutuseks määratud P2Y₁₂-retseptori inhibiitoritest moodustab klopidogreel ligikaudu 40% (41). Peamine põhjus, miks tikagreloori asemel määratakse klopidogreeli, on kaasuv antikoagulantravi (nt kodade virvendusarütmia tõttu) ja sellest tulenev suurenenud veritsusrisk.

Soovitus eelistada ÄKS-i ravis tikagreloori põhineb peamiselt PLATO uuringul, kus tikagreloori kasutamine võrreldes klopidogreeliga vähendas 16% võrra vaskulaarse surma, korduva infarkti või insuldi esinemissagedust 12-kuulise jälgimisperioodi jooksul, seda küll mõnevõrra suurema veritsustüsistuste esinemise hinnaga (42). Tikagreloori ja prasugreeli kasutus on nende tugevamast antitrombootilisest toimest ning paremini ennustatava efekti suurusest tingituna kasvanud, kuid kallim hind ja suurem kõrvaltoimete risk seavad nende kasutusele piirid.

Klopidogreeli väiksema efektiivsuse ühe põhjusena on pakutud välja asjaolu, et tegu on eelravimiga, mis peab toimivasse vormi saamiseks läbima kaheastmelise metabolismi, millega on seotud mitu tsütokroomide (CYP) perekonna liiget. Võtmetähtsusega on mõlemas etapis CYP2C19, mida kodeerivale geenile on iseloomulik suur varieeruvus ehk polümorfus. Sõltuvalt geeni aktiivsusest saab isikud jagada aeglasteks, vahepealseteks, kiireteks ja väga kiireteks klopidogreeli lagundajateks. Aeglastel lagundajatel on ravimi toimiva metaboliidi kontsentratsioon madalam, mis tähendab nõrgemat mõju trombotsüütide agregatsiooni pärssimisele – seega võib see kaasa tuua rohkem isheemilisi tüsistusi. Kiiretel lagundajatel on toimiva ravimi kontsentratsioon vastupidi kõrgem ja seega on nad enam ohustatud

veritsustüsistustest. Seetõttu on FGA-juhitud antiagregantravina välja pakutud määrata aeglastele klopidooreli lagundajatele tikagreloori või prasugreeli ja kõigile ülejäänutele klopidooreli, vähendades nii isheemiliste kui ka veritsustüsistuste tekkimise riski.

FGA-juhitud antiagregantravi efektiivsuse hindamiseks on tehtud 11 randomeeritud kliinilist uuringut. Otsinguga tuvastatud uuemates metaanalüüsidest järeldati, et FGA-juhitud antiagregantravi võib vähendada kardiovaskulaarseid tüsistusi veritsusriski märkimisväärselt suurendamata (43–48).

P2Y₁₂-retseptori inhibiitoritest on Eestis kasutuses kaks ravimit, klopidooreel ja tikagreloor, kusjuures klopidooreli kasutus on ravimiameti 2021. aasta andmetel peaaegu neli korda suurem, vastavalt 4,0 ja 1,2 DPD/1000/ööpäevas (kõik näidustused kokku) (34). Seega on ravim üsna sagedasti kasutatav.

2.3. Järeldused raporti käsitusala kohta

FGA-juhitud ravi võib aidata farmakoloogilist SVH-de ravi täpsemini suunata ning seeläbi suurendada ravi efektiivsust ja/või ohutust. Teaduskirjanduse süstemaatilise otsingu põhjal leiti, et FGA-juhitud ravi efektiivsust ja ohutust on randomeeritud kliinilistes uuringutes uuritud peamiselt kolme SVH ravimi või ravimirühma korral: vitamiin K antagonistid (peamiselt varfariin, $n = 24$), klopidooreel ($n = 11$) ja statiinid ($n = 2$). Lisaks leiti üks uuring, kus keskenduti FGA-juhitud ravile rostafuroksiiniga kõrgvererõhktõve ravis.

FGA-juhitud ravi rakendamiseks peaks olema tõendatud sellise ravi efektiivsus ja ravim ise Eestis kasutusel. Varfariin on Eestis vähekasutatud ja selle kohta ei ole kliiniliselt oluliste tulemusnäitajatega FGA-juhitud ravi uurivaid randomeeritud uuringuid. Ka simvastatiini kasutus on väike ja tõendus FGA-juhitud simvastatiinravi efektiivsuse kohta on tagasihoidlik – publitseeritud on kõigest kaks randomeeritud kliinilist uuringut, milles ei tõendatud FGA-juhitud statiinravi paremust tavaravi ees. Rostafuroksiin ei ole Eestis kättesaadav ega kasutusel ning tõendus FGA-juhitud ravi kohta rostafuroksiiniga on vähene. Seega otsustati FGA-juhitud varfariinravi, statiinravi ja ravi rostafuroksiiniga edasisse analüüsi mitte kaasata.

Seevastu FGA-juhitud antiagregantravi kohta leiti piisavalt tõendust, mis toetab selle efektiivsust ja ohutust südame isheemiatõve ravis. Klopidooreel on Eestis laialdaselt kasutusel, seega otsustati hinnata FGA-juhitud SVH-de ravi kulutõhusust Eestis klopidooreli näitel. Edasises raportis keskendutaksegi südame isheemiatõvega patsientide ravile ja FGA-juhitud antiagregantravi rollile selles.

3. Südame isheemiatõbi ja selle ravi Eestis

Peatükis antakse ülevaade südame isheemiatõvest ja selle ravist ning kirjeldatakse klopidoogreeli rolli südame isheemiatõve ravis. Eraldi käsitletakse ägedat ja kroonilist koronaarsündroomi.

3.1. Südame isheemiatõve klassifikatsioon

Südame isheemiatõbe iseloomustavad südame pärgarterites tekkinud aterosklerootilised naastud, mis vähendavad veresoone valendikku ning põhjustavad seeläbi verevarustuse puudulikkust südamelihases. Patsiendi jaoks väljendub see kõige sagedamini isheemilise rindkerevalu ehk stenokardiana koormusel või rahuolekus. Haiguse kulgu saab mõjutada elustiili, farmakoloogilise ravi, aga ka invasiivsete protseduuride abil. Kõigi nende sekkumistega proovitakse saavutada ateroskleroosi arengu pidurdumine või isegi regressioon. Haigus võib kulgeda aeglaselt ja asümptomaatiliselt või põhjustades minimaalselt sümptomeid, aga võib kulgeda ka ägenemistega, mis on enamasti provotseeritud aterosklerootilise naastu ruptuurist ja sellega kaasnevast tromboosist koronaararteris.

Südame isheemiatõve dünaamilise kulu ja mõneti erinevate patogeneetiliste mehhanismide tõttu käsitletakse eraldi ägedat ning kroonilist koronaarsündroomi. **Ägeda koronaarsündroomi** (ÄKS) alla kuuluvad ebastabiilne stenokardia ning müokardiinfarkt, mida omakorda jaotatakse elektrokardiograafilise (EKG) leiu põhjal ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarktiks (STEMI) ning ilma-ST-segmendi elevatsioonita müokardiinfarktiks (NSTEMI). Kõik ülejäänud südame isheemiatõve vormid loetakse **krooniliseks koronaarsündroomiks** (KKS). Siia kuuluvad näiteks stabiilse stenokardia kaebusega patsiendid ja kroonilisest südamelihase isheemiast põhjustatud südamepuudulikkusega patsiendid.

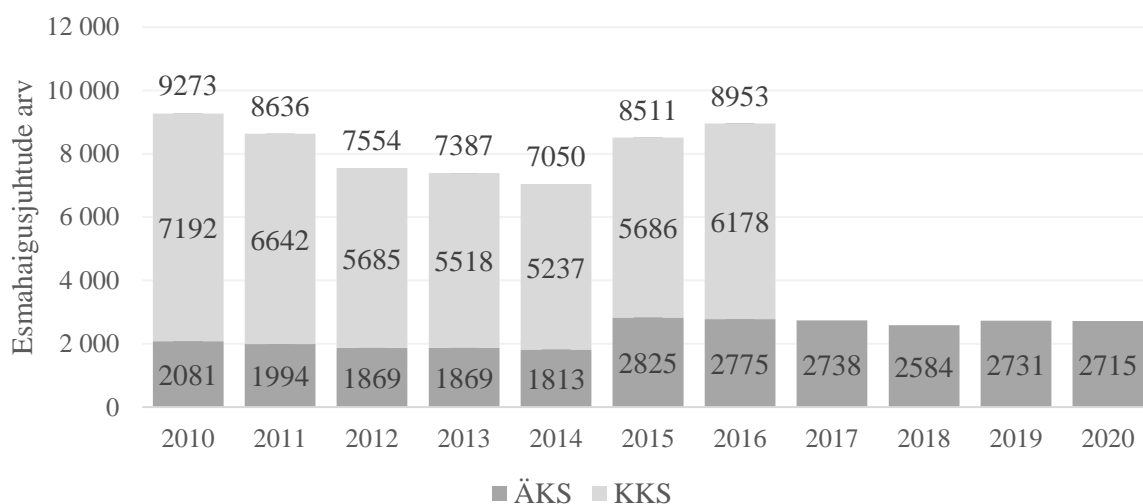
3.2. Südame isheemiatõve epidemioloogia

Südame isheemiatõbi moodustab ülekaalukalt kõige suurema osa SVH-dest – kõikidest SVH surmadest põhjustab see hinnanguliselt naistel 45% ja meestel 39% (1). Euroopa regioonis kahanes 1990. ja 2019. aasta vahel keskmine vanusele standarditud suremus südame isheemiatõve tagajärjel 100 000 elaniku kohta 405-lt 293-ni (1). Kuigi Eestis on suremus vähenenud isegi kiiremini, kuulub Eesti jätkuvalt suure südame isheemiatõve riskiga riikide esikümnesse – näiteks 2016. aastal oli suremus südame isheemiatõve tagajärjel üle kahe korra

suurem Euroopa Liidu keskmisest (49). See kajastub ka tervishoiukuludes SVH-dele – 2015. aastal moodustasid otsesed tervishoiukulud SVH-dele Eestis 14% kogu tervishoiukuludest võrreldes 8%-ga Euroopa Liidus keskmiselt (2).

Kuigi modelleerimisuuringute abil on hinnatud, et peamine suremuse vähenemist mõjutav faktor on riskifaktorite kahanenud mõju (50), mängib suurt rolli ka südame isheemiatõve, eelkõige just müokardiinfarkti märgatavalt paranenud ravi. Südame isheemiatõve ravis on toonud läbimurde PKI kasutuselevõtmine nii KKS-i kui ka ÄKS-i korral. Mehaaniliselt verevarustust taastavad ehk revaskulariseerivad protseduurid toovad siiski kasu ainult piisavalt hea toetava medikamentoosse ravi korral. Antitrombootiliste ravimite ning stentide tehnoloogia kiire areng viimastel aastakümnetel on viinud olukorrani, kus lisaks täpsele diagnoosile on võimalik oluliselt vähendada südame isheemiatõvest põhjustatud sümptomeid ning parandada patsientide prognoosi.

Eesti müokardiinfarktiregistri andmetel ravitakse Eestis aastas ligikaudu 2700 ägeda müokardiinfarkti juhtu, ebastabiilse stenokardiaga patsientide kohta andmeid ei koguta. KKS-iga patsiente on ligikaudu 5000–6000, kuid kahjuks uuemaid andmeid ei ole. PKI-d tehakse Eestis ligikaudu 3000 protseduuri aastas (1), neist hinnanguliselt pooled on KKS-i tõttu tehtud protseduurid.



Joonis 3.1. Esmahaigestumus südame isheemiatõppe Eestis aastatel 2010–2020 (51, 52)

Märkus: esmahaigestumuse statistikat (52) on avaldatud kuni 2016. aasta kohta. Selles eristatakse südame isheemiatõve juhtude seas RHK-10 diagnoosikoode I21–I22. Siin on need juhud tähistatud ÄKS-ina ja ülejäänud juhud KKS-ina. Alates 2015. aastast põhinevad joonise andmed ÄKS-i kohta Eesti müokardiinfarktiregistri andmetel (51).

KKS – krooniline koronaarsündroom, ÄKS – äge koronaarsündroom

3.3. ÄKS ja selle ravi

ÄKS-i keskne patogeneetiline mehhanism on tromboos ja sellest lähtudes mängivad ravis kõige tähtsamat osa antitrombootilised ravimid. Haiglaperioodil kasutatakse nii antikoagulante kui ka antiagregante, millele järgneb tavaliselt 12 kuud kestev topeltantiagregantravi.

Ravi nurgakivi on tänapäevani aspiriin, mille oluliselt suuremust vähendav toime on teada juba 1988. aastal publitseeritud ISIS2 uuringust (53). Aspiriiniga suudetakse ÄKS-iga patsientide suuremust ja korduva infarkti tõenäosust isegi kuni poole võrra vähendada (54). Seepärast kuulub aspiriin vastunäidustuste puudumisel tähtajatult kõigi ÄKS-i põdenud patsientide raviskeemi.

Teise antiagregandina vajavad ÄKS-iga patsiendid P2Y₁₂-retseptori inhibiitorit (klopidogreel, tikagreloor või prasugreel), mis koos aspiriiniga võimaldab veelgi infarktjärgseid isheemilisi tüsistusi ning suuremust vähendada, seda küll mõnevõrra suurema veritsustüsistuste sageduse hinnaga. Eestis on kasutusel klopidogreel ja tikagreloor. Ravijuhendites soovitatakse ÄKS-i puhul eelistada tikagreloori, sest see on isheemiliste tüsistuste ennetamisel parem (42).

Kombineeritud antitrombootiline ravi algab tavaliselt juba ÄKS-i diagnoosihüpooteesi püstitamisel. Aspiriini boolusdoos manustatakse kiirabis, haiglasse jõudes lisandub parenteraalne antikoagulant ning P2Y₁₂-retseptori inhibiitor; preparaadid ja nende manustamise täpne ajastus sõltuvad haigla protokollist ning patsiendispetsiifilistest faktoritest.

STEMI leid EKG-s viitab täielikult sulgunud koronaarterile ja sellega kaasnevale kogu südameseina paksust haaravale isheemiale. Seega vajavad need patsiendid võimalikult kiiret sulgunud veresoone avamist, et piirata infarktist põhjustatud südamelihase kahjustuse suurust. Vastavalt ravijuhenditele vajavad STEMI patsiendid kohe invasiivset koronarograafiat, kus võimalusel avatakse sulgunud veresoon PKI abil ja seejärel asetatakse kahjustuse kohale peenike metallvõrk ehk stent (4). Stent viiakse koronaarteri valendikku randme- või reiearteri kaudu kateetri abil. Kui koronarograafia ei ole piisavalt kiiresti kättesaadav, tuleb alustada intravenoosse trombolüüsiga ja seejärel suunata patsient koronarograafiaks kõrgema etapi haiglasse.

NSTEMI korral ei ummista tromb üldiselt kogu veresoone valendikku ja isheemia võib olla ajas muutuva kuluga, sõltudes näiteks südamesagedusest ja vererõhust, aga ka manustatud ravimitest. Kiire antitrombootilise ravi alustamise abil on võimalik trombi arengut veresoones

pidurdada ja seeläbi vältida isheemia süvenemist. Sellele vaatamata vajavad enamik NSTEMI ning ka ebastabiilse stenokardiaga patsiente invasiivset koronarograafiat ja võimalusel PKI-d (3). Protseduur tehakse tavaliselt esimese 24 tunni jooksul, täpne aeg sõltub patsiendi seisundist ja vastusest esmasele ravile.

ÄKS-i korral kestab kombineeritud antitrombootiline ravi (parenteraalne antikoagulant ja topeltantiagregantravi) enamasti kuni haiglaperioodi lõpuni. Kui patsienti ravitakse PKI-ga, siis peale protseduuri tavaliselt antikoagulantravi lõpetatakse. Topeltantiagregantravi kestus on enamasti 12 kuud, sõltumata paigaldatud stendi tüübist. Võttes arvesse isheemia- ja veritsusriski, on teatud kliinilistel juhtudel võimalik topeltantiagregantravi kestust lühendada või pikendada. Topeltantiagregantravi on PKI järgselt kriitilise tähtsusega, ravi enneaegsel katkestamisel on risk stendi tromboosiks, mille tagajärjel tekib uus veresoone sulgus koos infarkti kliinilise pildiga. Peale topeltantiagregantravi lõppu jätkub tähtajatu ravi aspiriiniga; selle talumatuse korral on alternatiiviks klopidooreel.

Kõiki ÄKS-i patsiente ei õnnestu invasiivselt ehk PKI-ga ravida. Selleks võib olla erinevaid põhjusi, näiteks hilinevad haiglasse pöördumine, ebasobiv anatoomia või patsiendi keeldumine. Sõltumata sellest, et stenti ei paigaldatud, saavad need patsiendid topeltantiagregantravist kasu ja seetõttu soovitatakse ravijuhendites määrata topeltantiagregantravi 12 kuuks nagu ka invasiivselt ravitud patsientidele (3, 4).

3.4. KKS ja selle ravi

Erinevalt ÄKS-ist moodustavad KKS-i patsiendid heterogeensemata rühma. Siia kuuluvad stabiilse stenokardia kaebusega patsiendid, kroonilisest isheemiast põhjustatud südamepuudulikkusega patsiendid, aga ka täiesti asümptomaatilised patsiendid, kellel on südame isheemiatõbi leitud skriiningu käigus. Samuti loetakse KKS-iks ÄKS-i järgne olukord, kus infarkti tekkest on möödunud üle aasta.

Kõikidel nendel vormidel on erinev prognoos ehk risk haigestuda müokardiinfarkti ja selle tagajärjel surra. Risk on ajas muutuv. Haiguse ägenemise tõenäosust kasvatavad halvasti kontrollitud riskifaktorid, suboptimaalsed elustiilivalikud ning ebapiisav medikamentoosne ravi. Riski on võimalik ka vähendada, näiteks sekundaarse preventsiiooni ravimitega ning õigel ajal tehtud revaskulariseerivate protseduuride abil. Sagedamini on kasutusel PKI, aga teatud juhtudel osutub vajalikuks koronaararterid šunteerida lahtise südamekirurgilise operatsiooni käigus (aortokoronaarne šunteerimine ehk AKŠ).

Lisaks haiguse kulgu pidurdavate elustiilimeetmetele ning riskifaktorite (düslipideemia, hüpertensioon, diabeet) medikamentoossele ravile on KKS-i ravis tähtis tromboosi profülaktika. Kõige sagedamini kasutatakse selleks aspiriini, talumatuse korral soovitatakse alternatiivina pikaajalist ravi klopidooreeliga (5).

Kui KKS-i ravis otsustatakse invasiivse ravi ehk koronaararterite stenooside laiendamise kasuks PKI abil, siis rakendatakse stendi tromboosi ja sellega seotud tüsistuste profülaktikaks topeltantiagregantravi aspiriini ja klopidooreeliga enamasti kuue kuu jooksul (5). Kuna AKŠ-i käigus kasutatakse verevarustuse taastamiseks patsiendi enda artereid ja veene ning võõrkehasid organismi ei viida, siis topeltantiagregantravi vajalik ei ole.

3.5. Klopidooreeli roll südame isheemiatõve ravis

Südame isheemiatõve korral on arterite sisekest ehk endoteel kahjustatud ning see võib viia trombotsüütide agregatsioonini, mis omakorda põhjustab veresoont ummistava trombi formeerumise ja isheemia südamelihases. Ka PKI käigus teostatav veresoone laiendamine ballooniga ja järgnev stendi paigaldus põhjustab endoteeli vigastust ning toob kaasa suurenenud tromboosiriski. Seega on trombotsüütide agregatsiooni vastu suunatud antiagregantravi AKŠ-i või KKS-i tõttu tehtava PKI korral ülivajalik. Esimene selleks otstarbeks kasutatav ravim oli aspiriin, ensüümi tsüklooksügenaas inhibiitor, mis takistab tromboksaan A₂ sünteesi ja pidurdab seeläbi trombotsüütide agregatsiooni. Teise, alternatiivse tee kaudu trombotsüütide agregatsiooni pidurdava ravimi ehk P2Y₁₂-retseptori inhibiitori lisamine aitab veelgi efektiivsemalt trombotsüütide agregatsiooni pidurdada ning võimaldab südame isheemiatõve korral isheemiliste komplikatsioonide esinemissagedust oluliselt vähendada.

Klopidooreel kuulub teise põlvkonna tienopüridiini hulka ja see jõudis Ameerikas turule 1998. aastal. Ravimit manustatakse inaktiivse eelravimina, millest ligikaudu 50% imendub seedetrakti kaudu. Seejärel lagundab CYP P450 süsteem (peamiselt CYP2C19) eelravimi maksas toimivaks metaboliidiks. Seda protsessi mõjutavad lisaks geneetilistele polümorfismidele muud faktorid, näiteks patsiendi vanus, koosmõjud teiste ravimitega ja kaasuvad haigused.

Prasugreel ja tikagreloor on kolmanda põlvkonna P2Y₁₂-retseptori inhibiitorid, mis arendati välja eesmärgiga saavutada trombotsüütide agregatsiooni pidurdamisel kiirem toime algus ning paremini ennustatav toime tugevus. Mõlema ravimi puhul on näidatud mõnevõrra

paremat efektiivsust isheemiliste tüsistuste ärahoidmisel ÄKS-iga patsientidel võrreldes klopidogreeliga (42, 55), millel põhineb ka ravijuhendite soovitus ÄKS-i korral eelistada prasugreeli ja tikagreloori klopidogreelile. Mõlemas uuringus selgus ka uute ravimitega kaasnev suurem veritsusrisk võrreldes klopidogreeliga, lisaks põhjustab tikagreloor mõnel patsiendil kõrvaltoimena hingeldust. Seega soovitatakse ÄKS-i ravijuhendites kasutada klopidogreeli, kui tikagreloor või prasugreel ei ole kättesaadavad või patsiendil esineb suurenenud veritsusrisk või muu ravimi kasutamist piirav asjaolu (3, 4). Eestis kasutatakse uutest P2Y₁₂-retseptori inhibiitoritest ainult tikagreloori.

Ravi optimeerimiseks on välja pakutud nn ravi deeskalatsiooni strateegia, mille kohaselt ravitakse patsienti vahetul infarktjärgsel perioodil uute tugevamatoimeliste antiagregantidega, mis mõne aja möödudes, kui isheemiarisk väheneb, kuid veritsusrisk püsib, vahetatakse välja klopidogreeli vastu. Antiagregantravi deeskalatsiooni efektiivsust ja ohutust on uuritud kahes kliinilises uuringus (56, 57), kuid ravijuhendites praegu rutiinset deeskalatsiooni ei soovitata. Klopidogreelile üleminemiseks sobivate patsientide leidmiseks kasutati ühes uuringus trombotsüütide funktsiooni teste (57), mille alternatiiviks võiks olla FGA-juhitud deeskalatsioon.

Stendi tromboosi riski vähendamiseks saavad kõik PKI-ga ravitavad KKS-iga patsiendid sõltuvalt veritsusriski suurusest ühe kuni kuue kuu jooksul topeltantiagregantravi. Kuna KKS-i näidustusel tehtud PKI korral on isheemiline risk väiksem, kuid ravimist tulenev veritsusrisk sarnane ÄKS-iga, siis ei ole rutiinne tikagreloori ega prasugreeli kasutus põhjendatav. Ka ei ole tikagreloori või prasugreeli paremust võrreldes klopidogreeliga uuritud üheski kliinilises uuringus, mis oleks tehtud KKS-iga patsientidel. Tikagreloori või prasugreeli võiks kasutada selekteeritud stabiilse stenokardiaga PKI patsientidel, kellel on varem klopidogreelravi ajal esinenud isheemilisi tüsistusi (40).

3.6. Kokkuvõtte ravijuhendite soovitustest klopidogreeli kasutamiseks südame isheemiatõve korral

ÄKS-i korral on näidustatud topeltantiagregantravi sõltumata sellest, kas patsienti raviti PKI-ga või medikamentoosselt (3, 4).

- Kõigile patsientidele on vastunäidustuste puudumisel näidustatud **aspiriin** tähtajatult.
- Lisaks on näidustatud kasutada P2Y₁₂-retseptori inhibiitorit 12 kuu jooksul alates ataki algusest. Eelistatud preparaadid on **tikagreloor** või **prasugreel**. Kui nimetatud

ravimid ei ole kättesaadavad, patsiendil esineb talumatus või vastunäidustus, siis alternatiivina võib kasutada **klopidogreeli**.

KKS-i korral on topeltantiagregantravi näidustatud PKI-järgselt (5).

- Topeltantiagregantraviks on näidustatud **aspiriini** ja **klopidogreeli** kasutamine kuue kuu jooksul peale protseduuri. Suure isheemilise riski korral võib kaaluda klopidogreeli asendamist tikagreeloori või prasugreeliga.
- Läbipõetud müokardiinfarkti (> 12 kuud) või revaskulariseerimise (PKI või AKŠ) järel on näidustatud tähtajatu antiagregantravi **aspiriiniga**. Talumatuse korral on alternatiiviks pikaajaline ravi **klopidogreeliga**.

