

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut



Terviseinfo
analüüsigrupp

Depoo-antipsühhootikumide kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH16

Tartu 2015

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut

Depoo-antipsühhootikumide kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH16

Tartu 2015

Käesoleva raporti on koostanud:

Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Peeter Jaanson, Jaansoni Psühhiaatriakeskus OÜ juhataja

Sven Janno, TÜ Kliinikumi psühhiaatriakliiniku akuutosakonna juhataja

Helle Visk, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik

Gerli Paat-Ahi, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik

Keeletoimetaja – Anni Jürine

Kujundus ja küljendus – Margus Sarapuu

Viide raportile:

Kiivet R-A, Jaanson P, Janno S, Visk H, Paat-Ahi G. Depoo-antipsühhootikumide kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2015.

Depoo-antipsühhootikumide kulutõhusus:

ISBN 978-9985-4-0884-1 (trükis)

ISBN 978-9985-4-0885-8 (pdf)

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



TerVE



Sisukord

Lühendid ja mõisted	2
Kokkuvõte.....	3
1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused	6
2. Raporti metoodika	7
3. Psüühikahäired ja skisofreenia.....	11
3.1. Skisofreenia.....	11
3.2. Skisofreenia ravi eesmärgid ja haiguskoormus	12
3.3. Psüühikahäirete ja skisofreenia levik Eestis	14
4. Antipsühhootikumid skisofreenia ravis	15
4.1. Tüüpilised ja atüüpilised antipsühhootikumid	15
4.2. Antipsühhootikumide depoovormid.....	16
4.3. Kokkuvõte antipsühhootikumide kasutamisest skisofreenia ravis	17
5. Antipsühhootikumide efektiivsus ja ravisoostumus	18
5.1. Antipsühhootikumide efektiivsus	18
5.2. Ravisoostumus antipsühhootikumide kasutamisel.....	18
5.3. Depoo-antipsühhootikumide ravitulemused ja ravisoostumus.....	20
5.4. Kokkuvõte efektiivsuse ja ravisoostumuse uuringutest.....	22
6. Antipsühhootikumide kulutõhusus skisofreenia ravis.....	23
7. Antipsühhootikumide kasutamine Eestis.....	25
7.1. Probleemid antipsühhootikumide kättesaadavusega.....	25
7.2. Antipsühhootikumide üldine kasutamine Eestis	27
7.3. Haiglaravi vajanud haigete ravisoostumus ja ravikulud.....	30
7.4. Kulud aasta enne ja aasta pärast üleminekut depooravimitele	33
7.5. Kokkuvõte depoo-antipsühhootikumide kasutamisest Eestis.....	36
8. Eelarve mõju analüüs.....	37
9. Ettepanekud depoo-antipsühhootikumide kättesaadavuse parandamiseks..	40
10. Järeldused ja soovitused	42
Kasutatud kirjandus	44
Lisa 1. Raporti lähteülesanne.....	51
Lisa 2. Antipsühhootikumide efektiivsuse ülevaated.....	53
Lisa 3. Antipsühhootikumide ravisoostumuse uuringute lühikirjeldused..	55
Lisa 4. Antipsühhootikumide kulutõhususe uuringute lühikirjeldused.....	58
Summary.....	61

Lühendid ja mõisted

Antipsühhootikum	– käesoleva raporti kontekstis nimetatakse antipsühhootikumideks ravimeid, mis on näidustatud eeskätt psühhootiliste raviks ja mis kuuluvad ravimite ATC-klassifikatsiooni alusel ravimite rühma N05A; kasutatakse sünonüümselt terminiga „neuroleptikumid“
Ekstra-püramidaalsed sümptomid	– neuroloogilised motoorikahäired, mis võivad tekkida antipsühhootikumide kasutamisel. Näiteks lihaste jäikus (rigiidsus), värisemine (treemor), paigalpüsimatus (akatiisia, hüperkineesid), liigne pidurdatus (bradükineesia), neelamishäired (larüngeaalne düstoonia) jne
Skisofreeniahaige	– käesoleva raporti ravikulude analüüsi ja prognoosi kontekstis loetakse skisofreeniahaigeteks isikud, kelle kohta oli Eesti Haigekassa andmebaasis raviarve diagnoosidega F20–F29 RHK-10. Kõik analüüsis kasutatud andmed olid anonüümsed
ICER	– ingl <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> ; täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga (nt kulu QALY või ära hoitud infektsiooni kohta). Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega
NNH	ingl <i>number needed to harm</i> ; ravihalvemuse arv; keskmine inimeste arv, kes peaksid saama uuritavat ravi, et soovimatu sündmus (nt mitteparanemine, surm) tekiks ühel korral enam, võrreldes olukorraga, kus neid inimesi ravitaks teise, võrreldava ravimiga. Riskide vahe pöördväärtus.
NNT	– ingl <i>number needed to treat</i> ; ravipareemuse arv; keskmine inimeste arv, kes peaksid saama uuritavat ravi, et soovimatu sündmus (nt mitteparanemine, surm) tekiks ühel korral vähem, võrreldes olukorraga, kus neid inimesi ravitaks teise, võrreldava ravimiga
RR	– ingl <i>relative risk</i> ; suhteline risk
QALY	– ingl <i>quality adjusted life year</i> ; kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud eluaastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale

Kokkuvõte

Skisofreenia on raske ja krooniline psüühikahäire, mis avaldub valdavalt varases täiskasvanueas ja mille kulus vahelduvad ägenemised rahulikumate perioodidega. Skisofreeniat iseloomustavad erinevad meelepetted, veider käitumine, luulumõtted, endassetõmbumine jt psühhootilised haigustunnused. Haiguse ägenemised süvendavad psühhopatoloogiat ja halvendavad sotsiaalset toimetulekut, mistõttu skisofreenia säilitusravi eesmärgiks on võimalikult väike ägenemiste arv. Skisofreenia säilitusravis on lisaks teistele ravimeetoditele kindel koht antipsühhootikumidel, mille järjepideva kasutamise abil saab vähendada ägenemisi ning toetada haigete toimetulekut igapäevase eluga.

Skisofreenia ravi puhul on suureks väljakutseks hea ravisoostumuse saavutamine, sest halb ravisoostumus võib kaasa tuua nii haiguse ägenemise, haiglaravi vajaduse, üldise elukvaliteedi halvenemise kui ka suitsiidiohu suurenemise. Hinnanguliselt pool skisofreeniahaigetest katkestavad aasta jooksul antipsühhootikumide kasutamise või kasutavad neid ebaregulaarselt. Uue põlvkonna (atüüpiliste) antipsühhootikumide kasutuselevõtul oodati paremat ravisoostumust, kuna uutel ravimitel on vähem ekstrapüramidaalsüsteemi kõrvaltoimeid (motoorikahäireid). Kahjuks ei ole see lootus täitunud ja ravikatkestajate osakaal on sama suur nii vanemate kui ka atüüpiliste antipsühhootikumide kasutajate seas.

Käesoleva raporti eesmärk oli võrrelda depoo-antipsühhootikumide kasutamise efektiivsust ja kulutõhusust skisofreeniahaigete ravis suukaudsete antipsühhootikumidega. Selleks koostati teaduskirjanduse ülevaated depoo-antipsühhootikumide efektiivsuse ja kulutõhususe kohta. Eesti skisofreeniahaigete raviandmete alusel hinnati haigete ravisoostumust ja ressursikulusid sõltuvalt ravimite kasutamisest ja üleminekul depooravimitele.

Randomiseeritud kliinilised uuringud, kus on võrreldud antipsühhootikumide suukaudsete ravimivormide efektiivsust depoovormidega, on näidanud nende samaväärset efektiivsust. Kui haige tarvitab suukaudseid antipsühhootikume vastavalt ettekirjutustele, siis üleminek depoovormile ei paranda ega halvenda ravitulemusi ning ravimvormi valik sõltub patsiendi eelistustest. Seevastu halva ravisoostumusega haigetel ei ole võimalik randomiseeritud võrdlusuuringuid läbi viia, sest raviskeemide efektiivsust ei ole võimalik hinnata, kui haiged ravimeid ei kasuta. Seetõttu tuleb selle haigete rühma puhul kasutada teistsuguse ülesehitusega uuringuid. Uuringutes, kus halva ravisoostumusega haiged on viidud suukaudselt ravilt depooravimitele, on näidatud haiguse ägenemisperioodide vähenemist, mis

võib vähendada haiglaravi vajadust kuni 50–60 episoodi võrra 100 depooravil oldud aasta kohta.

Avaldatud kulutõhususe uuringud keskenduvad pea eranditult uuemate atüüpiliste antipsühhootikumide omavahelisele võrdlusele ja seetõttu ei saa nende uuringute alusel uuemaid ja vanemaid ravimeid omavahel võrrelda. Atüüpiliste antipsühhootikumide kulutõhusus on suuresti mõjutatud ravimite maksumusest, sest erinevused vanemate ja uuemate ravimite kliinilises efektiivsuses on väikesed. Samas osutavad uuringud, et juhul kui parema ravisoostumuse tulemusel väheneb haiglaravi vajadus, on depooravimid võrreldes suukaudse raviga kulutõhusad.

Eestis on antipsühhootikumide kasutamine viimastel aastatel suurenenud, kusjuures teise põlvkonna ehk atüüpiliste antipsühhootikumide osakaal on kasvanud 5,4%-lt 2003. a 75%-le 2013. a. Eesti Haigekassa andmetel kasutas Eestis 2013. a 8200 skisofreenia diagnoosiga haiget antipsühhootikume, mille kogumaksumus oli 2,53 mln eurot. Nende hulgast kasutas depooravimeid 1500 haiget maksumusega 80 000 eurot. Atüüpilisi depoo-antipsühhootikume (teenus 333R) kasutas 126 isikut (maksumus 271 000 eurot). Eestis saab depooravimeid 20% antipsühhootikume kasutavatest haigetest, samas kui Euroopas on depooravil 25–30% skisofreeniahaigetest.

Eestis viidi 2012. a depoo-antipsühhootikumidele üle 237 skisofreeniahaiget, kel esimesele depoosüstile järgneval aastal oli haiglaravi episoodide poole vähem ja haiglaravil oldud aeg vähenes 13,4%-lt 5,5%-le. Depooravile üleminek suurendas oluliselt ravimitega kaetud päevade arvu. Kokkuhoid ravikuludes oli esimesel depooravile üleviimise aastal suurusjärgus 100 000 – 180 000 eurot 100 patsiendi-aasta kohta ja see püsis samal tasemel ka teisel aastal pärast depooravi alustamist.

Eestis oli 2012. a haiglaravil 2071 skisofreeniahaiget, kelle haiglaeelse aasta ravimite kasutamise analüüs näitas, et 41% hospitaliseeritud skisofreeniahaigetest kasutasid antipsühhootikume ebaregulaarselt või episoodiliselt. Kui nendest haigetest omakorda kolmandikku (ehk 300 isikut) hakata ravima depoo-antipsühhootikumidega, siis võiks loota, et haiglaravi episoodide arv aastas väheneb kuni 150 võrra. See oleks skisofreeniahaigete haiglaravi juhtude 5% vähenemine, mis aitaks ravikindlustuseelarvest kokku hoida kuni 100 000 – 200 000 eurot aastas.

Depoo-antipsühhootikumide kättesaadavusega on Eestis järgmised probleemid:

- Eestis turustatavate tüüpiliste depoo-antipsühhootikumide valik on langenud kriitilisele piirile: viimastel aastatel on apteekidest kadunud kolm depoo-

antipsühhootikumi ja alles on ainult kolm toimeainet, mis ei taga igale haigele sobiva ravimi leidmist ega väljavalitud ravi järjepidevust;

- soodusravimite väljakirjutamine ja hankimine apteekidest võib olla patsientide jaoks liiga keeruline ja seega tõenäoline põhjus depooravimi kasutamisest loobumisele;
- atüüpiliste depoo-antipsühhootikumide kasutamine tervishoiuteenusena piirkondlike raviasutuste kaudu ei võimalda kasutada neid ravimeid kõigil haigetel, kes neid vajaks;
- killustunud ja tõrgetega ravimitega varustamise skeemid takistavad sobilike ravimite järjepidevat kasutamist ja suunavad kasutama kallimaid alternatiive, mis ei pruugi hoida seni saavutatud ravitulemust. See suurendab oluliselt Eesti Haigekassa ravimikuluseid.

Et ravimata skisofreenia on sarnaselt tuberkuloosile ja HIV-nakkusele oluline rahvastiku tervist mõjutav probleem, tuleks Eestis käivitada tsentraalne depoo-antipsühhootikumidega varustamise riiklik programm või koostöövõrgustik. Selle alusel korraldataks kõigile sihtrühma haigetele vajalike ravimikoguste riigihange ja see sisaldaks üle-eestilist jaotuskava ning tagaks igale skisofreeniahaigele kliiniliselt parima tüüpilise või atüüpilise depooravimi tasuta kättesaadavuse haige jaoks kõige sobivamas kohas.

Depoo-antipsühhootikumide valiku ja kättesaadavuse parandamisega on võimalik suurendada skisofreeniahaigete ravisoostumust. See parandab haigete elukvaliteeti, võimaldab kokkuhoidu haiglaravi kuludes ja annab turvatunde nii haigetele kui ka ühiskonnale.

1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Psüühikahäirete (sh skisofreenia) ravis on üheks suurimaks probleemiks hea ravisoostumuse saavutamine. Halb ravisoostumus võib põhjustada haiguse ägenemist, üldise elukvaliteedi halvenemist, haiglaravile võtmist ja suurendada suitsiidiohtu. Eestis on skisofreenia säilitusraviks vajalike depoo-antipsühhootikumide stabiilse kättesaadavuse tagamine keeruline, sest mitut odavamalt antipsühhootikumi Eestis ei turustata ja atüüpilisi depoo-antipsühhootikume saab kasutada ainult piirkondliku haigla patsientidel. Osa depoo-antipsühhootikumidest kuulub Eesti Haigekassa soodusravimite nimekirja, teiste kasutamiseks tuleb taotleda ühekordseid impordi- ja kasutamislube ja kolmandaid rahastatakse tervishoiuteenuste loetelu alusel piiratud mahu.

Selline mitmekesisus depoo-antipsühhootikumide kättesaadavuses takistab ravi järjepidevust ja vähendab ravimisoostumust ning põhjustab olulist ajakulu psühhiaatriatele ja lisakulusid maksumaksjatele. Seetõttu on kaalumisel ettepanek korraldada patsientide ravi depoo-antipsühhootikumidega ümber. Uue süsteemi järgi korraldataks ravi riikliku programmina sarnaselt tuberkuloosi otseselt kontrollitava raviga, muuhulgas korraldataks ka ravimite riigihange. Ravikorralduse muutmise üle otsustamiseks on vaja koostada analüüs kulude, kokkuhoiuvõimaluste ja oodatavate tervisemõjude kohta.

Käesoleva raporti eesmärk on hinnata depoo-antipsühhootikumide kasutamise efektiivsust ja kulutõhusust skisofreeniahaigete ravis.

Uurimisküsimused

1. Milline on depoo-antipsühhootikumide efektiivsus ja kulutõhusus skisofreenia ravis võrreldes suukaudsete antipsühhootikumide kasutamisega?
2. Milline on antipsühhootikume tarvitavate skisofreeniahaigete ravisoostumus Eestis?
3. Milline on ressursikulu antipsühhootikume tarvitavate skisofreeniahaigete ravile Eestis ja selle sõltuvus ravisoostumusest?

Märkus: raporti lähteülesandes (vt Lisa 1) kasutatud sõna „neuroleptikumid“ on raportis asendatud terminiga „antipsühhootikumid“, mis on sama ravimiterühma kaasaegne ja täpsem nimetus.

2. Raporti metoodika

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*, HTA) väljundiks on raport, milles sünteesitakse tõenduspõhine informatsioon tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta. Käesoleva raporti eesmärgi täitmiseks tehti teaduskirjanduse otsingud ja koostati kirjanduse ülevaated depoo-antipsühhootikumide efektiivsuse (vt ptk 5) ja kulutõhususe (vt ptk 6) kohta skisofreenia haigete ravis võrreldes suukaudsete antipsühhootikumide kasutamisega. Raportis hinnatakse Eesti Haigekassa soodusravimite retseptide ja raviarvete alusel antipsühhootikume kasutatavate skisofreeniahaigete ravisoostumust Eestis (vt ptk 7) ning selle toel prognoositakse ravikorralduse muutmise mõjusid ressursikuludele ja ravikindlustuse eelarvele (vt ptk 8).

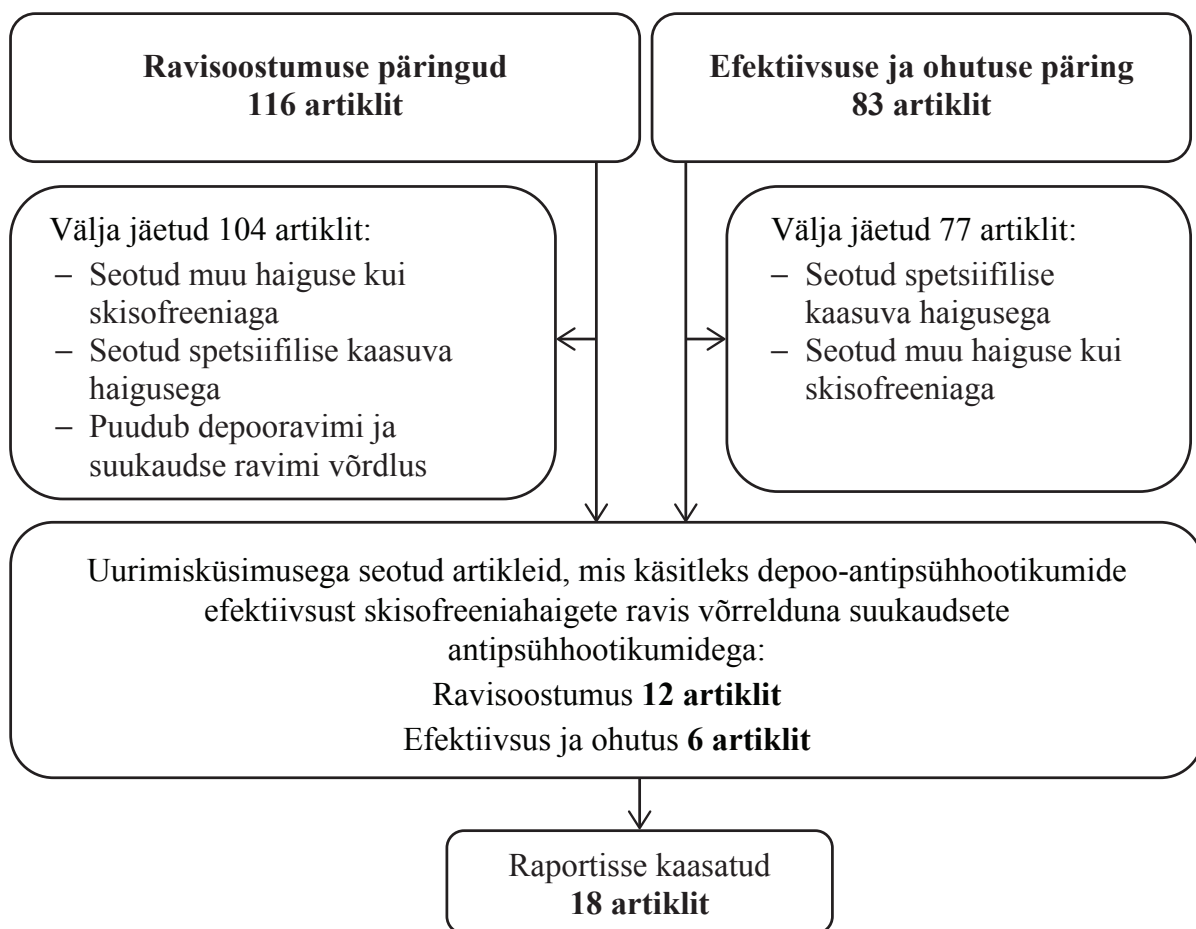
Teaduskirjanduse otsing: efektiivsus ja ravisoostumus

Antipsühhootikumide efektiivsust ja ravisoostumust käsitlevatest teadusartiklitest ülevaate saamiseks viidi 2014. a juunis läbi otsingud andmebaasides Pubmed ja Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR). Raportis kajastatakse valikut ingliskeelsetest originaaluuringutest, ülevaadetest ja meta-analüüsides, mis on avaldatud pärast aastat 2004. Välja jäeti arengumaades läbi viidud uuringud. Täiendav otsing tehti 2014. a oktoobris.

