



Farmakogeneetilise analüüsi tervisekasu ja kulutõhusus depressiooni ravis

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH61

Raporti on koostanud:

Eva Juus, Tartu Ülikooli terviseinfo analüüsigrupi analüütik

Liina Haring, Tartu Ülikooli psühhiaatria kaasprofessor

Mariliis Põld, Tartu Ülikooli terviseinfo analüüsigrupi analüütik

Lili Milani, Tartu Ülikooli farmakogeneetika professor

Janika Alloja, Tartu Ülikooli terviseinfo analüüsigrupi analüütik

Kristi Krebs, Tartu Ülikooli farmakogenoomika teadur

Mikk Jürisson, Tartu Ülikooli rahvatervishoiu kaasprofessor

Tänuõnad

Täname Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku laboratoorse geneetika osakonna juhti Tiina Kahret geenitestidega seonduva info eest, Eesti Haigekassa analüütika osakonna statistilist programmeerijat ja andmeanalüütikut Mark Gimbutast koostöö eest retsepti andmete väljastamisel, Eesti Geenivaramut geeniinfo statistika eest ning Andres Lehtmetsa raporti retsenseerimise eest.

Keeletoimetaja Merily Šmidt

Viide raportile:

Juus E, Haring L, Põld M, Milani L, Alloja J, Krebs K, Jürisson M. Farmakogeneetilise analüüsi tervisekasu ja kulutõhusus depressiooni ravis: tervisetehnoloogia hindamise raport TTH61. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2022.

Farmakogeneetilise analüüsi tervisekasu ja kulutõhusus depressiooni ravis:
ISBN 978-9985-4-1336-4 (pdf)

Tervisetehnoloogia raporti koostamist toetas Eesti Haigekassa.

Sisukord

Lühendid ja mõisted	4
Kokkuvõte	6
1. Raporti eesmärk, uurimisküsimused	8
2. Depressioon	9
2.1. Haiguse kirjeldus	9
2.2. Epidemioloogia	11
3. Depressiooni tavaravi ja selle efektiivsus	13
3.1. Ravimeetodid	13
3.2. Antidepressantide efektiivsus ja ohutus	16
3.2.1. Efektiivsus	16
3.2.2. Kõrvaltoimed ja ohutus	17
3.3. Ravijuhendite soovitused	19
3.4. Kokkuvõte	19
4. Farmakogeneetiline analüüs depressiooni ravis	22
5. Tõendus FGA juhitud depressiooni ravi efektiivsuse ja ohutuse kohta	24
5.1. Randomiseeritud uuringud	24
5.1.1. Uuringute ülevaade	24
5.1.2. Tulemusnäitajad	26
5.1.3. Uuringute kvaliteet	32
5.2. Ravijuhendid	32
5.3. Kokkuvõte randomiseeritud uuringutest ja ravijuhenditest	34
6. Tõendus FGA juhitud depressiooni ravi kulutõhususe kohta	36
6.1. Kulutõhususe uuringute metoodika	36
6.2. Kulutõhususe uuringute tulemused	38
6.3. Kokkuvõte FGA juhitud antidepressantravi kulutõhususest teaduskirjanduse andmetel	39
7. FGA juhitud depressiooni ravi soovituslik korraldus Eestis	40
8. FGA juhitud depressiooni ravi kulutõhusus Eesti andmetel	42
8.1. Kulutõhususe analüüsi metoodika	42
8.1.1. Ajaperspektiiv ja populatsioon	42
8.1.2. Efektiivsus	42
8.1.3. Elukvaliteet	43
8.1.4. Kulud	43
8.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused	43
8.2.1. Baasstsenaariumi tulemused	43
8.2.2. Tundlikkuse analüüsi tulemused	44
8.3. Kokkuvõte kulutõhususe analüüsi tulemustest	45
9. FGA juhitud depressiooni ravi eelarvemõju Eestis	46
10. Järeldused ja soovitused	48
Kasutatud kirjandus	50
Lisa 1. Lähteülesanne	55
Lisa 2. Raporti metoodika	57
Lisa 3. Sagedamini kasutatavate antidepressantide kõrvaltoimed	59
Lisa 4. USA ravijuhendi soovitused	60
Lisa 5. Meta-analüüs FGA juhitud antidepressantravi efektiivsuse kohta: alarühma analüüs	65
Lisa 6. Ravivastuse ja remissiooni määrad	66
Summary	67