Eelolevale tuginedes võib välja pakkuda, et FGA võimaldaks leida ÄKS-i patsiendid, kellel ei ole klopidogreel efektiivne, ja nende puhul rakendada ravi tikagreeloori või prasugreeliga. Kõigil teistel patsientidel saaks kasutada klopidogreeli. Teoreetiliselt võiks selline lähenemine vähendada nii ravimikulusid (klopidogreel on odavam kui tikagreeloor või prasugreel) kui ka veritsustüsistusi (tikagreeloor põhjustab mõnevõrra rohkem veritsusi kui klopidogreel). KKS-i korral võimaldaks FGA tuvastada patsiendid, kellel ei ole klopidogreel efektiivne, ja asendada klopidogreel tikagreelooriga, vähendades seeläbi isheemiliste tüsistuste (eelkõige stendi tromboosi) riski.

4. FGA-juhitud antiagrantravi efektiivsus ja ohutus südame isheemiatõve ravis

Siinses peatükis kirjeldatakse põhjalikumalt süstemaatilise teaduskirjanduse otsingu tulemusi, mis käsitlevad FGA-juhitud antiagrantravi efektiivsust ja ohutust võrreldes tavaraviga. Sellesisuline lühikokkuvõte tehti peatükis 2, siin peatükis kirjeldatakse põhjalikumalt kaasatud uuringuid ja tulemusnäitajaid. Peatüki teises osas antakse ülevaade, mil määral ja milliseid soovitusi antakse FGA-juhitud antiagrantravi kohta ravijuhendites.

4.1. Randomeeritud kliinilised uuringud FGA-juhitud antiagrantravi efektiivsuse ja ohutuse kohta

FGA-juhitud antiagrantravi efektiivsuse ja ohutuse ülevaateks tehti teaduskirjanduse süstemaatiline otsing. Siinsesse peatükki kaasati randomeeritud kliinilised uuringud, 1) millesse kaasati südame isheemiatõvega patsiendid, 2) kus uuritav sekkumine oli vähemalt kuus kuud kestev FGA-juhitud antiagrantravi, 3) kus võrreldav sekkumine oli tavapärase antiagrantravi, 4) kus info esitati vähemalt ühe valitud tulemusnäitaja kohta. Ravi efektiivsust kirjeldati infarkti, insuldi, stendi tromboosi, revaskulariseerimise, üld- ja kardiovaskulaarse suremuse ning komposiitindikaator MACE (ingl *major adverse cardiac event*, raske kardiovaskulaarne tüsistus) abil. Ravi ohutuse näitajana kaasati suure verejooksu esinemine. Erinevate uuringute tulemusnäitajad koondati metaanalüüsis. Uuringute valikut ja metaanalüüsi metoodikat on kirjeldatud lisas 2.

4.1.1. Kaasatud uuringute ülevaade

Efektiivsuse ja ohutuse uuringute ülevaatesse kaasati kaheksa randomeeritud kontrollitud uuringut, kus võrreldi FGA-juhitud antiagrantravi tavapärase antiagrantraviga (vt tabel 4.1). Uuringutest kolm tehti Euroopas ja kolm Hiinas, kaks uuringut olid mitmekesuselised uuringud. Valimi suurus uuringutes oli vahemikus 66–5276. Jälgimisperiood oli kõikides uuringutes 12 kuud.

Neljas uuringus kaasati ainult ÄKS-i patsiendid, neist kahes kaasati vaid PKI-ga ravitud ÄKS-i patsiente. Üks uuring keskendus KKS-iga patsientidele, keda raviti PKI-ga. Ülejäänud uuringutes kaasati nii ÄKS-iga kui ka KKS-iga patsiendid, kellele oli tehtud PKI, sh KKS-iga patsientide osakaal oli kahes uuringus 18% ja 50%.

Tabel 4.1. Kaasatud uuringute ülevaade

Autorid, artikli ilmutumisaasta, uuringu nimi, viide	Korraldamise koht	Sihtrühm	ÄKS-i osakaal	Alternatiivse P2Y₁₂-retseptori inhibiitori sihtrühm FGA-s^a	FGA-juhitud ravimid kasutatud ravimid	Tavaravis kasutatud ravimid	Randomeeritute arv
Shi <i>et al.</i> 2021 (58)	Hiina	ÄKS + PKI	100%	täpsustamata	klopidogreel, tikagreloor	klopidogreel, tikagreloor	318
Pereira <i>et al.</i> 2020, TAILOR-PCI (59)	USA, Kanada, Lõuna-Korea, Mehhiko	ÄKS või KKS (stabiilne stenokardia) + PKI	82%	aeglased ja vahepealsed lagundajad	klopidogreel, tikagreloor, prasugreel	klopidogreel	5276
Zhang <i>et al.</i> 2020 (60)	Hiina	ÄKS	100%	aeglased lagundajad	klopidogreel, tikagreloor	klopidogreel	617
Tuteja <i>et al.</i> 2020, ADAPT (61)	USA	ÄKS või KKS (stabiilne stenokardia) + PKI	50%	aeglased ja vahepealsed lagundajad	klopidogreel, prasugreel, tikagreloor	täpsustamata	509
Claassens <i>et al.</i> 2019, POPular Genetics (62)	Holland, Belgia, Itaalia	ÄKS (STEMI) + PKI	100%	aeglased ja vahepealsed lagundajad	klopidogreel, prasugreel, tikagreloor	tikagreloor, prasugreel	2492
Notarangelo <i>et al.</i> 2018, PHARMACLO (63)	Itaalia	ÄKS	100%	aeglased ja vahepealsed lagundajad	klopidogreel, prasugreel, tikagreloor	klopidogreel, prasugreel, tikagreloor	888
Tomaniak <i>et al.</i> 2017, ONSIDE TEST (64)	Poola	KKS + PKI	0%	aeglased ja vahepealsed lagundajad	klopidogreel, prasugreel	klopidogreel	66
Shen <i>et al.</i> 2016 (65)	Hiina	täpsustamata südame isheemiatõbi + PKI	info puudub	aeglased lagundajad	klopidogreel, tikagreloor	klopidogreel	628

^a FGA-juhitud ravi korral võib klopidogreeli asemel tikagreloori või prasugreeli pakkuda kas ainult kahe mittefunktsionaalse CYP2C19 alleeliga patsientidele (aeglased lagundajad) või lisaks ühe mittefunktsionaalse CYP2C19 alleeliga patsientidele (vahepealsed lagundajad).

FGA – farmakogeneetiline analüüs, KKS – krooniline koronaarsündroom, PKI – perkutaanne koronaarinterventsioon, ÄKS – äge koronaarsündroom

Uuringus osalejate ravi tugines sekkumisrühmas FGA tulemustele või lisaks arsti otsusele, kontrollrühmas ainult arsti otsusele. Sekkumisrühma ravis kasutati kõigis uuringutes klopidooreli ja alternatiivset P2Y₁₂-retseptori inhibiitorit, kuid alternatiivne P2Y₁₂-retseptori inhibiitor (tikagreloor või prasugreel) ja selle sihtrühm (aeglased või ka vahepealsed lagundajad) erinesid. Uuringutes erines ka kontrollrühma ravi. Neljas uuringus raviti kontrollrühma üldjuhul vaid klopidooreliga ja ühes uuringus valdavalt tikagreloori või prasugreeliga. Ülejäänud kolmes uuringus varieerus klopidooreli saajate osakaal vahemikus 51–79% (vt ka tabel 4.2). Seost patsientide diagnoosi (ÄKS või KKS, PKI või mitte) ja ravimi valiku vahel ei täheldatud. Klopidooreli kasutus FGA-juhitud antiagregantravi rühmas üldjuhul vähenes (7–37 protsendipunkti), ühes uuringus hoopis suurenes.

Tabel 4.2. Ravimite osakaal uuringutes (järjestatud klopidooreli osakaalu järgi kontrollrühmas)

Autorid, artikli ilmumisaasta, viide	Ravimite osakaal FGA- juhitud ravi rühmas %		Ravimite osakaal tavaravi rühmas %		Klopidooreli osakaalu muutus protsendi- punktides
	klopidooreel	tikagreloor või prasugreel	klopidooreel	tikagreloor või prasugreel	
Claassens <i>et al.</i> 2019 (62)	61	39	7	93	+54
Notarangelo <i>et al.</i> 2018 (63)	43	50	51	41	-7
Shi <i>et al.</i> 2021 (58)	43	57	75	25	-32
Tuteja <i>et al.</i> 2020 (61)	70	30	79	21	-9
Pereira <i>et al.</i> 2020 (59)	68	31	98	1	-30
Zhang <i>et al.</i> 2020 (60)	86	14	100	0	-14
Tomaniak <i>et al.</i> 2017 (64)	76	24	100	0	-24
Shen <i>et al.</i> 2016 (65)	63	37	100	0	-37

Märkus: osakaalud ei ole mõne uuringu rühmas kokku 100%, sest osa patsientidest ei saanud ravimeid. FGA – farmakogeneetiline analüüs

4.1.2 Tulemusnäitajad

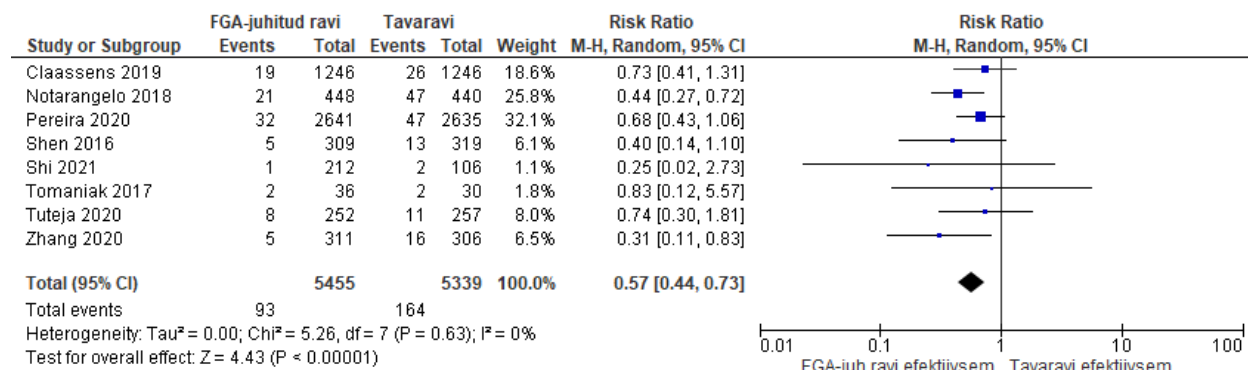
Järgnevalt esitatakse riskide suhted FGA-juhitud antiagregantravi ja tavaravi rühmades esinenud tulemusnäitajate kohta.

Efektiivsuse tulemusnäitajad

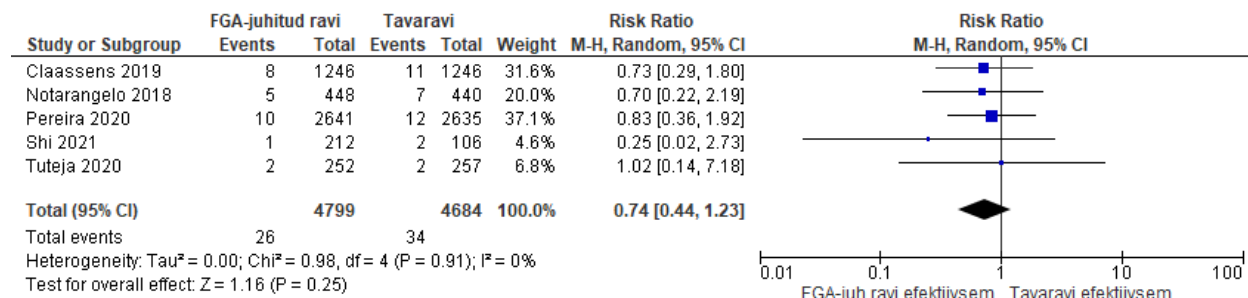
Peamiste efektiivsuse tulemusnäitajatena vaadeldi infarkti, insuldi ja kardiovaskulaarse suremuse riski (vt joonis 4.1). Infarkti avaldumist mõõdeti kõikides kaasatud uuringutes, insuldi ja

kardiovaskulaarse suremuse esinemist viies uuringus. Raporti raames tehtud metaanalüüsi tulemused näitavad, et FGA-juhitud antiagregantravi rühmas esines infarkte statistiliselt oluliselt vähem võrreldes tavaravi rühmaga (RR = 0,57; 95% CI 0,44–0,73). Seevastu insultide ja kardiovaskulaarsete surmade esinemine ei erinenud FGA-juhitud antiagregantravi rühmas kontrollrühmast statistiliselt oluliselt. Üheks põhjuseks võib olla asjaolu, et need tulemusnäitajad esinesid võrreldes infarktiga harvem ja seetõttu vajanuks suuremat valimit, et statistiliselt olulist erinevust tõestada. Ühegi kirjeldatud tulemusnäitaja korral ei esinenud uuringute heterogeensust.

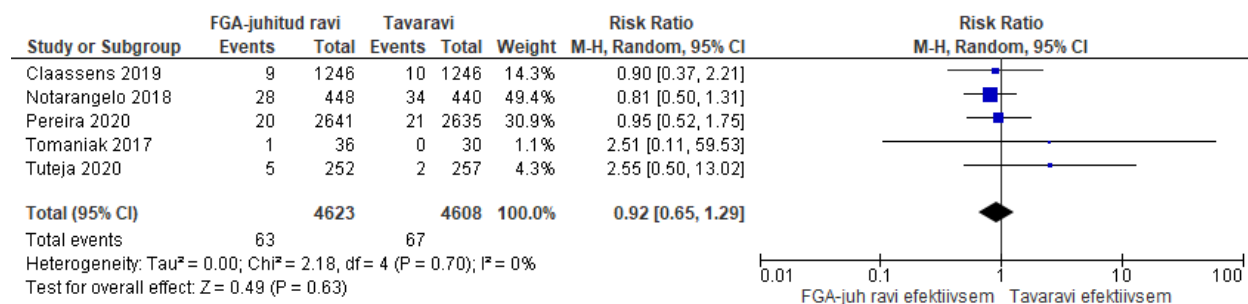
A Infarkt



B Insult



C Kardiovaskulaarne suremus

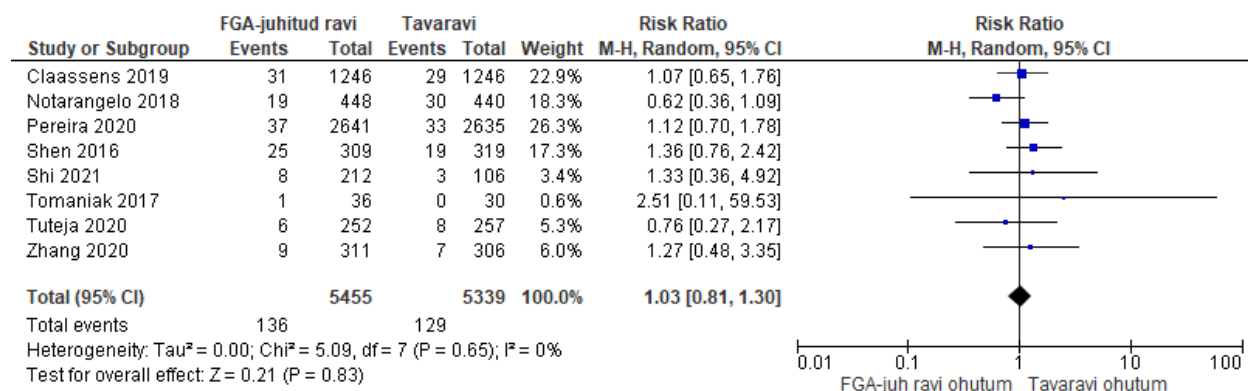


Joonis 4.1. Peamised efektiivsuse tulemusnäitajad FGA-juhitud antiagregantravi rühmas võrreldes tavaraviga

Teistest efektiivsuse tulemusnäitajatest mõõdeti stendi tromboosi esinemist seitsmes uuringus, revaskulariseerimisi ja üldsuresust viies uuringus ning komposiitindikaatorit MACE kaheksas uuringus (vt lisa 4). Kahe tulemusnäitaja puhul näitasid metaanalüüsi tulemused statistiliselt olulist erinevust FGA-juhitud antiagregantravi ning tavaravi saanud rühmades, soosides esimest – stendi tromboosi korral oli riskide suhe 0,57 (95% CI 0,35–0,94) ja MACE korral 0,68 (95% CI 0,51–0,91). Samas tuleb märkida, et komposiitindikaator MACE oli kaasatud uuringutes erinevalt defineeritud (vt lisa 4), millele võib viidata ka uuringutulemuste mõõdukas heterogeensus ($I^2 = 59\%$). Ülejäänud kahe tulemusnäitaja, revaskulariseerimise ja üldsuresuse esinemine ei erinenud FGA-juhitud antiagregantravi ja tavaravi rühmades statistiliselt oluliselt.

Ohutuse tulemusnäitaja

Veritsus ükskõik kus organismis põhjustab hüübimissüsteemi aktivatsiooni ja võib seega peale otsese verekaotuse suurendada tromboosiriski. Lisaks võib veritsus häirida antiagregantravi läbiviimist. Ka vähene veritsus on prognostiliselt oluline, eriti kui patsiendi ravi katkestatakse veritsuse tõttu ajutiselt või püsivalt. Siinsesse analüüsi kaasati siiski vaid suure verejooksu esinemine, kuna sellega on seotud peamine kulu ning mõju elulemusele ja elukvaliteedile. Analüüsi kaasatud uuringutes kasutati veritsuse kirjeldamisel erinevaid klassifikatsioone, kuid peamiselt skaalat BARC (Bleeding Academic Research Consortium) (66). Metaanalüüsi põhjal veritsuste esinemine FGA-juhitud antiagregantravi ja tavaravi rühmas statistiliselt oluliselt ei erinenud (vt joonis 4.2).



Joonis 4.2. Suure verejooksu esinemine FGA-juhitud antiagregantraviga võrreldes tavaraviga

Märkus: suur verejooks defineeriti skaalal BARC skoori 3–5 (62, 63), skoori 3 või 5 (59, 61, 64) ja skoori ≥ 2 esinemisena (58), skaalal GUSTO (65) või oli skaala märkimata (60).

4.1.3. Uuringute kvaliteet ja tulemuste üldistatavus

Kaasatud uuringute kvaliteeti võib pidada rahuldavaks. Kõikides uuringutes kasutati patsientide uuringurühmadesse määramisel randomeerimist. Kaasatud uuringutest viies (58, 59, 61, 62, 64) kasutati pimendamata disaini, mille puhul on oht, et tekib vastamisnihe.

Märkimisväärse piiranguna tuleb esile tõsta osa uuringute väikse valimi, mistõttu võis puudu jääda statistilisest võimsusest, et tuvastada mõningaid harvaesinevaid tulemusnäitajaid, nagu näiteks suremus. Ka peale uuringutulemuste koondamist metaanalüüsis võis valim olla ebapiisav, et tuvastada statistiliselt olulist erinevust harvaesinevate tulemusnäitajate korral. Lisaks tuleb arvesse võtta, et tulemusnäitajaid defineeriti uuringutes mõnevõrra erinevalt. Näiteks kasutati suure verejooksu kirjeldamisel erinevaid klassifikatsioone ning komposiitindikaatorisse MACE kaasati erinevaid tulemusnäitajaid.

Sihtrühmadki erinesid mõnevõrra. Enamikus uuringutes kaasati ÄKS-i patsiente, kuid kahes uuringus ka KKS-i patsiente (59, 61) ning ühes uuringus keskenduti vaid KKS-iga patsientidele (64). Kuigi mitmetes ravijuhendites on KKS-i patsientide antiagregantravi puudutavad soovitused antud ÄKS-i patsientidel tehtud uuringutele tuginedes (5, 40), võib ravi efektiivsus diagnoositi erineda. Kaasatud uuringud erinesid ka selle poolest, millist ravi said kontrollrühma kuulunud patsiendid – FGA-juhitud antiagregantravi võrreldi nii ainult klopidooreeli, ainult tikagreloori või prasugreeli kui ka kõigi ravimite kombinatsiooniga.

Omaette küsimus on see, kui võrd erineb ravimite lagundamist mõjutavate geenide esinemine rahvastikurühmiti ja kas see võib mõjutada FGA-juhitud antiagregantravi efektiivsust, mõjutades seeläbi uuringutulemuste geograafilist ülekantavust. Näiteks on klopidooreeli aeglase lagundamisega seotud CYP2C19 fenotüüpide avaldumus Aasia rahvaste hulgas eri allikate andmetel 18–23%, kuid n-ö valgete etniliste rühmade hulgas 2–5% (67). Selle kontrollimiseks arvutati siinses raportis riskide suhted eraldi Hiinas ja teises riikides korraldatud uuringute kaupa (vt tabel 4.3 ja lisa 5). Analüüsi põhjal esineb tendents, et Aasia populatsioonides on valitud tulemusnäitajate korral riskide suhe rohkem FGA-juhitud antiagregantravi kasuks, kuid statistiliselt olulist erinevust ei esine. Arvestades, et ka ülejäänud uuringutes võis Aasia populatsioon esindatud olla (nt ühes rahvusvahelises uuringus kaasati üks Aasia riik, nn lääneriigis võib olla märkimisväärne aasialaste osakaal), võib erinevus olla siiski suurem. Põhjuslikku seost

tulemusnäitajate ja patsiendi etnilise tausta vahel siiski ilma põhjalikuma analüüsita järeltada ei saa.

Tabel 4.3. Peamised tulemusnäitajad FGA-juhitud antiagregantravi rühmas võrreldes tavaraviga (riskide suhe, sulgudes 95% usaldusintervall): alarühma analüüs

Tulemusnäitaja	Kõik uuringud (n = 8)	Ainult Aasia riigis tehtud uuringud (n = 3)	Ülejäänud uuringud (n = 5)
Infarkt	0,57 (0,44–0,73)	0,34 (0,17–0,67)	0,61 (0,47–0,80)
Insult	0,74 (0,44–1,23)	0,25 (0,02–2,73)	0,78 (0,46–1,31)
Kardiovaskulaarne suremus	0,92 (0,65–1,29)	–	0,92 (0,65–1,29)
Suur verejooks	1,03 (0,81–1,30)	1,33 (0,84–2,12)	0,93 (0,71–1,23)

4.2. Ravijuhendite soovitusel farmakogeneetiliseks testimiseks

Praegu kehtivates südame isheemiatõve ravijuhendites (3–5) ei ole soovitusi geneetilise testimise kohta enne topeltantiagregantravi määramist.

2019. aastal avaldatud konsensusdokumendis (68) on sõnastatud järgmised soovitusel:

- CYP2C19 genotüüpiseerimine võib anda kasulikku lisainformatsiooni nii isheemilise kui ka veritsusriski kohta PKI-ga ravitud KKS-i patsientidel.
- Rutiinne CYP2C19 genotüüpiseerimine ning tulemustest lähtuvalt ravi eskaleerimine tikagreloorile/prasugreelile kõigil PKI-ga ravitud KKS-i patsientidel ei ole soovituslik, kuid võib olla vajalik teatud kliinilistes situatsioonides (nt suur isheemia- või veritsusrisk).
- CYP2C19 genotüüpiseerimine võib anda kasulikku lisainformatsiooni nii isheemilise kui ka veritsusriski kohta PKI-ga ravitud ÄKS-i patsientidel.
- Rutiinne CYP2C19 genotüüpiseerimine topeltantiagregantravi eskaleerimiseks või deeskaleerimiseks ÄKS-i korral ei ole soovituslik.

Lisaks haigusspetsiifilistele kliinilistele ravijuhenditele on välja antud farmakogeneetilise info kasutamise juhised, nendest kõige tuntum on kliinilise farmakogeneetika rakendamise konsortium (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) Ameerikas. CPIC

on 2009. aastal loodud grupp, mille eesmärk on aidata geneetilistest testidest tulenevat infot ravimite kohta kliinilisse praktikasse viia. CPIC ei anna soovitusi selle kohta, kas geneetilist testi on vaja teha või mitte, vaid eeldab, et arstil on patsientide genoomi info juba enne ravimi määramist olemas. CPIC kodulehel on avaldatud 25 ravimi- või ravimirühmapõhist annustamisjuhust, klopidogreeli kohta käiv info on viimati uuendatud jaanuaris 2022. CPIC ravijuhendis (69) antakse klopidogreeli kasutamise kohta soovitusi fenotüübi (väga kiire, kiire, normaalne, vahepealne, aeglane lagundaja) ning patsiendi diagnoosi alusel (ÄKS ja/või PKI, KKS). Ravijuhendis soovitatakse võimalusel vältida klopidogreeli kasutust aeglastel ja vahepealsetel lagundajatel; tõenduse tase selle soovituse taga on ÄKS-i ja/või PKI korral tugev, KKS-i korral mõõdukas.

4.3. Järeldused randomeeritud uuringutest ja ravijuhenditest

FGA-juhitud antiagregantravi efektiivsuse ja ohutuse ülevaatesse kaasatud kaheksa uuringu tulemuste põhjal koostatud metaanalüüsis leiti, et infarkti, stendi tromboosi ning komposiitindikaatori MACE risk on FGA-juhitud antiagregantravi korral statistiliselt oluliselt väiksem võrreldes tavaraviga. Revaskulariseerimiste, insultide ja surmajuhtude riskis ei leitud võrreldavate rühmade vahel statistiliselt olulist erinevust. Suure verejooksu risk oli rühmade vahel sarnane. Harvaesinevate tulemusnäitajate, nagu näiteks suremuse hindamiseks võis valim olla liiga väike, et avaldumuse statistiliselt olulist erinevust tõestada – isegi peale uuringutulemuste metaanalüüsiks koondamist.