Pubmedi andmebaasis otsiti fraaside „*antipsychotic/depot/neuroleptic effectiveness*“, „*antipsychotic/depot/neuroleptic efficacy*“, „*antipsychotic/depot/neuroleptic safety*“ ja „*antipsychotic/depot/neuroleptic adherence*“ järgi ning kriteeriumiks oli nende märksõnade leidumine lühikokkuvõttes. Andmebaasis CDSR oli otsingu märksõnaks „*antipsychotic drug*“. Et tuvastada otsingusüsteemi poolt avastamata jäänud artikleid, vaadati üle kõigi leitud artiklite kirjandusloetelud.

Pubmedi andmebaasis tehtud esmase otsingu tulemusena saadi efektiivsuse ja ohutusega seotud otsisõnadele 782 vastet, andmebaasis CDSR tehtud otsingu tulemusena 188 vastet. Ravisoostumusega seotud otsisõnade abil leiti 471 vastet. Efektiivsuse ja ohutusega seotud päringuga leiti 83 artiklit ning ravisoostumuse päringuga 116 artiklit. Raportisse kaasati 12 ravisoostumusega seotud artiklit ning 6 efektiivsuse ja ohutusega seotud artiklit.

Antipsühhootikumide efektiivsuse ja ravisoostumuse uuringute selektsiooni protsess on kujutatud joonisel 1.



Joonis 1. Efektiivsuse, ohutuse ja ravisoostumuse ülevaatesse kaasatud artiklite selekteerimine

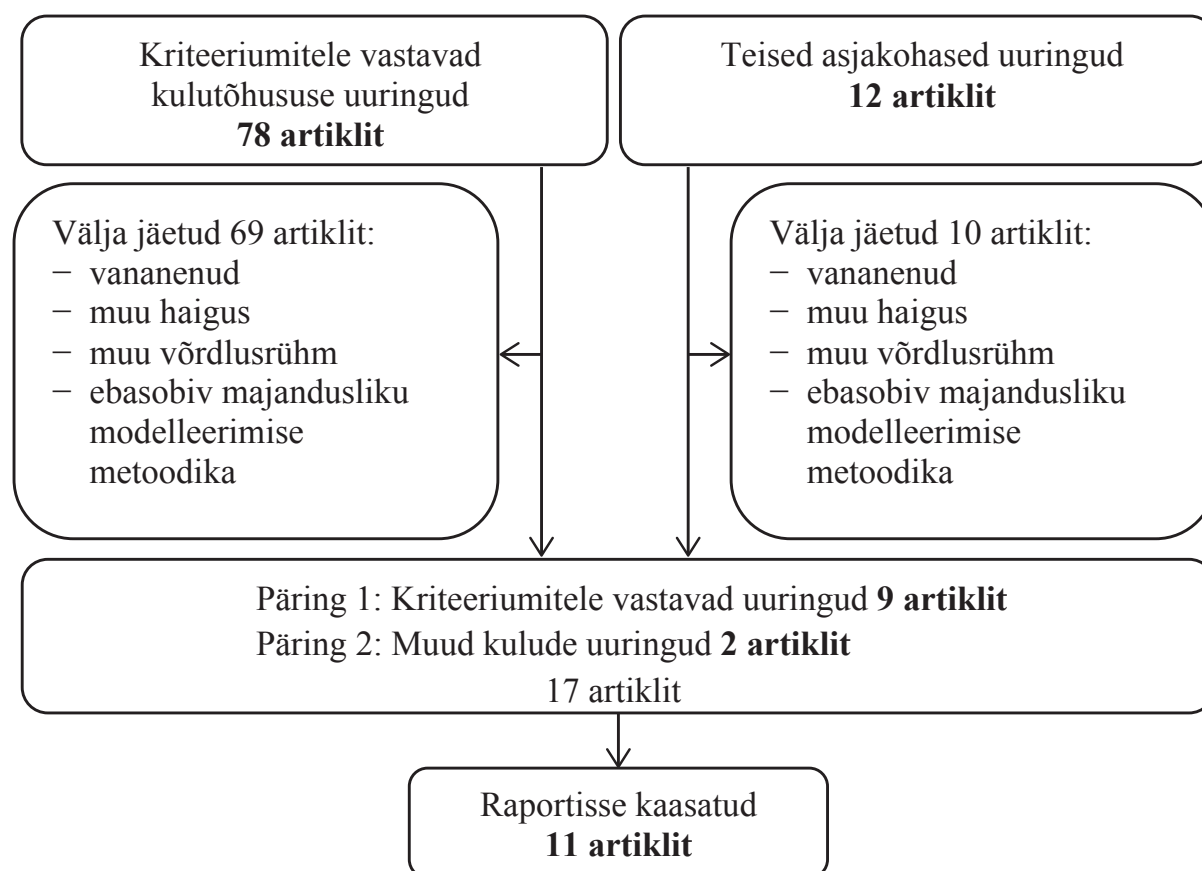
Teaduskirjanduse otsing: kulutõhusus

Kulutõhususe uuringute otsing viidi läbi 2014. a juunis. Teadusartiklite andmebaasist PubMed otsiti artikleid märksõnade „*antipsychotic AND cost-effectiveness*“, „*neuroleptic AND cost-effectiveness*“, „*antipsychotic AND cost-utility*“ ja „*neuroleptic AND cost-utility*“ järgi. Lisaks kasutati otsingul sõna „*depot*“. Kriteeriumiks oli nende märksõnade leidumine lühikokkuvõttes.

Asjakohaseid kulutõhususe raporteid otsiti lisaks NIHR Centre for Reviews and Disseminations (CRD) raportite andmebaasist, (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/>), ja NICE'i (National Institute for Health and Care Excellence) andmebaasist (<http://www.nice.org.uk/>). Otsinguvälju piiramata otsiti neist vasteid märksõnadele „*antipsychotic*“ ja „*neuroleptic*“.

Esimese otsisõnade paariga („*antipsychotic AND cost-effectiveness*“) leiti PubMe-di andmebaasist 52 artiklit ja teise paariga („*neuroleptic AND cost-effectiveness*“) 9 artiklit, millest 6 olid korduvad. Kolmas otsisõnade paar („*antipsychotic AND cost-utility*“) andis 20 artiklit ja neljas paar („*neuroleptic AND cost-utility*“) 3 artiklit. NICE'i andmebaas sisaldas 5 otsisõnadele vastavat raportit ning CRD andmebaasist nendele otsisõnadele vastavaid raporteid ei leitud.

Analüüsi kaasati inglisekeelsed kulutõhususe uuringud, kus oli võrreldud suukaud-sete antipsühhootikumide kasutamist depoo-antipsühhootikumidega, mis olid avaldatud alates 2004. aastast.



Joonis 2. Kulutõhususe ülevaatesse kaasatud artiklite selekteerimine

Kulutõhususe uuringute olulisust ja kvaliteeti hinnati Drummondi (2005) esitatud kriteeriumite alusel:

- uurimisküsimus oli selgelt ja üheselt määratletud;
- võrreldavad alternatiivid olid selgelt välja toodud;
- võrreldavate alternatiivide kliiniline efektiivsus oli kirjeldatud;
- kõikide alternatiivide kulud ja väljundid olid identifitseeritud;

- kulusid ja väljundeid mõõdeti sobilikes ühikutes;
- kulud ja väljundid olid hinnatud usaldusväärselt;
- kulude ja väljundite hindamisel oli kasutatud diskonteerimist;
- täiendkulu tõhususe määr oli leitud;
- tundlikkuse analüüs oli teostatud.

Kõigile Drummondi kriteeriumitele vastas 9 artiklit, mille lühikokkuvõtted on esitatud raporti 6. peatükis. Teaduskirjanduse läbitöötamisel leiti allikate kirjanduse loeteludest veel 12 asjakohast kulusid võrdlevat uuringut, millest kaasati raportisse 2 artiklit. Kulutõhususe analüüsi kaasati 11 kriteeriumitele vastavat artiklit (vt joonis 2).

Andmepäring Eesti Haigekassa andmebaasidest

Käesoleva analüüsi üheks eesmärgiks on hinnata, milline on ressursikulu antipsühhootikumide tarvitavate skisofreeniahaigete ravile Eestis ja selle sõltuvus ravisoostumusest. Selleks tehti kaks väljavõtet Eesti Haigekassa andmebaasidest.

Esmalt seati ülesandeks hinnata, kui hea on ravisoostumus suukaudse ja depooravi kasutajate seas ning kas nende ravimite mittekasutamise tõttu vajatakse haiglaravi ja kas see on seotud suurema või väiksema arstiabi kasutamisega. Selleks koostati valim isikutest, kes olid diagnoosiga F20–F29 haiglaravil aastal 2012. Väljavõtte nende haigete antipsühhootikumide retseptidest ja kõigist raviarvetest 2 a enne haiglaravile sattumist selgitab, kas ja kui järjekindlalt on need haiged enne haiglaravi kasutanud antipsühhootikume ja vajanud arstiabi. Ravisoostumust hinnati raviga kaetud päevade arvuna: ravisoostumus on hea, kui ravimitega on kaetud 60% päevadest, ja ebapiisav, kui alla 60% päevadest. Raviga kaetud päevadeks loeti retsepti väljaostu kuupäevast 8 nädalat (2 kuud) või tablettide arv, kui retseptiga oli välja ostetud vähem kui 56 tabletti.

Teiseks seati ülesandeks hinnata, kas ja kui palju muutub depooravile ülemineku- ja arstiabi vajadus. Vaadeldi, milliseid ravimeid ja arstiabi (eri liigid ja teenused) ning mis koguses kasutati 1 a jooksul enne ja 1 a jooksul pärast ravi alustamist depoo-antipsühhootikumiga. Selleks koostati valim isikutest diagnoosiga F20–F29, kes aastal 2012 hakkasid kasutama depoo-antipsühhootikume (sh tervishoiuteenus 333R), kuid 2011. a ei olnud depoo-antipsühhootikume kasutanud. Väljavõtte tehti nende haigete kõigist retseptidest ja kõigist raviarvetest aastatel 2010–2014.

Eesti raviandmete analüüsi tulemused on esitatud peatükkides 7–9.

3. Psüühikahäired ja skisofreenia

Psüühikahäire (ingl *mental disorder*) on teatud raskuse ja eripäraga hälvete esinemine aju psüühilistes funktsioonides, mis põhjustab subjektiivseid vaevusi või halvendab muul viisil inimese kohanemist reaalsusega. Seega väljendab mõiste psüühikahäire eelkõige aju funktsionaalset seisundit ja ei viita konkreetsetele põhjustele ega võimalikele haiguslikele muutustele ajus. [1–3]

Rahvusvaheline haiguste klassifikatsioon (RHK-10) koondab psüühikahäired alarühma F ja jaotab need kümnesse gruppi [4, 5]. Alarühmas F20–F29 on skisofreenia, skisotüüpsed ja luululised häired, mis oma kroonilise kulu ja raskuse tõttu on suurima ressursivajadusega häireteks psühhiaatria valdkonnas.

3.1. Skisofreenia

Skisofreenia nüüdisaegsele käsitlusele pani aluse saksa psühhiaater prof Emil Kraepelin (Tartu Ülikooli psühhiaatriakliiniku juhataja 1886–1891), kes andis haigusele nimetuse *dementia praecox* (varajane dementsus), mis rõhutas haiguse käigus tekkivat psüühiliste funktsioonide püsivat ja rasket kahjustust nooremas eas. Termin „skisofreenia“ võttis kasutusele Eugen Bleuler, kelle arvates polnud tegemist ühe haiguse, vaid haiguste grupiga.

Skisofreenia on psühhoside hulka kuuluv psüühikahäire, mille tekkepõhjused ja mehhanism pole täpselt teada. Skisofreenia on raske psüühikahäire (või häirete kogum), mis ilmneb hilises nooruki- või varases täiskasvanueas [6]. Pole täpselt teada, miks meestel avaldub esmane psühhootiline episood keskmiselt kolm-neli aastat nooremas eas kui naistel [7, 8]. Seetõttu on meestel ka haiguse prognoos mõnevõrra halvem kui naistel.

Kui keskmine risk skisofreeniasse haigestuda on ligikaudu üks protsent, siis skisofreeniahaigete lähisugulastel on haigestumiskord arvuliselt suurem (viis kuni kümme protsenti) ja neil, kelle lähisugulastel haigust ei esine, kindlalt väiksem kui üks protsent. Üheks skisofreeniat vallandavaks teguriks peetakse stressi, mis tekib ootamatute ja ebameeldivate sündmuste puhul (nt õnnetus, lähedase surm vms). Samuti on leitud, et haigestumist mõjutab kasvukeskkond [9, 10]. Mida kõrgem on psühhosile eelnev funktsioneerimise tase (omandatud haridus ja tööoskused jmt), seda soodsamad on haiguse kaugtulemused [11, 12].

Vaatamata pidevalt arenevatele ravivõimalustele, on skisofreenia koormav nii patsientidele kui ka nende lähedastele ka tänapäeval. Skisofreenia pärsib patsiendi toimetulekut iseendaga ja mõjutab negatiivselt tema suhteid lähedaste ja teistega. Pärast skisofreenia ägeda faasi möödumist võib häire jääda püsima ja remissiooni perioodid vahelduvad ägenemistega [13].

Skisofreeniale spetsiifilisi sümptomeid ei ole, st samad sümptomid võivad esineda ka muude psüühikahäirete korral. Skisofreenia korral ilmnevad peamiselt haigus-tunnused tajumises (hallutsinatsioonid ja senestopaatiad), mõtlemises (luulumõtted, mõtlemise sisulised ja vormilised häired), tundeelus (tundeelu tuimenemine ja emotsionaalne inadekvaatsus) ja tahteelus (tahteaktiivsuse alanemine ja psüühilised automatismid).

Skisofreenia sümptomid jaotatakse positiivseteks ja negatiivseteks. Positiivsed sümptomid on inimese jaoks tavatud kogemused ja negatiivsed sümptomid normaalse käitumise vähenemine või puudumine. Positiivseteks sümptomiteks on hallutsinatsioonid, kus haige kogeb kuulmise, maitsemise, haistmise, puudutuse või nägemise kaudu midagi sellist, mida tegelikult ei ole olemas [14]. Samuti on positiivseks sümptomiks luulumõtted ehk valed ja kasutud uskumused, sh paranoiline luul ehk mõtted tagakiusamisest ja jälitamisest. Luulud võivad alguse saada hallutsinatsioonide seletamisest iseendale.

Negatiivsed sümptomid vähendavad haige huvi, energiat, emotsioone ja algatusvõimet. Negatiivsete sümptomite tulemusel loobub skisofreeniahaige enda eest hoolitsemisest, tuimeneb ja ei näita üles huvi millegi vastu. Samuti hakkab haige vältima teisi inimesi, räägib vähe või üldse mitte [15].

3.2. Skisofreenia ravi eesmärgid ja haiguskoormus

Kui on kahtlus skisofreeniasse haigestumises, tuleb haige hospitaliseerida, et tema seisundit oleks võimalik täpselt hinnata ja panna õige diagnoos. Kuna skisofreenia all kannatajad tihti ei tunnista endale, et nad on haiged, ja keelduvad ravist, näeb Eesti Psühhiaatrilise abi seadus [16] ette, et kui inimene oma psüühikahäire tõttu on muutunud ohtlikuks endale või teistele, võib tema puhul rakendada tahtest olenematut ravi.

Skisofreenia ravistrateegia sisaldab farmakoteraapiat antipsühhootikumidega ning psühhoterapeutilisi sekkumisi. Multidistsiplinaarne lähenemine on vajalik, et parandada psühhosotsiaalset funktsioneerimist, iseseisvat toimetulekut ja elukvali-

teeti [17–18]. Raviga saab kergendada haiguse kulgu ja parandada oluliselt prognoosi: kolmandik skisofreeniahaigetest paraneb esmasest episoodist hästi, teisel kolmandikul esineb püsivaid sümptomeid ja kolmandikul muutub haigus krooniliseks [19–21]. Skisofreenia ravi väljunditest annab ülevaate tabel 1.

Tabel 1. Ülevaade skisofreenia ravi väljunditest [22–28]

Parameeter	Iseloomustus
Suremus	Suitsiidirisk elu jooksul 10–13%
Rehospitaliseerimine	Umbes pooled väljakirjutatud haigetest rehospitaliseeritakse aasta jooksul
Krooniliselt püsiv sümptomaatika	Esmastest haigetest 2/3-l püsivad aasta peale haigestumist positiivsed sümptomid, 1/3-l on need sümptomid 6–10 aasta möödudes
Ravimite kõrvaltoimed	Metaboolne sündroom (kaalutõus, hüperlipideemia, hüperglükeemia, vererõhu tõus), sedatsioon, ekstrapüramidaalsüsteemi sümptomid
Halb elukvaliteet	Võrreldes teiste krooniliste haigetega on skisofreeniahaigetel nii subjektiivse kui objektiivse hinnangu põhjal elukvaliteet väga halb
Töötus	Vähem kui 20% skisofreeniahaigetest töötab püsivalt

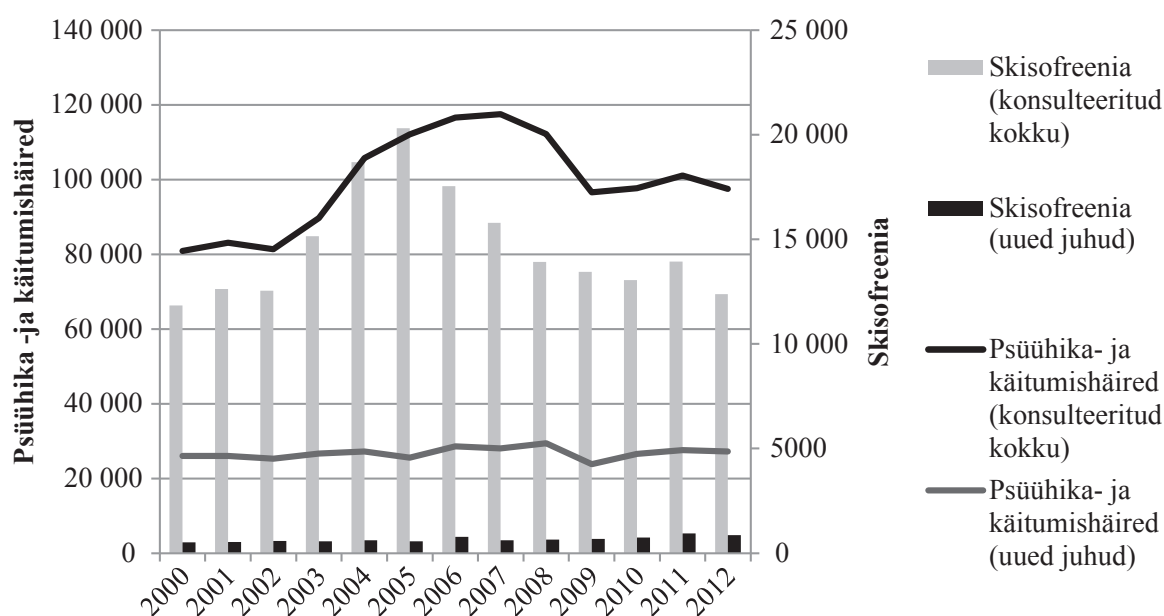
Skisofreenia ravi eesmärkideks on ägenemiste vältimine ja sümptomite vähendamine, samuti depressiooni ravimine ja suitsiidi ärahoidmine ning sõltuvushäirete vähendamine (nt alkoholism). Ligikaudu viiendikul esmakordse psühhootilise episoodiga patsientidest ei esine hiljem uusi psühhootilisi sümptomeid [29], kuid samas ei ole prognostilisi tegureid mille abil saaks välistada psühhootiliste episoodide kordumist. On teada, et farmakoteraapia lõpetamisel võib haigus ägeneda. Seetõttu on valitsev seisukoht, et skisofreeniahaigete ravi peaks olema eluaegne ja ravitaktika tuleb valida lähtuvalt patsiendi individuaalsetest vajadustest ja ravimite taluvusest.

Skisofreenia põhjustab nii otseseid meditsiinilisi kulusid kui ka kaudseid kulusid ühiskonnale. Otsese kuludena arvestatakse kõiki arstiabiga seotud kulusid (ravimid, psühhoteraapia, haiglaravi, arstivisiidid jne) ja kaudseteks kuludeks on haigete toimetulekuraskustest tulenev töö produktiivsuse langus, töötus ning haigete lähedaste ja hooldajate produktiivsuse langus. USAs hinnati 2002. a andmetele tuginedes, et skisofreenia põhjustatud majanduslik koormus oli kokku 62 miljardit dollarit, millest otsesed tervishoiukulud olid 23 miljardit dollarit ning kaudsed kulud 39 miljardit dollarit [30].

Psühhiaatrilist haiglaravi vajavatest patsientidest on suur osa skisofreeniahaiged ja skisofreenia ravis on haiglaravi kulud ka suurimaks kulukomponendiks. Sellele lisanduvad ambulatoorse ravi ja ravimite kulud [22]. Kui haiglaravi põhjuseks on haiguse ägenemine, siis nende ravijuhtude ravi on mitu korda kulukam [31–33], mistõttu on skisofreenia puhul just ravi järjepidevus haiguse ägenemiste ärahoidmiseks oluline ravieesmärk.