Ülevaatesse kaasatud uuringute kvaliteet oli keskmine, kuid need olid sihtrühma ja sekkumiste poolest väga heterogeensed. Võttes arvesse uuringute heterogeensust ja teisi kitsaskohti, mida kirjeldati peatükis 4.1.3, võib mõne konkreetse uuringu tulemus olla Eesti populatsioonile paremini üldistatav kui metaanalüüsi agregeeritud tulemus. Seda eriti juhul, kui eesmärk on hinnata FGA-juhitud antiagregantravi võrreldes ühe konkreetse ravimi (klopidogreel või tikagreloor) ja mitte ravimite kombinatsiooniga.

Südame isheemiatõve ravijuhendites rutiinset genotüpiseerimist FGA-juhitud antiagregantraviks ei soovitata, kuigi tõstetakse esile, et geeniinfo võib anda kasulikku lisainformatsiooni isheemilise ja veritsusriski kohta. Ka CPIC ravijuhend annab soovitusi vaid tingimusel, et geeniinfo on arstile juba kättesaadav.

5. Tõendus FGA-juhitud antiagrantravi kulutõhususe kohta südame isheemiatõve ravis

Siinses peatükis antakse teaduskirjanduse põhjal ülevaade FGA-juhitud antiagrantravi kulutõhususest võrreldes tavaraviga. Esmalt kirjeldatakse kaasatud uuringute metoodikat, seejärel tehakse ülevaade tulemustest, mida hinnatakse Eesti vaatenurgast.

Süsteemilise otsingu põhjal leitud uuringutest kaasati sellised, kus 1) sihtrühm oli südame isheemiatõvega patsiendid, 2) uuritav sekkumine oli FGA-juhitud antiagrantravi, 3) võrreldav sekkumine oli tavapärase antiagrantravi, 4) tervisetulemeid mõõdeti kvaliteetsetes eluaastates (QALY, ingl *quality-adjusted life-year*).

5.1. Kulutõhususe uuringute kirjeldus

Otsingu tulemusena leiti 16 uuringut, milles hinnati FGA-juhitud antiagrantravi kulutõhusust südame isheemiatõvega patsientide seas võrreldes tavapärase antiagrantraviga (vt tabel 6.1). Neist kaheksa olid tehtud USA vaatenurgast, ülejäänud uuringud Hollandi, Hispaania, Austraalia, Uus-Meremaa, Katari, Singapuri, Hiina ja Hong Kongi vaatenurgast. Ükski uuring ei olnud märgitud geenitestide tootja poolt rahastatuks.

Enamikus uuringutes ($n = 12$) keskenduti ÄKS-iga patsientidele, kellele oli tehtud või plaaniti teha PKI, kolmes uuringus võeti vaatluse alla ÄKS-i patsiendid sõltumata PKI staatusest ja ühes PKI-ga südame isheemiatõve patsiendid laiemalt. Mudelites uuriti enamasti ühevanuselisi patsiente (vanus simulatsiooni alguses varieerus uuringuti vahemikus 60–65 a), kolmes uuringus jälgiti korruga eri vanuses patsiente.

Üldjuhul võrreldi uuringutes FGA-juhitud antiagrantravi kõigile patsientidele pakutava ravimiga (klopidogreel, tikagreel või prasugreel). Ühes uuringus (70) eristati FGA-juhitud ravistrateegiaid selle alusel, kellele tikagreeli või prasugreeli pakutakse (ainult aeglased või ka vahepealsed klopidogreeli lagundajad). Valdavalt alustati antiagrantravi kohe FGA-juhitud raviga, kuid ühes uuringus alles peale ravi alternatiivse P2Y₁₂-retseptori inhibiitoriga FGA tulemuste ootamise tõttu (71). Uuringuti erines ka klopidogreeli asendav alternatiivne P2Y₁₂-retseptori inhibiitor FGA-juhitud ravistrateegias. Üheksas uuringus oli selleks tikagreel, neljas prasugreel, kahes tikagreel või prasugreel ning ühes tikagreel ja prasugreel eraldi.

Tabel 6.1. Kaasatud kulutõhususe uuringute kirjeldus

Autorid, artikli ilmumisaasta, viide	Riik	Populatsioon ^a	Võrreldavad ravistrateegiad ^b	Analüüsi-perspektiiv	Ajaperspektiiv	Analüüsimeetod	Diskontomäär
AlMukdad <i>et al.</i> 2021 (72)	Katar	ÄKS + PKI, vanus täpsustamata	1. FGs (klopidogreel/tikagreloor) 2. klopidogreel 3. tikagreloor	haigla	21 aastat	otsustuspuu + Markovi mudel	3,5%
Claassens <i>et al.</i> 2021 (73)	Holland	ÄKS (STEMI) + PKI, 61 a	1. FGs (klopidogreel/tikagreloor või prasugreel) 2. tikagreloor või prasugreel	tervishoiusüsteem	eluiga	otsustuspuu + Markovi mudel	4/1,5 ^c
Kim <i>et al.</i> 2021 (74)	Singapur	ÄKS + PKI, 62 a	1. FGs (klopidogreel/tikagreloor) 2. klopidogreel 3. tikagreloor	tervishoiu rahastaja	1 aasta	otsustuspuu	0%
Fu <i>et al.</i> 2020 (75)	Hiina	ÄKS + PKI, 60 a	1. FGs (klopidogreel/tikagreloor) 2. klopidogreel 3. tikagreloor	täpsustamata	eluiga	otsustuspuu + Markovi mudel	5%
Limdi <i>et al.</i> 2020 (76)	USA	ÄKS + PKI, vanus täpsustamata	1. FGs (klopidogreel/tikagreloor) 2. klopidogreel 3. tikagreloor	rahastaja	1 aasta	otsustuspuu	0%
Fragoulakis <i>et al.</i> 2019 (71)	Hispaania	südame isheemiatõbi + PKI, 64 a	1. klopidogreel, millele järgneb FGs (klopidogreel/prasugreel) 2. klopidogreel	tervishoiusüsteem	1 aasta	uuringutulemustel põhinevad arvutused	0%
Kim <i>et al.</i> 2019 (70)	USA	ÄKS, 62 a	1. FGs1 (klopidogreel/tikagreloor 2 mittefunktsionaalse alleeli korral) 2. FGs2 (klopidogreel/tikagreloor \geq 1 mittefunktsionaalse alleeli korral) 3. klopidogreel 4. tikagreloor	tervishoiusüsteem	eluiga	otsustuspuu + Markovi mudel	3%
Okere <i>et al.</i> 2018 (77)	USA	ÄKS + PKI, üle 64 a	1. FGs (klopidogreel/tikagreloor) 2. klopidogreel 3. tikagreloor	tervishoiusüsteem	eluiga	otsustuspuu + Markovi mudel	3,5%
Wang <i>et al.</i> 2018 (78)	Hong Kong	ÄKS + PKI, 60 a	1. FGs (klopidogreel/tikagreloor) 2. klopidogreel 3. tikagreloor	tervishoiu pakkuja	eluiga	otsustuspuu + Markovi mudel	3%

Autorid, artikli ilmunu aasta, viide	Riik	Populatsioon ^a	Võrreldavad ravistrateegiad ^b	Analüüsi-perspektiiv	Ajaperspektiiv	Analüüsimeetod	Diskontomäär
Jiang <i>et al.</i> 2017 (79), Jiang <i>et al.</i> 2016 (80), Jiang <i>et al.</i> 2015 (81)	USA	ÄKS + PKI, 60 a	1. FGs (klopidogreel/tikagreloor või prasugreel) 2. klopidogreel 3. tikagreloor või prasugreel	tervishoiu pakkuja	eluiga	otsustuspuu + Markovi mudel	3%
Kazi <i>et al.</i> 2014 (82)	USA	ÄKS + PKI, 65 a	1. FGs1 (klopidogreel/tikagreloor) 2. FGs2 (klopidogreel/prasugreel) 3. klopidogreel 4. tikagreloor 5. prasugreel	ühiskond	eluiga	Markovi mudel	3%
Patel <i>et al.</i> 2014 (83)	USA	ÄKS + PKI, 61 a	1. FGs (klopidogreel/prasugreel) 2. klopidogreel 3. prasugreel	tervishoiu pakkuja	eluiga	otsustuspuu + elulemuse prognoos	5%
Sorich <i>et al.</i> 2013 (84)	Austraalia	ÄKS + PKI, 62 a	1. FGs (klopidogreel/tikagreloor) 2. klopidogreel 3. tikagreloor	tervishoiu-süsteem	eluiga	otsustuspuu + Markovi mudel	5%
Lala <i>et al.</i> 2012 (85)	USA	ÄKS + PKI, 60 a	1. FGs (klopidogreel/prasugreel) 2. klopidogreel 3. prasugreel	rahastaja	10 aastat	otsustuspuu + Markovi mudel	3%
Panattoni <i>et al.</i> 2012 (86)	Uus-Meremaa	ÄKS, 45–80 a	1. FGs (klopidogreel/prasugreel) 2. klopidogreel 3. prasugreel	tervishoiu-süsteem	eluiga	otsustuspuu + elulemuse prognoos	3%
Crespin <i>et al.</i> 2011 (88)	USA	ÄKS, üle 65 a	1. FGs (klopidogreel/tikagreloor) 2. tikagreloor	Medicare	5 aastat	Markovi mudel	3%

^a Diagnoos ja vanus simulatsiooni alguses, v.a Fragoulakise *et al.* (71) uuringu puhul, kus modelleerimist ei kasutatud ja esitatud on keskmine vanus analüüsi aluseks olevas kliinilises uuringus.

^b Esitatud on ainult raporti fookusega sobivad ravistrateegiad.

^c Diskontomäär vastavalt kulude ja tervisetulemite puhul.

FGA – farmakogeneetiline analüüs, FGs – FGA-juhitud antiagregantravi strateegia, PKI – perkutaanne koronaarinterventsioon, STEMI – ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkt, ÄKS – äge koronaarsündroom

Kõigis uuringutes peale ühe (71) kasutati kulutõhususe hindamiseks modelleerimist. Uuringute ajaperspektiiv varieerus ühest aastast kuni elueani, olles sagedamini pikaajaline. Aastast pikema ajaperspektiivi korral kasutati esimese aasta ravitulemuste modelleerimiseks enamasti otsustuspuud, millele järgnes pikaajalisi tervisetulemeid jälgiv Markovi mudel või harvem lihtne elulemuse prognoos. Simulatsiooni esimesel aastal jälgiti infarkti, insuldi, surma ja veritsuse, mõnes uuringus ka stendi tromboosi või revaskulariseerimise esinemist, edasistel aastatel keskenduti üldjuhul vaid infarkti, insuldi ja surma esinemise jälgimisele, enamasti aastase intervalliga.

Valdavalt võeti aluseks tervishoiusüsteemi või tervishoiu rahastaja perspektiiv, vaid ühes uuringus keskenduti laiemale, s.o ühiskonna perspektiivile, ja ühes kitsamale, s.o haigla perspektiivile. Diskontomäär oli uuringutes vahemikus 3–5%, ühes uuringus rakendati kuludele ja tervisetulemitele erinevat diskontomäära.

5.2. Kulutõhususe uuringute tulemused

FGA-juhitud antiagregantravi kulutõhusust väljendati täiendkulu tõhususe määrana (ICER, ingl *incremental cost-effectiveness ratio*). Kulutõhususe hindamiseks võrreldi kõiki ravistrateegiaid omavahel samaaegselt (ingl *fully incremental analysis*), mitte paarhaaval, kooskõlas NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) soovitusel (87). FGA-juhitud antiagregantravi loeti raportis kulutõhusaks, kui selle täiendkulu tõhususe määr jäi allapoole raportis esitatud piirmäära. Kuigi prasugreel pole Eestis kasutusel, kaasati seda sisaldavad ravistrateegiad analüüsi, eeldades, et neid tulemusi saab üldistada ka tikagreloorile.

12 uuringu (75%) puhul saab järeldada vähemalt ühe FGA-juhitud antiagregantravi strateegia kulutõhusust, neist neljas oli see kulusäästev, s.o FGA-juhitud antiagregantraviga kaasnes tervisekasu väiksemate kuludega kui tavaraviga. Kolmes uuringus osutus kulutõhusaimaks ravistrateegiaks tikagreloor ja ühes ei saanud järeldust teha piirmäära laia vahemiku tõttu.

FGA-juhitud antiagregantravi kulutõhusus võib osaliselt sõltuda sihtrühmast. PKI-ga ravitud ÄKS-i patsiente kaasatud uuringutes oli FGA-juhitud antiagregantravi kulutõhus 9 uuringus 11-st võrreldes ühe uuringuga kolmest kõiki ÄKS-i patsiente kaasanud uuringutes. Ei leitud, et FGA-juhitud antiagregantravi kulutõhusus sõltuks aja- või analüüsiperspektiivist.

Tabel 6.2. Kaasatud kulutõhususe uuringute tulemused

Autorid, artikli ilmumisaasta, viide	ICER eurodes				Kulutõhususe piirmäär eurodes	Kulutõhusaim ravistrateegia
	FGA-juhitud ravi	Klopidogreel	Tikagreloor	Prasugreel		
AlMukdad <i>et al.</i> 2021 (72)	1272	domineeritud ^a	baas	–	138 000	FGs
Claassens <i>et al.</i> 2021 (73)	domineerib ^a	–	domineeritud ^{a b}	domineeritud ^{a b}	20 000 – 80 000	FGs, kulusäästev
Kim <i>et al.</i> 2021 (74)	48 694	baas	77 601	–	60 000	FGs
Fu <i>et al.</i> 2020 (75)	41 705	baas	4901	–	8000	tikagreloor
Limdi <i>et al.</i> 2020 (75)	37 331	baas	215 358	–	92 000	FGs
Fragoulakis <i>et al.</i> 2019 (71)	domineerib ^a	domineeritud ^a	–	–	pole esitatud	FGs, kulusäästev
Kim <i>et al.</i> 2019 (70)	FGs1 (aeglane ^c): domineeritud ^a FGs2 (aeglane ja vahepealne ^c): 14 485	baas	131 163	–	92 000	FGs2
Okere <i>et al.</i> 2018 (77)	11 920	baas	47 199	–	46 000 – 184 000	sõltub piirmäärast
Wang <i>et al.</i> 2018 (78)	2405	baas	domineeritud ^a	–	39 000	FGs
Jiang <i>et al.</i> 2017 (79), 2016 (80), 2015 (81)	domineerib ^a	domineeritud ^a	domineeritud ^{a b}	domineeritud ^{a b}	46 000	FGs, kulusäästev
Kazi <i>et al.</i> 2014 (82)	FGs1 (tikagreloor ^d): 21 911 FGs2 (prasugreel ^d): domineeritud ^a	baas	98 564	domineeritud ^a	46 000	FGs1
Patel <i>et al.</i> 2014 (83)	3867	baas	–	domineeritud ^a	92 000	FGs
Sorich <i>et al.</i> 2013 (84)	4396	baas	15 260	–	21 000 – 34 000	tikagreloor
Lala <i>et al.</i> 2012 (85)	domineerib ^a	domineeritud ^a	–	domineeritud ^a	92 000	FGs, kulusäästev
Panattoni <i>et al.</i> 2012 (86)	15 774	baas	–	domineeritud ^a	32 000	FGs
Crespin <i>et al.</i> 2011 (88)	baas	–	9262	–	46 000	tikagreloor

^a Domineeritud – ravistrateegiaga kaasneb väiksem tervisekasu ja suuremad kulud kui võrdlusstrateegiaga, domineerib – ravistrateegiaga kaasneb suurem tervisekasu ja väiksemad kulud kui võrdlusstrateegiaga.

^b Analüüsis vaadati tikagreloori ja prasugreeli koos ühe ravistrateegiana (lubatud oli kasutada üht või teist).

^c Tikagreloori sihtrühm klopidogreeli lagundamise taseme põhjal.

^d Alternatiivne P2Y₁₂-retseptori inhibiitor FGA-juhitud antiagregantravi strateegias.

FGA – farmakogeneetiline analüüs, FGs – FGA-juhitud antiagregantravi strateegia, ICER – täiendkulu tõhususe määr

Teguritena, mis avaldasid tulemustele suurimat mõju, mainiti kõige sagedamini ($n = 12$) kliiniliste sündmuste esinemise riskide suhet (nii klopidogreeli ja alternatiivsete P2Y₁₂-retseptori inhibiitorite võrdluses kui ka CYP2C19 alarühmade võrdluses), neist pooltes tõsteti eraldi esile kardiovaskulaarse surma, neljas infarkti ja kolmes insuldi riskide suhe. Viies uuringus järelitati, et tulemused on tundlikud ka ravimihindade suhtes. Teised nimetatud tegurid (elukvaliteet, ravikulu, mittefunktsionaalsete alleelidega inimeste osakaal rahvastikus, geenitesti hind, kliiniliste sündmuste baasrisk) osutusid olulisteks tulemuste mõjutajateks vaid üksikutes uuringutes.

5.3. Järeldused FGA-juhitud antiagregantravi kulutõhususe kohta kirjanduse andmetel

Teaduskirjanduse süstemaatilise otsinguga leitud 16 uuringust 12-s jäi FGA-juhitud antiagregantravi kulutõhusust kirjeldav täiendkulu tõhususe määr allapoole uuringus toodud kulutõhususe piirmäära või oli ravistrateegia lausa kulusäästev.

Kulutõhusust on uuritud siiski valdavalt vaid ÄKS-i patsientidel, ainult ühes uuringus kaasati ÄKS-i patsientide kõrval ka KKS-i patsiente. Uuringutes võrreldi FGA-juhitud antiagregantravi enamasti nii klopidogreeli kui ka tikagreloori või prasugreeliga. Eestis kasutatakse ÄKS-i ravis esmavalikuna tikagreloori ja klopidogreel on näidustatud vaid olukorras, kus tikagreloor on vastunäidustatud, näiteks suure veritsusriski korral (vt ptk 3.3). Seega ei ole ravipraktikas mõeldav kasutada ÄKS-i patsientidel FGA-juhitud antiagregantravi, kus osa patsiente ravitakse tikagreloori asemel klopidogreeliga. Puudub aga info, kas FGA-juhitud antiagregantravi oleks kulutõhus ka ainult KKS-iga patsientidel.

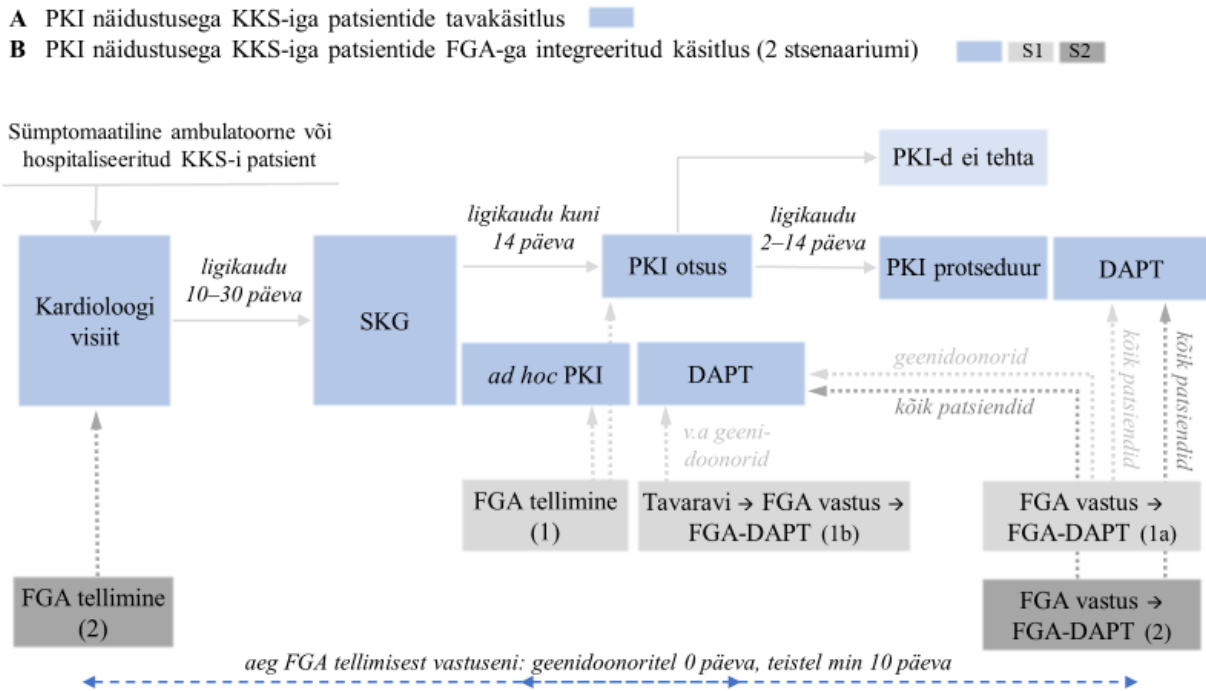
6. FGA-juhitud antiagregantravi korraldus Eestis

Siinse raporti fookuses on FGA-juhitud antiagregantravi klopidogreeli ja alternatiivse P2Y₁₂-retseptori inhibiitoriga võrdluses tavaraviga. Eestis on KKS-iga patsientide esmavaliku ravim PKI järgselt klopidogreel, ÄKS-iga patsientidel kasutatakse vastunäidustuste puudumisel tikagreloori. Kuna klopidogreel ei ole ÄKS-iga patsientide ravis esmavaliku ravim, ei ole FGA-juhitud antiagregantravi selles sihtrühmas kliinilises praktikas laialdaselt rakendatav. Seetõttu keskendutakse siin ja edaspidi KKS-iga patsientidele.

Peatükis keskendutakse FGA-juhitud antiagregantravi korraldusele. Esmalt antakse ülevaade PKI näidustusega KKS-iga patsientide praegusest käsitlest ja seejärel kirjeldatakse, kuidas geenitest võiks senisesse töövoogu sobitada.

KKS-iga patsientide tavakäsitlust on kujutatud joonisel 6.1 sinistes kastides. Kardioloog suunab sümptomaatilise KKS-iga patsiendi selektiivsele koronarograafiale (SKG) ambulatoorselt vastuvõtult või statsionaarse ravi käigus. PKI tegemise otsus tehakse SKG käigus saadud info põhjal. Sõltuvalt SKG-l leitud muutustest koronaararterites ning muudest kliinilistest asjaoludest on revaskulariseerimiseks kaks võimalust – PKI koos stentimisega või AKŠ ehk lahtine kardiokirurgiline operatsioon. PKI võidakse teha kohe sama protseduuri käigus (*ad hoc* PKI), kuid keerulisematel juhtudel on vajalik haigusjuhu arutelu konsiiliumis ning alles seejärel tehakse otsus parima revaskulariseerimismeetodi kasuks. Sellisel juhul jääb diagnostilise SKG ja terapeutilise PKI või AKŠ-i vahele aeg, mille pikkus sõltub eelkõige patsiendi seisundist (tavapäraselt päevad kuni nädalad). *Ad hoc* PKI korral algab topeltantiagregantravi enamasti protseduuri ajal, planeeritud PKI korral kõige sagedamini protseduurile eelneval päeval või sama päeva hommikul. AKŠ-i korral topeltantiagregantravi vajalik ei ole. Haiglaandmete põhjal tehakse Eestis KKS-iga patsientidele hinnanguliselt 3300 SKG-d ja 1400 PKI-d (T. Hermlin, otsesuhtlus; vt andmeid lisas 2), sh hinnanguliselt 10% PKI-dest on planeeritud.

Personaalmehitsiini tööühma loodud farmakogeneetika teenuse kirjelduse põhjal asuvad patsiendi geenianndmed lähitulevikus geneetiliste andmete infosüsteemis, milles on ka teave patsiendi farmakogeneetilise fenotüübi kohta. Arst näeb patsiendile arvutatud farmakogeneetilist fenotüüpi ja vastavaid ravisoovitusi retseptimoodulis. Personaalmehitsiini teenused plaanitakse integreerida muude tervishoiuvaldkonna süsteemidega 2023. aasta jooksul.



Joonis 6.1. Tavapärase PKI näidustusega KKS-iga patsientide käsitlus (sinised kastid) ja FGA-juhitud antiagregantravi korralduse kaks stsenaariumi (lisanduvad hele- või tumehallid kastid)

DAPT – topeltantiagregantravi, FGA – farmakogeneetiline analüüs, KKS – krooniline koronaarsündroom, PKI – perkutaanne koronaarinterventsioon, SKG – selektiivne koronarograafia

Seega on lähitulevikus praeguste geenidoonorite ja uute geeniproovi andnute geeniinfo kiirelt kättesaadav. Ülejäänud patsientide puhul tuleb arvestada ajaga geeniproovi võtmisest kuni FGA vastuse saamiseni, mis on hinnanguliselt 10–21 päeva sõltuvalt geenitesti tüübist (Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliinik, otsesuhtlus). Seega on FGA tellimiseks kaks võimalust (vt ka joonis 6.1).

- 1) Tellida FGA hetkel, mil tehakse PKI otsus (joonisel 6.1 helehallid kastid). Sel juhul tellitaks umbes 1400 FGA-d aastas. Kui PKI otsus tehakse konsiiliumis peale diagnostilist SKG-d, siis on PKI protseduuri ajaks FGA tulemused olemas ja võimalik valida topeltantiagregantravi patsiendi genotüübi järgi (joonisel variant 1a). Juhul, kui PKI otsus tehakse SKG ajal, siis võiks alustada tavaraviga ja FGA tulemuste saabumisel vajadusel ravi korrigeerida (joonisel variant 1b), sest PKI edasilükkamine ainult FGA tulemuste puudumise tõttu oleks patsiendi jaoks koormav ning tähendaks majanduslikku lisakulu. Sarnast lähenemist saaks rakendada ka juhul, kui FGA tulemused ei ole muul põhjusel PKI ajaks kättesaadavad. Samas tuleb arvestada, et PKI tüsistuste risk ja efektiivse ravi vajalikkus on suurim kohe peale PKI-d ning ravi vahetamine hiljem, tüsistuste riski vähenedes, ei pruugi olla enam otstarbekas. Ka FGA-

juhitud antiagregantravi efektiivsuse tõendus tugineb kohesele FGA tulemuste kasutamisele. Geenidonorite FGA tulemused on kohe kättesaadavad, seega saab FGA-juhitud ravi alustada sarnaselt praeguse käsitlesega kohe peale PKI protseduuri sõltumata PKI liigist (joonisel variant 1a).

- 2) Tellida FGA varem, näiteks SKG-le saatmise hetkel kardioloogi esmase visiidi ajal (joonisel 6.1 tumehallid kastid). See võimaldaks saada ka nende patsientide FGA tulemused, kes pole geenidonorid, hinnanguliselt topeltantiagregantravi määramise ajaks nii *ad hoc* kui ka planeeritud PKI puhul. Samas tuleb sel juhul geenitest tellida rohkematele patsientidele, s.o ka neile, kellele hiljem otsustatakse PKI-d mitte teha ja kelle edasises ravis pole vaja FGA-d kasutada. Siiski on võimalik, et nende patsientide KKS progresseerub ning PKI ja topeltantiagregantravi määramise vajadus tekib tulevikus. Kokku tuleks sel juhul tellida hinnanguliselt 3300 FGA-d aastas ja neist umbes 1900 patsientidele, kelle ravis FGA tulemusi lühiajalises perspektiivis ei kasutata. Samuti on võimalik, et teatud patsientide puhul (näiteks kardiokirurgilisele operatsioonile minevad patsiendid) on enne SKG protseduuri teada, et PKI-d kindlasti ei tehta – seeläbi väheneb n-ö ebavajalike testide arv. Täpset hinnangut, kui palju juhtude arv sel viisil väheneda võiks, on keeruline anda.

Kummagi stsenaariumi korral ei kaasne geenitesti kõrval muud ressursikulu (visiite, uuringuid). Lisaks on võimalik geenitesti tulemusi kasutada tulevikus, näiteks kui patsiendil peaks tekkima ÄKS, perifeersete arterite haigus stentimise vajadusega või ajuveresoonte haigus, mis nõuab antiagregantravi. Võimekus geeniteste teha on olemas mõlema stsenaariumi korral.

Võttes arvesse kummagi stsenaariumi eeliseid ja kitsaskohti, tehakse FGA-juhitud antiagregantravi kulutõhususe ja eelarve mõju analüüs kahele sihtrühmale. Mõlemad sihtrühmad sisaldavad geenidonoreid, kelle FGA info on kohe kättesaadav, seega saab nende geeniinfo kohta teha päringu PKI otsuse hetkel (sh *ad hoc* PKI korral). Neid on hinnanguliselt 15% patsientidest (Eesti Geenivaramu, otsesuhtlus). Kardioloog tuvastab patsiendi geenidonorluse esmase visiidi ajal. Esimese sihtrühma moodustavad lisaks geenidonoritele planeeritud PKI patsiendid, kellele kardioloog tellib FGA peale SKG-d, et FGA tulemused oleksid PKI protseduuri ajaks olemas ja efektiivseima raviga saaks alustada kohe pärast PKI protseduuri. Seega jäävad sellest sihtrühmast kõrvale need *ad hoc* PKI patsiendid, kes pole geenidonorid. Sellise korralduse puhul väheneb FGA sihtrühm ligikaudu 1400-lt KKS-iga ja

PKI näidustusega patsiendilt, kellele pakutakse FGA-juhitud antiagregantravi, hinnanguliselt 330¹ patsiendile.

Teise sihtrühma moodustavad geenidoonorid ja SKG-le saadetavad patsiendid. FGA tellimisega SKG-le saatmise hetkel tagatakse, et FGA tulemused oleksid kõigile PKI patsientidele protseduuri ajaks olemas ja efektiivseima raviga saaks alustada kohe. Sel puhul suureneb FGA sihtrühm hinnanguliselt 3000-le² KKS-iga patsiendile, kelle seas on ka FGA-juhitud antiagregantravi kohe mitte vajavaid patsiente.

¹ FGA tuleb tellida kõigile PKI-le saadetavatele geenidoonoritele, keda on $1400 \times 15\% = 210$ ja ülejäänutest vaid planeeritud PKI-le saadetavatele patsientidele, keda on $10\% \times 1400 \times 85\% = 119$ ehk kokku 329 patsienti.

² FGA tuleb tellida kõigile PKI-le saadetavatele geenidoonoritele, keda on $1400 \times 15\% = 210$ ja ülejäänutest kõigile SKG-le saadetavatele patsientidele, keda on $3300 \times 85\% = 2805$ ehk kokku 3015 patsienti.

7. FGA-juhitud antiagregantravi kulutõhusus südame isheemiatõve ravis Eestis

Siinse kulutõhususe analüüsi eesmärk on hinnata FGA-juhitud antiagregantravi kulutõhusust võrreldes klopidooreeli raviga KKS-i patsientidel, kel on PKI näidustus. Analüüs tehti kahe sihtrühma kohta: 1) kõik PKI protseduuri läbinud geenidoonorid ja ülejäänutest planeeritud PKI-le minevad patsiendid (edaspidi kitsas sihtrühm) ning 2) kõik PKI protseduuri läbinud geenidoonorid ja ülejäänutest SKG-le minevad patsiendid (edaspidi laiem sihtrühm). Kaks analüüsi erinevad selle poolest, et laiema sihtrühma analüüsis tuleb arvesse võtta ka kulu geenitestidele, mida tehakse PKI-d mitte saanud patsientidele, samas väheneb tänu suuremale sihtrühmale geenitesti hind. Peatüki esimeses pooles kirjeldatakse kulutõhususe analüüsi metoodikat ehk mudelit ja selle sisendeid, seejärel esitatakse kulutõhususe analüüsi tulemused.

7.1. Kulutõhususe analüüsi metoodika

Kulude hindamisel lähtuti Eesti Haigekassa perspektiivist ja arvesse võeti kulud geenitestile, antiagregantidele ning haigusest ja ravimitest tingitud tüsistuste ravile. Tervisetulemeid väljendati haigusjuhtude arvuna ja kvaliteetsetes eluaastates ning kulutõhusust täiendkulu tõhususe määrana ehk lisakuluna ühe võidetud kvaliteetse eluaasta kohta.

7.1.1. Võrreldavad ravistrateegiad

Eestis kasutatakse PKI järgselt KKS-iga patsientide tavaravis esmavalikuna topelt-antiagregantravi aspiriini ja klopidooreeliga. Klopidooreeli efektiivsus sõltub patsiendi geenidest – CYP2C19 mittefunktsionaalse(te) alleeli(de)ga patsientidel on ravimi metabolism inaktiivsest eelvormist aktiivsesse vormi aeglasem ja seega ravimi toime nõrgem. Kasutades nende patsientide raviks tikagreloori, mis ei ole eelravim ja mille toime on tänu sellele tugevam ning paremini ennustatav, on võimalik vähendada kardiovaskulaarseid tüsistusi ja nende ravikulu. Teisalt, arvestades, et erinevalt klopidooreelist on tikagreloor saadaval vaid litsentseeritud preparaadina, suureneb FGA-juhitud antiagregantraviga ravimikulu. Ka kaasneb tikagrelooriga võrreldes klopidooreeliga suurem veritsusrisk. Prasugreeli ei kaasatud analüüsi FGA-juhitud antiagregantravi osana, sest see pole Eestis kättesaadav.

Seega võrreldakse kulutõhususe analüüsis kaht ravistrateegiat:

- PKI järgset KKS-i tavaravi, mille korral ravitakse kõiki patsiente klopidooreeliga ning

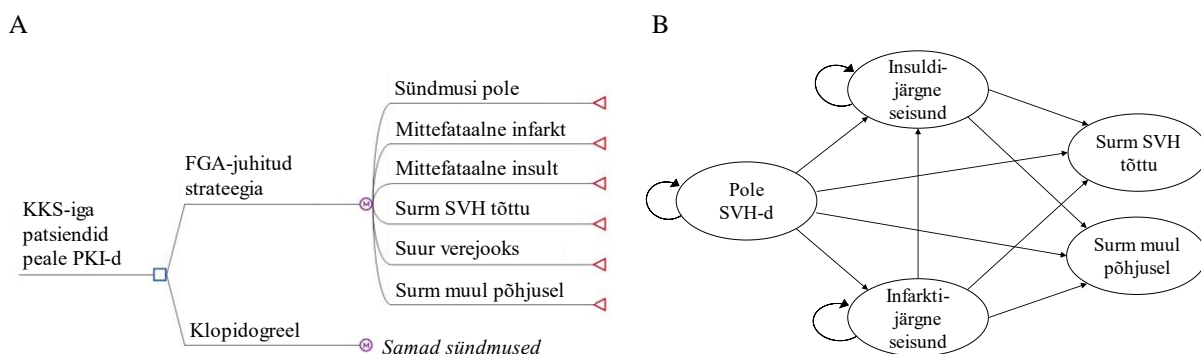
- FGA-juhitud antiagregantravi, mille korral saavad klopidogreeli vaid need patsiendid, kellel ei ole CYP2C19 mittefunktsionaalseid allele, vähemalt ühe sellise alleeli esinemisel (s.o aeglased ja vahepealsed lagundajad) ravitakse patsienti tikagrelooriga.

7.1.2. Mudeli kirjeldus

Mudelis jälgiti aastase intervalliga täiskasvanud KKS-iga patsientide ravitulemusi alates antiagregantravi algusest peale PKI-d kuni elu lõpuni. Mudel oli kaheosaline – esimeses osas jaotati kohort strateegiaspetsiifiliste ravitulemuste põhjal erinevatesse terviseseisunditesse (joonisel 7.1 A) ning teises osas simuleeriti nende terviseseisunditega kaasnevaid pikaajalisi tervisetulemeid ja kulusid (joonisel 7.1 B). Esimesel ravialastal võisid patsiendid saada infarkti või insuldi ja surra kardiovaskulaarsel või muul põhjusel. Lisaks jälgiti mudelis suure verejooksu ehk eluohtliku, puuet põhjustava, vereülekannet või kirurgilist sekkumist vajava verejooksu esinemist (BARC skaalal skoor 3–5, (66)), mis võis lõppeda surmaga. Esimesel ravialastal oli kirjeldatud sündmuste esinemise tõenäosus mudelis ravistrateegiate lõikes erinev.

Mudelis eeldati, et pärast esimest kuut kuud saavad patsiendid mõlemas ravistrateegias vaid aspiriini ja seetõttu teisest ravialastast alates FGA-juhitud antiagregantravi strateegias raviefekti ei esine. Alates teisest ravialastast jälgiti mudelis infarkti ja insuldi haigestumist ning suremust. PKI-ta patsientide ravitulemusi laiema sihtrühma analüüsis ei modelleeritud, kuna need on mõlemas ravistrateegias ühesugused, kuid arvesse võeti nende patsientidele tellitud geenitestide kulu.

Mudel konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2022 (TreeAge Software Inc).



Joonis 7.1. Kulutõhususe mudeli lihtsustatud struktuur: kliinilised sündmused esimesel (A) ja terviseseisundid järgnevatel (B) aastatel

FGA – farmakogeneetiline analüüs, KKS – krooniline koronaarsündroom, PKI – perkutaanne koronaarinterventsioon, SVH – südame-veresoonehaigus

7.1.3. Mudeli eeldused ja sisendid

Järgnevalt on kirjeldatud kulutõhususe analüüsi sisendandmeid, mida kasutati kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumis. Enamik valitud parameetreid lisati ka tundlikkuse analüüsi, et näha, kui palju iga parameetri muutmine tulemusi mõjutaks.

7.1.3.1. Ajaperspektiiv ja populatsioon

Mudelis jälgiti 60-aastaste KKS-i diagnoosiga (RHK-10 koodid I20 ja I25) ja PKI läbinud patsientide kohorti alates antiagregantravi algusest kuni elu lõpuni. Eesti 60-aastaste inimeste oodatav eluiga 2020. aastal oli 22,5 aastat (89). Tuginedes Eesti Geenivaramu andmetele esineb üks CYP2C19 mittefunktsionaalne alleel 23%-l Eesti inimestest ja kaks CYP2C19 mittefunktsionaalset alleeli 2%-l (Eesti Geenivaramu, otsesuhtlus).

7.1.3.2. Üleminekutõenäosused esimesel ravიაastal

Esimesel ravიაastal sõltus mudelis infarkti, insuldi, kardiovaskulaarse surma ja suure verejooksu risk ravistrateegiast. Kuna ei ole randomeeritud uuringuid, kus võrreldaks klopidooreeli ja tikagoreeli või prasugoreeli ravitulemusi KKS-iga ja PKI läbinud patsientidel (40), võeti kliiniliste sündmuste esinemise risk klopidooreeliga Li *et al.* 2021. aasta retrospektiivsest uuringust (90), milles avaldati 8298 KKS-iga ja PKI läbinud patsiendi esimese aasta ravitulemused klopidooreeliga (vt tabel 7.1).

Kuna peatükki 4 kaasatud FGA-juhitud antiagregantravi efektiivsust ja ohutust kirjeldavad uuringud olid sihtrühma ja sekkumiste mõttes heterogeensed, valiti siinsesse kulutõhususe analüüsi uurimisküsimusega sobivaima uuringu ja mitte metaanalüüsi tulemused. Valituks osutus Pereira *et al.* 2020. aasta randomeeritud uuring (59), milles kaasati osaliselt ka KKS-iga patsiente (18%), FGA-juhitud ravi rühmas alternatiivset antiagreganti saanute osakaal oli sarnane CYP2C19 mittefunktsionaalsete alleelide kandjate osakaaluga Eestis (vastavalt 31% ja 25%) ja võrdlusrühma raviti klopidooreeliga. Lisaks oli see rahvusvaheline (sh enamasti nn lääneriigid) ja piisavalt suur ($n = 5276$) uuring.

Tabel 7.1. Sündmuste esinemise tõenäosus esimesel ravიაastal ravistrateegiate kaupa

Ravistrateegia	Mitte-fataalne infarkt	Mitte-fataalne insult	Kardio-vaskulaarne surm	Suur verejooks	Allikas
Klopidooreel %	1,0	1,1	1,5	1,0	(90)
FGA-juhitud ravi RR	0,68	0,83	0,95	1,12	(59)

FGA – farmakogeneetiline analüüs, RR – riskide suhe

Mudelis eeldati, et patsient võib aasta jooksul kogeda vaid üht kardiovaskulaarset tüsistust (s.o insult või infarkt), tuginedes PLATO, ühe suurima ÄKS-iga patsientidel klopidogreeli ja tikagreloori ravitulemusi võrdleva randomeeritud kliinilise uuringu tulemustele ($n = 18\,624$), mille põhjal esines aasta jooksul ainult 1,5%-l patsientidest rohkem kui üks kardiovaskulaarne tüsistus (91). Suur verejooks võis mudelis seevastu esineda teistest sündmustest sõltumatult. Suure verejooksu suremusmääraks võeti 2,28% (42).

Mõlemas ravistrateegias võisid patsiendid surra ka muul põhjusel peale kardiovaskulaarse tüsistuse. Vanusespetsiifilise üldsoremuse andmed võeti statistikaameti andmebaasist (92), andmetest jäeti välja suremus ägeda müokardiinfarkti (I21–22) ja peajuveresoonte haiguste (I60–69) tõttu.

7.1.3.3. Üleminekutõenäosused peale esimest ravიაastat

Peale esimest ravიაastat jälgiti mudelis infarkti, insuldi ja surma esinemise tõenäosust. Eeldati, et topeltantiagregantravi kestab pool aastat ja seejärel ravitakse mõlemas ravistrateegias patsiente ainult aspiriiniga. Seetõttu eeldati, et peale esimest ravიაastat raviefekti enam ei esine, vaid elulemust ekstrapoleeritakse vastavalt esimesel aastal toimunud sündmustele.

Mitmetes varasemates kulutõhususe analüüsid (72, 73, 78, 84) võeti infarkti ja insuldi aastased tõenäosused aspiriiniraviga PLATO uuringust. Infarkti aastane risk oli 1,9% ja insuldi puhul 0,3%. Kuigi võiks eeldada, et peale ägeda perioodi möödumist on infarkti- ja insuldirisk ÄKS-iga ja KKS-iga patsientidel sarnane, tähendaks nende numbrite kasutamine mudelis infarktirisiki suurenemist peale esimest ravიაastat ega ole seetõttu ootuspärane. Seetõttu eeldati parema info puudumisel, et kardiovaskulaarsete tüsistuste risk väheneb baasstsenaariumis alates teisest ravიაastast 20% võrra, ja seda eeldust varieeriti tundlikkuse analüüsis.

Tabel 7.2. Aastased üleminekutõenäosused Markovi mudelis

Sündmus	Parameeter	Allikas
Mittefataalne infarkt	$80\% \times 1.$ aasta mittefataalse infarkti risk	Eksperdi hinnang
Mittefataalne insult	$80\% \times 1.$ aasta mittefataalse insuldi risk	Eksperdi hinnang
Kardiovaskulaarne surm	$80\% \times 1.$ aasta kardiovaskulaarse surma risk	Eksperdi hinnang
Kardiovaskulaarsete sündmuste riski suurenemine pärast esimest infarkti või insulti	$RR = 2$	(85)

RR – riskide suhe

Infarkti või insuldi esmase esinemise järel eeldati, et risk kardiovaskulaarsete sündmuste kordumiseks suureneb. Baasstsenaariumis modelleeriti riski kahekordset suurenemist.

7.1.3.4. Elukvaliteet

Patsiendi elukvaliteet oli mudelis vanusespetsiifiline ja tugines 2012. aasta Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringule (vt tabel 7.3) (93). Viidatud uuringus küsiti 16–64-aastaste inimeste tervise enesehinnangut küsimustiku EQ-5D põhjal. Vanemate vanuserühmade elukvaliteet ekstrapoleeriti siinse analüüsi tarbeks uuringu andmete alusel.

Pärast infarkti või insulti inimese elukvaliteet mudelis vähenes. Elukvaliteedi protsentuaalne vähenemine tugines Inglismaa rahvastiku küsitlusuuringu tulemustele ($n = 26\,700$) (94). Uuringu põhjal vähenes inimeste elukvaliteet esimesel aastal pärast infarkti või insulti rohkem ja edaspidi vähem (vt tabel 7.3). Võrdluseks, peatükis 5 tutvustatud kulutõhususe uuringutes kasutati infarktist põhjustatud elukvaliteedi vähenemise kirjeldamiseks koefitsiente vahemikus 0,73–0,98 (siin 0,88), insuldi korral 0,17–0,97 (siin 0,78), infarktjärgse terviseseisundi korral 0,91–1,00 (siin 0,91) ja insuldijärgse terviseseisundi korral 0,47–0,86 (siin 0,82). Mudelis jäid insuldijärgses seisundis olevad patsiendid samasse seisundisse ka peale infarkti, et vältida elukvaliteedi ebaloogilist paranemist.

Tabel 7.3. Elukvaliteet mudelis

Terviseseisund	Elukvaliteet	Allikas
Elukvaliteet		
vanuserühmade kaupa		
55–64	0,724	(93)
65–74	0,669	Ekstrapoleeritud (93) põhjal
75–84	0,604	Ekstrapoleeritud (93) põhjal
85+	0,532	Ekstrapoleeritud (93) põhjal
Elukvaliteet peale		
kliinilist sündmust		
Infarkt, 1. aasta	vanusepõhine elukvaliteet \times 0,881	(94)
Infarkt, edaspidi	vanusepõhine elukvaliteet \times 0,906	(94)
Insult, 1. aasta	vanusepõhine elukvaliteet \times 0,775	(94)
Insult, edaspidi	vanusepõhine elukvaliteet \times 0,822	(94)
Suur verejooks	vanusepõhine elukvaliteet – 0,045	(95)

Suure verejooksuga kaasnev elukvaliteedi vähenemine võeti Amini *et al.* 2016. aasta uuringust (95), kus skaalal EQ-5D mõõdeti suure verejooksu (BARC 3–4) mõju ÄKS-iga patsientide elukvaliteedile. Uuringus leiti, et suure verejooksuga väheneb elukvaliteet 0,045 võrra (95% CI –0,073 kuni –0,016). Ülevaateuuringu (96) põhjal jäävad kulutõhususe analüüsides kasutatud hinnangud suure verejooksuga seotud elukvaliteedi vähenemise kohta vahemikku –0,005 ja –0,250.

7.1.3.5. Kulud

Kõik mudelisse kaasatud kulud on esitatud 2021. aasta hindades ja koondatud tabelisse 7.4.

Geenitesti kulu

Geenitesti hind sõltus mudelis sellest, kas patsient on geenidoonor või mitte. Geenidoonorite geenitesti hinnaks võeti 15 eurot, mis on eksperdihinnang geeniinfo väljastamise kulule Geenivaramust patsiendile. Nende patsientide puhul, kes ei ole geenidoonorid, võeti geenitesti hinnaks kitsa sihtrühma korral 300 eurot ja laiema sihtrühma korral 200 eurot, arvestades, et kõiki olulisi CPIC geene sisaldava paneeltesti ligikaudne hind 200 analüüsi korral aastas on 300 eurot ja 4000–5000 analüüsi korral umbes 150 eurot (Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliinik, otsesuhtlus) ning et sihtrühma suurused on vastavalt 330 ja 3000 patsienti (vt ptk 6). Eesti Geenivaramu andmete põhjal on üle 60-aastaste inimeste seas geenidoonoreid 15% (Eesti Geenivaramu, otsesuhtlus).

Antiagregantravi kulu

Ravimikulu arvestati mudelis esimesel kuuel kuul. Ravimikulu arvutamisel võeti aluseks klopidooreeli (ATC kood B01AC04) ja tikagreloori (B01AC24) piirhinnad Ravimiinfo veebilehel 07.04.2022 seisuga ning päevadoosid vastavalt 75 mg ja 180 mg (40). Analüüsi põhjal oli kuue kuu ravimikulu klopidooreeliga 21,25–21,90 eurot ja tikagrelooriga 432,46 eurot. Kulutõhususe analüüsi kaasati odavaima klopidooreeli preparaadi ravimikulu. Aspiriini kuluga mudelis ei arvestatud, kuna see kaasneb mõlemas ravistrateegias samas summas.

Ravikulud

Insuldi ja infarkti ravikulude hindamiseks tehti päring haigekassasse raviarvete ja retseptide andmebaaside kohta. Haigekassast küsiti infot kõigi infarkti (RHK-10 kood I21–22) ja insuldi (I61, I63–I69) põhidiagnoosiga raviarvete ja retseptide kohta alates infarkti või insuldi algusest. Infarkti algus defineeriti 2018. aasta raviarvena, millel esines põhidiagnoos I21–22 ja tervishoiuteenus intensiivravi voodipäevade kohta (koodid 2070–2073). Insuldi algus defineeriti sarnaselt diagnoosikoodidega I61 ja I63–I69. Infot küsiti esimese kuni kolmanda aasta kulude kohta ja eraldi esimese kuu kulude kohta peale sündmust.

2018. aastal esines eelnevalt kirjeldatud infarkti raviarve 2200 inimesel, nende keskmine ravikulu oli esimesel aastal peale infarkti 8022 eurot (95% CI 7737–8307). Insuldi raviarve esines 3374 inimesel, nende ravi maksis haigekassale esimesel aastal peale insulti keskmiselt

4458 eurot (95% CI 4293–4623). Mudelis arvestati ka teise ja kolmanda aasta ravikuludega. Võrreldes 2018. aasta statistikaga, mille põhjal esines infarkte 2584 (51) ja insulte ligikaudu 5000–5500 (52), on arvete põhjal leitud juhtude arvud väiksemad. See võib tuleneda asjaolust, et osa patsientidest ei saanud statsionaarset ravi ja jäid seetõttu päringust välja.

Statsionaarse ravi tingimuse kõrvalejätmine päringust annab infarkti juhtude arvuks 2874 ja keskmiseks esimese aasta kuluks 6348 eurot ning insuldi puhul vastavalt 9757 inimest ja 1838 eurot. Kuna sel viisil ülehinnatakse juhtude arvu, jäädi esmase definitsiooni juurde. Surmaga lõppeva infarkti, insuldi ja verejooksu ravikuluks võeti 80% vastavast esimese aasta ravikulust, tuginedes haigekassa andmetele esimese kuu kulude kohta (esimese kuu kulud moodustasid 95% infarkti ja 81% insuldi esimese aasta kuludest). Eeldati, et infarkti ja insuldi surmad esinevad võrdse sagedusega. Tabelis 7.4 esitatud ravikulud on korrigeeritud 2021. aasta hindadesse tarbijahinnaindeksi tervise komponendi põhjal (97). Suuremate või väiksemate ravikulude mõju kulutõhususele uuriti tundlikkuse analüüsis.