3.3. Psüühikahäirete ja skisofreenia levik Eestis

Tervise Arengu Instituudi tervisestatistika kohaselt konsulteerisid Eesti psühhiaatrid 2012. a 97 441 isikut ning haiglaravil viibis psüühikahäirete tõttu 12 570 isikut [34]. 2013. a määrati psüühikahäirega seotud korduv püsiv töövõimetus 8247 inimesele [35]. Seoses ambulatoorse abi võimaluste paranemisega väheneb Eestis psühhiaatrilise abi osutamine haiglates. Kui 2000. a oli Eestis psühhiaatriliste haiguste raviks 79 voodikohta 100 000 elaniku kohta, siis 2012. a 55 voodikohta [34]. Euroopa Liidus oli 2012. a keskmiselt 60 psühhiaatrilise abi ravivoodit 100 000 elaniku kohta [36].



Joonis 3. Psüühika- ja käitumishäirete ning skisofreenia haigusjuhud Eestis 2000–2012 (allikas: Tervise Arengu Instituut)

Skisofreenia tõttu konsulteeriti Eestis 2012. aastal kokku 12 386 isikut (5254 meest ja 7132 naist) ning uusi haigusjuhte oli 868 (425 meest ja 443 naist) (vt joonis 3). 2013. a sai Eestis skisofreenia tõttu püsiva töövõimetus esmakordselt 389 inimest ja korduv püsiv töövõimetus määrati skisofreenia põhidiagnoosi alusel 1760 isikule [35].

4. Antipsühhootikumid skisofreenia ravis

Krooniliste psüühikahäirete, sh skisofreenia (säilitus)ravis on teiste ravimeetodite kõrval kindel koht antipsühhootilise toimega ravimitel, mille järjepideva kasutamise abil hoitakse ära kroonilise haiguse ägenemine või taasteke ning toetatakse haigete rehabilitatsiooni ja toimetulekut igapäevase eluga. Säilitusravi efektiivsust vähendab haigete halb ravisoostumus, mis jääb suukaudsete ravimite kasutamise korral sageli õigeaegselt märkamata. Psüühikahäirete ägenemine või haigustunuste taasteke halvendab järsult haigete iseseisvat toimetulekut ning sel juhul on ambulatoorne ravi sageli ebapiisav ja paljud haiged vajavad pikemaajalist haiglaravi [37, 38].

Antipsühhootikumid (ingl *antipsychotic drugs*) pärsivad psühhootilisi sümptomeid, milleks on luulumõtted, hallutsinatsioonid, luululine rahutus, katatoonne rahutus, stuupor, mõtlemise vormilised häired, desorganiseeritud käitumine. Tugeva sedatiivse toimega antipsühhootikume (nt kvetiapiin) kasutatakse väikestes annustes ka teistel eesmärkidel, näiteks püsivad unehäired [39–41].

Antipsühhootikumid on psüühikahäirete ravimisel kasutusel juba alates 1950. aastatest. Alates prototüüp-antipsühhootikum kloorpromasiinist on praeguseks kliinilisse praktikasse jõudnud üle 30 antipsühhootikumi. Skisofreenia raviks vajalik antipsühhootikum tuleks valida patsiendi ja tema ravi eest vastutava arsti koostöös. Ravimi valikul peaks arvestama nii oodatavat ravitoimet kui ka kõrvaltoimeid. Nii tüüpilisi (konventsionaalseid) kui ka atüüpilisi ravimeid tuleks kasutada monoteeraapiana, välja arvatud ravi ümberlülitamise lühikesed perioodid või ravimresistentsuse korral.

4.1. Tüüpilised ja atüüpilised antipsühhootikumid

Ajalooliselt on antipsühhootikume (neuroleptikume) liigitatud keemilise struktuuri alusel, millele tänapäeval ei omistata kliinilisest seisukohast nii olulist tähendust kui varem [37, 38, 42, 43]. Kliinilise rakenduse aspektist on märksa mõttekam määratleda antipsühhootikume olulisemate antipsühhootiliste efektide ja kõrvaltoimete profiili alusel [39–41], mistõttu on antipsühhootikumide klassifikatsioon tüüpilisteks (konventsionaalseteks) ja atüüpilisteks pigem ajalooline ja kategooriline kui sisuline.

Tüüpilisi antipsühhootikume (haloperidool, flufenasiin, flupentiksool, kloorpromasiin, kloorprotikseen, levomepromasiin, perfenasiin, zuklopentiksool) on kasutatud juba enam kui 40 aastat ja on teada, et nad on efektiivsed umbes poolel skisofreeniahaigetel. Tüüpiliste antipsühhootikumide kasutamisel on peamiseks probleemiks ekstrapüramidaalsete sümptomite kujul ilmnevad kõrvaltoimed.

1960. aastatel sünteesiti uus antipsühhootikum klosapiin, millel on tüüpilistest antipsühhootikumidest erinev toimemehhanism. Klosapiin on efektiivne ka patsientidel, kes on tüüpiliste antipsühhootikumide suhtes resistentsed. Samas piirab klosapiini kasutamist mitmete tõsiste kõrvaltoimete oht, eeskätt eluohtlik valgevererakkude vähesus, millega kaasneb suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele. Klosapiini eeskuju najal töötati välja ja võeti kasutusele erinevaid antipsühhootikume (sulpiriid, aripiprasool, olansapiin, risperidoon, kvetiapiin, sertindool, ziprasidoon), mida hakati nimetama atüüpilisteks, sest esmased uuringud olid näidanud, et nende kasutamise korral on ekstrapüramidaalseid kõrvaltoimeid vähem kui vanema generatsiooni antipsühhootikumide korral [44, 45]. Samas on atüüpiliste antipsühhootikumide pikaajalise kasutamise kogemus toonud esile nende olulise mõju ainevahetusele – suureneb metaboolse sündroomi tõenäosus, mis häirib nii patsientide elukvaliteeti kui ka halvendab prognoosi.

Seda, et atüüpilised antipsühhootikumid oleksid oluliselt efektiivsemad kui tüüpilised antipsühhootikumid, ei ole õnnestunud tõestada. Positiivsete sümptomite suhtes on need võrdselt tõhusad, kuid atüüpilistel antipsühhootikumidel on leitud eeliseid negatiivsete ja afektiivsete sümptomite osas.

Enamikul haigetel, kes ei saa antipsühhootilist ravi, ägeneb haigus 2–3 aasta jooksul. Seetõttu peaks ravi antipsühhootikumidega kestma aastaid. Patsientidel, kes on toetusravi käigus hästi stabiliseerunud, esineb sageli ägenemisi, kui nende ravi antipsühhootikumidega lõpetatakse või asendatakse platseeboga [46].

Antipsühhootikumide järjepidev kasutamine on kriitilise tähtsusega skisofreenia ägenemise ärahoidmisel. On leitud, et ravist loobumisel on haiguse ägenemise risk kuu aja jooksul 11%, kuid ravi järgimisel 3,5% [47].

4.2. Antipsühhootikumide depoovormid

Antipsühhootikumid vähendavad erinevate skisofreeniailmingute avaldumist, kuid paljud skisofreeniahaiged ei mõista pideva ravi vajalikkust ja loobuvad seetõttu ravimite kasutamisest. Nende haigete ravi järjepidevuse saavutamiseks on välja

töötatud antipsühhootikumide süstitav ravimvorm ehk depooravimid, mis tagavad ravimi püsiva olemasolu organismis. Depoo-antipsühhootikume kasutatakse halva ravisoostumusega patsientidel.

Depoovormid on olemas nii esimese kui teise põlvkonna antipsühhootikumidel. Esimese põlvkonna depoo-antipsühhootikumidest on Eestis depooravimitena kasutusel haloperidool, zuklopentiksool, flupentiksool, perfenasiin ja flufenasiin. Teise põlvkonna ehk atüüpilistest antipsühhootikumidest on võimalik depooravi kasutada risperidooni, olansapiini, aripiprasooli ja paliperidooni manustamiseks.

Depooravimi toime ei alga kiiresti, kuid püsib ühekordse manustamise järgselt nädalaid. See on ühtlasi ka selle ravimvormi puuduseks, sest kõrvaltoimete ilmnemisel pole võimalik ravimi toimeid lõpetada, kuna see juba on organismis.

4.3. Kokkuvõte antipsühhootikumide kasutamisest skisofreenia ravis

Erinevate antipsühhootikumide kliinilist efektiivsust on palju uuritud, kuid võrreldes uuringutes ei ole tõendatud määravaid erinevusi, mis võimaldaks ühte antipsühhootikumi teistele eelistada. Erinevused on pigem kõrvaltoimete spektris ja kõrvaltoimete esinemistõenäosustes, mida võib ühe või teise ravimi korral esineda statistiliselt rohkem, kuid nende ilmnemine on patsiendi tasemel siiski prognoosimatu.

Antipsühhootikumide seast eristub klosapiin, mis võib aidata ka juhtudel, kui teised antipsühhootikumid ei toimi. Ülejäänud antipsühhootikumide efektiivsust määrab pigem patsiendi individuaalne tundlikkus ravitoime ja kõrvaltoimete suhtes, mille alusel tuleb leida konkreetsele patsiendile toimiv antipsühhootikum ja sobiv doos.

Sama ravimit sisaldavate antipsühhootikumide depoovormidel ei ole suukaudsetega võrreldes eeliseid nende patsientide puhul, kes tarvitavaid ravimeid vastavalt arsti ettekirjutustele. Sellisel juhul oleneb ravimvormi valik patsiendi eelistustest.

5. Antipsühhootikumide efektiivsus ja ravisoostumus

Antipsühhootikumide efektiivsuse ja ravisoostumuse kirjeldamisel lähtuti uurin-gutest ja analüüsides, mille kaasamise metoodika on kirjeldatud peatükis 2. All-järgnev ülevaade koostati 6 Cochrane'i koostöövõrgustikus valminud ülevaatear-tikli alusel, mis käsitlesid antipsühhootikumide efektiivsust, ja 12 artikli alusel, mis käsitlesid ravisoostumust. Nende artiklite lühikokkuvõtted on esitatud vastavalt lisades 2 ja 3.

5.1. Antipsühhootikumide efektiivsus

Randomiseeritud kliinilised uuringud [48–53] näitavad, et tüüpilised ja atüüpilised antipsühhootikumid on põhijoontes samaväärse efektiivsusega ja nende peamised erinevused seisnevad kõrvaltoimetes. Näiteks on leitud, et klosapiiniga ravitavatel patsientidel esineb kõrvaltoimeid kokkuvõttes mõnevõrra vähem [48], kuid eluoht-liku vereloomekahjustuse risk on seevastu oluliselt suurem. Tüüpiliste antipsühhootikumide kasutamise korral on suurem tõenäosus ekstrapüramidaalsüsteemi kõrvaltoimete tekkeks ja atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamisel metaboolse sündroomi tekkeks.

Sama toimeainega suukaudsete ravimvormide kasutamist nende depoovormidega võrreldes ei ole ekvivalentsete dooside puhul leitud erinevusi ei efektiivsuses ega süsteemsetes kõrvaltoimetes [54, 55], kuid depoovormide kasutamisel lisanduvad süstekohaga seotud kõrvaltoimed ja tüsistused, mida esineb 3–5%-l haigetest.

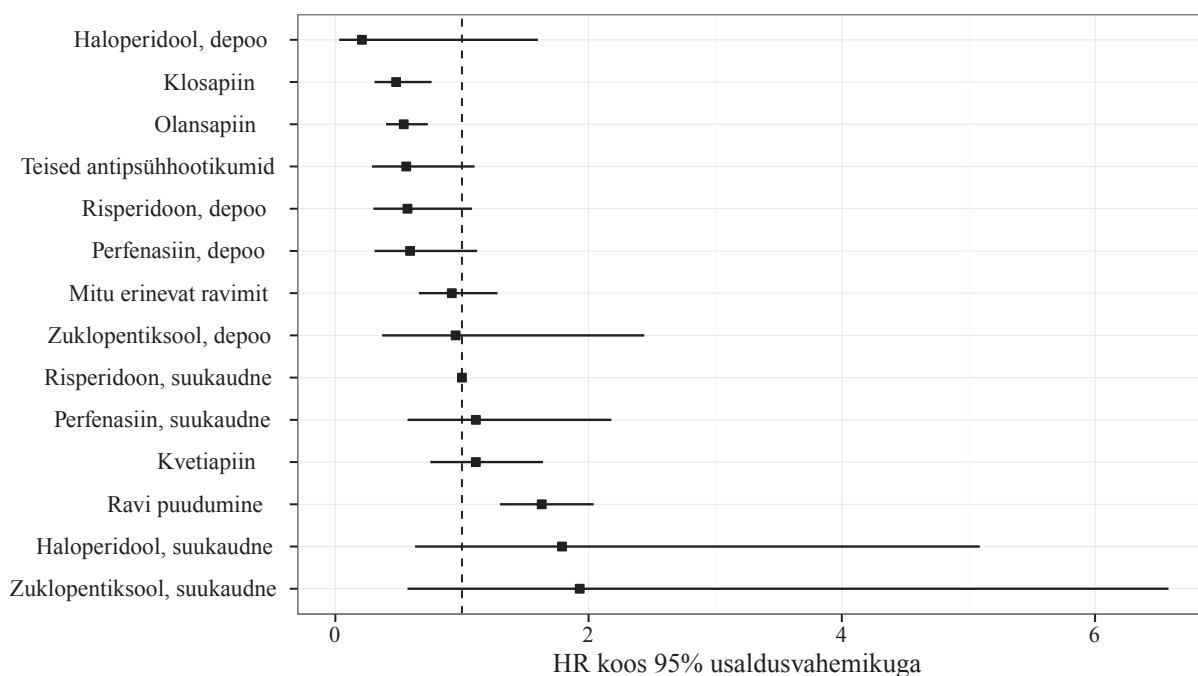
Randomiseeritud uuringute üheks oluliseks tulemuseks on teadmine, et väga pal-jud skisofreeniahaiged lõpetavad ravimite kasutamise esimestel ravinädalatel. Näiteks pooled haigetest, kes alustasid ravi kvetiapiiniga, lõpetasid selle tarvita-mise esimese kuu jooksul [53].

5.2. Ravisoostumus antipsühhootikumide kasutamisel

Ravisoovituste mittejärgimine ja halb ravisoostumus on iseloomulik enamikule skisofreeniat põdevatele patsientidele [56–64]. Ravimite mittetarvitamine võib jätta raviarstile mulje, et tegemist on ravimite suhtes resistentse haigusjuhuga ja tõhusat antipsühhootikumi konkreetse haige jaoks ei olegi.

Halva ravisoostumuse riskifaktoriteks on haige ebaadekvaatne arusaam oma haigusest, negatiivne suhtumine ravimitesse, erinevate sõltuvusainete kuritarvitamine ja patsiendi kognitiivsed häired [58, 59]. Halba ravisoostumust võivad soodustada ravimite kõrvaltoimed (kaalutõus, uimasus, parkinsonism) ja haigustunnuste vähenemine. Ravisoostumust halvendab ka toetavate lähedaste puudumine ja kui haigel ei ole võimalusi privaatselt ravimeid tarbida [65].

Halb ravisoostumus võib skisofreenia patsientidel tuua kaasa haiguse ägenemise, haiglaravi vajaduse ning üldise elukvaliteedi languse ja suitsiidiriski suurenemise [66–72]. Joonisel 4 on esitatud Soomes läbi viidud registripõhise uuringu [73, 74] tulemused, mille kohaselt on rehospitalseerimise risk pärast esimest skisofreenia diagnoosiga seotud haiglaravi depooravimite puhul väiksem kui suukaudsete ravimite kasutamisel.



Joonis 4. Rehospitalseerimise risk pärast esimest skisofreeniaga seotud haiglaravi episoodi erinevate antipsühhootikumide kasutajatel [74]

Kuigi skisofreenia ravijuhistest kinnipidamine on haigete jaoks nende haiguse iseloomust tulenevalt keeruline, on ravi tõhususe peamiseks võtmeks siiski võimalikult hea ravisoostumuse tagamine [75–77]. Pikaajalise ravi tõttu suureneb kõrvaltoimete esinemise tõenäosus ja haiguse tsüklilise kulu korral võib haigustunnuste vähenemine kallutada haiget ravimite kasutamisest loobuma. See vähendab antipsühhootikumide kasutamise edukust skisofreenia ravis [78–81].

5.3. Depoo-antipsühhootikumide ravitulemused ja ravisoostumus

Depoo-antipsühhootikume soovitatakse kasutada siis, kui on teada, et patsiendi ravisoostumus on halb. Depooravimite kasutamise negatiivseteks külgedeks on ravimi manustamise vähene paindlikus (optimaalse annuse leidmine on pikemaajaline protsess) ja süsteiirkonnas esinevad vaevused (valu, turse, sügelus ja tuntav mass), kuid sellest hoolimata peavad paljud haiged depoovormi mugavamaks kui iga päev manustatavaid ravimeid [73, 82].

Seejuures on tõendusmaterjali, et depoo-antipsühhootikumid aitavad saavutada parema ravitulemuse kui suukaudsed antipsühhootikumid, kuid on ka uuringuid, mis ei ole depooravil lisaväärtust näidanud. Näiteks Gaebeli [83] uuringus hospitaliseeriti aasta jooksul oluliselt väiksem osakaal (10%) depooravi saanud patsientidest kui suukaudset ravi saanud patsientidest (16%), kuid Rosenhecki uuringus [84] olid hospitaliseeritute osakaalud vastavalt 39% ja 45%, st olulist vahet ei olnud.

Ravi katkestamist arvestanud Macfaddeni *et al.* uuringus [85] katkestasid ravi 31% depoo- ja 39% suukaudseid ravimeid kasutanud patsientidest, kuid Emsley *et al.* [86] uuringus katkestasid depooravi 26% depooravil olnud patsientidest ja 70% suukaudset ravi kasutanud patsientidest. Samuti tõdesid Ciudad *et al.* (2008) oma uuringus, et ravi katkestamine ei sõltu niivõrd ravimist kui patsiendi üldisest keskkonnast ja heaolust [87]. Olivares *et al.* (2009) leidsid, et kahe aasta pärast jätkasid ravi 82% depooravil olnud patsientidest ning 63,4% suukaudseid ravimeid saavatest patsientidest [88].

Macfaddeni *et al.* (2010) uuringus ägenes skisofreenia 7,9%-l depooravimeid kasutanud patsientidest ja 11% suukaudseid ravimeid kasutanud patsientidest [85]. Tiisoneni *et al.* (2011) uuringus esines esmashaigestunutest ägenemine 16,5%-l depooravi saanutel ja 31,3%-l suukaudset ravi saanud patsientidest [74]. Emsley *et al.* (2008) uuringus tekkis haiguse ägenemine 9,3%-l depooravil olnud patsientidest ja 42% suukaudset ravi saanud patsientidest [86]. Kane *et al.* (2010) uuringus selgus, et skisofreenia ägenemine sõltub ka ravimi annusest – mida väiksemad annused, seda suurem risk on haiguse ägenemiseks [89].

Tabelis 2 on esitatud 12 uuringu kokkuvõtte depoo- ja suukaudsete antipsühhootikumide ravisoostumusest. Uuringute lühikokkuvõtted on toodud Lisas 3.