Tabel 7.4. Kulud mudelis

Kululiik	Kulu eurodes	Viide
Geenitest		
Geenidonorile	15	Ekspordihinnang
Teistele	300 (kitsas sihtrühm); 200 (laiem sihtrühm)	Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliinik, otsesuhtlus
Antikoagulantravi		
Klopidoogreel	21,25	Arvutused Ravimiinfo ja ravisoovituse põhjal
Tikagreloor	432,46	
Ravi		
Infarkt, 1. aasta	8707	Haigekassa andmed, tarbijahinnaindeksiga
Infarkt, 2. aasta	164	korrigeeritud
Infarkt, 3. aasta	119	
Insult, 1. aasta	4838	
Insult, 2. aasta	324	
Insult, 3. aasta	251	
Suur verejooks	15 568	

Suure verejooksu ravikulude hindamiseks küsiti infot KKS-iga (RHK-10 koodid I20 ja I25) patsientide kohta, kellele oli tehtud PKI (teenuse koodid 7655, 7656, 7688) ja kellel oli kuu kuu jooksul peale PKI-d tekkinud suur verejooks (raviarvel põhi- või kaasuva diagnoosina I60, I62, K92.2, S06.4 või teenus 4002, 4065, 4068, 4092, 4106). Selliseid inimesi oli 2019. ja 2020. aastal kokku 52 ja nende keskmine aastane suure verejooksuga seotud ravikulu oli 14 920 eurot (95% CI 6300 – 23 540). Tabelis 7.4 on esitatud 2021. aasta hindadesse arvestatud ravikulu.

7.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused

7.2.1. Baasstsenaariumi tulemused

Analüüsi põhjal leiti, et 10 000 PKI läbinud KKS-iga patsienti kohta hoitakse FGA-juhitud antiagregantraviga esimesel aastal peale ravi algust ära 32 infarkti, 18 insulti ja 7 kardiovaskulaarset surma, kuid lisandub 12 suurt verejooksu (vt tabel 7.5). Pärast esimest ravიაastat on kardiovaskulaarsete sündmuste sagedus kohordi eluea jooksul ravistrateegiate lõikes sarnane. FGA-juhitud raviga elavad patsiendid keskmiselt 19,67 ja tavaraviga 19,70 aastat.

Tabel 7.5. Kardiovaskulaarsete sündmuste ja suurte verejooksude arv ravistrateegiate lõikes 10 000 KKS-iga patsiendi kohta

Aeg, sündmus	FGA-juhitud antiagregantravi	Tavaravi klopidogreeliga	Erinevus
Esimesel ravიაastal			
Mittefataalne infarkt	68	99	-32 (-32%)
Mittefataalne insult	90	108	-18 (-17%)
Kardiovaskulaarne surm	141	148	-7 (-5%)
Suur verejooks	112	99	+12 (+12%)
Peale esimest ravიაastat			
Mittefataalne infarkt	1680	1683	-3
Mittefataalne insult	1849	1852	-3
Kardiovaskulaarne surm	2526	2530	-5

FGA – farmakogeneetiline analüüs

Kitsas sihtrühmas kaasnes FGA-juhitud raviga lisakulu 331 eurot inimese kohta eluea jooksul võrreldes tavaraviga (vt tabel 7.6). Sellest ligikaudu kaks kolmandikku moodustas lisakulu geenitestile ja kolmandiku ravimikulule, kuna FGA-juhitud ravis kasutatakse klopidogreeli kõrval ka kallimat tikagreloori. Seevastu ravikulud FGA-juhitud ravi korral vähenesid, kattes osaliselt lisanduvaid kulusid. Tänu ärahoitud haigusjuhtudele võideti FGA-juhitud raviga 0,013 kvaliteetset eluaastat inimese kohta eluea jooksul. Võttes arvesse lisakulu ja tervisevõitu, kujunes täiendkulu tõhususe määraks 25 700 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta.

Tabel 7.6. Kitsas sihtrühm: diskonteeritud kulud ja kvaliteetsed eluaastad patsiendi kohta eluea jooksul ravistrateegiate lõikes ning täiendkulu tõhususe määr

	FGA-juhitud antiagregantravi	Tavaravi klopidogreeliga	Erinevus
Kulu kokku	2869	2538	+331
Geenitesti kulu	257	0	+257
Ravimikulu	124	21	+103
Ravikulu	2488	2517	-29
Kvaliteetsed eluaastad	7,801	7,788	+0,013
ICER võidetud QALY kohta			25 732

FGA – farmakogeneetiline analüüs, ICER – täiendkulu tõhususe määr, QALY – kvaliteetne eluaasta

Laiemas sihtrühmas kaasnes FGA-juhitud antiagregantraviga lisakulu 481 eurot inimese kohta. Võrreldes kitsas sihtrühmas tehtud analüüsiga suurenes kulu geenitestidele (407 eurot), sest FGA tellitakse ka patsientidele, kelle ravis seda kohe ei kasutata. Seetõttu oli täiendkulu tõhususe määr kõrgem: 37 400 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta.

Tabel 7.7. Laiem sihtrühm: diskonteeritud kulud ja kvaliteetsed eluaastad patsiendi kohta eluea jooksul ravistrateegiate lõikes ning täiendkulu tõhususe määr

	FGA-juhitud antiagregantravi	Tavaravi klopidogreeliga	Erinevus
Kulu kokku	3018	2537	+481
Geenitesti kulu	407	0	+407
Ravimikulu	124	21	+103
Ravikulu	2488	2517	-29
Kvaliteetsed eluaastad	7,801	7,788	+0,013
ICER võidetud QALY kohta			37 374

FGA – farmakogeneetiline analüüs, ICER – täiendkulu tõhususe määr, QALY – kvaliteetne eluaasta

7.2.2. Tundlikkuse analüüsi tulemused

Kuna kulutõhususe modelleerimisel kasutatakse sageli hinnangulisi või teiste riikide andmetel põhinevaid sisendandmeid, testitakse mudeli sisendeid ja eeldusi ka tundlikkuse analüüsis. Tundlikkuse analüüs võimaldab hinnata iga parameetri või eelduse mõju täiendkulu tõhususe määrale. Allolevas tabelis 7.8 on toodud siinse kulutõhususe analüüsi tundlikkuse analüüsi stsenaariumid, kus mudeli parameetreid varieeriti tõenäolises suunas ja ulatuses, võttes arvesse teisi andmeallikaid ja/või ebakindluse taset. Kokku testiti 51 stsenaariumi. Statistikal põhinevaid parameetreid (s.o üldsuremus, geenidoonorite ja CYP2C19 mittefunktsionaalsete alleelidega inimeste osakaal rahvastikus) tundlikkuse analüüsi ei kaasatud.

Tabel 7.8. Tundlikkuse analüüsi kaasatud parameetrid ja eeldused

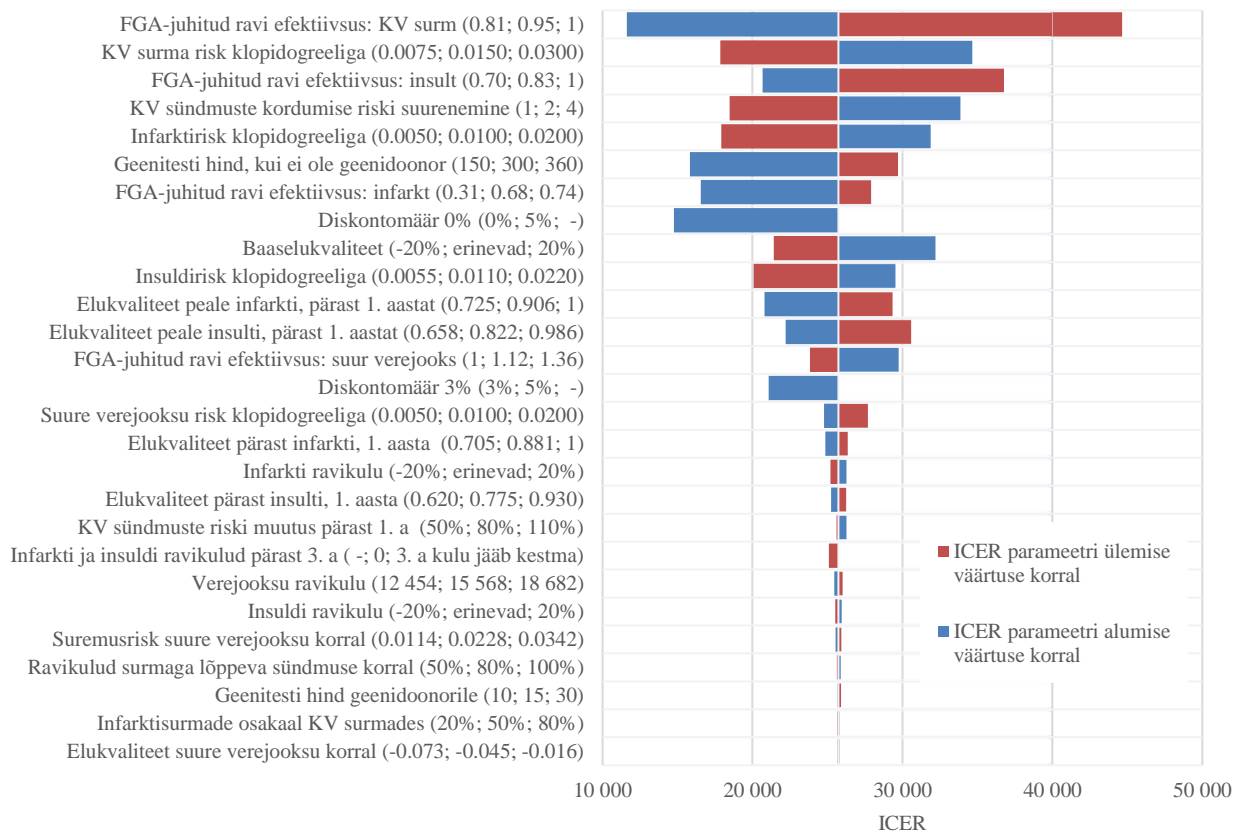
Tundlikkuse analüüsi stsenaarium	Baasstsenaariumi väärtus	Tundlikkuse analüüsi väärtus
Tüsistused klopidogreeliga FGA-juhitud ravi efektiivsus	vt tabel 7.1 vt tabel 7.1	50% väiksemad, 100% suuremad Infarkt 0,31–0,74, insult 0,70–1, kardiovaskulaarne surm 0,81–1, suur verejooks 1–1,36 ^a
Kardiovaskulaarsete sündmuste risk pärast esimese aasta ravi	80% esimese aasta riskist	50%, 110% esimese aasta riskist
Kardiovaskulaarsete sündmuste riski suurenemine pärast esimest infarkti/insulti	risk kasvab kaks korda	risk jääb samaks, risk kasvab neli korda
Suremusrisk suure verejooksuga	2,28%	50% väiksem, 50% suurem

Tundlikkuse analüüsi stsenaarium	Baasstsenaariumi väärtus	Tundlikkuse analüüsi väärtus
Elukvaliteet pärast infarkti ja insulti	vt tabel 7.3	20% väiksem, 20% suurem
Elukvaliteedi vähenemine pärast suurt verejooksu	-0,045	95% CI (-0,073 kuni -0,016)
Geenitesti hind geenidoonorile	15 eurot	10 eurot, 30 eurot
Geenitesti hind teistele	300 eurot (kitsas sihtrühm) 200 eurot (laiem sihtrühm)	150 eurot, 300 eurot (ainult laiem sihtrühm), 360 eurot (ainult kitsas sihtrühm)
Tüsistuste ravikulud	vt tabel 7.4	20% väiksemad, 20% suuremad
Ravikulud surmaga lõppeva sündmuse korral	80% esimese aasta kuludest	50%, 100%
Infarktsurmade osakaal kardiovaskulaarsetes surmades	50%	20%, 80%
Infarkti ja insuldi ravikulud pärast kolmandat aastat	0	kolmanda aasta kulud jäävad kestma
Diskontomäär	5%	3%, 0%

^a Kasutati teiste peatükis 4 kajastatud uuringute tulemusi.

CI – usaldusintervall, FGA – farmakogeneetiline analüüs, PKI – perkutaanne koronaarinterventsioon

Kitsa sihtrühma kulutõhususe analüüsile tehtud tundlikkuse analüüsist selgus, et kõige rohkem mõjutavad täiendkulu tõhususe määra FGA-juhitud antiagregantravi efektiivsus, kliiniliste sündmuste esinemine klopidoogreeliga (v.a suur verejooks), geenitesti hind patsientidele, kes pole geenidoonorid, korduvate kardiovaskulaarsete sündmuste risk, elukvaliteedi hinnangud pikaajalistele terviseseisunditele ja diskontomäär. Samas vaid ühe parameetri – FGA-juhitud antiagregantravi efektiivsus kardiovaskulaarse surma ennetamisel – varieerimisel tõusis täiendkulu tõhususe määr üle 40 000 euro piiri, mida peetakse Eestis kulutõhususe lävendiks. Selle parameetri olulisus on loogiline, arvestades, et see mõjutab ainsana eluea pikkust ning on kooskõlas varasemate kulutõhususe analüüsides leituga (vt ptk 5.2). Teiste efektiivsuse parameetrite puhul on tulemused vähemtundlikud, kuigi mitme parameetri väiksema väärtuse korral ei pruugi FGA-juhitud antiagregantravi samuti kulutõhus olla. Sündmuste esinemise risk klopidoogreeliga pole tõenäoliselt oluliselt väiksem baasstsenaariumi määradest ja suurema riski korral täiendkulu tõhususe määr hoopis langeb. Sarnaselt jääb täiendkulu tõhususe määr alla 40 000 ka juhul, kui peale infarkti või insuldi jääb järgmise kardiovaskulaarse sündmuse risk samaks, kordumise riski suurenemisel aga täiendkulu tõhususe määr langeb.



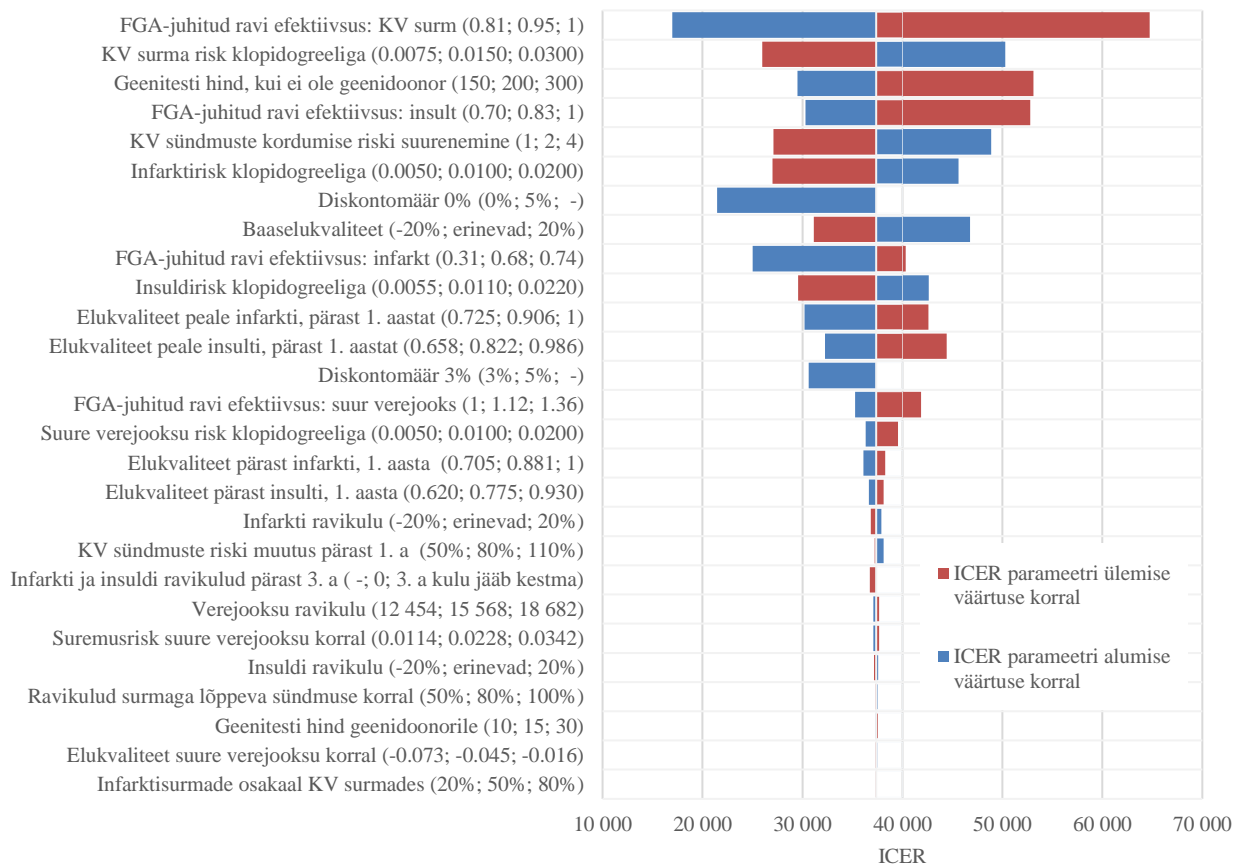
Joonis 7.2. Kitsas sihtrühm: üheparameetrilise tundlikkuse analüüsi tulemused

Märkus: stsenaariumite nimetuse juures sulgudes on toodud parameetri alumine väärtus tundlikkuse analüüsis, baasstsenaariumi väärtus ja parameetri ülemine väärtus tundlikkuse analüüsis. Vertikaaltelg ristub horisontaalteljega baasstsenaariumi ICER-i juures (25 700 eurot võidetud QALY kohta).

FGA – farmakogeneetiline analüüs, ICER – täiendkulu tõhususe määr, KV – kardiovaskulaarne

Ligi pooltel stsenaariumitel oli täiendkulu tõhususe määrale vaid marginaalne mõju (vt joonis 7.2). Sellisteks olid ravikulud ja nende arvutamise seotud parameetrid, elukvaliteedi vähenemine kohe pärast kliinilist sündmust, geenitesti hind geenidoonorile, suremusrisk suure verejooksu korral, kardiovaskulaarsete sündmuste risk aspiriiniga ja suure verejooksu risk klopidogreeliga.

Laiema sihtrühma kulutõhususe analüüsile tehtud tundlikkuse analüüsis jäi tegurite järjekord olulisuse põhjal samaks, kuid tulenevalt suuremast baasstsenaariumi täiendkulu tõhususe määrast suurenes tunduvalt nende tegurite arv, mille varieerimisel ületas täiendkulu tõhususe määr 40 000 euro piiri (vt ka joonis 7.3).



Joonis 7.3. Laiem sihtrühm: üheparameetrilise tundlikkuse analüüsi tulemused

Märkus: stsenaariumite nimetuse juures sulgudes on toodud parameetri alumine väärtus tundlikkuse analüüsis, baasstsenaariumi väärtus ja parameetri ülemine väärtus tundlikkuse analüüsis. Vertikaaltelg ristub horisontaalteljega baasstsenaariumi ICER-i juures (37 400 eurot võidetud QALY kohta).

FGA – farmakogeneetiline analüüs, ICER – täiendkulu tõhususe määr, KV – kardiovaskulaarne

Ainult geenidoonorite sihtrühmas on FGA-juhitud antiagregantravi täiendkulu tõhususe määr 6901 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta. See on tunduvalt väiksem kui kitsas või laiemas sihtrühmas tervikuna ja tuleneb sellest, et geenidoonoritel on FGA juba tehtud ning FGA-juhitud antiagregantravi kasutamisel tekib hinnanguliselt üksnes 15-eurone kulu FGA tulemuste väljastamisele.

7.3. Kokkuvõtte kulutõhususe analüüsi tulemustest

Kitsale sihtrühmale tehtud kulutõhususe analüüsis oli täiendkulu tõhususe määr ligi 26 000 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta FGA-juhitud antiagregantravi ja tavaravi võrdluses, seega piirmäär 40 000 euro juures võib FGA-juhitud antiagregantravi pidada kulutõhusaks. Kõige rohkem tulemusi mõjutav parameeter oli FGA-juhitud antiagregantravi efektiivsus

kardiovaskulaarsete surmade ärahoidmisel – juhul, kui FGA-juhitud antiagregantraviga surmasid ära ei hoita, on täiendkulu tõhususe määr üle 40 000 euro. Kolmes suuremas raportisse kaasatud randomeeritud kliinilises uuringus oli kardiovaskulaarse surma risk FGA-juhitud antiagregantravi korral väiksem, kusjuures baasstsenaariumis kasutatud uuringus oli riskide suhe konservatiivseim (vt joonis 4.1 peatükis 4.1.2). Samas tuleb märkida, et üheski uuringus ega metaanalüüsis tervikuna polnud riskide erinevus statistiliselt oluline. Ka parameetrid, mis kirjeldasid infarkti ja insuldi ärahoidmise efektiivsust, mõjutasid kulutõhusust suurel määral. Kahe-kolme efektiivsuse parameetri väiksemate väärtuste juures ei pruugi FGA-juhitud antiagregantravi enam kulutõhus olla. Teised tegurid mõjutasid täiendkulu tõhususe määra vähe või muutus FGA-juhitud antiagregantravi parameetri tõenäolise muutuse suuna korral kulutõhusamaks. Seetõttu ei ole suurt rolli ka asjaolul, et üheks analüüsi kitsaskohaks osutus andmete vähesus KKS-iga patsientide tavaravi lühi- ja pikaajaliste tulemuste kohta.

Kitsa sihtrühma korral võeti geenitesti hinnaks 300 eurot, mis tugineb laia valikut geene sisaldava paneeltesti oodatavale hinnale. Ka praegu kasutusel olevate kitsama valikuga testide hind on samas suurusjärgus (Synlab, otsesuhtlus). Testide laialdasema kasutuse korral on oodata hinna vähenemist, näiteks 4000–5000 testi juures on prognoositav hind poole väiksem. Lisaks tuleb arvesse võtta, et paneeltestide kasutamisega esineb kaudne lisakasv – nendel patsientidel, kellele test tehakse, saab FGA infot kasutada teiste haiguste ravis juba n-ö tasuta.

Eelnevad tulemused on arvutatud PKI-le saadetud patsientide sihtrühmas tingimusel, et FGA-juhitud antiagregantraviga alustatakse kohe peale PKI-d. Ainult sel juhul on õigustatud kasutada FGA-juhitud antiagregantravi efektiivsuse uuringute tulemusi. Ka kulutõhususe analüüside ülevaatesse kaasatud uuringutes võeti arvesse FGA kulu vaid PKI patsientidele. Võttes arvesse praegust tavapärasest PKI-le saatmise protsessi (vt ptk 6), tähendab see, et FGA-juhitud antiagregantravi saab kulutõhusalt pakkuda geenidoonoritele ja teistest patsientidest vaid planeeritud PKI-le saadetud patsientidele.

Ad hoc PKI patsientidele, kes ei ole geenidoonorid, tulemusi laiendada ei saa, sest nende geenitesti tulemused ei ole PKI ajaks veel kättesaadavad ja alustada tuleb tavaraviga. Seetõttu tehti kulutõhususe analüüs ka laiemale sihtrühmale, eeldades, et FGA tellitakse nendele patsientidele, kes ei ole geenidoonorid, juba SKG-le saatmise hetkel. Seeläbi saab FGA-juhitud antiagregantravi efektiivselt pakkuda kõigile PKI patsientidele, kuid FGA tuleb tellida ka patsientidele, kellele PKI-d ei tehta ja kelle ravis FGA-d ei kasutata. Laiemale sihtrühmale tehtud kulutõhususe analüüsis kujunes täiendkulu tõhususe määr kõrgemaks – ligi 37 400 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta –, kuna FGA tuleb tellida rohkematele kui vaid PKI

patsientidele. Selline tulemus saadi soodsama, 200-eurose paneeltesti hinna juures, kallima testi korral tõuseks täiendkulu tõhususe määr veelgi. Kui osal nendest patsientidest tekib PKI ja antiagregantravi vajadus tulevikus, suureneb siiski FGA-ga seonduv tervisekasu ja seega kulutõhusus. Samuti on võimalik, et ebavajalike testide arvu saab vähendada, jättes FGA tellimata SKG-le saadetavatele patsientidele, kelle puhul on juba enne SKG-d teada, et neile PKI-d teha ei plaanita.

Arvestades, et geenidoonoritel on FGA tulemused juba olemas ja paneeltesti kulu asemel tekib vaid kordades väiksem kulu info väljastamisele, siis mida suurem on geenidoonorite osakaal sihtrühmas, seda kulutõhusam on FGA-juhitud antiagregantravi võrreldes tavaraviga. FGA-juhitud antiagregantravi rakendamine isegi kitsas PKI sihtrühmas suurendab geenidoonorite arvu ja kuna osa patsientidest vajab korduvat ravi, suurendab see FGA-juhitud antiagregantravi kulutõhusust ajas veelgi.

8. FGA-juhitud antiagregantravi eelarve mõju Eestis

Siinses peatükis tutvustatakse FGA-juhitud antiagregantravi kasutamise kaasnevat mõju Eesti Haigekassa eelarvele. Analüüsis võeti aluseks kulutõhususe analüüsis kasutatud sisendid ravi- ja ravimikulude ning geenitesti hindade kohta ja mudeliga prognoositud haigusjuhtude arvud ravistrateegiate kaupa (vt ptk 7.1.3 ja 7.2.1). Sarnaselt kulutõhususe analüüsiga tehti eelarve mõju analüüsi arvutused kahele sihtrühmale: 1) kitsas sihtrühm, keda on hinnanguliselt 330 ja 2) laiem sihtrühm, keda on hinnanguliselt 3000 (vt arvutusi ptk-s 6). Eeldati, et FGA-juhitud ja tavapärase antiagregantravi tulemused erinevad vaid esimesel raviaastal, tuginedes asjaolule, et kuus kuud kestvale topeltantiagregantravile järgneb mõlemas ravistrateegias ravi aspiriiniga, mistõttu on ravimi- ja ravikulu sarnased.

Kitsale sihtrühmale tehtud eelarve mõju analüüsis leiti, et FGA-juhitud antiagregantravi rakendamisega kaasneb võrreldes tavaraviga aastane lisakulu 66 000 eurot, millest 39 000 eurot lisandub geenitestide ja 34 000 eurot ravimikulude kasvu tõttu, kuid millest 7000 hoitakse kokku tänu ravikulude vähenemisele.

Tabel 8.1. Kitsas sihtrühm: FGA-juhitud antiagregantraviga kaasnev aastane lisakulu eurodes Eesti Haigekassale KKS-iga patsientidel võrreldes tavaraviga

Kululiik	FGA-juhitud antiagregantravi	Tavaravi klopidogreeliga	Erinevus
Kulu kokku	185 300	118 867	+66 433
Geenitest	39 107	0	+39 107
Ravimid	40 937	7 013	+33 925
Ravi	105 256	111 855	-6 599

FGA – farmakogeneetiline analüüs, KKS – krooniline koronaarsündroom

Juhul, kui geenitesti hind nendele inimestele, kes ei ole geenidoonorid, oleks poole väiksem – 300 euro asemel 150 eurot –, väheneks lisakulu 27% võrra 48 000 eurole. Seevastu 20% kallima geenitesti korral (360 eurot) tõuseks lisakulu 74 000 euroni (+11%). Ka PKI-le saadetavate KKS-iga patsientide arv analüüsis on ligikaudne. PKI-de 20% väiksema arvu korral väheneks lisakulu 53 000 eurole, 20% suurema arvu korral suureneks see 80 000 eurole.

Kitsas sihtrühm võib ajas kasvada, eeldades, et osa patsientidest vajab korduvat ravi. Juhul, kui patsiendile tellitakse FGA test, saab järgmisel korral FGA-juhitud antiagregantravi alustada ka *ad hoc* PKI korral. Sel juhul suureneb ravimikulu ja väheneb ravikulu, kuid paneeltesti kulu enam ei teki.

Juhul, kui geenitest tehakse laiemale sihtrühmale ehk kõigile KKS-iga patsientidele, kes saadetakse SKG-le (v.a geenidoonorid, kelle puhul on FGA info juba olemas), kasvaks sihtrühm ligikaudu 3000 patsiendini. Nende patsientide lisandumisel suureneb kulu geenitestile 561 000 euroni ja ravimikuludele 144 000 euroni. Arvestades ka ravikulude kokkuhoidu 28 000 eurot, kaasneks FGA-juhitud antiagregantravi rakendamisega sel juhul kokku aastane lisakulu 677 000 eurot.

Tabel 8.2. Laiem sihtrühm: FGA-juhitud antiagregantraviga kaasnev aastane lisakulu eurodes Eesti Haigekassale KKS-iga patsientidel võrreldes tavaraviga

Kululiik	FGA-juhitud antiagregantravi	Tavaravi klopidogreeliga	Erinevus
Kulu kokku	1 181 555	504 286	677 269
Geenitest	561 343	0	561 343
Ravimid	173 674	29 750	143 924
Ravi	446 539	474 536	-27 998

FGA – farmakogeneetiline analüüs, KKS – krooniline koronaarsündroom

Kui geenitesti hind nendele inimestele, kes ei ole geenidoonorid, oleks 200 euro asemel 150 eurot, väheneks lisakulu 21% võrra 538 000 eurole. Seevastu 300-eurose paneeltesti korral suureneks lisakulu 956 000 euroni (+41%). Ka SKG-le saadetavate KKS-iga patsientide arv analüüsis on ligikaudne. SKG-de 20% väiksema arvu korral väheneks lisakulu 565 000 eurole, 20% suurema arvu korral suureneks lisakulu 789 000 eurole.

FGA-juhitud antiagregantravi rakendamisega otseseid pikaajalisi kulusid ei teki, sest lisakulu moodustavad vaid geenitesti kulu ning esimese aasta ravimikulude suurenemine ja ravikulude vähenemine. Visiitide ja protseduuride arv jääb tõenäoliselt samaks. Lisaks võib tekkida tulevikus otsene lisakasu geenitestist, kui patsiendile on vaja uuesti klopidogreeli määrata, ja kaudne kasu, kui paneeltesti tulemusi kasutatakse teiste haiguste ravis.

9. Järeldused ja soovitus

Järeldused

1. FGA-juhitud SVH-de ravi tervisekasu on kõige paremini tõendatud ja ravi Eestis rakendatav antiagregantravi korral südame isheemiatõve ravis. FGA-juhitud antiagregantravi korral määratakse klopidogreeli või alternatiivset P2Y₁₂-retseptori inhibiitorit lisaks kliinilistele argumentidele patsiendi geeniprofiilist lähtudes.
2. Südame isheemiatõve tavaravi asendamisel FGA-juhitud antiagregantraviga tuleb arvesse võtta, et tavaravi erineb ÄKS-i ja KKS-i lõikes. Eestis kasutatakse ÄKS-i korral esmavalikuna tikagreloori, mille vastunäidustuse või talumatuse korral pakutakse klopidogreeli. KKS-i korral on antiagregantravi näidustatud PKI järgselt. Esmavalikus kasutatakse klopidogreeli, mille võib suure isheemilise riski korral asendada tikagrelooriga. FGA-juhitud antiagregantravi korral pakutaks klopidogreeli patsientidele, kellel ei ole klopidogreeli toimivasse vormi ümbertöötlemist takistavat geenimutatsiooni, ja ülejäänutele tikagreloori. Klopidogreelilt tikagreloorile ülemineku parandab ravitulemusi ja vähendab tüsistuste ravikulusid, kuid suurendab veritsusriski ja ravimikulu, ning vastupidi.
3. FGA-juhitud antiagregantravi on võrreldes tavaraviga efektiivne infarkti ja stendi tromboosi ärahoidmisel, tuginedes süstemaatilise otsinguga leitud kaheksa randomeeritud uuringu tulemuste metaanalüüsile. Seevastu revaskulariseerimise, insuldi- ja surmariski vähenemine FGA-juhitud antiagregantravi korral ei olnud statistiliselt oluliselt erinev. Suure verejooksu risk oli uuringurühmades sarnane. Uuringud olid sihtrühma ja kontrollrühma sekkumiste mõttes väga heterogeensed. Enamikus uuringutes keskenduti ÄKS-i patsientidele.
4. Südame isheemiatõve ravijuhendites ei soovitata rutiinset genotüpiseerimist FGA-juhitud antiagregantraviks, kuigi märgitakse, et geeniinfo kättesaadavuse korral võib see anda kasulikku lisainformatsiooni isheemilise ja veritsusriski kohta.
5. Teaduskirjanduse süstemaatilise otsinguga leitud 12 kulutõhususe uuringus 16-st jäi FGA-juhitud antiagregantravi kulutõhusust kirjeldav täiendkulu tõhususe määr allapoole uuringus toodud kulutõhususe piirmäärast või oli ravistrateegia lausa kulusäästev. Kõigis uuringutes keskenduti ÄKS-i patsientidele, vaid ühes kaasati osaliselt ka KKS-i patsiente.

6. FGA-juhitud antiagregantravi on praktikas rakendatav vaid PKI näidustusega KKS-i patsientidel, kelle tavaravis kasutatakse esmavalikuna klopidooreli. ÄKS-i patsientide ravis FGA-juhitud antiagregantravi kasutamine eeldaks, et esmavaliku ravimilt (tikagreloor) minnakse üle vähemefektiivsemale alternatiivile (klopidooreel).
7. FGA integreerimiseks praegusesse töövoogu tuleb arvestada ajaga FGA tellimisest vastuste saabumiseni ning sellega, et soodne kulutõhususe tõendus FGA-juhitud antiagregantravi kohta kehtib PKI sihtrühmas ja tõendus ravi efektiivsuse kohta kehtib vaid kohesel FGA-juhitud antiagregantraviga alustamisel peale PKI protseduuri. Seega on FGA-juhitud antiagregantravi rakendamiseks kaks võimalust: tellida FGA patsiendile planeeritud PKI-le saatmise otsuse hetkel, mille korral jäävad kõrvale *ad hoc* PKI patsiendid (nn kitsas sihtrühm), või tellida see SKG-le saatmisel, mille korral tuleb geeniteste tellida rohkematele kui vaid PKI patsientidele (nn laiem sihtrühm). Kuna geenidoonorite FGA info on lähitulevikus kohe kättesaadav, on see mõlemal juhul kasutatav enne PKI-d kõigi PKI patsientide puhul. Mõlemale sihtrühmale tehti kulutõhususe ja eelarve mõju analüüs.
8. Kitsale sihtrühmale tehtud kulutõhususe analüüsis oli täiendkulu tõhususe määr ligi 25 700 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta FGA-juhitud antiagregantravi ja tavaravi võrdluses. Kõige rohkem mõjutasid tulemusi parameetrid FGA-juhitud antiagregantravi efektiivsuse kohta, eelkõige kardiovaskulaarsete surmade ärahoidmisel. Geenitesti hinna mõõdukas suurendamine (+20%) täiendkulu tõhususe määra oluliselt ei tõstnud. Tulemusi ei saa üldistada *ad hoc* PKI patsientidele, kes pole geenidoonorid. Laiemale sihtrühmale tehtud analüüsis suurenes lisakulu geenitestidele ja seetõttu kujunes täiendkulu tõhususe määraks ligi 37 400 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta. Mida suurem on geenidoonorite osakaal ehk mida rohkematel patsientidel on FGA tulemused kohe kättesaadavad, seda kulutõhusam on FGA-juhitud antiagregantravi võrreldes tavaraviga.
9. FGA-juhitud antiagregantravi rakendamisel kitsas sihtrühmas kaasneb haigekassale aastane lisakulu 66 000 eurot ja laiemas sihtrühmas 677 000 eurot võrreldes tavaraviga. FGA rakendamisega võib tulevikus tekkida otsene või kaudne lisakas, kui patsiendile on vaja uuesti klopidooreli määrata või paneeltesti tulemusi kasutatakse teiste haiguste ravis.

Soovitused

1. Soovitame rakendada FGA-juhitud antiagregantravi PKI läbinud geenidoonoritel, kuna selles sihtrühmas on FGA-juhitud ravi efektiivne ja väga kulutõhus. Ka ülejäänud patsientidele on võimalik FGA-juhitud ravi efektiivselt ja kulutõhusalt pakkuda, kuid rahastajal tuleb valida kas PKI patsientide suurema kaasatuse ja FGA-juhitud antiagregantravi väiksema kulutõhususe või väiksema kaasatuse ja suurema kulutõhususe vahel (vt tabel 9.1). FGA-juhitud antiagregantravi rakendamisega isegi väiksemas sihtrühmas suureneb järk-järgult patsientide arv, kellel on FGA tulemus teada ja seeläbi ka FGA-juhitud antiagregantravi kulutõhusus ajas.

Tabel 9.1. Kokkuvõte kahe FGA-juhitud antiagregantravi korralduse stsenaariumi tugevustest ja kitsaskohtadest patsientidel, kes ei ole geenidoonorid

FGA tellitakse SKG otsuse ajal kõigile mittedoonoritele	FGA tellitakse PKI otsuse ajal planeeritud PKI patsientidele ^a
FGA-juhitud raviga saab alustada kohe peale PKI-d, seega on FGA-juhitud ravi efektiivsus sihtrühmale ülekantav	FGA-juhitud raviga saab alustada kohe peale PKI-d, seega on FGA-juhitud ravi efektiivsus sihtrühmale ülekantav
Sihtrühm pole täpselt sihitud ja seetõttu tehakse ebavajalikke teste, kuid kaasatud on kõik PKI patsiendid (sihtrühm kokku u 3000)	Sihtrühm on täpselt sihitud, aga <i>ad hoc</i> PKI patsiendid jäävad kõrvale (sihtrühm kokku u 330)
Sihtrühm ei kattu teiste kulutõhususe uuringute sihtrühmaga ICER 37 000 (paneeltesti hind 200 eurot) Eelarve mõju 677 000 eurot	Sihtrühm kattub teiste kulutõhususe uuringute sihtrühmaga ICER 26 000 (paneeltesti hind 300 eurot) Eelarve mõju 66 000 eurot
On võimalik, et ebavajalike testide arvu saab vähendada PKI tõenäosuse hindamisega kardioloogi visiidi ajal	On võimalik, et FGA-juhitud ravi saab efektiivselt pakkuda ka <i>ad hoc</i> PKI korral, kui varem on planeeritud PKI korral FGA juba tehtud

^a FGA-d ei saa *ad hoc* PKI korral tellida PKI otsuse hetkel, sest see tehakse koos diagnostilise SKG-ga ja seetõttu ei saa kohe peale PKI-d alustada FGA-juhitud antiagregantraviga ega sihtrühmale üldistada FGA-juhitud antiagregantravi efektiivsust.

FGA – farmakogeneetiline analüüs, ICER – täiendkulu tõhususe määr, PKI – perkutaanne koronaarinterventsioon, SKG – selektiivne koronarograafia

2. FGA tulemuste kasutamine peaks arsti jaoks olema võimalikult mugav. Töövoos analüüsist selgus, et geneetiliste andmete infosüsteemis näeb arst FGA tulemusi ainult retseptimoodulis, kuid antiagregantravi määramisel haiglas retseptimoodulit avada ei

ole vaja. Kui tulemusi kuvataks arsti töölaual ka mujal, suurendaks see FGA-juhitud ravi rakendamist.

3. FGA-juhitud antiagregantravi rahastamisotsuse korral soovitame aasta möödudes hinnata protsessi toimimist kliinilises praktikas, et kaardistada võimalikud kitsaskohad.
4. Soovitame tulevikus hinnata paneeltestide efektiivsust, kulutõhusust ja rakendatavust Eestis. Paneeltesti kasutamisel ühe haiguse ravis lisandub n-ö tasuta tervisekasu, kui testi tulemusi kasutada mõne teise haiguse ravis. Mida varem paneeltest teha, seda rohkemate haiguste ravis saab seda kasutada, kuid seda rohkem tehakse ka ebavajalikke teste. Kahjuks ei ole maailmas veel ühtset arusaama, kuidas paneeltestide kulutõhusust hinnata. Massilise testimise planeerimisel tuleks ka kaardistada laborite võimekus paneelteste teha.

Kasutatud kirjandus

1. Timmis A, Vardas P, Townsend N, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J.* 2022; 43(8): 716–99.
2. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels; 2017 [07.05.2022]: (<https://ehnheart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017.html>)
3. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021; 42(14): 1289–367.
4. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018; 39(2): 119–77.
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020; 41(3): 407–77.
6. Alfirevic A, Pirmohamed M. Genomics of adverse drug reactions. *Trends Pharmacol Sci.* 2017; 38(1): 100–9.
7. Jayawardana S, Cylus J, Mossialos E. It's not ageing, stupid: why population ageing won't bankrupt health systems. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2019; 5(3): 195–201.
8. Citterio L, Bianchi G, Scioli GA, et al. Antihypertensive treatment guided by genetics: PEARL-HT, the randomized proof-of-concept trial comparing rosfuroxin with losartan. *Pharmacogenomics J.* 2021; 21(3): 346–58.
9. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation.* 2007; 116(22): 2563–70.
10. Borgman MP, Pendleton RC, McMillin GA, et al. Prospective pilot trial of PerMIT versus standard anticoagulation service management of patients initiating oral anticoagulation. *Thromb Haemost.* 2012; 108(3): 561.
11. Burmester JK, Berg RL, Yale SH, et al. A randomized controlled trial of genotype-based Coumadin initiation. *Genet Med.* 2011; 13(6): 509–18.
12. Caraco Y, Blotnick S, Muszkat M. CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 83(3): 460–70.
13. Duan L, Zhang N, Liu C. A randomized controlled study of the VKORC1 and CYP2C9 genotypes in guiding warfarin initial dosing algorithm for pulmonary thromboembolism. *Chest.* 2016; 149(4): A519.
14. Guo C, Kuang Y, Zhou H, et al. Genotype-guided dosing of warfarin in Chinese adults: a multicenter randomized clinical trial. *Circ Genom Precis Med.* 2020; 13(4): e002602.
15. Hillman MA, Wilke RA, Yale SH, et al. A prospective, randomized pilot trial of model-based warfarin dose initiation using CYP2C9 genotype and clinical data. *Clin Med Res.* 2005; 3(3): 137.
16. Huang SW, Chen HS, Wang XQ, et al. Validation of VKORC1 and CYP2C9 genotypes on interindividual warfarin maintenance dose: a prospective study in Chinese patients. *Pharmacogenet Genomics.* 2009; 19(3): 226–34.
17. Jiang NX, Ge JW, Xian YQ, et al. Clinical application of a new warfarin-dosing regimen based on the CYP2C9 and VKORC1 genotypes in atrial fibrillation patients. *Biomed Rep.* 2016; 4(4): 453.

18. Jonas DE, Evans JP, McLeod HL, et al. Impact of genotype-guided dosing on anticoagulation visits for adults starting warfarin: a randomized controlled trial. *Pharmacogenomics*. 2013; 14(13): 1593–603.
19. Kimmel SE, French B, Kasner SE, et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med*. 2013; 369(24): 2283–93.
20. Yang J, Lu Y, Yang J, Zhang H. Prediction of warfarin maintenance dose in Han Chinese Patients using a mechanistic model based on genetic and non-genetic factors. *Clin Pharmacokinet*. 2013; 52(7): 567–81.
21. Makar-Ausperger K, Krželj K, Benčić ML, et al. Warfarin dosing according to the genotype-guided algorithm is most beneficial in patients with atrial fibrillation: a randomized parallel group trial. *Ther Drug Monit*. 2018; 40(3): 362–8.
22. Jin H, Jiang F, Wei J, et al. CYP2C9 and VKORC1 genotype-guided individualized warfarin therapy in Chinese patients with acute pulmonary thromboembolism: a randomized controlled clinical study. *Int J Clin Exp Med*. 2017; 10(3): 5595–602.
23. Pengo V, Zambon CF, Fogar P, et al. A randomized trial of pharmacogenetic warfarin dosing in naïve patients with non-valvular atrial fibrillation. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0145318.
24. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med*. 2013; 369(24): 2294–303.
25. Radhakrishnan A, Vido D, Tayur S, et al. Genotype guided therapeutic dosing of warfarin in geriatric patients. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(13): E1696.
26. Ruzickova T, Sramek M, Kaplan V, et al. Warfarin loading dose guided by pharmacogenetics is effective and safe in cardioembolic stroke patients – a randomized, prospective study. *Pharmacogenomics J*. 2019; 19(5): 446–54.
27. Šupe S, Poljaković Z, Božina T, et al. Clinical application of genotype-guided dosing of warfarin in patients with acute stroke. *Arch Med Res*. 2015; 46(4): 265–73.
28. Zhu Y, Xu C, Liu J. Randomized controlled trial of genotype-guided warfarin anticoagulation in Chinese elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Clin Pharm Ther*. 2020; 45(6): 1466–73.
29. Wang MS, Lang XL, Cui ST, et al. Clinical application of pharmacogenetic-based warfarin-dosing algorithm in patients of Han nationality after rheumatic valve replacement: a randomized and controlled trial. *Int J Med Sci*. 2012; 9(6): 472.
30. Wen MS, Chang KC, Lee TH, et al. Pharmacogenetic dosing of warfarin in the Han-Chinese population: a randomized trial. *Pharmacogenomics*. 2017; 18(3): 245–53.
31. Xu Z, Zhang S, Huang M, et al. Genotype-guided warfarin dosing in patients with mechanical valves: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg*. 2018; 106(6): 1774–81.
32. Verhoef TI, Ragia G, de Boer A, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon. *N Engl J Med*. 2013; 369(24): 2304–12.
33. Yang T, Zhou Y, Chen C, et al. Genotype-guided dosing versus conventional dosing of warfarin: a meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2019; 44(2): 197–208.
34. Ravimiamet. Eesti ravimistatistika 2021. [15.06.2022]: (<https://ravimiamet.ee/statistika-jakokkuvotted/statistika/humaanravimite-statistika>)
35. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376(9753): 1670–81.
36. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003; 289(13): 1681–90.

37. Link E, Parish S, Armitage J, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy -- a genomewide study. *N Engl J Med*. 2008; 359(8): 789–99.
38. Peyser B, Perry EP, Singh K, et al. Effects of delivering SLCO1B1 pharmacogenetic information in randomized trial and observational settings. *Circ Genom Precis Med*. 2018; 11(9): e002228.
39. Vassy JL, Michael Gaziano J, Green RC, et al. Effect of pharmacogenetic testing for statin myopathy risk vs usual care on blood cholesterol: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(12): e2027092–e2027092.
40. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European. *Eur Heart J*. 2018; 39(3): 213–60.
41. Müokardiinfarktregistri (MIR) aruanne. 2021 [05.05.2022]: (https://www.kliinikum.ee/infarkt/pildid/Aruanne_2020.pdf)
42. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361(11): 1045–57.
43. Nazir S, Ahuja KR, Virk HUH, et al. A meta-analysis of efficacy and safety of genotype-guided versus standard of care treatment strategies in selecting antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021; 97(5): 788–94.
44. Tang B, Wang X, Wang X, et al. Genotype-guided antiplatelet therapy versus standard therapy for patients with coronary artery disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci*. 2022; 25: 9–23.
45. Zhang H, Xiang Q, Liu Z, et al. Genotype-guided antiplatelet treatment versus conventional therapy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021; 87(5): 2199–215.
46. Malik AH, Gupta R, Chakraborty S, et al. Effect of genotype guided oral P2Y12 inhibitor selection after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Cardiovasc Revasc Med*. 2022; 41: 115–21.
47. Liu D, Li YZ, Wu H, et al. Efficacy and safety of genotype-guided antiplatelet therapy versus standard treatment in 4,604 patients with CAD after PCI: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmazie*. 2020; 75(12): 651–5.
48. Galli M, Benenati S, Franchi F, et al. Comparative effects of guided vs. potent P2Y12 inhibitor therapy in acute coronary syndrome: a network meta-analysis of 61 898 patients from 15 randomized trials. *Eur Heart J*. 2022; 43(10): 959–67.
49. Eurostat. 1 in 8 deaths due coronary heart diseases. *Eurostat News*. 2019 [27.06.2022]: (<https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/edn-20190928-1>)
50. Björck L, Rosengren A, Bennett K, et al. Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. *Eur Heart J*. 2009; 30(9): 1046–56.
51. Tervise Arengu Instituut. AMI02: Ägeda müokardiinfarktiga hospitaliseeritud patsiendid (juhud) soo, vanuserühma ja infarkti alatüübi järgi. Tervisestatistika ja terviseuringute andmebaas. [15.06.2022]: (https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__08AMI/AMI02.px/table/tableViewLayout2/)
52. Tervise Arengu Instituut. EH10: Esmashaigusjuhud soo ja vanuserühma järgi (1998-2016). Tervisestatistika ja terviseuringute andmebaas. [15.06.2022]: (https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__01Esmashaigestumus/EH10.px/)

53. ISIS-2 Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *J Am Coll Cardiol.* 1988; 12(6 SUPPL. A): A3–13.
54. Baigent C, Sudlow C, Collins R, Peto R. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002; 324(7329): 71–86.
55. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007; 357(20): 2001–15.
56. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J.* 2017; 38(41): 3070–8.
57. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet.* 2017; 390(10104): 1747–57.
58. Shi X, Zhang Y, Zhang Y, et al. Personalized antiplatelet therapy based on CYP2C19 genotypes in Chinese ACS patients undergoing PCI: a randomized controlled trial. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 16(8): 676954.
59. Pereira NL, Farkouh ME, So D, et al. Effect of genotype-guided oral P2Y12 inhibitor selection vs conventional clopidogrel therapy on ischemic outcomes after percutaneous coronary intervention: the TAILOR-PCI randomized clinical trial. *JAMA.* 2020; 324(8): 761–71.
60. Zhang M, Wang JR, Zhang Y, et al. Effects of individualized antiplatelet therapy based on CYP2C19 genotype and platelet function on the prognosis of patients after PCI. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; 24(20): 10753–68.
61. Tuteja S, Glick H, Matthai W, et al. Prospective CYP2C19 genotyping to guide antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a pragmatic randomized clinical trial. *Circ Genom Precis Med.* 2020; 13: 2640.
62. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, et al. A genotype-guided strategy for oral P2Y 12 inhibitors in primary PCI. *N Engl J Med.* 2019; 381(17): 1621–31.
63. Notarangelo FM, Maglietta G, Bevilacqua P, et al. Pharmacogenomic approach to selecting antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndromes: the PHARMCLO trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(17): 1869–77.
64. Tomaniak M, Kołowski Ł, Kochman J, et al. Can prasugrel decrease the extent of periprocedural myocardial injury during elective percutaneous coronary intervention? *Pol Arch Intern Med.* 2017; 127(11): 730–40.
65. Shen DL, Wang B, Bai J, et al. Clinical value of CYP2C19 genetic testing for guiding the antiplatelet therapy in a Chinese population. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2016; 67(3): 232–6.
66. Ndrepepa G, Schuster T, Hadamitzky M, et al. Validation of the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2012; 125: 1424–31.
67. Belle DJ, Singh H. Genetic factors in drug metabolism. *Am Fam Physician.* 2008; 77(11): 1553–60.
68. Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, et al. Updated expert consensus statement on platelet function and genetic testing for guiding P2Y 12 receptor inhibitor treatment in percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019; 12(16): 1521–37.
69. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2022 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2022.