Tabel 2. Antipsühhootikumide ravisoostumuse uuringute tulemused

Uuring	Tulemusnäitaja	Patsiente	Kestus	Raviviis	Oraalne	Depoo	RR
Randomiseeritud kontrollrühmaga uuringud							
Keks 2007 [90]	Ravi katkestamine	547	12 kuud	Suukaudne olansapiin vs. depoo-risperidoon	0,38	0,35	0,92
Gaebel 2010 [83]	Haigushoo kordumine Hospitaliseerimine	710	24 kuud	Suukaudne kvetiapiin vs. depoo-risperidoon	0,31	0,17	0,54*
					0,16	0,10	0,63*
Kane 2010 [89]	Haigushoo kordumine	1065	6 kuud	Suukaudne olansapiin vs. depoo-olansapiin	0,07	0,05	0,71
Macfadden 2010 [85]	Haigushoo kordumine	349	24 kuud	Suukaudne aripiprasool vs. depoo-risperidoon	0,44	0,46	1,05
Rosenheck 2011 [84]	Hospitaliseerimine	369	keskmiselt 11 kuud	Suukaudne vs. depoo-risperidoon	0,45	0,39	0,87
Prospektiivsed vaatlusuuringud							
Ciudad 2008 [87]	Ravi katkestamine	154	36 kuud	Suukaudne tüüpiline vs. depoo tüüpiline	0,57	0,52	0,91
Olivares 2009 [88]	Ravi katkestamine Hospitaliseerimine	1622	24 kuud	Suukaudne vs. depoo-risperidoon	0,37	0,18	0,50*
			12 kuud		0,10	0,14	1,36
Retrospektiivsed uuringud							
Tiihonen 2006 [73]	Hospitaliseerimine	143	12 kuud	Suukaudne perfenasiin vs. depoo-perfenasiin	0,47	0,28	0,61*
Emsley 2008 [86]	Haigushoo kordumine	81	24 kuud	Suukaudne risperidoon ja haloperidool vs. depoo-risperidoon	0,42	0,09	0,22*
	Ravi katkestamine	97			0,70	0,26	0,37*
Tiihonen 2011 [74]	Hospitaliseerimine Ravi katkestamine	2588	esmased haiged	Suukaudne vs. depoo-antipsühhootikum			0,36* 0,41*
Meta-analüüs – kliinilised uuringud							
Leucht 2011 [92]	Hospitaliseerimine	1700	vähemalt 12 kuud	Suukaudne vs. depoo-antipsühhootikum	0,19	0,14	0,78
	Haigushoo kordumine				0,33	0,22	0,70
Meta-analüüs – vahetus depoo-ravimile							
Kishimoto 2013 [93]	Hospitaliseerimine	4066	vähemalt 12 kuud	Suukaudne vs. depoo-antipsühhootikum			0,43*

* statistiliselt oluline erinevus

Kümnest kliinilisest uuringust viies [83, 88, 73, 86, 74] saadi statistiliselt oluline tulemus, et depooravimite saajatel on suukaudse ravi saajatega võrreldes parem ravisoostumus, parem paranemine, vähenenud vajadus haiglaravi järele või väiksem haiglaravi päevade koguarv. Ülejäänud uuringutes oli erinevus statistiliselt ebaoluline või puudus [87, 89, 90–92]. Kuid vastupidist tulemust – et depoo-ravimite kasutamisel oleks ravitulemused halvemad kui suukaudse ravi saajatel – ei ole avaldatud uuringutes dokumenteeritud.

Kliiniliste uuringute meta-analüüsis [92], kus arvestati ainult ambulatoorsete haigetega, vähenes depooravimite kasutajatel risk hospitaliseerimiseks 10% võrra ja suhteline risk on 30% võrra väiksem kui suukaudse ravi saajatel. *Mirror-image* uuringute meta-analüüsis [93] vähenes depoo-ravimile ülemineku järel haiglaravi vajadus poole võrra.

5.4. Kokkuvõtte efektiivsuse ja ravisoostumuse uuringutest

Randomiseeritud kliinilised uuringud, kus on võrreldud antipsühhootikumide suukaudsete ravimivormide efektiivsust depoo-vormidega, on näidanud nende samaväärset efektiivsust. Kui haige tarvitab suukaudseid antipsühhootikume vastavalt ettekirjutustele, siis üleminek depoo-vormile ei paranda ega halvenda ravitulemusi ning ravimvormi valik sõltub patsiendi eelistustest.

Randomiseeritud võrdlusuuringud halva ravisoostumusega haigetel ei ole informatiivsed, sest ravitoime puudumine võib olla põhjustatud nii ravimi ebaefektiivsusest kui ravimi mitte-kasutamisest [94]. Selle haigete rühma puhul kasutatakse *mirror-image* uuringuid, kuid sel juhul ei saa järeldada, et depooravi alustamise tulemusel vähenenud ägenemiste arv on tingitud just ravimist, aga mitte haige käsitlese muutusest. Samas on ravikäsitlese muutus just halva ravisoostumusega haigetele soovitatav. *Mirror-image* uuringutes on näidatud, et depoo-antipsühhootikumid annavad parema ravitulemuse kui suukaudsed antipsühhootikumid, kuid on ka uuringuid, mis ei ole depoovormil lisaväärtust näidanud. Samas ei ole üheski uuringus näidatud vastupidist – et üleminekul depooravimitele ravitulemused halveneks. Seega, juhul kui haige ei suuda ettekirjutusi täita ja kasutab suukaudseid antipsühhootikume ebaregulaarselt või üldse mitte, võivad avalduda depoo-vormide kasutamise eelised.

Erinevate uuringute põhjal katkestab ravi antipsühhootikumidega aasta jooksul 40–70% suukaudse ravi saajatest ja depooravi saavatest patsientidest kuni kolmandiku võrra vähem. Seega, halva ravisoostumusega haigete viimisel suukaudselt ravilt depoo-ravimitele harvenevad haiguse ägenemised ja võiks oodata hospitaliseerimiste arvu vähenemist.

6. Antipsühhootikumide kulutõhusus skisofreenia ravis

Antipsühhootikumide kulutõhususe kirjeldamisel lähtuti uuringutest ja analüüsides, mille kaasamise metoodika on kirjeldatud peatükis 2. Kulutõhususe analüüsi kaasati 9 kriteeriumitele vastavat artiklit, mille lühikokkuvõtted on esitatud Lisas 4, ning 2 asjakohast kuludega seotud artiklit.

Kaasatud 9-st kulutõhususe uuringust [95–103] enamikus kasutati antipsühhootikumide võrdlemisel otsustusanalüüsi meetodit või otsustuspuu mudelit, mõnel juhul ka Markovi mudelit. Analüüsitav ajahorisont oli pikkusega kuni 5 aastat, enamasti 1 aasta. Kõige sagedamini oli võrreldud omavahel paliperidooni, risperidooni ja olansapiini. Kuludena võeti arvesse haiglaraviga seotud kulud, arstivisiitide arv ning ravimikulud.

Enamikus antipsühhootikumide kulutõhususe uuringutes võrreldakse uuemaid atüüpilisi antipsühhootikume omavahel ja seetõttu ei saa nende uuringute alusel anda hinnangut atüüpiliste antipsühhootikumide kulutõhususe kohta võrreldes vanemate (tüüpiliste) antipsühhootikumidega. Modelleerimise tulemused atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamisel on suuresti mõjutatud mudeli sisendina kasutatud kliinilise efektiivsuse väärtustest, mille päritolu ega valikut ei olnud uuringutes põhjendatud.

Kui jätta kõrvale Rootsi andmetel läbi viidud uuring [95], kus võrreldi omavahel erinevaid raviskeeme, mitte ainult ravimeid, oli kulu patsiendi kohta depoo-antipsühhootikumide puhul vahemikus 2949 eurot (2154 Inglise naela) kuni 10 890 eurot aastas, suukaudsetel antipsühhootikumidel vastavalt 3299 eurot (2410 Inglise naela) kuni 8537 eurot aastas. Seetõttu erines oluliselt ka täiendav aastane kulu ühe depoo-antipsühhootikume saava patsiendi kohta võrreldes suukaudseid antipsühhootikume saava patsientiga, kusjuures mõnel juhul saavutati depoo-vormiga hoopis kulude kokkuvõtteid.

Teaduskirjanduse otsinguga ei leitud uuringuid, kus kulutõhususe modelleerimine oleks teostatud skisofreeniahaigetel, kellel on halb ravisoostumus suukaudse ravi osas ja kellel võiks depooravi alustamisega vähendada haiglaravi episoodide. Seevastu on avaldatud palju uuringuid halva ravisoostumuse mõjust ravikuludele. Neid uuringuid summeerivas süstemaatilises ülevaates [104] järeldati, et halb ravisoostumus suurendab eeskätt hospitaliseerimiste tõenäosust ja haiglaravi kulusid. Samas on ka vastupidiseid tulemusi, näiteks Uus-Meremaal läbi viidud *mirror-image*

uuringus [105] vähenes depoo-risperidoonile üleviimisel aastane keskmine haiglaravi episoodide arv haige kohta 1,38-lt 0,61-le. Samas haiglaravil oldud aeg pikenes. Uuringus, mis oli läbi viidud 5694 depooravil oleva patsiendiga [106], oli depooravi kestus negatiivses korrelatsioonis hospitaliseerimiste arvuga (–15%), haiglaravi kestuse ja kuludega (–26%).

Kokkuvõttes peame nentima, et teaduskirjandus depoo-antipsühhootikumide efektiivsuse ja kulutõhususe kohta võrdluses suukaudsete ravimite kasutamise ja mittekasutamisega viitab depoo-ravimite eelistele pigem halva ravisoostumusega haigetel. Samas on selle efekti suurus ilmselt väga suurel määral sõltuv kultuurilisest ja sotsiaalsest keskkonnast. Seetõttu ei ole teistes riikides tehtud uuringud otseselt Eesti oludele ülekantavad. Käesoleva raporti järgmistes peatükkides hinnatakse puuduliku ravisoostumuse taset ning võimalikku ravitulemuste paranemist (haiglaravi vajaduse vähenemist) Eesti raviandmete alusel.

7. Antipsühhootikumide kasutamine Eestis

Siin peatükis kirjeldatakse antipsühhootikumide ja eeskätt nende depoovormide kättesaadavust ja kasutamist Eestis. Analüüs põhineb Ravimiameti ja Eesti Haigekassa veebilehtedel esitatud avalikul statistikal ning käesoleva raporti uurimisküsimuste lahendamiseks eraldi koostatud andmestikel Eesti Haigekassa raviarvete ja soodusretseptide andmebaasidest.

7.1. Probleemid antipsühhootikumide kättesaadavusega

Eestis on Ravimiameti andmetel 2013. a kokku kasutatud antipsühhootikumide (N05A) ravimirühmast 23 erinevat toimeainet ja põhimõtteliselt on valikuvõimalused olemas. Samas on valik aja jooksul vähenenud, sest vanemate (ja odavamate) antipsühhootikumide tootjad ei ole huvitatud oma ravimite Eestis turustamisest ja on loobunud müügilubade pikendamisest. Mitmed ravimitootjad toodavad nii vanemaid (ehk tüüpilisi) antipsühhootikume kui ka atüüpilisi antipsühhootikume. Kuna uuemate hinnatase on oluliselt kõrgem, suunab vanemate turustamise lõpetamine arste kasutama kallimaid ravimeid.

Sellises turusituatsioonis vähenevad pidevalt majanduslikud ajendid vanemate ja harva kasutatavate antipsühhootikumide turul hoidmiseks, mis Eestis avaldub depoo-antipsühhootikumide kättesaadavuse halvenemises. Viimastel aastatel on apteekidest kadunud depoo-antipsühhootikumid pipotiasiin, perfenasiin ja flufenasiin. Selleks, et skisofreeniahaiged, kellele need ravimid sobivad, saaks neid edasi kasutada, on Psühhiaatrie Selts esitanud taotlused Ravimiametile nende ravimite impordiks erandkorras. Et vastavate ravimite väljaostmine oleks haigele jõukohane, tuleb haigel endal ja teda ravival psühhiaatril esitada Eesti Haigekasale erandkorras kompenseerimise taotlused, mille rahuldamise järel on võimalik vastavad ravimid haigele sobivasse apteeki tellida.

Teiseks on depoo-antipsühhootikume kasutavad skisofreeniahaiged juba olemuslikult võimalikest halvima ravimisoostumusega, sest neil tekib kahtlusi ja mõtteid, mis ei allu ratsionaalsele argumentatsioonile ja mis pole arusaadavad vahel ka haigetele endile. Seetõttu on nende jaoks üsna keeruline järgida soodusravimite väljakirjutamise ja hankimise loogikat. Tüüpilise depoo-antipsühhootikumi saamiseks kirjutatakse haigele välja retsept, millega tuleb vahel käia apteegis ravimi järel korduvalt, sest vajalikku ravimit ei ole kohe olemas. Seejärel tuleb viia ravim manustamiseks kas psühhiaatriaõele või pereõele, sest depoo-süstide tegemine

(õigesse kohta) iseendale ei ole ohutu ega reeglina õpitav. Igati mõistlik oleks haigel, kes niigi käib regulaarselt psühhiaatri vastuvõtul, saada kohe pärast vestlust kätte temale sobilik depoo-ravimi süst, ilma et ta peaks käima apteegi ja arstikabineti vahet.

Kolmandaks on atüüpilised depoo-antipsühhootikumid oma kõrge hinna tõttu viidud tervishoiuteenuste loetellu koodiga 333R, mis lubab seda raviteenust rakendada järgnevate tingimuste koosesinemisel: (a) ravi alustamise otsustab piirkondliku haigla ekspertkomisjon; (b) ravim on suukaudsena osutunud sobivaks ja (c) haige ei saa suukaudse ravi regulaarse kasutamisega hakkama. Selline korraldus kohtleb skisofreeniahaigeid ebavõrdselt, sest väljaspool Tallinna ja Tartut elavatel haigetel oleks väga keeruline ja kallis käia iga kahe nädala järel seda teenust piirkondlikus haiglas kasutamas. Konsiliumi otsus jt kriteeriumid on ravi alustamiseks mõistagi vajalikud, kuid ravimit võiks manustada patsiendile sobivaimas kohas, olgu selleks siis perearstikeskus, maakonnahaigla või ravi juhtiva psühhiaatriakabineti õde.

Neljandaks on ülalkirjeldatud korraldus majanduslikke ressursse pillav, sest just tüüpiliste antipsühhootikumide korral peab ravikindlustuse eelarvest eraldi katma psühhiaatrite tööaja ebaotstarbeka kasutamise ja juurdehindluse apteekides. Seejuures tekib suurim kulu ravikindlustusele sellest, et vanemate antipsühhootikumide üha halvenev kättesaadavus suunab psühhiaatreid kasutama ravimiturul olemasolevaid ja oluliselt kallimaid atüüpilisi depoo-antipsühhootikume.

Määrav argument kõigi depoo-antipsühhootikumide tsentraalse ostu- ja jaotuskava kasuks on, et sel juhul koheldaks kõiki depoo-antipsühhootikumidega ravitavaid haigeid võrdselt. Nimelt atüüpiliste depooravimite kasutajate osas (keda on 10% haigetest) toimib juba täna raporti soovitustes pakutud ravikorraldus ja nende jaoks on depoo-ravim tasuta. Seevastu need skisofreeniat põdevad haiged, kellele on määratud tüüpilised antipsühhootikumid, peavad pidevalt käima retseptiga apteegi vahet ja tasuma ka retseptiravimite omaosaluse. Kuna reeglina on sellised haiged töövõimetuspensionil, siis on see kindlasti mõnele haigele oluliseks põhjuseks ravimite väljaostmisest loobumiseks.

Kokkuvõttes on depoo-antipsühhootikumide kättesaadavusega Eestis järgmised probleemid:

- Eestis turustatavate depoo-antipsühhootikumide valik on langenud kriitilise piirini: viimastel aastatel on apteekidest kadunud kolm depoo-antipsühhootikumi ja alles on ainult kolm toimeainet. See hulk ei taga igale haigele sobiva ravimi leidmist ega valitud ravi järjepidevust;

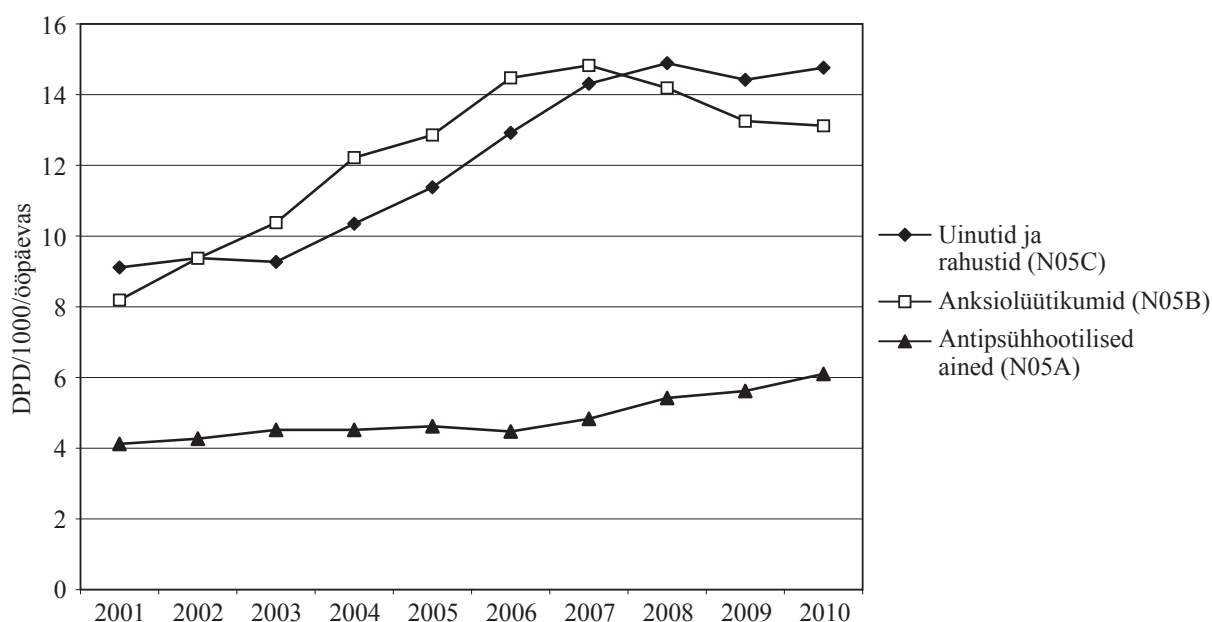
- soodusravimite hankimine apteekidest võib paljude patsientide jaoks olla liiga keeruline, mis viib tüüpilise depooravimi kasutamisest loobumisele;
- atüüpiliste depoo-antipsühhootikumide pakkumine tervishoiuteenusena, mida osutatakse vaid piirkondlikes raviasutustes, takistab nende ravimite kasutamist kõigil haigetel, kes neid vajaks;
- killustunud ja tõrgetega ravimitega varustamise skeemid takistavad patsiendile sobilike ravimite järjepidevat kasutamist ja suunavad kasutama kallimaid alternatiive, mis ei pruugi säilitada saavutatud ravitulemust ja suurendab oluliselt ravimikuluseid.

Ülaltoodud trendid ja tõkked ahendavad depoo-antipsühhootikumide valikut, halvendavad ravimite kättesaadavust ja patsientide ravimisoostumust ning suurendavad ravimikuluseid. Nende probleemidega toimetulekuks esitatakse ettepanekud käesoleva analüüsi 9. peatükis.

7.2. Antipsühhootikumide üldine kasutamine Eestis

Ravimikasutuse kohta Eestis on kaks avalikku allikat – Ravimiamet ja Eesti Haigekassa. Ravimiameti statistika kajastab hulgemüügi andmeid ja sisaldab nii apteekidele kui ka haiglatele müüdud koguseid, kuid ei kajasta kasutajate arvu. Eesti Haigekassa veebilehel olev soodusravimite statistika kajastab retseptiravimite kasutamist koos kasutajate arvuga, kuid mitte isikupõhiselt, ja ei sisalda ravi-teenuste, sh haiglaravi käigus kasutatud ravimeid.

Ravimiameti hulgemüügi statistika alusel oli antipsühhootikumide (N05A) kasutamine Eestis aastatel 1996–2006 stabiilsel tasemel vahemikus 3,8–4,2 päevadoosi 1000 elaniku kohta päevas (DPD/1000/p). Alates 2006. a on antipsühhootikumide kasutamine aasta-aastalt suurenenud (vt joonis 5), jõudes 2013. a juba tasemele 7,5 DPD/1000/p, mis jääb siiski poole madalamaks Põhjamaade tasemest (12–17 DPD/1000/päevas).



Joonis 5. Antipsühhootikumide kasutamine Eestis aastatel 2001–2010 päevadoosides 1000 elaniku kohta aastas Ravimiameti statistika alusel

Eesti Haigekassa veebilehel esitatud 2013. a soodusravimite statistika alusel on 8156 haigele välja kirjutatud 54 057 antipsühhootikumi retsepti skisofreenia diagnoosiga kogumaksumusega 2,53 mln eurot. Eesti Haigekassa andmed antipsühhootikumide kasutajate arvu kohta aastatel 2011 ja 2013 on esitatud tabelis 3, eristatud on depoo-ravimite saajad.

Tabel 3. Antipsühhootikumi retseptiravimina kasutajad 2011. ja 2013. a Eesti Haigekassa andmetel

Antipsühhootikum	2011 kokku	sh depoo- ravit	2013 kokku	sh depoo- ravit
Kvetiapiin	2 195		2 353	
Olansapiin	1 502		1 766	
Haloperidool	1 700	589	1 710	574
Risperidoon	1 219	3	1 193	
Klosapiin	1 113		1 176	
Aripiprasool	738		787	
Zuklopentiksool	740	675	699	645
Kloorprotikseen	673		663	
Flupentiksool	310	116	371	186
Sertindool	306		265	

Antipsühhootikum	2011 kokku	sh depoo- ravil	2013 kokku	sh depoo- ravil
Melperoon	307		241	
Sulpiriid	154		205	
Amisulpriid	170		164	
Ziprasidoon	74		61	
*Perfenasiin	124	94	73	43
*Flufenasiin	4	4	53	53
Kasutajaid** kokku	8137	1461	8241	1501
		18%		18%

* *Perfenasiini ja flufenasiini Eestis enam ei turustata ja neid tuleb seda vajavate haigete raviks sisse tuua ühekordsete impordi- ja müügilubade alusel.*

** *Kuna paljud haiged kasutavad (aasta jooksul) mitut ravimit, siis rida "kokku" ei ole eelnevate ridade summa vaid isikute arv, kes aasta jooksul kasutasid (erinevaid) antipsühhootikume.*

Antipsühhootikumide kasutamise üldised trendid näitavad, et nii suukaudsete kui ka depoo-ravimite kasutajate koguarv kasvab ja seejuures väheneb tüüpiliste antipsühhootikumide kasutamine. See tähendab, et ravimikulud kasvavad.