70. Kim K, Touchette DR, Cavallari LH, et al. Cost-effectiveness of strategies to personalize the selection of P2Y₁₂ inhibitors in patients with acute coronary syndrome. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019; 33(5): 533–46.
71. Fragoulakis V, Bartsakoulia M, Díaz-Villamarín X, et al. Cost-effectiveness analysis of pharmacogenomics-guided clopidogrel treatment in Spanish patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Pharmacogenomics J.* 2019; 19(5): 438–45.
72. AlMukdad S, Elewa H, Arafa S, Al-Badriyeh D. Short- and long-term cost-effectiveness analysis of CYP2C19 genotype-guided therapy, universal clopidogrel, versus universal ticagrelor in post-percutaneous coronary intervention patients in Qatar. *Int J Cardiol.* 2021; 331: 27–34.
73. Claassens DMF, van Dorst PWM, Vos GJA, et al. Cost effectiveness of a CYP2C19 genotype-guided strategy in patients with acute myocardial infarction: results from the POPular Genetics trial. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2022; 22(2): 195–206.
74. Kim JH, Tan DSY, Chan MYY. Cost-effectiveness of CYP2C19-guided antiplatelet therapy for acute coronary syndromes in Singapore. *Pharmacogenomics J.* 2021; 21(2): 243–50.
75. Fu Y, Zhang XY, Qin SB, et al. Cost-effectiveness of CYP2C19 LOF-guided antiplatelet therapy in Chinese patients with acute coronary syndrome. *Pharmacogenomics.* 2019; 21(1): 33–42.
76. Limdi NA, Cavallari LH, Lee CR, et al. Cost-effectiveness of CYP2C19-guided antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention informed by real-world data. *Pharmacogenomics J.* 2020; 20(5): 724–35.
77. Okere AN, Ezendu K, Berthe A, Diaby V. An evaluation of the cost-effectiveness of comprehensive MTM integrated with point-of-care phenotypic and genetic testing for U.S. elderly patients after percutaneous coronary intervention. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018; 24(2): 142–52.
78. Wang Y, Yan BP, Liew D, Lee VWY. Cost-effectiveness of cytochrome P450 2C19 *2 genotype-guided selection of clopidogrel or ticagrelor in Chinese patients with acute coronary syndrome. *Pharmacogenomics J.* 2018; 18(1): 113–20.
79. Jiang M, You JHS. CYP2C19 LOF and GOF-guided antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome: a cost-effectiveness analysis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017; 31(1): 39–49.
80. Jiang M, You JHS. Cost-effectiveness analysis of personalized antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome. *Pharmacogenomics.* 2016; 17(7): 701–13.
81. Jiang M, You JHS. CYP2C19 genotype plus platelet reactivity-guided antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients: a decision analysis. *Pharmacogenet Genomics.* 2015; 25(12): 609–17.
82. Kazi DS, Garber AM, Shah RU, et al. Cost-effectiveness of genotype-guided and dual antiplatelet therapies in acute coronary syndrome. *Ann Intern Med.* 2014; 160(4): 221–32.
83. Patel V, Lin FJ, Ojo O, et al. Cost-utility analysis of genotype-guided antiplatelet therapy in patients with moderate-to-high risk acute coronary syndrome and planned percutaneous coronary intervention. *Pharm Pract.* 2014; 12(3): 438.
84. Sorich MJ, Horowitz JD, Sorich W, et al. Cost-effectiveness of using CYP2C19 genotype to guide selection of clopidogrel or ticagrelor in Australia. *Pharmacogenomics.* 2013; 14(16): 2013–21.
85. Lala A, Berger JS, Sharma G, et al. Genetic testing in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a cost-effectiveness analysis. *J Thromb Haemost.* 2013; 11(1): 81–91.
86. Panattoni L, Brown PM, Te Ao B, et al. The cost effectiveness of genetic testing for CYP2C19 variants to guide thienopyridine treatment in patients with acute coronary syndromes: a New Zealand evaluation. *Pharmacoeconomics.* 2012; 30(11): 1067–84.
87. The National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal. 2013 [28.06.2022]: (<https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/further-information>)

88. Crespin DJ, Federspiel JJ, Biddle AK, et al. Ticagrelor versus genotype-driven antiplatelet therapy for secondary prevention after acute coronary syndrome: a cost-effectiveness analysis. *Value Health*. 2011; 14(4): 483–91.
89. Statistikaamet. RV045: Oodatav eluiga sünnimomendil ja elada jäänud aastad soo ja vanuse järgi . Statistika andmebaas. [07.06.2022]: (<https://andmebaas.stat.ee/Index.aspx?lang=et&DataSetCode=RV045>)
90. Li J, Qiu H, Yan L, et al. Efficacy and safety of ticagrelor and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *J Atheroscler Thromb*. 2021; 28(8): 873–82.
91. Grima DT, Brown ST, Kamboj L, et al. Cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes in Canada. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014; 6(1): 49.
92. Statistikaamet. RV57: Surnud 100 000 elaniku kohta surmapõhjuse, soo ja vanuserühma järgi. Statistika andmebaas. [07.06.2022] (https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik__rahvastikusundmused__surmad/RV57)
93. Tervise Arengu Instituut. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring 2012. [26.06.2022]: (https://intra.tai.ee/images/prints/documents/136479842690_TKU_2012.pdf)
94. Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: Moving toward better practice. *Value Health*. 2010; 13(5): 509–18.
95. Amin AP, Wang TY, McCoy L, et al. Impact of bleeding on quality of life in patients on DAPT: insights from TRANSLATE-ACS. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(1): 59.
96. Doble B, Pufulete M, Harris JM, et al. Health-related quality of life impact of minor and major bleeding events during dual antiplatelet therapy: a systematic literature review and patient preference elicitation study. *Health Qual Life Outcomes*. 2018; 16(1): 191.
97. Statistikaamet. IA001: Tarbijahinnaindeksi muutus võrreldes eelmise aastaga. Statistika andmebaas. [07.06.2022]: (<https://andmebaas.stat.ee/Index.aspx?lang=et&DataSetCode=IA001>)
98. AlMukdad S, Elewa H, Al-Badriyeh D. Economic evaluations of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy compared to the universal use of antiplatelets in patients with acute coronary syndrome: a systematic review. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2020; 25(3): 201–11.
99. Plumpton CO, Roberts D, Pirmohamed M, Hughes DA. A systematic review of economic evaluations of pharmacogenetic testing for prevention of adverse drug reactions. *Pharmacoeconomics*. 2016; 34(8): 771–93.
100. Zhu Y, Swanson KM, Rojas RL, et al. Systematic review of the evidence on the cost-effectiveness of pharmacogenomics-guided treatment for cardiovascular diseases. *Genet Med*. 2020; 22(3): 475–86.
101. Eesti Pank. Valuutakursid. [08.06.2022]: (<https://www.eestipank.ee/valuutakursid>)
102. Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA*. 2011; 306(20): 2221–8.
103. Tam CC, Kwok J, Wong A, et al. Genotyping-guided approach versus the conventional approach in selection of oral P2Y12 receptor blockers in Chinese patients suffering from acute coronary syndrome. *J Int Med Res*. 2017; 45(1): 134.
104. Xie X, Ma YT, Yang YN, et al. Personalized antiplatelet therapy according to CYP2C19 genotype after percutaneous coronary intervention: a randomized control trial. *Int J Cardiol*. 2013; 168(4): 3736–40.

Lisa 1. Lähteülesanne

Farmakogeneetilise analüüsi tervisekasu ja kulutõhusus südame-veresoonkonna haiguste ravis

Eesmärk

Analüüsida farmakogeneetilise analüüsi juhitud südame-veresoonkonna haiguste (SVH) ravi tervisekasu ja kulutõhusust ning hinnata, milline oleks farmakogeneetilise testimise optimaalne korraldus SVH ravis.

Taust

Farmakogeneetiline analüüs (FGA) on üks personaalmeditsiini PerMed projektis arendatavatest teenusest. FGA teenus keskendub sellele, kuidas GAIS-is olevate geeniandmete põhjal määrata ravisoovitusi vastavalt tervishoiutöötaja poolt välja kirjutatavale ravimile. FGA teenuse eesmärgiks on aidata ravimi väljakirjutajat ravimi määramisel ja tõsta seeläbi ravikvaliteeti, muutes patsiendi geneetilistel iseärasustel põhinevate ravisoovitustega farmakoteraapia tõhusamaks ja ohutumaks. Soovituste abil on võimalik vältida patsiendi genoomist tingitud ravimite kõrvaltoimeid ja lihtsustada ravimite määramist ja annustamist.

PerMed projekti järgi peaks FG teenus jõustuma 2023. aastal. Eesti Haigekassa peaks hakkama teenuse (laborianalüüsi võtmine, riskiarvutuse teostamine) eest tasuma, kuid hetkel puudub piisav tõendus teenuse kasude ja majandusliku mõju osas.

Tehnoloogiad

Üldine protsess koosneb geeniandmete kasutamiseks ettevalmistamisest, kliinilisse kasutusse toomisest, fenotüüpide määramisest ja arstile vajalikul hetkel soovitusel näitamisest.

- 1) Patsient annab geeniproovi (kulu haigekassa eelarvele) või, juhul kui ta on geenidoonor, teeb Patsiendiportaalis või eesti.ee portaalis läbi RIA Nõusolekute infosüsteemi tahteavalduse, millega avaldab soovi oma Geenivaramus olevad andmed tuua üle kliinilisse kasutusse;
- 2) Patsiendi geeniandmed edastatakse geeniandmete infosüsteemi (GAIS);
- 3) Patsiendile arvutatakse FG fenotüüp (näiteks CYP2C19 aeglane lagundaja) ja saadetakse tervise infosüsteemi (TIS) tulemusega saatekirja vastus (fenotüübi arvutus on kulu haigekassa eelarvele);
- 4) FG algoritmid (ravim + FG fenotüüp) lisatakse EBMEDS otsustustoe koosseisu;
- 4) Arst, koostades retsepti ja valides toimeaine, näeb patsiendile arvatud FG fenotüüpi oma tarkvaras ja määratavale toimeainele vastavat ravisoovitust ja saab seda arvesse võtta.

Sihtrühm

PerMed farmakogeneetika tööühm ei ole teenusekirjelduses sihtrühma eraldi välja toonud. Sestap lähtume sellest, et teenuse sihtrühmaks on kõik Eesti inimesed – nii geenidoonorid kui mitte geenidoonorid. Käesolevas analüüsis vaadeldakse sihtrühmana südame-veresoonkonna haiguseid põdevaid inimesi.

Uurimisküsimused

1. Milline on tõendus FGA-juhitud SVH ravi efektiivsuse ja ohutuse kohta olulisemate ravimirühmade ja seisundite lõikes võrreldes tavaraviga? Lahendus: ülevaade teaduskirjandusest
2. Millised on ravijuhiste soovitusel FGA-juhitud SVH ravi kohta? Lahendus: ülevaade rahvusvahelistest ravijuhistest
3. Milline on tõendus FGA-juhitud SVH ravi kulutõhususe kohta võrreldes tavaraviga? Lahendus: ülevaade teaduskirjandusest
4. Milline on FGA-juhitud SVH ravi kulutõhusus Eestis võrreldes tavaraviga? Lahendus: kulutõhususe modelleerimine Eesti andmetel
5. Milline on FGA-juhitud SVH ravi eelarvemõju Eestis? Lahendus: eelarvemõju analüüs Eesti andmetel
6. Milline peaks olema FGA-juhitud SVH ravi korraldus Eestis? Lahendus: ekspertarvamus

Oodatavad tulemused

Raportis antakse tõenduspõhine ülevaade farmakogeneetilise analüüsi juhitud südame-veresoonkonna haiguste (SVH) ravi tervisekasust ja kulutõhususest. Analüüsi käigus viiakse läbi kulutõhususe modelleerimine Eesti andmetel ja võrreldakse tulemusi tavaraviga. Esitatakse hinnang, millisel kujul ja kellele peaks teenust Eestis rakendama.

Täiendavat infot teenuse komponentide hinna kohta annab võimalusel PerMed projektimeeskond.

Raporti valmimisaeg on maksimaalselt 11 kuud.

Lisa 2. Raporti metoodika

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*, HTA) eesmärk on toetada põhjendatud otsuseid ohutu, efektiivse ja patsiendikeskse tervisepoliitika elluviimisel, mis taotleks parimat väärtust ühiskonnale. TTH väljund on raport, kus analüüsitakse süstemaatiliselt, läbipaistvalt ja erapooletult tõenduspõhist informatsiooni tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

Teadusuuringute otsing FGA-juhitud ravi efektiivsuse kohta ja uuringute analüüs (peatükk 2.2 ja 4.1)

Teaduskirjanduse otsing viidi läbi 2022. aasta aprillis andmebaasis PubMed. Otsisõnu ja MESH-termineid kombineeriv päring koostati uuringute leidmiseks, mis käsitlevad FGA-juhitud SVH ravi efektiivsust:

((*"Cardiovascular Diseases"*[Mesh]) AND (*"Pharmacogenomic Testing"*[Mesh] OR *"Pharmacogenetics"*[Mesh] OR *pharmacogen**[Title] OR (*personali**[Title] AND *therapy*[Title]) OR (*genotyp**[Title] OR *genetic**[Title] OR *genomic**[Title]) AND (*guid**[Title] OR *test**[Title] OR *based*[Title] OR *algorithm*[Title]))) AND (*"Meta-Analysis"* [Publication Type] OR *"Meta-Analysis as Topic"*[Mesh] OR *meta analy**[Title/Abstract] OR *metanaly**[Title/Abstract] OR *metaanaly**[Title/Abstract] OR *systematic**[Title/Abstract] OR *"randomized controlled trial"*[Publication Type] OR *"randomized controlled trials as topic"*[MeSH Terms] OR *"randomized controlled trial"*[Title/Abstract] OR *"randomized control trial"*[Title/Abstract] OR *"clinical trial"*[Publication Type] OR *"random allocation"*[MeSH Terms] OR *"random"*[Title/Abstract] OR *"double-blind method"*[MeSH Terms] OR *"double blind"*[Title/Abstract])).

Otsing andis tulemuseks 465 viidet. Raportisse kaasati uuringud, kus FGA-juhitud SVH ravi võrreldi vastava haiguse tavaraviga. Sellisel moel jäi valikusse 39 allikat, millest 24 uuringut rakendas FGA-d ravis vitamiin K antagonistidega (peamiselt varfariin), 12 antiagregantidega, kaks statiinidega ja üks kõrgvererõhktõve ravimiga.

Klopidogreeliga südame isheemiatõve ravi käsitlevatest üksikuuringutest ($n = 12$) valiti edasise selekteerimise käigus raportisse kaheksa. Uuring kaasati, kui selles jälgiti sobivaid tulemusnäitajaid, uuring oli vähemalt aastase jälgimisperioodiga ja kui FGA-juhitud ravialgoritm sisaldas klopidogreeli ja alternatiivset P2Y₁₂-retseptori inhibiitorit. Sobivate tulemusnäitajatenäiteks defineeriti infarkt, insult, stendi tromboos, revaskulariseerimine, üld- ja

kardiovaskulaarne suremus, komposiitindikaator MACE ja veritsused. Välja jäeti uuringud, kus sobivaid tulemusnäitajaid ei jälgitud või kaasati klopidogreeli kõrval ebasobivaid ravimeid.

Raportisse kaasatud uuringute tulemusnäitajad agregeeriti metaanalüüsis riskide suhtena (ingl *risk ratio*, RR) kasutades Mantel-Haenszel meetodit ja juhuslike efektidega mudelit. Statistilist heterogeensust hinnati I^2 statistiku abil. Metaanalüüs tehti programmis RevMan 5.3.

Teadusuuringute otsing FGA-juhitud antiagregantravi kulutõhususe kohta (peatükk 5)

FGA-juhitud antiagregantravi kulutõhusust hindavate uuringute leidmiseks tehti 11. märtsil 2022 päring andmebaasis PubMed. Päring sisaldas termineid antiagregantravi, farmakogeneetika ja majandusliku hindamise kohta: (*clopidogrel OR antiplatelet OR antiaggregant OR platelet aggregation inhibitor OR platelet agglutination inhibitor OR CYP2C19 OR P450 2C19*) **AND** (*pharmacogenomic OR pharmacogenetic OR PG-guided OR genotyp* OR genetic OR genomic OR polymorfism OR CYP2C19 OR P450 2C19*) **AND** (*cost-effectiveness OR cost-utility OR economic evaluation OR pharmacoeconomic*). Päring andis tulemuseks 112 artiklit.

Artikkel kaasati raportisse, kui see vastas järgmistele kriteeriumitele: 1) sihtrühm on südame isheemiatõvega patsiendid, 2) uuritav sekkumine on FGA-juhitud antiagregantravi, 2) võrreldav sekkumine on tavapärane antiagregantravi, 3) tervisetulemeid on mõõdetud kvaliteetsetes eluaastates, 4) artikli täistekst on kättesaadav.

Päringuga leitud 112 artiklist jäeti pealkirja või lühikokkuvõtte põhjal kõrvale 83 artiklit, järelejäänud 29 artiklist vastas kriteeriumitele 18. Nendest kolm olid tehtud samade autorite poolt ja vastasid sarnasele uurimisküsimusele (79–81), seega loeti üheks. Otsinguga tuvastatud kolmest süstemaatilise ülevaatest (98–100) uusi uuringuid ei leitud. Seega kaasati raportisse 16 erinevat uuringut.

Kaasatud uuringutest koguti infot uurimisküsimuse (populatsioon, sekkumised ja tulemusnäitajate mõõdik), analüüsi meetodika (mudeli tüüp, analüüsi- ja ajaperspektiiv ja diskonteerimismäär) ja tulemusnäitajate kohta. Kõrvale jäeti raporti seisukohast ebaolulised ravistrateegiad. Kulutõhusust kirjeldati täiendkulu tõhususe määra abil. Parema võrreldavuse tagamiseks teisendati uuringutes esitatud kulud eurodesse Euroopa Keskpanga päevakursi alusel (101).

KKS-iga patsientide osakaalu arvutamine PKI-dest (peatükk 6)

Sihtrühma suuruse arvutamisel võeti aluseks andmed tabelis L2.1 ja eeldati, et:

1. Ida-Viru Keskhaiglas toimub protseduure sarnases suurusjärgus Pärnu Haiglaga
2. Ligikaudu pool PKI-dest tehakse ÄKS-i patsientidele ja ülejäänud KKS-i patsientidele
3. PKI tehakse 90%-le SKG-le saadetud ÄKS-i patsientidest

Tabel L2.1. SKG-de ja PKI-de arv südame isheemiatõvega patsientidel neljas suurimas Eestis haiglas 2021. aastal (T. Hermlin, otsesuhtlus)

Protseduur	PERH	TÜK	Pärnu Haigla	ITK	Kokku
SKG	1816	1724	293	794	4627
PKI	1208	954	157	363	2682

Nende andmete ja eelduste põhjal tehakse KKS-i patsientidele ligikaudu 3300 SKG-d ja 1400 PKI-d (vt tabel L2.2).

Tabel L2.2. SKG-de ja PKI-de arv Eestis 2021. aastal ÄKS-i ja KKS-i patsientide lõikes

	SKG	PKI
Protseduuride arv 4 suurimas haiglas kokku (tabel L2.1)	4627	2682
Protseduuride arv 4 suurimas haiglas + hinnanguliselt Ida-Viru Keskhaiglas (eeldus 1)	4920	2839
Hinnanguline protseduuride arv ÄKS-i patsientidel (eeldused 2 ja 3)	1577	1420
Hinnanguline protseduuride arv KKS-i patsientidel (kõik protseduurid – ÄKS-i patsientide protseduurid)	3343	1420

Lisa 3. FGA-juhitud SVH ravi efektiivsust uurivad randomiseeritud kliinilised uuringud

Tabel L3.1. Randomiseeritud kliinilised uuringud FGA-juhitud SVH ravi efektiivsuse kohta

Autorid, viide	Toimeaine	Uuringu populatsioon	Sekumine	Tulemusnäitaja
Vitamiin K antagonistid				
Anderson <i>et al.</i> 2007 (9)	Varfariin	Antikoagulantravi näidustusega patsiendid	FGA-juhitud varfariini doseerimine vs tavadoseerimine	Patsientide osakaal, kes ei saavutanud INR-i sihteesmärgi
Borgman <i>et al.</i> 2012 (10)	Varfariin	Antikoagulantravi näidustusega patsiendid	FGA-juhitud varfariini doseerimine vs tavadoseerimine	Aeg stabiilse doosi saavutamiseni
Burmester <i>et al.</i> 2011 (11)	Varfariin	Antikoagulantravi näidustusega patsiendid	FGA-juhitud varfariini doseerimine vs tavadoseerimine	Aeg, mil INR oli terapeutilises vahemikus
Caraco <i>et al.</i> 2008 (12)	Varfariin	Virvendusarütmiaga, süvaveenitromboosiga või kopsuarteri tromboembooliaga patsiendid	FGA-juhitud varfariini doseerimine vs tavadoseerimine	Aeg INR-i terapeutilise vahemiku saavutamiseni
Duan <i>et al.</i> 2016 (13)	Varfariin	Kopsuarteri tromboembooliaga patsiendid	FGA-juhitud varfariini doseerimine vs tavadoseerimine	Patsientide osakaal, kes saavutasid INR-i sihteesmärgi
Guo <i>et al.</i> 2020 (14)	Varfariin	Virvendusarütmiaga või süvaveeni-tromboosiga patsiendid	FGA-juhitud varfariini doseerimine vs tavadoseerimine	Aeg, mil INR oli terapeutilises vahemikus
Hillman <i>et al.</i> 2005 (15)	Varfariin	Antikoagulantravi näidustusega patsiendid	FGA-juhitud varfariini doseerimine vs tavadoseerimine	Aeg stabiilse doosi saavutamiseni; aeg, mil INR oli terapeutilises vahemikus; patsientide osakaal, kes saavutasid INR-i sihteesmärgi
Huang <i>et al.</i> 2009 (16)	Varfariin	Südameklapi proteesiga patsiendid	FGA-juhitud varfariini doseerimine vs tavadoseerimine	Aeg stabiilse doosi saavutamiseni
Jiang <i>et al.</i> 2016 (17)	Varfariin	Virvendusarütmiaga patsiendid	FGA-juhitud varfariini doseerimine vs tavadoseerimine	Aeg stabiilse doosi saavutamiseni
Jin <i>et al.</i> 2017 (22)	Varfariin	Kopsuarteri tromboembooliaga patsiendid	FGA-juhitud varfariini doseerimine vs tavadoseerimine	Aeg stabiilse doosi saavutamiseni; aeg, mil INR oli terapeutilises vahemikus; patsientide osakaal, kes saavutasid INR-i sihteesmärgi
Jonas <i>et al.</i> 2013 (18)	Varfariin	Antikoagulantravi näidustusega patsiendid	FGA-juhitud varfariini doseerimine vs tavadoseerimine	Aeg, mil INR oli terapeutilises vahemikus
Kimmel <i>et al.</i> 2013 (19)	Varfariin	Antikoagulantravi näidustusega patsiendid	FGA-juhitud varfariini doseerimine vs tavadoseerimine	Aeg, mil INR oli terapeutilises vahemikus
Yang <i>et al.</i> 2013 (20)	Varfariin	Kopsuarteri tromboembooliaga patsiendid	FGA-juhitud varfariini doseerimine vs tavadoseerimine	Aeg stabiilse doosi saavutamiseni
Makar-Aušperger <i>et al.</i> 2018 (21)	Varfariin	Virvendusarütmiaga, süvaveenitromboosiga või kopsuarteri tromboembooliaga patsiendid	FGA-juhitud varfariini doseerimine vs tavadoseerimine	Aeg, mil INR oli terapeutilises vahemikus; patsientide osakaal, kes saavutasid INR-i sihteesmärgi

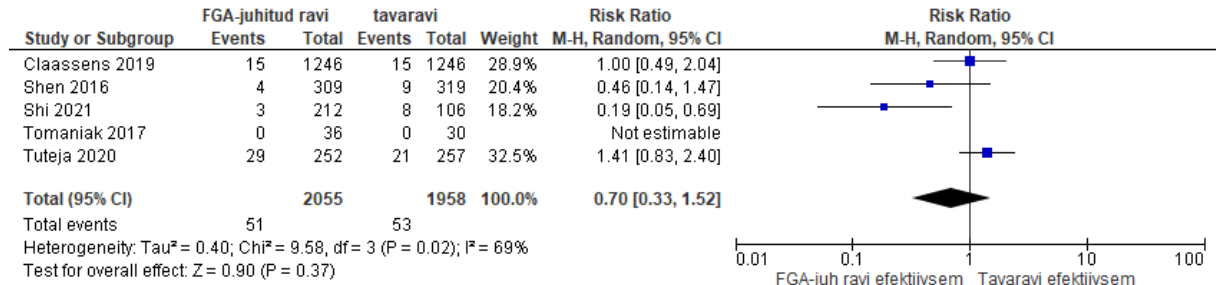
Autorid, viide	Toimeaine	Uuringu populatsioon	Sekkumine	Tulemusnäitaja
Pengo <i>et al.</i> 2015 (23)	Varfariin	Virvendusarütmiaga patsiendid	FGA-juhitud varfariini doseerimine vs tavadoseerimine	Aeg, mil INR oli terapeutilises vahemikus
Pirmohamed <i>et al.</i> 2013 (24)	Varfariin	Virvendusarütmiaga või kopsuarteri trombembooliaga patsiendid	FGA-juhitud varfariini doseerimine vs tavadoseerimine	Aeg, mil INR oli terapeutilises vahemikus
Radhakrishnan <i>et al.</i> 2012 (25)	Varfariin	Antikoagulantravi näidustusega patsiendid	FGA-juhitud varfariini doseerimine vs tavadoseerimine	Aeg stabiilse doosi saavutamiseni
Ruzickova <i>et al.</i> 2019 (26)	Varfariin	Kardioemboolilise insuldiga patsiendid	FGA-juhitud varfariini doseerimine vs tavadoseerimine	Aeg, mil INR oli terapeutilises vahemikus
Šupe <i>et al.</i> 2015 (27)	Varfariin	Insuldiga patsiendid	FGA-juhitud varfariini doseerimine vs tavadoseerimine	Aeg stabiilse doosi saavutamiseni; aeg, mil INR oli terapeutilises vahemikus; patsientide osakaal, kes saavutasid INR-i sihtesmärgi
Zhu <i>et al.</i> 2020 (28)	Varfariin	Virvendusarütmiaga patsiendid	FGA-juhitud varfariini doseerimine vs tavadoseerimine	Aeg, mil INR oli terapeutilises vahemikus
Wang <i>et al.</i> 2012 (29)	Varfariin	Reumaatilise südamehaigusega patsiendid, kellele pandi klappiprotees	FGA-juhitud varfariini doseerimine vs tavadoseerimine	Aeg stabiilse doosi saavutamiseni
Wen <i>et al.</i> 2017 (30)	Varfariin	Antikoagulantravi näidustusega patsiendid	FGA-juhitud varfariini doseerimine vs tavadoseerimine	Aeg, mil INR oli terapeutilises vahemikus
Verhoef <i>et al.</i> 2013 (32)	Atsenokumarool või fenprokumoon	Virvendusarütmiaga või kopsuarteri trombembooliaga patsiendid	FGA-juhitud kumariinide doseerimine vs tavadoseerimine	Aeg, mil INR oli terapeutilises vahemikus
Xu <i>et al.</i> 2018 (31)	Varfariin	Mehaanilise klappiproteesiga patsiendid	FGA-juhitud varfariini doseerimine vs tavadoseerimine	Aeg stabiilse doosi saavutamiseni; aeg, mil INR oli terapeutilises vahemikus
Statiinid				
Peyster <i>et al.</i> 2018 (38)	Simvastatiin, atorvastatiin	Müalgia tõttu statiinravi katkestanud patsiendid	FGA-juhitud statiinravi vs tavaravi	Ravisoostumus
Vassy <i>et al.</i> 2020 (39)	Simvastatiin	Kõrgenenud aterosklerootilise SVH riskiga patsiendid	FGA-juhitud statiinravi vs tavaravi	LDL-kolesterooli taseme vähenemine
Antiagregandid				
Claassens <i>et al.</i> 2019 (62)	Klopido-greel	STEMI patsiendid, keda raviti primaarse PKI-ga	FGA-juhitud antiagregantravi vs tavaravi	MACE, verejooks
Mega <i>et al.</i> 2011 (102)	Klopido-greel	Stabiilse stenokardiaga patsiendid	FGA-juhitud antiagregantravi vs tavaravi	Trombotsüütide reaktiivsus
Notarangelo <i>et al.</i> 2018 (63)	Klopido-greel	ÄKS-iga patsiendid	FGA-juhitud antiagregantravi vs tavaravi	MACE, suur verejooks
Pereira <i>et al.</i> 2020 (59)	Klopido-greel	PKI-ga ravitud ÄKS-i ja stabiilse stenokardiaga patsiendid	FGA-juhitud antiagregantravi vs tavaravi	MACE, verejooks
Shen <i>et al.</i> 2016 (65)	Klopido-greel	Südame isheemiatõvega patsiendid, keda raviti PKI-ga	FGA-juhitud antiagregantravi vs tavaravi	MACE, verejooks

Autorid, viide	Toimeaine	Uuringu populatsioon	Sekkumine	Tulemusnäitaja
Shi <i>et al.</i> 2021 (58)	Klopido-greel	KKS-iga patsiendid, keda raviti PKI-ga	FGA-juhitud antiagregantravi vs tavaravi	MACE, suur verejooks
Zhang <i>et al.</i> 2020 (60)	Klopido-greel	ÄKS-iga patsiendid	FGA-juhitud antiagregantravi vs tavaravi	Trombotsüütide reaktiivsus, MACE, verejooks
Tam <i>et al.</i> 2017 (103)	Klopido-greel	ÄKS-iga patsiendid	FGA-juhitud antiagregantravi vs tavaravi	Trombotsüütide reaktiivsus
Tomaniak <i>et al.</i> 2017 (64)	Klopido-greel	KKS-iga patsiendid, keda raviti PKI-ga	FGA-juhitud antiagregantravi vs tavaravi	Perioperatiivne südamelihase kahjustus, MACE, suur verejooks
Tuteja <i>et al.</i> 2020 (61)	Klopido-greel	PKI-ga ravitud ÄKS-i ning stabiilse stenokardia patsiendid	FGA-juhitud antiagregantravi vs tavaravi	Välja kirjutatud antiagregantide osakaalu muutus, MACE, suur verejooks
Xie <i>et al.</i> 2013 (104)	Klopido-greel	ÄKS-iga patsiendid, keda raviti PKI-ga	FGA-juhitud antiagregantravi vs tavaravi	MACE, verejooks
Muu ravimirühm				
Citterio <i>et al.</i> 2021 (8)	Rostafuroksiin	Primaarse hüpertensiooniga patsiendid	Rostafuroksiin vs losartaan	Süstoolse vererõhu langus

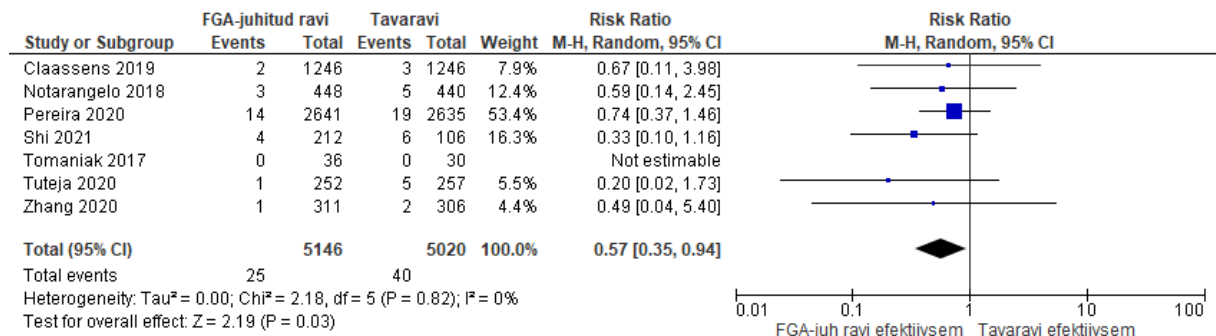
FGA – farmakogeneetiline analüüs, INR – protrombiini aega väljendav rahvusvaheline normitud suhe, KKS – krooniline koronaarsündroom, MACE – komposiitindikaator raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste kohta, PKI – perkutaanne koronaarinterventsioon, STEMI – ST-segmeni elevatsiooniga müokardiinfarkt, SVH – südameveresoonehaigus, ÄKS – äge koronaarsündroom

Lisa 4. Metaanalüüs FGA-juhitud antiagregantravi efektiivsuse kohta: teised tulemusnäitajad

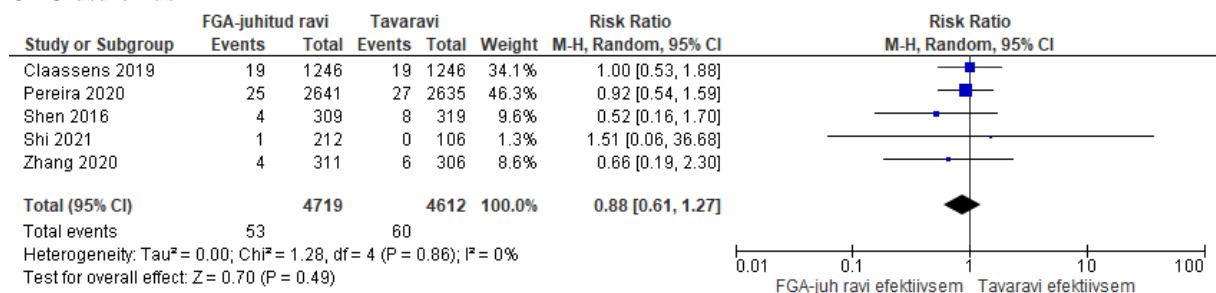
A Revaskulariseerimine



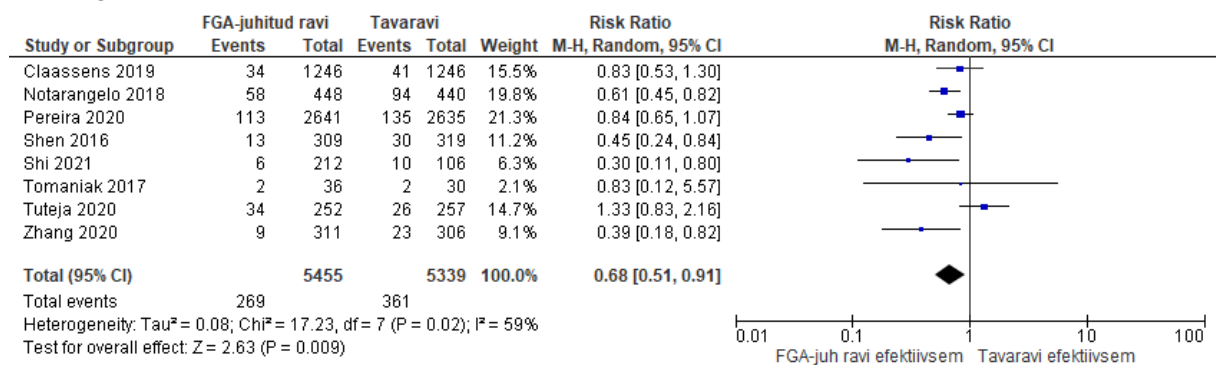
B Stendi tromboos



C Üldsuremus



D MACE

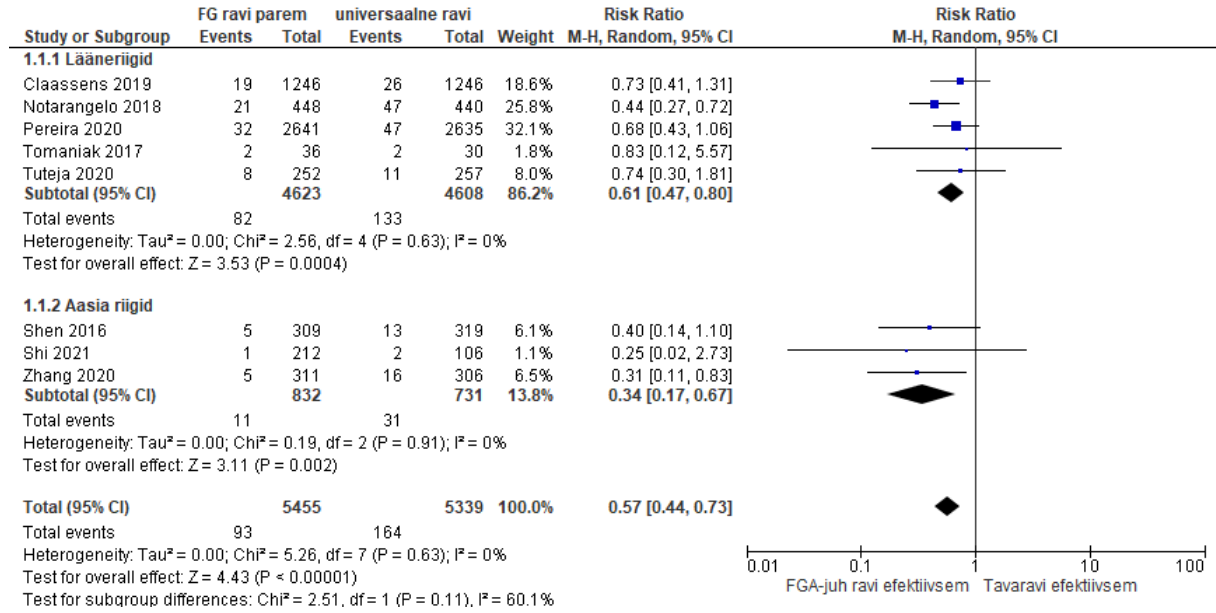


Joonis L4.1. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad FGA-juhitud ravi ja tavaravi võrdluses.

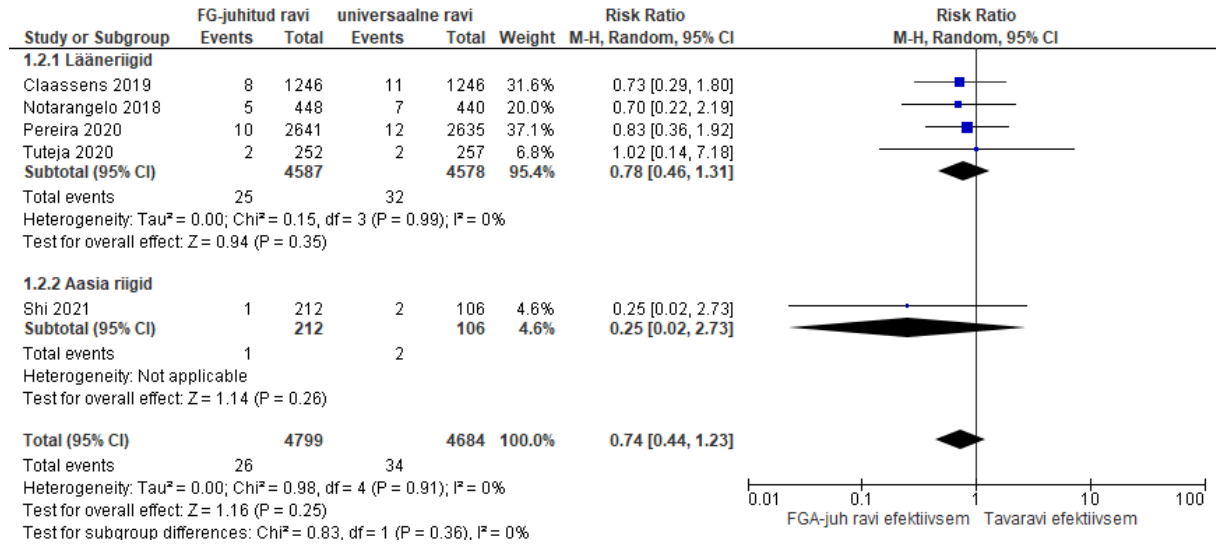
Märkus: MACE (komposiitindikaator raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste kohta) on uuringutes defineeritud erinevalt: kõigis uuringutes on indikaatorisse kaasatud kardiovaskulaarne või üldsuremus ja infarkt, kuues uuringus stendi tromboos (58–62, 64), viies insult (58, 59, 61–63), neljas revaskulariseerimine (58, 61, 64, 65) ja ühes raske korduv isheemia (59).

Lisa 5. Metaanalüüs FGA-juhitud antiagregantravi efektiivsuse kohta: alarühma analüüs

A Infarkt

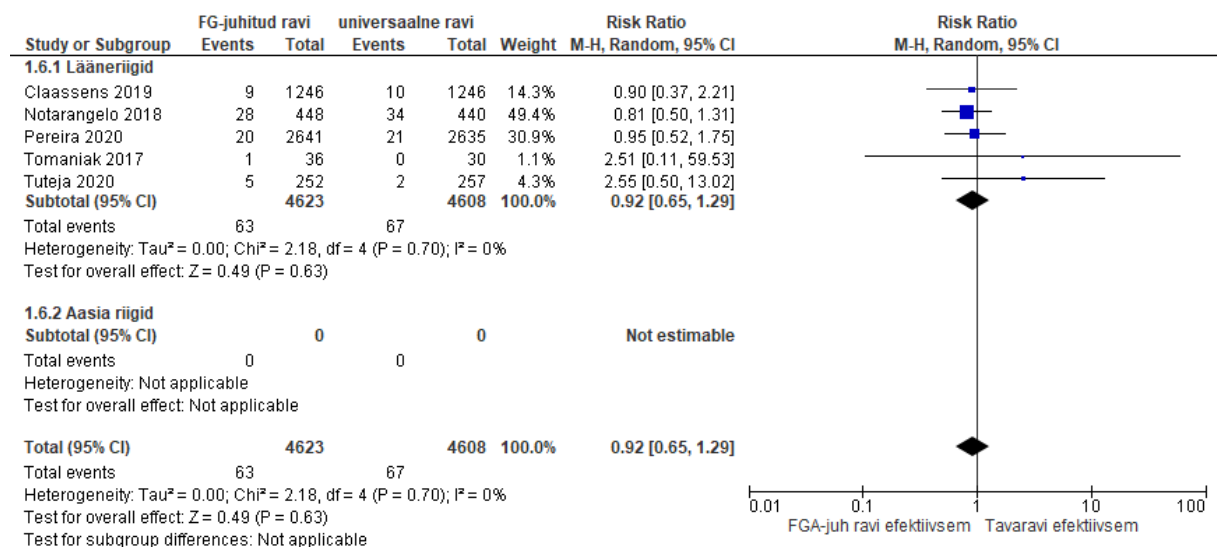


B Insult

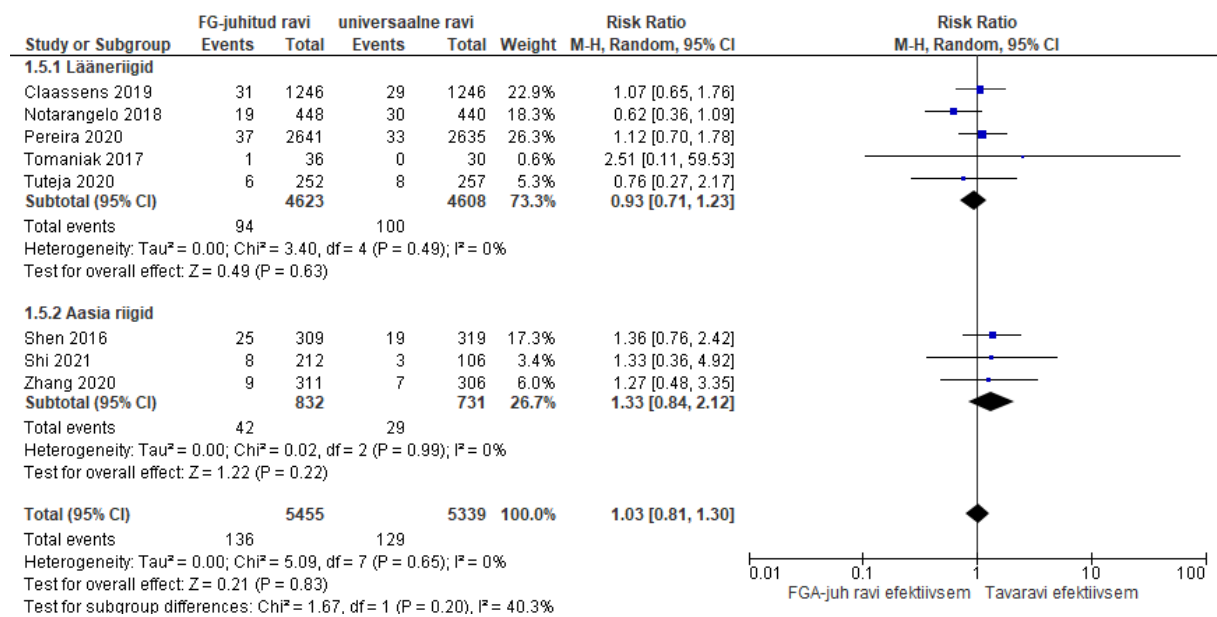


(jätkub)

C Kardiovaskulaarne suremus



D Suur verejooks



Joonis L5.1. Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad ja ohutuse tulemusnäitaja FGA-juhitud antiagrantravi ja tavaravi võrdluses etniliste alarühmade lõikes.

Märkus: Shen *et al.* (65), Shi *et al.* (58) ja Zhang *et al.* (60) uuringud on tehtud Hiinas, nn lääneriikide uuringud Claassens *et al.* (62) Hollandis, Belgias ja Itaalias, Notarangelo *et al.* (63) Itaalias, Pereira *et al.* (59) USA-s, Kanadas, Lõuna-Koreas ja Mehhikos, Tomaniak *et al.* (64) Poolas ning Tuteja *et al.* (61) USA-s.

The Health Technology Report Series has been developed by the Institute of Family Medicine and Public Health of the University of Tartu

Health effects of genotype-guided treatment in cardiovascular diseases and cost effectiveness of genotype-guided antiplatelet treatment in ischemic heart disease in Estonia

Summary

Background: Effectiveness and side effects of several drugs in cardiovascular diseases (CVD) depend on genetic variation. Thus, genotype-guided treatment can improve treatment outcomes and limit healthcare expenditures.

Objective: To estimate the health effects of genotype-guided treatment for CVDs and the cost-effectiveness and budget impact of the intervention in Estonia.

Methods: A systematic literature search was performed in PubMed to identify randomised controlled trials (RCT) on the effectiveness and safety of genotype-guided treatments in CVD and to select the most promising interventions for further analyses. A meta-analysis of the effectiveness and safety and a systematic review of the cost-effectiveness of the selected intervention was conducted. A Markov cohort model and a budget impact model were constructed to estimate the cost-effectiveness and budgetary effects of the selected intervention in Estonia.

Results: Four individual drugs or drug groups, known for drug-gene interactions, were identified with evidence from RCTs on the effectiveness of genotype-guided treatment compared to standard care in CVD. Three of them, warfarin, statins, and rosfuroxin, were discarded from the following analyses because of nonreliable effectiveness evidence or limited use in clinical practice in Estonia. Thus, the report focused on genotype-guided clopidogrel treatment in ischemic heart disease.

Based on the meta-analysis of eight RCTs, genotype-guided antiplatelet treatment is effective in reducing major cardiovascular events in ischemic heart disease compared to usual care without notable trade-offs with safety. According to the literature review, the intervention may also be cost-effective – a conclusion made in twelve studies out of sixteen. Both the effectiveness and cost-effectiveness evidence were mostly based on the acute coronary syndrome (ACS) population.

A clinical workflow analysis revealed the target groups that could benefit from genotype-guided antiplatelet treatment in Estonia. The intervention is feasible only in clopidogrel-treated patients, i.e., in patients with chronic coronary syndrome (CCS) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). Ticagrelor is the first-line treatment for ACS in Estonia; applying a genotype-guided antiplatelet treatment in this population would suggest a switch to a less-effective alternative for some patients. The timing of the gene test should be also considered. If the goal is to provide genotype-guided antiplatelet treatment for all the CCS patients undergoing PCI, then a gene test should be ordered concurrently with the decision for selective coronarography (SCG). As the need for PCI is decided during SCG, the tests are also ordered for patients who do not require PCI and thus, an antiplatelet treatment. Alternatively, if the goal is to minimise the number of unnecessary gene tests, then a gene test should be ordered when the PCI decision is made. Due to the time gap between ordering and receiving the results of the gene test, the genetic information is available at the beginning of the antiplatelet treatment only for patients whose PCI is performed after SCG, leaving aside patients whose PCI is performed during SCG. Both scenarios, including wide and narrow populations, respectively, were included in the cost-effectiveness and budget impact analysis. Current gene donors were included in both populations as their genetic information will be instantly available in near future.

The incremental cost-effectiveness ratios were 25,700 and 37,400 euros per quality-adjusted life-year for the narrow and wide target populations, respectively. Therefore, genotype-guided antiplatelet treatment is cost-effective in patients with CCS undergoing PCI, using a cost-effectiveness threshold of 40,000 euros, regardless of which scenario will be selected for Estonia. Applying genotype-guided antiplatelet treatment in the narrow or wide target population would cost an additional 66,000 and 677,000 euros annually, respectively, for Estonian Health Insurance Fund compared to usual care.

Conclusions: Genotype-guided antiplatelet treatment is effective in ischemic heart disease compared to usual care, but its feasibility, cost-effectiveness, and affordability were demonstrated only in patients with CCS undergoing PCI in Estonia.

Citation: Alloja J, Saar A, Põld M, Milani L, Juus E, Jürisson M. TTH62 Farmakogeneetilise analüüsi tervisekasu südame-veresoonkonnahaiguste ravis ja farmakogeneetilise analüüsi juhitud antiagregantravi kulutõhusus Eestis südame isheemiatõve korral. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2022.