Risperidooni depoovorm on kasutusel tervishoiuteenusena (kood 333R) vastavalt alapeatükis 7.1 kirjeldatud piirangutele. Tabelis 4 on esitatud selle teenuse kasutamise dünaamika vastavalt Eesti Haigekassa veebis kättesaadavatele tervishoiuteenuste statistika andmetabelitele.

Tabel 4. Haigekassa tervishoiuteenuse 333R kasutamine

Teenus 333R	2010	2011	2012	2013
Arveid	469	636	835	778
Teenuseid	1391	1897	656	2421
Isikuid	84	106	104	126
Kogumaksumus €	161 728	220 640	–	271 152

Aastal 2013 kasutati atüüpilist depoo-antipsühhootikumi (teenus 333R, arvutatud risperidooni hinna alusel) 126 haige raviks, kes said kokku 2421 doosi (keskmiselt 19 doosi aasta jooksul).

51% doosidest manustati Põhja-Eesti Regionaalhaiglas ja 15% Tartu Ülikooli Kliinikumis ja neis kahes raviasutuses käis ravil 87 haiget (69%) 126-st. Ülejäänud

39 haigest 15 olid Võru, 13 Pärnu, 10 Viljandi ja 1 Narva Haigla patsiendid. See näitab, et nende ravimite kättesaadavus Eestis on väga ebaühtlane ning piiratud eeskätt rahaliselt ja geograafiliselt, mitte niivõrd meditsiinilistel kaalutlustel.

Eestis kasutas 2013. a depoo-antipsühhootikume retseptiravimina 1501 ja raviteenusena 333R 126 haiget, st kokku oli depooravil 1627 haiget 8241-st (20%). Samas on teistes Euroopa riikides depooravil 25–30% skisofreeniahaigetest [107–109].

7.3. Haiglaravi vajanud haigete ravisoostumus ja ravikulud

Käesoleva raporti eesmärgi täitmiseks oli vaja kirjeldada, mil määral on Eestis skisofreeniahaigete halb või ebapiisav ravisoostumus seotud nende haiglaravile sattumisega ehk suurenenud vajadusega arstiabi järele. Selleks koostati kaks väljavõtet Eesti Haigekassa andmebaasidest vastavalt peatükis 2.3 esitatud kirjeldustele.

Et hinnata, milline on haiglaravile võetud skisofreeniahaigete ravimikasutus ja arstiabi vajadus 1 ja 2 aastat enne haiglaravile sattumist, identifitseeriti valimis A kokku 2071 isikut, kes aastal 2012 olid haiglaravil diagnoosidega F20–F29. Patsientide keskmine vanus oli 44,6 a ja 46% haigetest olid mehed. Isiku esimene haiglaravi arve 2012. a loeti indeksarveks ja haiglaravile eelnevaks aastaks loeti periood, mis algas 365 päeva enne esimest haiglaravi arve kuupäeva.

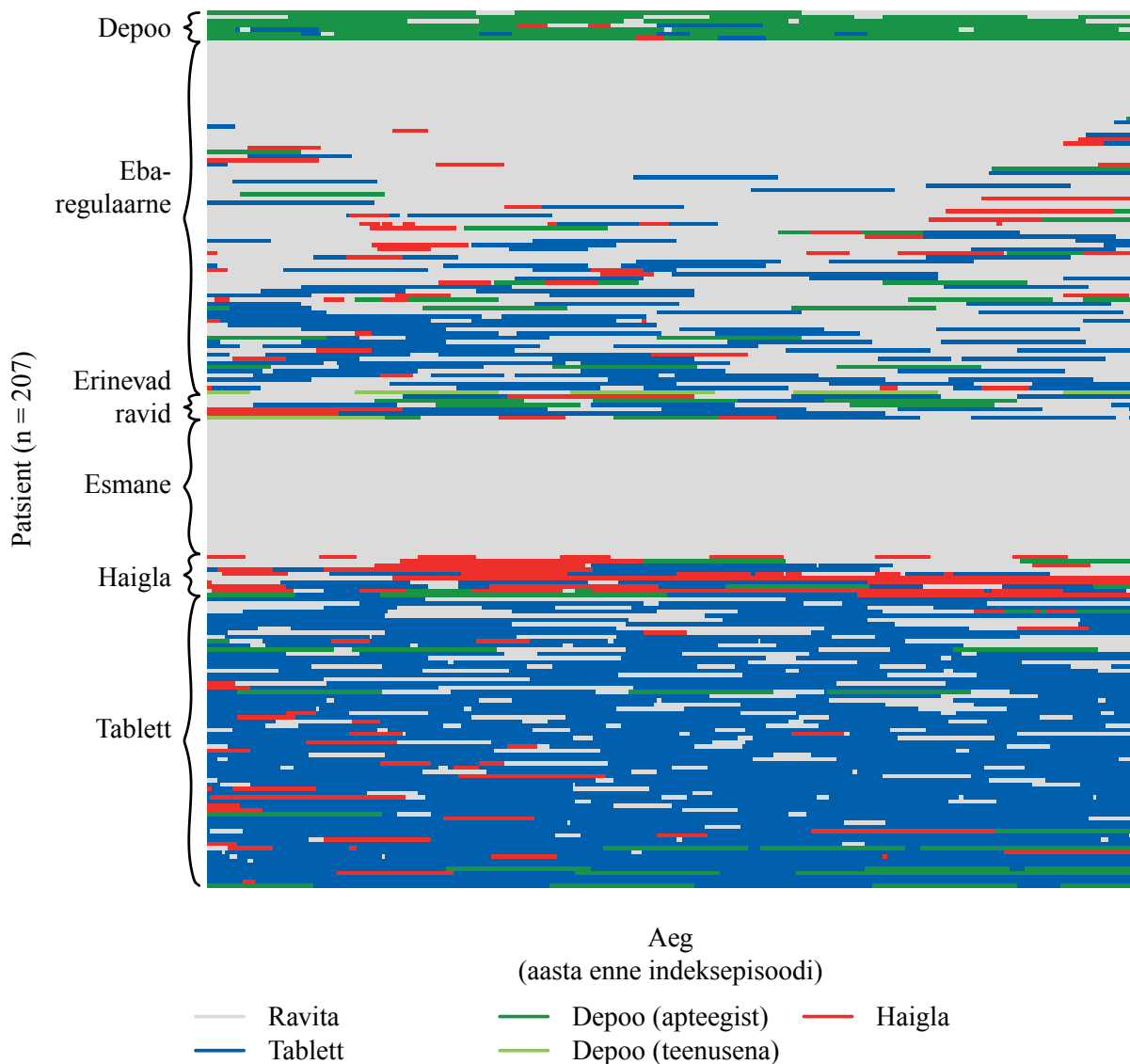
Skisofreenia tõttu aasta jooksul haiglaravi vajanud isikud on erineva tausta ja haiguskuluga. Raviarvetel ja retseptidel olevate tunnuste alusel jaotati need patsiendid kuude rühma (vt joonis 6):

a) „esmased“ skisofreeniahaiged – isikud (318), kelle diagnoos kinnitus haiglaravi indeksepisoodi käigus, kes ei olnud kahe aasta jooksul enne haiglaravi kordagi antipsühhootikume kasutanud, neil ei olnud ühtegi haiglaravi arvet diagnoosidega F20–F29 ja kahe aasta jooksul mitte enam kui üks või kaks ambulatoorset arvet diagnoosidega F20–F29;

b) haiglaravi patsiendid – isikud (103), kes indeksepisoodile eelneva 365 päeva jooksul olid olnud haiglaravil enam kui 25% ajast ehk kokku vähemalt kolm kuud;

c) depooravi patsiendid – isikud (67), kelle puhul oli indeksepisoodile eelneva 365 päeva jooksul depooraviga (välja ostetud depoo-antipsühhootikumid ja/või teenus 333R) kaetud vähemalt 60% päevadest arvestusega 1 retsept 8 nädala kohta (ja kes ei kuulunud haiglaravi rühma);

- d) tabletravi** patsiendid – isikud (685), kes indeksepisoodile eelneva 365 päeva jooksul olid välja ostnud suukaudseid antipsühhootikume (N05A) koguses, millest jätkus vähemalt 60% päevade tarvis arvestusega 1 retsept 8 nädala kohta, kuid mitte vähem kui tablett päevas (ja kes ei kuulunud haiglaravi ega depooravi rühma);
- e) erinevad ravid** – isikud (57), kes aasta jooksul said depoo- ja tabletravimeid ning olid haiglas kokku enam kui 60% päevadest (ja kes ei kuulunud rühma b, c või d);
- f) ebaregulaarne ravi** – ülejäänud isikud (841), kes ei kuulunud ühtegi eelnimetatud rühma.



Joonis 6. Valimi A patsientide ravi aastal enne indeksepisoodi. Iga horisontaalne joon kujutab ühe patsiendi ravi ajas. Joonisel on iga kümnes patsient

N-ö esmased patsiendid ei olnud enne haiglaravi käinud psühhiaatri juures ja nende haiglaravi episoodi ei oleks seetõttu saanud ravimitega ära hoida. 93% ülejäänud haiglaravil olnud haigetest kuulusid nende 8000 patsiendi sekka, kes olid eelneva aasta jooksul antipsühhootikumidele tarvinud, st aasta keskmine haiglaravi tõenäosus antipsühhootikumidele tarvinud isikute seas oli 20%.

Haiglaravi episoodile eelneva aasta jooksul valdavalt haiglaravil, depooravil ja/või tablettravil olnud haigete haiglasse sattumist ei oleks saanud ära hoida ravisoostumuse parandamisega, sest nemad vajasisid haiglaravi vaatamata sellele, et ravimitega oli kaetud vähemalt 60% ajast.

Ülejäänud 841 haigel (41% valimist A) oli skisofreenia varem diagnoositud, nad olid kahe aasta jooksul psühhiaatrite vaateväljas, kuid ei tarvinud ravimeid regulaarselt. Kuigi sellel, et nad ravimeid ei kasutanud, võib olla palju erinevad põhjused, sh arsti otsus ravi katkestada, saab neid tinglikult pidada sihtrühmaks, kelle ravitulemuste parandamiseks võiks olla abi depoo-ravimite kasutamisest.

Tabelis 5 on esitatud ressursikulu valimi 2071 patsiendi raviks aasta jooksul enne esimest haiglaravi episoodi 2012. a (vastav indeksepisood ei ole sisse arvestatud). Teistest eristuvad esmased ja valdavalt haiglaravil olnud patsiendid, kes on vastavalt vähimate ja suurimate ravikuludega.

Käesoleva analüüsi kontekstis on eeskätt olulised summaarsed arvud kogu valimi A kohta (tulp „Kõik“ tabelis 5) – haiglaravile võetud skisofreeniahaige aastane ravi enne haiglasse sattumist maksis keskmiselt 2187 eurot, millest 1256 eurot kulus haiglaravile enne indeksepisoodi, 281 eurot antipsühhootikumidele (koos omaosalusega) ja 189 eurot ambulatoorsetele psühhiaatriavisiitidele.

Tabel 5. Tervishoiuressursside kasutamine 1 aasta jooksul enne haiglaravi. Valimi 2071 patsiendi tulemused on ümber arvutatud 100 patsiendi-aasta kohta

	Kõik	Esmased	Haigla	Depoo	Tablett	Erinevad	Eba-regulaarne
Patsientide arv	2071	318	103	67	685	57	841
Haiglaravi episoodide kokku	67	0	413	93	66	140	43
Haiglaravi päevi kokku	1653	0	13 234	1555	1395	3747	936
Haiglaravi kulud (tuh eurot)	125,6	0	1074,9	99,3	100,5	289,9	68,5
Skisofreenia diagnoosiga visiitide koguarv	612	29	798	1758	925	896	444

	Kõik	Esma- sed	Haigla	Depoo	Tablett	Erine- vad	Eba- regu- laarne
Skisofreenia diagnoosiga visiitide kulud (tuh eurot)	18,9	0,6	42,8	127,5	21,5	25,9	11,5
N05A ravimid, v.a depoo (tuh eurot)	27,0	0	33,4	35,8	58,4	26,6	10,2
Kulu depoo- antipsühhootikumidele (tuh eurot)	1,0	0	1,5	9,6	0,8	3,0	0,6
Kulu teenus 333R (tuh eurot)	4,9	0	17,9	97,7	0,8	5,9	1,0
Muud ravikulud (tuh eurot)	46,1	43,2	77,2	25,3	33,9	24,3	56,5
Kulud kokku (tuh eurot)	218,7	43,8	1228,9	297,6	215,3	369,8	147,3

Koos haiglaravi indeksepisoodiga olid valimi A 2071 haiget 2012. a jooksul haiglas 3409 korda. Haiglaravi kogumaksumus oli 7,0 mln eurot, st haiglaravi episoodi keskmine maksumus oli 2053 eurot. Eesti andmete analüüs osutab, et majanduslikus plaanis peaksid ettepanekud skisofreeniahaigete ravikorralduse arendamiseks näitama kokkuhoiuvõimalusi haiglaravikuludes, sest see on skisofreenia ravi suurim kuluartikkel.

7.4. Kulud aasta enne ja aasta pärast üleminekut depooravimitele

Et hinnata, milline on ressursikulu skisofreeniahaigete ravile enne ja pärast ravi alustamist depoo-antipsühhootikumidega, identifitseeriti valimis B kokku 237 isikut, kes aastal 2012 hakkasid kasutama depoo-antipsühhootikume (sh tervishoiuteenus 333R), kuid 2011. a ei olnud depoo-antipsühhootikume kasutanud. Neist 170 (72%) kuulusid ka valimisse A, s.t olid 2012. aasta jooksul skisofreenia tõttu haiglaravil. Enamik haigetest (58%) olid depooravi alustamise ajal haiglas. Haigekassa teenusena (333R) sai esimese süsti 11% patsientidest.

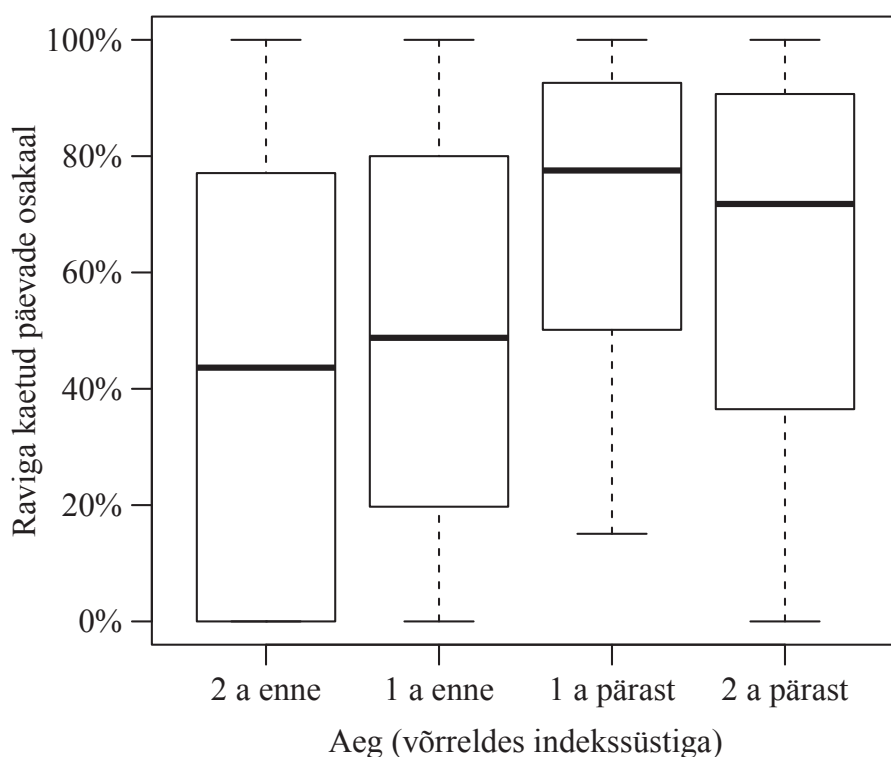
Tabel 6. Ravikulud 1 aasta jooksul enne ja 1 aasta jooksul pärast depooravi alustamist. Valimi B 237 patsiendi tulemused on ümber arvutatud 100 patsiendi-aasta kohta

	Aasta enne depooravi	Esimene aasta pärast	Teine aasta pärast
Haiglaravi episoodide kokku	149	76	69
Haiglaravi päevi kokku	4515	1861	1853
Haiglaravi kulu kokku €	392 620	160 091	188 060
Skisofreenia diagnoosiga visiitide koguarv	583	1135	853
Skisofreenia diagnoosiga visiitide kulud €	18 402	58 297	40 827
N05 ravimikulu, v.a depoo	24 728	28 080	25 978
Kulu depoo-antipsühhootikumidele €	0	5959	3107
Kulu teenus 333R €	0	29 238	20 547
Kõik muud ravikulud €	33 558	31 960	32 361
Kulud kokku €	478 404	295 037	299 789
Erinevus €		183 367	178 615

Esimesele depooüstile järgneval aastal oli depooravile üle viidud haigetel haiglaravi episoodide poole vähem ja haiglaravi kestus lühenes 2,5 korda. Depooravi alustamise järel on ootuspäraselt tõusnud skisofreenia diagnoosiga ambulatoorse te visiitide arv (5,8 visiidilt 11,4 visiidini ühe inimaasta kohta) ja kulud, mis tulenevad teenusega 333R seotud kulude kasvust. Muude N05A rühma ravimite (v.a depoovorm) kulud on küll mõnevõrra kõikumad, kuid välja ostetud retseptide arv on olnud stabiilne, keskmiselt 4,5 enne ja 5,5 pärast depooravi alustamist, välja ostetud pakendite arv on kasvanud 9,7 pakendilt 12-le.

Tabelis 6 on näha, et esimesel ja teisel aastal pärast depooravi alustamist on ravikulud 180 000 euro võrra vähenenud haiglaravi kulude arvelt. Kui arvestada ainult patsiente (66 isikut), kelle depooravi alustati väljaspool haiglat, oleks kulude vähenemine poole väiksem.

Pärast depooravile üleminekut on oluliselt suurenenud raviga kaetud päevade osakaal: kui aasta enne oli valimi mediaan 49%, st poolel haigetest oli ravimitega kaetud vähem kui pool ajast (vt joonis 7), siis aasta hiljem oli mediaan 77% ja esimene kvartiil 50%, st haigetest kolmveerandil oli ravimitega kaetud pool ajast ja poolel haigetest kolmveerand ajast. Raviga kaetus on suurenenud nii depooravi kui ka suukaudse ravi arvel keskmiselt 22%.



Joonis 7. Raviga kaetud päevade osakaal 237 patsiendil enne ja pärast esimest depooüstist

Teisel aastal pärast depooravi alustamist raviga kaetuse tase väheneb, kuid püsib siiski oluliselt kõrgemal tasemel kui aasta enne depooravi alustamist. Olulisim muudatus peale depooravil oldud ravipäevade ootuspärase kasvu (vt tabel 7) on haiglaravil oldud aja vähenemine 13,4%-lt 5,5%-le. Haiglaravil oldud päevade arv püsib selles valimis sama ka teisel aastal pärast depooravi alustamist.

Tabel 7. Raviga kaetus (% päevadest) enne ja pärast depooravi alustamist

	1 aasta enne depooravi	1. aasta pärast depooravi	2. aasta pärast depooravi
Ravita	50,7	29,0	37,5
Haiglaravil	13,4	5,5	5,5
Tablettravil	39,7	52,1	50,1
Depooravil	0,1	44,1	27,8

NB! Valimi moodustamise kriteeriumiks oli depooravimitega alustamine, mitte depooravil püsimine, mistõttu raviga kaetus ei saa olla maksimumi lähedal ja tulemused kajastavad osade haigete depooravist loobumist nii arsti kui haige enda initsiatiivil.

7.5. Kokkuvõte depoo-antipsühhootikumide kasutamisest Eestis

Antipsühhootikumide kasutamise üldised trendid näitavad, et samaaegselt suukaudsete ja depooravimite kasutajate koguarvu kasvuga väheneb tüüpiliste antipsühhootikumide kasutamine, mis võimendab ravimikulude kasvu.

Depooravimeid kasutab Eestis 20% antipsühhootikume kasutavatest haigetest, samas kui Euroopa riikides on depooravil 25–30% haigetest [107–109].

Atüüpiliste depoo-antipsühhootikumide (teenus 333R) kättesaadavus Eestis on väga ebaühtlane ning piiratud eeskätt rahaliselt ja geograafiliselt, mitte niivõrd meditsiinilistel kaalutlustel.

Eestis oli 2012. a haiglaravil 2071 skisofreeniahaiget, kellest ligikaudu 300 olid n-ö esmased haigusjuhud. 92% ülejäänud haiglaravil olnud patsientidest kuulusid nende 8000 sekka, kes olid aasta jooksul antipsühhootikume tarvitanud, st aasta keskmine haiglaravi tõenäosus antipsühhootikume tarvitanud isikute seas oli 20%.

Haiglaravi oli 2012. a vajanud 841 haiget (41%), kel oli skisofreenia varem diagnoositud ja kes olid kahe aasta jooksul käinud psühhiaatri vastuvõtul vähemalt kaks korda, kuid kes ei tarvitanud ravimeid regulaarselt (vähem kui 60% ajast ravimitega kaetud). Kuigi sellel, et nad ravimeid ei kasutanud, võib olla palju erinevaid põhjuseid, on teaduskirjanduse andmetel sellistel juhtudel olulisimaks põhjuseks ravisoostumuse puudumine. Need patsiendid on sihtrühm, kelle ravitulemuste parandamisel võiks olla abi depooravimitest.

Et hinnata ressursikulu skisofreeniahaigete ravile enne ja pärast ravi alustamist depoo-antipsühhootikumidega, identifitseeriti valimis B kokku 237 isikut, kes aastal 2012 hakkasid kasutama depoo-antipsühhootikume. Esimesele depoosüstile järgneval aastal oli depooravile üle viidud haigetel haiglaravi episoodide poole vähem ja haiglaravi kestus lühenes 2,5 korda.

Depooravile üleminek suurendas oluliselt ravimitega kaetud päevade arvu ja vähendas haiglaravil oldud aega 13,4%-lt 5,5%-le aasta jooksul. Ravimitega kaetus püsis ka teisel aastal pärast depooravi alustamist oluliselt kõrgemal tasemel kui aasta enne depooravi. Kokkuhoid ravikuludes oli 100 patsiendi-aasta kohta suurusjärgus 100 000 – 180 000 eurot esimesel depooravile üleviimise aastal ja see püsib selles valimis samal tasemel ka teisel aastal pärast depooravi alustamist.

8. Eelarve mõju analüüs

Siin peatükis kirjeldatakse detailselt Eestis kasutatud depoo-antipsühhootikumide koguseid, valikuid, maksumust ja kasutajate arvu, mille alusel esitatakse prognoos depooravimite kasutajate lisandumisest tulenevale kasvule ravimikuludes ja võimalikule kokkuhoiule haiglaravi kuludes.

Eesti Haigekassa kulud skisofreeniahaigete (diagnoosid F20–F29) välja ostetud depoo-antipsühhootikumide retseptidele olid 2013. a Eestis kokku 80 000 eurot (vt tabel 8), mille eest oli väljastatud kokku 23 169 ampulli depoo-antipsühhootikume. Depoo-antipsühhootikume oli 2013. a vähesel määral ostetud ka teiste psüühikahäirete diagnoosidega (F00–F79) kogusummas 5000 eurot. See tähendab, et skisofreeniahaiged kasutasid 95% depoo-antipsühhootikumidest.

Tabel 8. Depoo-antipsühhootikumide kasutamine Eesti Haigekassa 2013. a andmetel

Nimetus (kood)	Kogus ampull	Isikuid	Kogus isiku kohta	Kulu €	Kulu isiku kohta €
Raviteenus 333R	2421	126	19,2	271 152	2152
Haloperidool 50 mg 5tk (1064674)	9930	574	17,3	18 104	32
Zuklopentiksool 200 mg 1tk (1006232)	6626	436	15,2	36 509	84
Zuklopentiksool 200 mg 10tk (1065226)	3430	209	16,4	12 516	60
Flupentiksool 20 mg 1tk (1006175)	3183	186	17,1	12 180	65
Kokku depoo-antipsühhootikume	23 169	1405	16,5	79 309	56

Peale retseptide alusel väljastatud ravimite kattis Eesti Haigekassa 2013. a 126 isiku atüüpiliste depoo-antipsühhootikumide (teenus 333R) manustamise kulud summas 271 000 eurot. Seega olid Eesti Haigekassa kulud skisofreeniahaigete depooravimitele kokku 350 000 eurot. 77% sellest kasutati 9% haigete atüüpiliste antipsühhootikumide eest tasumiseks.

Ravimiameti statistika eristab müüki apteekidele ja müüki haiglatele (vt tabel 9). Eestis realiseeritakse 83% depoo-antipsühhootikumidest apteekide kaudu. Erandkorras imporditud perfenasiini ja flufenasiini kasutab kokku sadakond haiget (vt tabel 3) ja see moodustab koguseliselt 5% depoo-antipsühhootikumidest. Ravimiameti statistika kajastab kulu hulгимүүгihindades ja on seega heaks aluseks eelarveprognoosile.

Tabel 9. Depoo-antipsühhootikumide müük apteekidele ja haiglatele Eestis 2013. a Ravimiameti hulgimüügi statistika andmetel

Ravimi nimetus	Kogus ampull	Müük apteek	Müük haigla	Kulu €*
Flufenasiin (erandkorras import)	1092	92%	8%	8895
Perfenasiin (erandkorras import)	570	70%	30%	14 819
Haloperidool	11 115	92%	8%	16 267
Zuklopentiksool	14 262	89%	11%	52 797
Flupentiksool	4383	80%	20%	12 242
Olansapiin	75	0	100%	13 158
Risperidoon	1840	1%	99%	232 183
Paliperidoon	93	4%	96%	34 570
Kokku depoo-antipsühhootikume	33 794	83%	17%	384 931
sh erandkorras import	1662	84%	16%	23 174
sh müük haiglatele	5617			279 910

* Ravimiameti statistikas on kulud hulgimüügihindades, st ilma apteegi juurdehindlusest

Eesti Haigekassa kaetud suukaudsete antipsühhootikumide retseptide (N05A) kogumaksumus 2013. a oli 2,45 mln eurot ja neid kasutas Eestis ligikaudu 7700 skisofreeniahaiget. See teeb suukaudsete ravimite aasta keskmiseks kuluks 318 eurot kasutaja kohta ehk ligi 5 korda enam kui tüüpiliste antipsühhootikumide depoovormidele. Depooravimite kasutamise kogukulud on mõistagi suuremad kui ainult kulud ravimitele, sest nende manustamisele kulub olulisel määral tervishoiu-personali aega. Valimi A järjepideval depooravil olevad isikud käisid aastas keskmiselt 18 korda psühhiaatri juures, tabletravil olevad haiged vaid 9 korda.

Ravimikulude kasv ja võimalik kokkuhoid haiglaravi kuludes, kui säilib tänane atüüpiliste depoo-antipsühhootikumide kasutajate osakaal 10%

Praegu kasutab Eestis atüüpilisi depoo-antipsühhootikume 10% depooravimite kasutajatest. Seega on tabelis 8 esitatud statistika järgi 100 haige ravimikuludeks 26 560 eurot aastas ($10 \times 2152 + 90 \times 56 = 21\,520 + 5040 = 26\,560$).

Väljavõte Eesti Haigekassa andmebaasist (vt ptk 7.3) näitas, et 2012. a oli Eestis skisofreenia diagnoosiga haiglaravil 2071 isikut, kes viibisid haiglas kokku 3409 korda (keskmiselt 25 päeva). Selle eest tasumiseks kulus Eesti Haigekassal kokku 7,0 mln eurot. Haiglaravi episoodi keskmine maksumus 2053 eurot tähendab, et

kui saja haige depooravile üleviimisega hoitakse ära 13 haiglaravi episoodi, siis on kulud Eesti Haigekassa jaoks tasakaalus.

Eesti andmete analüüs (vt ptk 7.3) näitas, et haiglaravile jõudnud skisofreeniahaigetest kasutas 841 patsienti eelneva aasta jooksul ravimeid ebaregulaarselt. Sellel võib olla erinevaid põhjuseid, sh ka neid ravinud arstide otsus ravimite kasutamise lõpetada. Samas on nende haigete seas kindlasti suur hulk neid, kes ei suutnud suukaudsete ravimite kasutamise osas arstide ettekirjutusi täita ja keda oleks aidanud depoo-antipsühhootikumid.

Eestis depooravile viidud haigetel (vt ptk 7.4, valim B) oli depooravi esimesel aastal poole vähem haiglaravi episoodi (76 episoodi 100 patsiendi kohta) kui aasta enne depooravi alustamist (149 episoodi). Selle alusel võib hinnata, et kui ravimeid ebaregulaarselt kasutavatest haigetest kolmandiku (300 haige) üleviimisega depooravile saavutataks haiglaravi episoodide kahanemine 150 haiglaravi episoodi võrra aastas, kujuneks ravikulude kokkuhoiuks 228 450 eurot ($((150 \times 2053) - (3 \times 26\,560) = 307\,950 - 79\,680 = 228\,450)$). See arvutus kehtib, kui depooravile valida raskemad patsiendid, kel ilma depooravita oleks keskmiselt üks haiglaepisood aastas.

Ravimikulude kasv ja võimalik kokkuhoid haiglaravi kuludes, kui atüüpiliste depoo-antipsühhootikumide kasutajate osakaal on 30%

Kui Eestis kasutaks atüüpilisi depoo-antipsühhootikume 30% depooravimite kasutajatest, siis oleks tabelis 8 esitatud hindade alusel 100 haige ravimikuludeks 68 480 eurot aastas ($(30 \times 2152 + 70 \times 56 = 64\,560 + 3920 = 68\,480)$).

Kui selle osakaalu korral saavutataks haiglaravi episoodide kahanemine samuti 150 haiglaravi episoodi võrra aastas, oleks ravikulude kokkuhoid 102 510 eurot ($((150 \times 2053) - (3 \times 68\,480) = 307\,950 - 205\,440 = 102\,510)$).

Kokkuvõttes saab kinnitada, et depooravimite valiku ja kättesaadavuse parandamisega on võimalik suurendada haigete ravisoostumust ja ravimite kasutamise järjepidevust. See parendaks haigete elukvaliteeti ja annaks kokkuhoiu ravikuludes ka juhul, kui atüüpiliste depoo-antipsühhootikumide osakaal ravimeid ebaregulaarselt kasutavatest haigete seas oleks oluliselt suurem kui praegu.

9. Ettepanekud depoo-antipsühhootikumide kättesaadavuse parandamiseks

Madala ravisoostumusega skisofreeniahaigete raviks hädavajalike depoo-antipsühhootikumide kättesaadavus Eestis on viimastel aastatel halvenenud, kuid seda trendi saab pöörata, kui kujundatakse ümber depooravimite hankimise ja rahastamise korraldus. Enamiku Eesti ravikindlustatute jaoks hästi toimiv soodusravimite ja raviteenuste rahastamise süsteem ei aita kaasa selle sihtrühma parima võimaliku ravisoostumuse saavutamisele.

1. Igati mõistlik oleks, et kõigile depooravil olevatele kroonilistele skisofreeniahaigetele, kes käivad regulaarselt psühhiaatri vastuvõtul, saaks kohe pärast vestlust psühhiaatriga manustada temale sobiliku depooravimi, mis oleks haigele tasuta, ilma et patsient peaks vahepeal käima apteegis, kus talle määratud ravimit ei pruugi sel hetkel olla. Või juhul, kui haige seisund ei vaja igakordset visiiti psühhiaatri juurde, oleks tema jaoks vajaliku depooravimi varud kas perearsti juures või maakonnahaiglas olenevalt sellest, kus on haigel kõige lihtsam ja odavam igakordset depoosesti saamas käia.

2. Eestis on arvestuslikult 2000–3000 haiget, kes võiksid vajada pidevalt depoo-antipsühhootikume ja igal aastal vahetub sellest nimekirjast 15–20% patsiente. Depoo-ravimite kasutamise alustamine tähendab enamiku haigete jaoks suhteliselt stabiilset ravi aastateks, mis võimaldab prognoosida kogu sihtrühma jaoks vajaliku ravimite valiku ja kogused vähemalt aastaks-kaheks. Selle koguse hankimiseks saab korraldada riigihanke, mis tagab parima hinna ja välistab kulud apteegi juurdehindlusele. Hange kaasaks ka seni teenuse 333R kaudu rahastatud atüüpilised depooravimid. See tagaks kõigi Eesti haigete võrdse kohtlemise ja annaks kokkuhoiu võrreldes praeguse olukorraga, kus kaks piirkondlikku haiglat peavad korraldama eraldi hankeid. Konsiiliumi otsus jt kriteeriumid ravi alustamiseks atüüpiliste antipsühhootikumidega on jätkuvalt vajalikud, kuid selle otsusega peaks kaasnema patsiendi jaoks sobivaima koha määramine ravimi manustamiseks, olgu selleks siis maakonnahaigla, perearstikeskus või ravi juhtiva psühhiaatriakabineti õde.

3. Riigihankega saaks ilma koormava bürokraatiata osta ka neid antipsühhootikume, mida Eestis enam ei turustata ja millel ei ole enam müügiluba ning jagada need laiali vastavalt skisofreeniahaigete ravivajadustele. See oleks pikemas perspektiivis suurim kokkuhoiu koht, sest kogu depooravimite valiku stabiilne kättesaadavus võimaldaks ravi alustada just haigele sobiva tüüpilise antipsühhootikumiga ja

patsiente samal ravil hoida, ilma et tarneprobleemide tõttu peaks haiged üle viima kallimatele atüüpilistele antipsühhootikumidele, millega kaasneb risk ravitoime kadumisele ja kõrvaltoimete tekkeks.

4. Halva ravisoostumusega skisofreeniahaigete puudulik ravikorraldus on tõsine rahva tervishoiu probleem sarnaselt tuberkuloosile ja HIV-nakkusele, sest lisaks haige enda terviseriskidele suureneb oluliselt tervishoiusüsteemi koormus ja arvestama peab ka kaasnevaid kaudseid majanduslikke kulusid, sest ravimeid mitte-kasutavad haiged tekitavad probleeme lähedastele ning ühiskonnale tervikuna.

5. Kokkuvõttes tuleks Eestis käivitada depoo-antipsühhootikumidega varustamise tsentraalse juhtimisega üleriiklik programm või koostöövõrgustik, mille alusel korraldataks kõigile sihtrühma haigetele vajalike ravimikoguste riigihange ja see sisaldaks üle-eestilist jaotuskava. See tagaks igale skisofreeniahaigele kliiniliselt parima depooravimi tasuta kättesaadavuse haige jaoks kõige sobivamas kohas.

NB! Esitatud ettepanekud pole sisult uus lahendus, sest sarnane ravimite hankimise ja haigetele (tasuta) manustamise skeem toimib täna 10%-le depoo-antipsühhootikume saavatest skisofreeniahaigetest, kellele manustatakse atüüpilisi ravimeid piirkondlikes haiglates. Taoline ravimite hankimise, jagamise ja manustamise korraldus tuleks laiendada ka tüüpilistele depoo-antipsühhootikumidele, et kõik vastavat ravi vajavad haiged oleks võrdselt koheldud ja valikud optimaalse depooravimi saamiseks püsiks piisavad.

10. Järeldused ja soovitus

Raporti eesmärgiks on hinnata depoo-antipsühhootikumide kasutamise efektiivsust ja kulutõhusust skisofreeniahaigete ravis võrreldes suukaudsete antipsühhootikumide kasutamisega. Järgnevad järeldused ja ettepanekud tuginevad teaduskirjanduse ülevaatele ning teaduskirjanduse ja Eesti andmete alusel teostatud analüüside tulemustele.

1. Skisofreenia ravi puhul on suureks probleemiks hea ravisoostumuse saavutamine, sest hinnanguliselt pooled skisofreeniahaigetest katkestavad aasta jooksul antipsühhootikumide kasutamise või kasutavad neid ebaregulaarselt. Teadusuuringutes, kus halva ravisoostumusega haiged on viidud suukaudselt ravilt depooravimitele, on näidatud haiguse ägenemisperioodide ja hospitaliseerimiste vähenemist kuni poole võrra.
2. Antipsühhootikume võrdlevate kulutõhususe uuringute tulemused on suuresti mõjutatud ravimite maksumusest, sest erinevused kliinilises efektiivsuses on väikesed. Sellest hoolimata näitab enamik uuringuid, et võrreldes suukaudse raviga on depooravimid kulutõhusad halva ravisoostumusega haigetel, eelkõige vähenenud haiglaravi vajaduse tõttu.
3. Antipsühhootikumide kasutamine on Eestis viimastel aastatel suurenenud, kusjuures teise põlvkonna ehk atüüpiliste antipsühhootikumide osakaal on kasvanud 5,4%-lt 2003. a 75%-le 2013. a. Depooravimeid kasutab Eestis 1600 haiget ehk 20% antipsühhootikume kasutavatest haigetest, samas kui mujal Euroopas on depooravil 25–30% skisofreeniahaigetest.
4. Skisofreenia säilitusraviks vajalike depoo-antipsühhootikumide stabiilse kättesaadavuse tagamine on Eestis keeruline, sest mitut odavamalt antipsühhootikumi ei turustata ja atüüpilisi depoo-antipsühhootikume kasutatakse eeskätt piirkondlike haiglate patsientidel. Killustunud ja tõrgetega ravimitega varustamise skeemid takistavad patsiendile sobilike ravimite järjepidevat kasutamist ja suunavad kasutama kallimaid alternatiive, mis ei pruugi hoida seni saavutatud ravitulemust. See suurendab oluliselt Eesti Haigekassa ravimikuluseid.
5. Eestis viidi 2012. a depoo-antipsühhootikumidele üle 237 skisofreeniahaiget, kel esimesele depoosüstile järgneval aastal oli haiglaravi episoodi poole vähem ja haiglaravil olnud aeg vähenes 13,4%-lt 5,5%-le. Depooravile üleminek suurendas oluliselt ravimitega kaetud päevade arvu. Kokkuhoid ravikuludes oli 100 patsiendi-

aasta kohta suurusjärgus 100 000 – 180 000 eurot esimesel depooravile üleviimise aastal ja see püsis samal tasemel ka teisel aastal pärast depooravi alustamist.

6. Eestis oli 2012. a haiglaravil 2071 skisofreeniahaiget, kelle haiglaeelse aasta ravimite kasutamise analüüs näitas, et 41% hospitaliseeritud skisofreeniahaigetest kasutasid antipsühhootikume ebaregulaarselt või episoodiliselt. Kui nendest haigetest omakorda kolmandikku (ehk 300 isikut) hakata ravima depoo-antipsühhootikumidega, siis võiks loota, et haiglaravi episoodide arv aastas väheneb kuni 150 võrra. See oleks skisofreeniahaigete haiglaravi juhtude 5% vähenemine, mis annaks ravikindlustusele kokkuhoiu suurusjärgus 100 000 – 200 000 eurot aastas.

7. Depoo-antipsühhootikumide valiku ja kättesaadavuse parandamisega on võimalik suurendada haigete ravisoostumust, mis peale haigete elukvaliteedi parandamise annab tänase atüüpiliste kasutajate osakaalu (10%) korral kokkuhoiu haiglaravi kuludes. Kui atüüpiliste depoo-antipsühhootikumide kasutamine mitmekordistub, kokkuhoidu ravikuludes ei teki.

8. Eestis tuleks käivitada depoo-antipsühhootikumidega varustamise tsentraalse juhtimisega üleriiklik programm või koostöövõrgustik, mille alusel korraldataks kõigile sihtrühma haigetele vajalike ravimikoguste riigihange ja mis sisaldaks üle-eestilist jaotuskava. See tagaks igale skisofreeniahaigele kliiniliselt parima depooravimi kättesaadavuse haige jaoks kõige sobivamas kohas. Depooravimite riigihanke optimaalsed kogused ja ravimite nomenklatuur vajab täiendavat detailset ja argumenteeritud analüüsi.

9. Skisofreeniahaigete ravitulemuste parandamiseks võiks välja töötada asjakohase teenusekirjelduse, mis toetaks haigetele sobilike depoo-antipsühhootikumide valikut ja ravimite kasutamise järjepidevust ning oleks rakendatav lisaks psühhiaatriatele ka teiste teenuseosutajate poolt.

Kasutatud kirjandus

1. Sharma M, Atri A, Branscum P. Foundations of mental health promotion. Burlington: Jones & Bartlett Learning; 2011.
2. Ritter LA, Lampkin SM. Community mental health. Sudbury: Jones & Bartlett Learning; 2011.
3. Basavanthappa BT. Essentials of mental health nursing. New Dehli: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2011.
4. Lovaasen KR, Schwerdtfeger J. ICD-10-CM/PCS coding: theory and practice. 2014 ed. St Louis: Elsevier/Sounders; 2014.
5. WHO. The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Royal College of Psychiatrists; 1992. (<http://www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf>).
6. Couture SM, Penn DL, Losh M, et al. Comparison of social cognitive functioning in schizophrenia and high functioning autism: more convergence than divergence. *Psychol Med* 2010;40(4):569–79.
7. Hauser M, Knoblich G, Repp BH, et al. Altered sense of agency in schizophrenia and the putative psychotic prodrome. *Psychiatry Res* 2011;186(2-3):170–6.
8. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK, et al. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(3):241–51.
9. Amaresha AC, Venkatasubramanian G. Expressed emotion in schizophrenia: an overview. *Indian J Psychol Med* 2012;34(1):12–20.
10. Matsuzawa D, Hashimoto K, Hashimoto T, et al. Association study between the genetic polymorphisms of glutathione-related enzymes and schizophrenia in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009;150B(1):86–94.
11. Test MA, Burke SS, Wallisch LS. Gender differences of young adults with schizophrenic disorders in community care. *Schizophr Bull* 1990;16(2):331–44.
12. Salokangas RK, Honkonen T, Saarinen S. Women have later onset than men in schizophrenia—but only in its paranoid form: results of the DSP project. *Eur Psychiatry* 2003;18(6):274–81.
13. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(suppl 2):1–56.
14. Keefe R, Harvey PD. Understanding schizophrenia: a guide to the new research on causes and treatment. New York: Free Press; 2010. (E-book).
15. Hurt SW, Reznikoff M, Clarkin JF. Psychological assessment, psychiatric diagnosis, and treatment planning. Taylor & Francis; 2013. (E-book).
16. Psühhiaatrilise abi seadus. RK seadus 12.02.1997. RT I 15.06.2012, 6.
17. Glanville DN, Dixon L. Caregiver burden, family treatment approaches and service use in families of patients with schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2005;42(1):15–22.

18. Altamura AC, Bobes J, Owens DC, et al. Principles of practice from the European Expert Panel on the Contemporary Treatment of Schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2000;4(1):1–11.
19. Pies RW. Clinical manual of psychiatric diagnosis and treatment: a biopsychosocial approach. Washington: American Psychiatric Press; 1994.
20. Hwang MY, Bermanzohn PC. Schizophrenia and comorbid conditions: diagnosis and treatment. Washington: American Psychiatric Publishing; 2008.
21. Bellack AS. A clinical guide for the treatment of schizophrenia. New York: Springer; 1989.
22. Javitt DC. Balancing therapeutic safety and efficacy to improve clinical and economic outcomes in schizophrenia: a clinical overview. *Am J Manag Care* 2014;20(suppl 8):S160-5.
23. San L, Bernardo M, Gómez A, et al. Factors associated with relapse in patients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2013;17(1):2–9.
24. Martin JL, McLean G, Park J, et al. Impact of socioeconomic deprivation on rate and cause of death in severe mental illness. *BMC Psychiatry* 2014;14:261. (Electronic article).
25. Teraishi T, Hori H, Sasayama D, et al. Relationship between lifetime suicide attempts and schizotypal traits in patients with schizophrenia. *PloS One* 2014;9(9):e107739. (Electronic article).
26. Fazel S, Wolf A, Palm C, et al. Violent crime, suicide, and premature mortality in patients with schizophrenia and related disorders: a 38-year total population study in Sweden. *The Lancet Psychiatry* 2014;1(1):44–54.
27. Hill AL, Sun B, McDonnell DP. Incidences of extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia after treatment with long-acting injection (depot) or oral formulations of olanzapine. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2014;7(4):216–22.
28. Ritsner MS, Lisker A, Grinshpoon A. Predicting 10-year quality-of-life outcomes of patients with schizophrenia and schizoaffective disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014;68(4):308–17.
29. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, et al. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161(3):473–9.
30. Wu EQ, Birnbaum HG, Shi L, et al. The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. *J Clin Psychiatry* 2005;66(9):1122–9.
31. Rajagopalan K, O'Day K, Meyer K, et al. Annual cost of relapses and relapse-related hospitalizations in adults with schizophrenia: results from a 12-month, double-blind, comparative study of lurasidone vs quetiapine extended-release. *J Med Econ* 2013;16(8):987–96.
32. Weiden PJ, Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995;21(3):419–29.
33. Desai PR, Lawson KA, Barner JC, et al. Identifying patient characteristics associated with high schizophrenia-related direct medical costs in community-dwelling patients. *J Manag Care Pharm* 2013;19(6):468–77.

34. Tervise Arengu Instituut. Tervise statistika ja terviseuuringute andmebaas. (<http://pxweb.tai.ee/esf/pxweb2008/dialog/statfile2.asp>).
35. Sotsiaalkindlustusamet. Eelarve ja statistika: püsiva töövõimetuse ja puude ekspertiis: 2013. aasta riiklik statistiline aruanne. (<http://www.sotsiaalkindlustusamet.ee/arstlik-ekspertiis/>).
36. Samele C, Frew S, Urquía N. Mental health systems in the European Union member states, status of mental health in populations and benefits to be expected from investments into mental health. European Commission: 2013. (http://ec.europa.eu/health/mental_health/docs/europopp_full_en.pdf).
37. David AS, Adams C. Depot antipsychotic medication in the treatment of patients with schizophrenia: (1) meta-review; (2) patient and nurse attitudes. *Health Technol Assess* 2001;5(34).
38. Barnes TRE, Schizophrenia Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011;25(5):567–620.
39. Labbate LA, Fava M, Rosenbaum JF, et al. Handbook of psychiatric drug therapy. 6th ed. Wolters Kluwer Health; 2010.
40. Rothschild AJ. The evidence-based guide to antipsychotic medications. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2010.
41. Csernansky JG. Schizophrenia: a new guide for clinicians. Boca Raton: Taylor & Francis; 2002.
42. Nakagawa S, Pedersen L, Olsen ML, et al. Antipsychotics and risk of first-time hospitalization for myocardial infarction: a population-based case-control study. *J Intern Med* 2006;260(5):451–8.
43. Weinberger DR, Harrison P. Schizophrenia. 3rd ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2011.
44. Gründer G, Hippus H, Carlsson A. The ‘atypicality’ of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:197–202.
45. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 2004;161(3):414–25.
46. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management: NICE clinical guideline 178. 2014. (<http://www.nice.org.uk/guidance/cg178>).
47. Möller HJ. Non-neuroleptic approaches to treating negative symptoms in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004;254(2):108–16.
48. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, et al. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD000059.
49. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11:CD006633.
50. Bhattacharjee J, El-Sayeh HGG. Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD006617.

51. Abhijnhan A, Adams CE, David A, et al. Depot fluspirilene for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD001718.
52. Duggan L, Fenton M, Dardennes RM, et al. Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD001359.
53. Asmal L, Flegar SJ, Wang J, et al. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD006625.
54. Adams CE, Fenton MK, Quraishi S, et al. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001;179:290–9.
55. Haddad PM, Taylor M, Niaz OS. First-generation antipsychotic long-acting injections v. oral antipsychotics in schizophrenia: systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Psychiatry* 2009;52(suppl):S20–8.
56. Valenstein M, Ganoczy D, McCarthy JF, et al. Antipsychotic adherence over time among patients receiving treatment for schizophrenia: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2006;67(10):1542–50.
57. Byerly MJ, Nakonezny PA, Lescouffair E. Antipsychotic medication adherence in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 2007;30(3):437–52.
58. Perkins DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002;63(12):1121–8.
59. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, et al. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002;63(10):892–909.
60. Weiden P, Rapkin B, Zygmunt A, et al. Postdischarge medication compliance of inpatients converted from an oral to a depot neuroleptic regimen. *Psychiatr Serv* 1995;46(10):1049–54.
61. Weiden PJ. Understanding and addressing adherence issues in schizophrenia: from theory to practice. *J Clin Psychiatry* 2007;68(suppl 14):14-9.
62. Velligan DI, Wang M, Diamond P, et al. Relationships among subjective and objective measures of adherence to oral antipsychotic medications. *Psychiatr Serv* 2007;58(9):1187–92.
63. Velligan DI, Lam YWF, Glahn DC, et al. Defining and assessing adherence to oral antipsychotics: a review of the literature. *Schizophr Bull* 2006;32(4):724–42.
64. Ahn J, McCombs JS, Jung C, et al. Classifying patients by antipsychotic adherence patterns using latent class analysis: characteristics of nonadherent groups in the California Medicaid (Medi-Cal) program. *Value Health* 2008;11(1):48–56.
65. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, et al. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry* 2009;70(suppl 4):1–46.
66. Law MR, Soumerai SB, Ross-Degnan D, et al. A longitudinal study of medication nonadherence and hospitalization risk in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008;69(1):47–53.
67. Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, et al. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004;55(8):886–91. (Electronic article).

68. Morken G, Widen JH, Grawe RW. Non-adherence to antipsychotic medication, relapse and rehospitalisation in recent-onset schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2008;8:32.
69. Lindenmayer JP, Liu-Seifert H, Kulkarni PM, et al. Medication nonadherence and treatment outcome in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with suboptimal prior response. *J Clin Psychiatry* 2009;70(7):990–6.
70. Alia-Klein N, O'Rourke TM, Goldstein RZ, et al. Insight into illness and adherence to psychotropic medications are separately associated with violence severity in a forensic sample. *Aggress Behav* 2007;33(1):86–96.
71. Herings RM, Erkens JA. Increased suicide attempt rate among patients interrupting use of atypical antipsychotics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12(5):423–4.
72. Ascher-Svanum H, Faries DE, Zhu B, et al. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *J Clin Psychiatry* 2006;67(3):453–60.
73. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lonnqvist J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ* 2006;333:224. (Electronic article).
74. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011;168(6):603–9.
75. Llorca PM. Partial compliance in schizophrenia and the impact on patient outcomes. *Psychiatry Res* 2008;161(2):235–47.
76. Leucht S, Heres S. Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of nonadherence in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006;67(suppl 5):3–8.
77. Fleischhacker WW, Oehl MA, Hummer M. Factors influencing compliance in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2003;64(suppl 16):10–3.
78. Turner MS, Stewart DW. Review of the evidence for the long-term efficacy of atypical antipsychotic agents in the treatment of patients with schizophrenia and related psychoses. *J Psychopharmacol* 2006;20(suppl 6):20–37.
79. Taylor D. Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: a review. *Br J Psychiatry* 2009;52(suppl):S13–9.
80. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353(12):1209–23.
81. Gaebel W, Moller HJ, Buchkremer G, et al. Pharmacological long-term treatment strategies in first episode schizophrenia: study design and preliminary results of an ongoing RCT within the German Research Network on Schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004;254(2):129–40.
82. Walburn J, Gray R, Gournay K, et al. Systematic review of patient and nurse attitudes to depot antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 2001;179:300–7.
83. Gaebel W, Schreiner A, Bergmans P, et al. Relapse prevention in schizophrenia and schizoaffective disorder with risperidone long-acting injectable vs quetiapine: results of a long-term, open-label, randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(12):2367–77.

84. Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, et al. Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N Engl J Med* 2011;364(9):842–51.
85. Macfadden W, Ma YW, Thomas Haskins J, et al. A Prospective study comparing the long-term effectiveness of injectable risperidone long-acting therapy and oral aripiprazole in patients with schizophrenia. *Psychiatry (Edgmont)* 2010;7(11):23–31.
86. Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, et al. Oral versus injectable antipsychotic treatment in early psychosis: post hoc comparison of two studies. *Clin Ther* 2008;30(12):2378–86.
87. Ciudad A, Haro JM, Alonso J, et al. The Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study: 3-year results of antipsychotic treatment discontinuation and related clinical factors in Spain. *Eur Psychiatry* 2008;23(1):1–7.
88. Olivares JM, Rodriguez-Morales A, Diels J, et al. Long-term outcomes in patients with schizophrenia treated with risperidone long-acting injection or oral antipsychotics in Spain: results from the electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR). *Eur Psychiatry* 2009;24(5):287–96.
89. Kane JM, Detke HC, Naber D, et al. Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2010;167(2):181–9.
90. Keks NA, Ingham M, Khan A, et al. Long-acting injectable risperidone v. olanzapine tablets for schizophrenia or schizoaffective disorder. Randomised, controlled, open-label study. *Br J Psychiatry* 2007;191:131–9.
91. Huang SS, Lin CH, Loh EW, et al. Antipsychotic formulation and one-year rehospitalisation of schizophrenia patients: a population-based cohort study. *Psychiatr Serv* 2013;64(12):1259–62.
92. Leucht C, Heres S, Kane JM, et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia: a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res* 2011;127:83–92.
93. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, et al. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry* 2013;74(10):957–65.
94. Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S, et al. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry* 2013;74:568–75.
95. Einarson TR, Vicente C, Zilbershtein R, et al. Pharmacoeconomics of depot antipsychotics for treating chronic schizophrenia in Sweden. *Nord J Psychiatry* 2014;68(6):416–27.
96. Einarson TR, Zilbershtein R, Skoupá J, et al. Economic and clinical comparison of atypical depot antipsychotic drugs for treatment of chronic schizophrenia in the Czech Republic. *J Med Econ* 2013;16:1089–95.
97. Jukic V, Jakovljevic M, Filipcic I, et al. Cost-utility analysis of depot atypical antipsychotics for chronic schizophrenia in Croatia. *Value in Health Regional Issues* 2013;2:181–8.

98. Knapp M, Windmeijer F, Brown J, et al. Cost-utility analysis of treatment with olanzapine compared with other antipsychotic treatments in patients with schizophrenia in the pan-European SOHO study. *Pharmacoeconomics* 2008;26(4):341–58.
99. Lindner LM, Marasciulo AC, Farias MR, et al. Economic evaluation of antipsychotic drugs for schizophrenia treatment within the Brazilian Healthcare System. *Rev Saude Publica* 2009;43(suppl 1):62–9.
100. Obradovic M, Mrhar A, Kos M. Cost-effectiveness of antipsychotics for outpatients with chronic schizophrenia. *Int J Clin Pract* 2007;61(12):1979–88.
101. Graeve DD, Smet A, Mehnert A, et al. Long-acting risperidone compared with oral olanzapine and haloperidol depot in schizophrenia: a Belgian cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics* 2005;23(suppl 1):35–47.
102. Llorca PM, Miadi-Fargier H, Lançon C, et al. [Cost-effectiveness analysis of schizophrenic patient care settings: impact of an atypical antipsychotic under long-acting injection formulation]. *Encephale* 2005;31(2):235–46.
103. O'Day K, Rajagopalan K, Meyer K, et al. Long-term cost-effectiveness of atypical antipsychotics in the treatment of adults with schizophrenia in the US. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013;5:459–70.
104. Dilla T, Ciudad A, Álvarez M. Systematic review of the economic aspects of nonadherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia. *Patient Prefer Adherence* 2013;7:275–84.
105. Carswell C, Wheeler A, Vanderpyl J, et al. Comparative effectiveness of long-acting risperidone in New Zealand: a report of resource utilization and costs in a 12-month mirror-image analysis. *Clin Drug Investig* 2010;30(11):777–87.
106. Bera R, Offord S, Zulbek D, et al. Hospitalisation resource utilization and costs among Medicaid schizophrenia patients with different durations of long-acting injectable antipsychotic therapy. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34(1):30–6.
107. Barnes TR, Shingleton A, Paton C. Antipsychotic long-acting injections: prescribing practice in the UK. *Br J Psychiatry Suppl* 2009;52:S37–42.
108. Fourrier A, Gasquet I, Allicar MP, et al. Patterns of neuroleptic drug prescription: a national cross-sectional survey of a random sample of French psychiatrists. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49(1):80–6.
109. Heres S, Hamann J, Kissling W, et al. Attitudes of psychiatrists toward antipsychotic depot medication. *J Clin Psychiatry* 2006;67(12):1948–53.

Lisa 1. Raporti lähteülesanne

Eesmärk

Hinnata depoo-neuroleptikumide kasutamise efektiivsust ja kulutõhusust psüühikahäiretega haigete ravis võrdluses suukaudsete neuroleptikumide kasutamisega.

Taust

Krooniliste psüühikahäirete, sh eeskätt skisofreenia (säilitus)ravis on lisaks teistele ravimeetoditele kindel koht neuroleptikumidel, mille järjepideva kasutamise abil on võimalik ära hoida haiguse ägenemine või taasteke ning toetada haigete rehabilitatsiooni ja toimetulekut igapäevase eluga. Psüühikahäirete säilitusravi efektiivsust vähendab haigete halb ravisoostumus, mis jääb suukaudsete ravimite kasutamise korral õigeaegselt märkamata. Teadaoleva halva ravisoostumuse korral kasutatakse depoo-neuroleptikume. Psüühikahäirete ägenemine või haigustunnuste taasteke halvendab järsult haigete iseseisvat toimetulekut ning sel juhul on ambulatoorne ravi ebapiisav ja paljud haiged vajavad pikema-ajalist haiglaravi.

Teema olulisus

Eestis on päevakorras korraldada krooniliste psüühikahäirete, sh eeskätt skisofreenia säilitusravi depoo-neuroleptikumidega riikliku programmina (sh ravimite riigihange) sarnaselt tuberkuloosi otseselt kontrollitava raviga. Selle planeerimiseks on vajalik koostada analüüs kaasnevate kulude ja oodatavate tervisemõjude kohta.

Uurimisküsimused ja lahenduskäik

1. Milline on depoo-neuroleptikumide efektiivsus ja kulutõhusus psüühikahäiretega haigete ravis võrreldes suukaudsete neuroleptikumide kasutamisega?

Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade, võimalusel väljendatuna QALY-des. Efektiivsusena käsitletakс haiguse ägenemise, haiglaravile sattumise ja ravi katkestamise riski.

2. Milline on neuroleptikume tarvitavate psüühikahäiretega haigete ravisoostumus Eestis?

Lahendus: neuroleptikumi retseptide väljaostmine kolme aasta jooksul. Depoo-neuroleptikumide kulutõhusus

3. Ressursikulu neuroleptikume tarvitavate psüühikahäiretega haigete ravile Eestis ja selle sõltuvus ravisoostumusest.

Lahendus: Haigekassa tasutud soodusravimite ja haigusega seotud statsionaarsete ja ambulatoorsete raviteenuste kasutamine kolme aasta jooksul. Viljandi haigla sundravi osakonna vastavate statsionaarsete ja ambulatoorsete patsientide ravikulud.

Oodatavad tulemused

Raportis antakse ülevaade teaduskirjandusest depoo-neuroleptikumide kasutamise efektiivsuse ja kulutõhususe kohta psüühikahäiretega haigete ravis ning Eesti skisofreeniahaigete ravisoostumuse alusel hinnatakse võimalusi suurendada ravi efektiivsust ja parandada kulutõhusust.

Lisa 2. Antipsühhootikumide efektiivsuse ülevaated

Siinkohal refereeritakse valikut Cochrane'i koostöövõrgustikus valminud ülevaadetest, mis käsitlevad antipsühhootikumide efektiivsust, sh võrreldes depooravimvormi suukaudsetega.

FLUSPIRILEEN – Abhijnhan 2007 [51]

Cochrane'i ülevaatesse kaasati 12 randomiseeritud kontrollitud uuringut, mis võrdlesid depoo-fluspirileeni efektiivsust platseebo, suukaudsete ja teiste depoo-antipsühhootikumidega skisofreenia patsientidel. Uuringud ei näidanud olulist efektiivsuse erinevust. Neljas uuringus oli fluspirileeni kasutamisel oluliselt vähem ekstrapüramidaalsüsteemi kõrvaltoimeid ($RR = 0,50$, 95% CI 0,3–0,8), samas kui teiste kõrvaltoimete sagedus oli sarnane. Kokkuvõttes ei tuvastatud uuringutes olulisi erinevusi fluspirileeni ja teiste suukaudsete või depoo-antipsühhootikumide vahel.

ARIPIPRASOOL – Bhattacharjee 2008 [50]

Cochrane'i ülevaatesse kaasati 9 randomiseeritud kontrollitud uuringut (3122 patsienti), mis võrdlesid aripiprasooli tüüpiliste antipsühhootikumidega skisofreenia või sellega seotud haigustega patsientidel. Aripiprasooli kasutanud patsientidel esines oluliselt vähem ekstrapüramidaalsümptomeid ($RR = 0,46$, CI 0,3–0,9, NNT = 13) ja eriti akatiisiat ($RR = 0,39$, CI 0,3–0,6, NNT = 11). Osal aripiprasooli kasutanud patsientidest esines suurem risk pearingluseks ($RR = 1,88$, CI 1,1–3,2, NNH = 20) ja iivelduseks ($RR = 3,03$, CI 1,5–6,1, NNH = 17). Uuringutest järeldati, et aripiprasooli efektiivsus oluliselt tüüpilistest antipsühhootikumidest ei erine, küll aga on selle ravimi taluvus parem.

KLOSAPIIN – Essali 2009 [48]

Cochrane'i ülevaatesse kaasati 52 randomiseeritud kontrollitud uuringut (4746 patsienti), mis võrdlesid klosapiini tüüpiliste antipsühhootikumidega skisofreenia patsientidel. 44 uuringut kestsid vähem kui 13 nädalat. Olulist erinevust klosapiini ja tüüpiliste antipsühhootikumide kasutamisel suremusele, töövõimele ja uuringu lõpetamisele ei ole tõendatud, kuid kliinilist paranemist täheldati sagedamini neil, kes võtsid klosapiini ($RR = 0,72$, CI 0,7–0,8, NNT = 6). Klosapiiniga ravitud patsientidel esines vähem ka haiguse ägenemist kui tüüpiliste antipsühhootikumidega ravitud patsientidel ($RR = 0,62$, CI 0,5–0,8, NNT = 21). Vereloomega seotud kõrvaltoimeid esines klosapiiniga ravitud patsientidel sagedamini (3,2%) kui tüüpiliste antipsühhootikumidega ($RR = 7,09$, CI 2,0–25,6).

KLOSAPIIN – Asenjo 2010 [49]

Cochrane'i ülevaatesse kaasati 27 randomiseeritud kontrollitud uuringut (3099 patsienti), mis võrdlesid klosapiini atüüpiliste antipsühhootikumidega skisofreeniahaigetel. 12 uuringus võrreldi klosapiini olansapiiniga, 5-s kvetiapiiniga, 9-s risperidooniga, 1-s ziprasidooniga ja 2-s zotepiiniga. Klosapiini kasutamisest loobus ravitoime puudumise tõttu vähem patsiente kui risperidooni puhul ($n = 627$, $RR = 0,40$, $CI\ 0,23-0,70$, $NNT = 11$). Klosapiini efektiivsus, sh mõju nii positiivsetele kui ka negatiivsetele haigustunnustele, ei erinenud olansapiini, risperidooni ega kvetiapiini efektiivsusest. Klosapiini tarvitajatel esines vähem ekstrapüramidaalsüsteemi kõrvaltoimeid kui risperidooni kasutajatel ($n = 304$, $RR = 0,39$, $CI\ 0,22-0,68$, $NNT = 7$), kuid teisi kõrvaltoimeid (kaalutõus, hüpersalivatsioon, verepildi muutused, sedatsioon ja krambid) esines sagedamini kui teiste atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamisel.

KVETIAPIIN – Asmal 2013 [53]

Cochrane'i ülevaatesse kaasati 35 randomiseeritud uuringut (5971 patsienti), mis võrdlesid kvetiapiini efektiivsust skisofreenia ravis teiste atüüpiliste antipsühhootikumidega (klosapiin, olansapiin, risperidoon, paliperidoon ja aripiprasool). Kvetiapiin on veidi vähem efektiivne kui risperidoon ja olansapiin, kuid kvetiapiini kasutamisel on ligi poole harvem liikumishäireid kui olansapiini ($RR = 0,51$, $CI\ 0,32-0,81$) või risperidooni ($RR = 0,50$, $CI\ 0,36-0,69$) kasutamisel, samuti on väiksem kaalutõus ($RR = 0,68$, $CI\ 0,51-0,92$) ja väiksem glükoosi ja prolaktiini tõus. Kõige tähelepanuväärsem tulemus uuringutes oli, et enam kui pool haigetest (60%) lõpetavad ravi kvetiapiiniga esimestel ravinädalatel.

OLANSAPIIN – Duggan 2013 [52]

Cochrane'i ülevaatesse kaasati 55 randomiseeritud kontrollitud uuringut (üle 10 000 patsiendi), mis võrdlesid skisofreenia patsientidel olansapiini efektiivsust ja ohutust platseebo, tüüpiliste ja ebatüüpiliste antipsühhootikumidega. Olansapiin on sama efektiivne kui tüüpilised antipsühhootikumid ($RR = 0,90$, $CI\ 0,76-1,06$), kuid olansapiini kasutavatel patsientidel esines ekstrapüramidaalsüsteemi kõrvaltoimeid harvem kui tüüpilisi antipsühhootikume kasutavatel inimestel. Olansapiini kasutamine toob teiste atüüpiliste antipsühhootikumidega võrreldes sagedamini kaasa kaalutõusu ($RR = 1,73$, $CI\ 1,49-2,00$).

Lisa 3. Antipsühhootikumide ravisoostumuse uuringute lühikirjeldused

Tiihonen 2006 [73]

Soomes läbi viidud retrospektiivses kohortuuringus hinnati skisofreenia ravi tulemuslikkust kokku 2230 patsiendil, kes hospitaliseeriti skisofreenia tõttu esmakordselt aastatel 1995–2001. Uuringu tulemusel leiti, et võrreldes suukaudse haloperidooliga oli kõige väiksem risk ravi katkestamiseks klosapiini (RR = 0,17, 95% CI 0,10–0,29) ja depoo-perfenasiini (RR = 0,24, 95% CI 0,13–0,47) kasutajatel ning neil oli ka oluliselt vähem rehospitalseerimisi. Haigetel, kes antipsühhootikume ei kasutanud või olid nende tarvitamise katkestanud, oli oluliselt suurem suremus (RR = 12,3, CI 6–24) ja suurem suitsiidirisk (RR = 37,4, CI 5–276).

Keks 2007 [90]

Austraalias läbi viidud uuringus võrreldi 547 skisofreenia diagnoosiga patsiendil pikatoimelise depoo-risperidooni ja suukaudse olansapiini efektiivsust ja ohutust. Aastase jälgimise jooksul raviviiside vahel olulist erinevust efektiivsuse ja ohutuse osas ei täheldatud ning leiti, et mõlemad raviviisid olid efektiivsed ja hästi talutavad.

Ciudad 2008 [87]

Hispaanias läbi viidud 3-aastases prospektiivses uuringus hinnati skisofreeniahaigete ravi järjepidevust. Vaatluse all oli 1688 ambulatoorset patsienti, kes alustasid ravi antipsühhootikumidega või vahetasid ravimeid. Ravimite kasutamise jätkajate osakaal oli suurim klosapiini (57,6%, 95% CI 39,2–74,5) ja olansapiini (48,3%, 95% CI 45,1–51,5) ning väikseim kvetiapiini (19,0%, 95% CI 13,0–26,3) kasutajate seas. Samas tõdeti, et ravi katkestamine või mittekatkestamine ei sõltu ravimist vaid patsiendi sotsiaalsest toimetulekust.

Emsley 2008 [86]

Lõuna-Aafrika kahe kliinilise katse *post hoc* analüüsis võrreldi teise põlvkonna süstitavaid depooravimeid suukaudsete antipsühhootikumidega. Kahe aasta jooksul katkestas suukaudse ravi risperidooni või haloperidooliga 70,2% kasutajatest ja 26% depooravi kasutajatest. Skisofreenia ägenemist oli nende seas vastavalt 42%

ja 9,3%. Ekstrapüramidaalsüsteemi kõrvaltoimeid esines vähem depooravi saanud patsientide hulgas. Järeldati, et depooravimitel on suukaudsete ravimite ees eelised seoses ravi katkestamise ja korduva haiglaravi ning mõnede kõrvaltoimete korral.

Olivares 2009 [88]

Hispaanias läbi viidud uuringus raviti kahe aasta jooksul 1622 skisofreenia patsienti, kes alustasid kas depoo-risperidooni või suukaudse ravimiga (36% risperidoon, 37% olansapiin). Kahe aasta pärast jätkasid ravi 81,8% depooravi saajatest ning 63,4% suukaudse ravi saajatest ning rehospitalseerimise tõenäosus oli depooravi saajatel väiksem. Võrreldes suukaudse raviga olid depooravimite saajad parema ravisoostumusega, parema ravitulemusega ja haiglaravi vajadus vähenes enam.

Kane 2010 [89]

USAs 1065 skisofreeniahaigel läbi viidud uuringus hinnati suukaudse olansapiini ja depoo-olansapiini raviefekti lähtuvalt doosist. Uuringust leiti, et suukaudse ja depooravimite vahel olulist erinevust efektiivsuses ei olnud, küll aga sõltusid efektiivsus ja kõrvaltoimed ravimi doosist – väiksed annused suurendasid ägenemise riski ja suuremal doosil sagenes kaalutõus.

Macfadden 2010 [85]

USAs läbi viidud uuringus hinnati depoo-risperidooni efektiivsust suukaudse aripiprasooliga stabiilse skisofreeniaga patsientidel. Kahe aasta jooksul katkestasid ravi 30% depoo- ja 28% suukaudseid ravimeid kasutanud patsientidest. Haigus ägenes 46%-l depooravimeid kasutanud patsientidel ja 44%-l suukaudseid ravimeid tarvitanud patsientidel. Tulemused ei näidanud olulist erinevust depoo- ja suukaudsete ravimite vahel.

Gaebel 2011 [83]

Euroopa riikides (sh Eestis) läbi viidud randomiseeritud uuringus hinnati skisofreenia ravitulemusi patsientidel, kes said pikatoimelist depooravi risperidooniga või suukaudset kvetiapiini. Uuringusse kaasati 710 patsienti, keda jälgiti kaks aastat. Skisofreenia retsidiivsust esines 16,5%-l depooravi saanud patsientidest ja 31,3% kvetiapiini saanud patsientidest. Psühhiaatrilistel põhjustel hospitaliseeriti

10% depooravi saanud ja 16% kvetiapiini saanud haigetest. Uuring näitas, et depooravimi kasutajatel oli haiguse ägenemist harvem ja nad vajasisid haiglaravi vähem.

Rosenheck 2011 [84]

USAs läbi viidud randomiseeritud uuringu eesmärgiks oli võrrelda ebastabiilse skisofreenia ravis depoo-risperidooni ja suukaudsete atüüpiliste antipsühhootikumide mõju ravi soostumusele ja hospitaliseerimisele. Kaasati patsiendid, kes olid viibinud haiglaravil viimase kahe aasta jooksul. Patsiendid olid peamiselt vanemad mehed (sõjaveteranid). Aasta jooksul oli haiglaravi vajanud 39% depoo- ja 45% suukaudse ravi saajatest (RR = 0,87, CI 0,63–1,20). Järeldati, et depoo-risperidoon ei olnud parem valik skisofreenia ravis kui suukaudsed antipsühhootikumid.

Tiihonen 2011 [74]

Soomes hinnati antipsühhootikumidega ravi katkestamise riski ja rehospitaliseerimist retrospektiivses kohortuuringus, kuhu kuulus 2588 uuritavat, kes olid esmakordselt skisofreenia tõttu hospitaliseeritud aastatel 2000–2007 kogu Soomes. Selgus, et võrreldes suukaudse ravimiga oli depooravimite kasutamise korral väiksem rehospitaliseerimise risk (RR = 0,36, 95% CI 0,17–0,75). Suremuse risk oli antipsühhootikumi kasutajate seas poole väiksem kui mittekasutajatel (RR = 0,45, 95% CI 0,31–0,67).

Lisa 4. Antipsühhootikumide kulutõhususe uuringute lühikirjeldused

Graeve 2005 [101]

Belgia uuringus võrreldi depoo-risperidooni, depoo-haloperidooli ja suukaudse olansapiini kulutõhusust skisofreenia patsientidel ja selleks kasutati otsustuspuu mudelit 2-aastase ajahorisondiga. Teaduskirjanduse alusel oli ravi depoo-risperidooniga edukam (82,7%) kui olansapiini (74,8%) ja depoo-haloperidooliga (57,3%). Kahe aasta jooksul olid ravi kogukulud risperidooni kasutanud patsiendi kohta 16 406 eurot, olansapiini kasutanud patsientide täiendav kulu oli 668 eurot ning depoo-haloperidooli kasutanud patsientide täiendav kulu 5372 eurot. Uuringu tulemusena väideti, et pikatoimeline risperidooniravi on tõhusam ja Belgias vähem kulukam kui suukaudne olansapiin või depoo-haloperidool.

Llorca 2005 [102]

Prantsusmaa andmetega uuringus võrreldi otsustuspuu mudeliga depoo-risperidooni, depoo-haloperidooli ja suukaudselt manustatud olansapiini kulusid ja ravi edukust. Kaheaastase ravi tulemusel oli ravi edukas 82,7%-l risperidooni kasutanud patsientidel, 74,8%-l olansapiini kasutanud patsientidel ja 57,3%-l haloperidooli kasutanud patsientidel. Risperidooniga ravitud patsientide kahe aasta ravikulu oli 14 055 eurot patsiendi kohta, olansapiiniga ravitud patsientidel 14 351 eurot ning haloperidooliga ravitud patsientide kaheaastased kulud olid 17 203 eurot.

Obradovic 2007 [100]

Sloveenia kuluandmetega läbi viidud uuringus võrreldi skisofreeniahaigete alternatiivsete raviskeemide kuluefektiivsust üheaastases perspektiivis – amisulpriid, aripiprasool, haloperidool (suukaudne manustamine), haloperidool (depoo-ravim), olansapiin, kvetiapiin, risperidoon (suukaudne manustamine) ja risperidoon (depoo-ravim). Võrreldud raviskeemidest osutus kõige tõhusamaks ravi olansapiiniga: 64,1% patsientidest püsis remissioonis ja kõige vähem tõhusaks ravi kvetiapiiniga, kus remissioonis püsis 32,7% patsientidest. Ravi kogukulud olid vahemikus 3727 eurot (haloperidool) kuni 8157 eurot (depoo-risperidoon). Uuringu tulemustest järeldati, et olansapiin ja risperidoon on ambulatoorses ravis krooniliste skisofreeniahaigete puhul kõige kuluefektiivsemad ravistrateegiad.

Knapp 2008 [98]

Üleeuroopalises kolm aastat väldanud prospektiivses uuringus (SOHO) hinnati suukaudse olansapiini efektiivsust 10 000 patsiendi ravis võrrelduna teiste antipsühhootikumidega. Muuhulgas koguti andmeid ressursikulude (haiglaravi, päevaravi, ambulatoorsed visiidid, antipsühhootikumide ja teiste ravimite kasutamine) ja elukvaliteedi (EQ-5D küsimustik) kohta uuringu alguses ka 3, 6 ja 12 kuu möödumisel.

Võrreldes risperidooniga oli olansapiini kasutamisel täiendav kulu 12-kuulise perioodi kohta £226 patsiendi kohta ja ICER £5156 lisanduva QALY kohta. Võrreldes klosapiiniga oli olansapiini kasutamisel lisakulu £13 ja ICER £775 lisanduva QALY kohta. Autorite hinnangul võib SOHO patsientide hulgas olla olansapiin suure tõenäosusega kõige kulutõhusamaks ravistrateegiaks võrreldes teiste antipsühhootikumidega.

Lindner 2009 [99]

Brasiilia andmete teetudes koostati Markovi mudel ja võrreldi esimese põlvkonna antipsühhootikumide (haloperidool) ja teise põlvkonna antipsühhootikumide (risperidoon ja olansapiin) kulukasulikkust skisofreenia ravis viie aasta perspektiivis. Kuludena kaasati mudelisse psühhiaatri visiidid, ravimite maksumus, keskmine haiglaravi maksumus ning suitsiidide arv ja nendega seotud kulud.

Kõige väiksemad olid ravikulud haloperidooli kasutamisel (3935 USA dollarit) ja kõige suuremad olansapiini kasutamisel (10 423 USA dollarit). Võrreldes haloperidooli kasutamisega oli risperidooni kasutamisel täiendav kulu 2029 ja olansapiini kasutamisel 6488 USA dollarit patsiendi kohta. Täiendkulu tõhususe määra oli risperidooni kasutamisel võrreldes haloperidooliga 38 890 USA dollarit ja olansapiini kasutamisel 119 704 USA dollarit. Modelleerimise tulemusena järeldati, et risperidooni ja haloperidooli kasutamine on kulutõhusamad kui olansapiini kasutamine.

Einarson 2013 [96]

Tšehhi andmetel võrreldi kolme atüüpilise depoo-antipsühhootikumi (paliperidoon, risperidoon ja olansapiin) kasutamise kulutõhusust. Aastased ravikulud (sh haiglaravi ja erakorralised visiidid) olid paliperidooni kasutamisel 5377 eurot patsiendi kohta, risperidooni korral 6118 eurot ja olansapiini korral 6537 eurot kasutaja kohta. QALYd jagunesid vastavalt 0,817, 0,809 ning 0,811. Kolme ravimi võrdluses oli paliperidooni ravitulemus parim ja ravikulud odavamad, st paliperidoon domineeris teiste ravimite üle.

Jukic 2013 [97]

Horvaatia andmetel modelleeriti 10 000 patsiendist koosnevat hüpoteetilist kohorti 1-aastase ajahorisondi jooksul. Ravikulud (ja elukvaliteet) depoo-paliperidooni kasutava patsiendi kohta olid 5061 eurot (0,817 QALYt), risperidooni kasutavate patsientidel 5168 eurot (0,807 QALYt), ja olansapiini kasutajatel 6410 eurot (0,812 QALYt). Kolmest depooravimist oli paliperidoonil kõige väiksemad kulud ja parimad kliinilised tulemused ja paliperidoon loeti krooniliste skisofreeniahaigete puhul kõige kuluefektiivsemaks depooravimiks.

O'Day 2013 [103]

USA uuringus hinnati atüüpiliste antipsühhootikumide pikaajalist tasuvust täiskasvanud skisofreeniahaigete ravis. Selleks koostati Markovi mudel 5-aastase perspektiiviga, mille abil võrreldi lurasidooni, risperidooni, olansapiini, ziprasidooni ning aripiprasooli ja kvetiapiini. Lurasidoon ja risperidoon domineerisid ziprasidooni, olansapiini ja kvetiapiini üle, viimased jäeti analüüsist välja. Lurasidoon oli võrreldes risperidooniga kallim ja efektiivsem. Täiendkulu tõhususe määr ühe ärahoitud haiglaravi episoodi kohta oli 25 884 USA dollarit.

Einarson 2014 [95]

Rootsi andmetel läbi viidud 1-aastase ajahorisondiga uuringus hinnati viit ravistrateegiat: depoo-paliperidooni, depoo-olansapiini, depoo-risperidooni, depoo-haloperidooli ja suukaudse olansapiini ravi. Otsustuspuu mudelis arvestati, et ravimi mittesobivusel mindi üle teisele ravimile, seega võrreldi omavahel erinevaid raviskeeme, mitte ainult ravimeid. Mudelis arvutati keskmine kulu ja kvaliteetsed eluaastad (QALYd) patsiendi kohta.

Kõige väiksem kulu patsiendi kohta (189 696 Rootsi krooni) ja suurim QALY (0,817) oli depoo-paliperidooni ja depoo-olansapiini raviskeemi puhul. Kõige suurem kulu oli suukaudse olansapiini ja depoo-haloperidooli raviskeemi korral (249 775 krooni) ja kõige halvem elukvaliteet samuti sama raviskeemi kasutades (0,773 QALYt). Suurima osakaalu kogukuludest (52,5–83,8%) moodustasid haiglaravi kulud, kaudsed kulud moodustasid kogukuludest 2,4–3,8%. Võrreldud viiest raviskeemist oli depoo-paliperidooni ja depoo-olansapiini raviskeem Rootsi tingimustes kõige kulusäästvam raviskeem.

The cost-effectiveness of depot antipsychotic therapy in Estonia

Summary

Objectives: To assess the effectiveness and cost-effectiveness of depot antipsychotic drugs as compared to conventional oral antipsychotic drugs in the treatment of psychiatric conditions, and to evaluate medication adherence among schizophrenia patients in Estonia.

Methods: Literature reviews for evidence on effectiveness and cost-effectiveness were carried out in relevant databases. To evaluate the treatment costs in relation to adherence to medication, data on the use of health services and reimbursed medicines by patients with schizophrenia was obtained from Estonian Health Insurance Fund for the years 2010–2014.

Results: Numerous studies have demonstrated, that the efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of oral and depot preparations of typical and second-generation antipsychotics is not much different in patients, who are compliant to treatment. However, among schizophrenia patients with poor compliance, the depot preparations have been highly effective in reducing the relapse and hospitalisation rates.

Altogether 2071 patients were hospitalised in Estonia in 2012 because of schizophrenia and 41% of them were not taking antipsychotic medication in regular basis during one year prior to hospitalisation. A mirror-image analysis of 237 schizophrenia patients 1 year before and 1 year after initiating depot treatment showed reduction in number of hospitalisations (from 1.5 to 0.7), length of stay in hospital (13.4% to 5.5%) and treatment costs (decline 100,000-180,000 euros per 100 lifeyears).

Conclusions: Organizational rearrangements were proposed to increase the availability and use of depot preparations of typical and second-generation antipsychotics in order to improve medication adherence and reduce the relapse and hospitalisation rates among schizophrenia patients in Estonia.

Citation: Kiivet R-A, Jaanson P, Janno S, Visk H, Paat-Ahi G. *Depoo-antipsühhootikumide kulutõhusus*. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2015.