Lühendid ja mõisted

AD	– antidepressant
BDI-II	– ingl Beck Depression Inventory II, Becki depressiooni küsimustik
CGI	– ingl Clinical Global Impression, kliinilise üldmulje skaala
CI	– ingl <i>confidence interval</i> , usaldusintervall
FGA	– farmakogeneetiline analüüs
FIBSER	– ingl Frequency, Intensity, Burden of Side Effects Rating, kõrvaltoimete hindamise küsimustik
GBD	– ingl Global Burden of Disease Study, haiguste ülemaailmne uuring
HDRS	– ingl Hamilton Depression Rating Scale, Hamiltoni depressiooniskaala
HR	– ingl <i>hazard ratio</i> , riskimäärade suhe
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. Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega.
MAOI	– monoamiinoksüdaasi inhibiitor
OR	– ingl <i>odds ratio</i> , šansisuhe
PGI-I	– ingl Patient Global Impression of Improvement, hinnang patsiendi üldisele paranemisele
PHQ-9	– ingl Patient Health Questionnaire-9, patsiendi terviseküsimustik, mis sisaldab üheksat väidet, millele tuleb anda enesekohane hinnang kahe viimase nädala kohta
QALY	– ingl <i>quality adjusted life year</i> , kvaliteetne eluaasta, tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud aastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale.
QIDS-C16	– ingl Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rated; depressiivsete sümptomite sõelinstrument klinitsistile
QIDS-SR	– ingl Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Self-Report; depressiivsete

sümptomite sõelinstrument patsiendile

RR – ingl *risk ratio*, riskide suhe

SNTI – serotoniini–noradrenaliini tagasihaarde inhibiitor

SSRI – *selective serotonin reuptake inhibitors*, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid

TKU – täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring

TRM – terapeutiline ravimite monitoorimine

TTA – tritsükliline antidepressant

Kokkuvõte

Depressioon on püsiv meeleolu langus, millega kaasneb üldise toimetulekuvõime ja elukvaliteedi alanemine. Eesti rahvastiku vaimse tervise uuringu tulemuste järgi olid 2020.–2022. aastal depressiooni sümptomid enam kui neljandikul rahvastikust [1]. Depressiooni ravis kasutatavate antidepressantide (AD-de) kasutus on viimastel aastatel suurenenud, kuid mitmete AD-de efektiivsus ja kõrvaltoimete risk sõltub geneetilisest variatsioonist. Farmakogeneetika on teadusharu, mis uurib, kuidas mõjutab inimeste geneetiline varieeruvus ravimi toimet ja metabolismi. Tulenevalt genotüübist võib ravimil olla tavaannuse juures ebapiisav efekt, samuti võib konkreetne toimeaine olla inimese jaoks vastunäidustatud kõrvaltoimete profiili või toksilisuse tõttu.

Siinse raporti eesmärk oli kirjeldada farmakogeneetilise analüüsi (FGA) juhitud AD-ravi tervisekasu ning hinnata teenuse kulutõhusust võrreldes tavaraviga ja eelarvemõju Eestis.

FGA juhitud AD-ravi efektiivsuse ja ohutuse ülevaatesse kaasati 13 kliinilist uuringut. Uuringute tulemuste põhjal tehti metaanalüüs, kus leiti, et ravivastuse ja remissiooni saavutamises oli tulemus statistiliselt oluline, soosides FGA juhitud ravi. Erinevus FGA juhitud rühma ja tavaravi rühma vahel oli kliiniliselt tähenduslik, kuid mitte oluline (eri jälgimisaegade korral olid mõõtmishetkedel depressiooni skoorid sekkumisrühmas ja kontrollrühmas suhteliselt sarnased). Kõrvaltoimete osas ei olnud uuringud meetodiliste erinevuste tõttu omavahel hästi võrreldavad, mistõttu üheseid järeldusi kõrvaltoimete erinevuse kohta teha ei saa. Kokkuvõtteks järeldati, et mõõduka ja raske depressiooniga patsientidel on FGA juhitud AD-ravi efektiivsuse tõendatus mõõdukas ja ohutuse tõendatus madal.

Enamasti depressiooni ravijuhendid FGA juhitud AD-ravi ei käsitle või ei anta neis soovitusi AD-de valimiseks ja doseerimiseks. Mõned rahvusvahelised organisatsioonid soovitavad kasutada farmakogeneetilisi teste ning koostatud on kliinilised soovitused, mis võimaldavad FGA tulemusi üle kanda kindlate ravimite määramise otsustesse.

Süsteematilise otsingu tulemusena leiti seitse uuringut, milles hinnati FGA juhitud AD-ravi kulutõhusust mõõduka või raske depressiooni ravis. Neljas uuringus leiti, et FGA juhitud AD-ravi kasutamisel on võrreldes tavaraviga väiksemad kulud ja suurem kvaliteetsete eluaastate arv. Seejuures oli neid uuringuid rahastanud geeniteste tootev ettevõtte või oli uuringu autoritel töösuhe geeniteste tootva ettevõttega. Ülejäänud kolmes uuringus jäi täiendkulu

tõhususe määr vahemikku 45 000 – 1 333 000 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta ning neist üheski ei järeldatud, et FGA juhitud AD-ravi oleks kulutõhus.

Kulutõhususe arvutused Eesti kontekstis keskendusid mõõduka ja raske depressiooni ravile AD-dega. Sihtrühmaks võeti esmakordselt AD-raviga alustajad, sest mõõduka või raske depressiooni korral alustatakse sageli ravi selliste AD-dega (nt SSRI-d), mille raviefekt ja kõrvaltoimete avaldumine on seotud geneetilise varieeruvusega. Kulutõhususe arvutamiseks tehti lihtsustatud analüüs, milles arvestati efektiivsuse näitajatenä ravivastuse ja remissiooni tekkimisega, elukvaliteedi hinnangutega ning geenitesti hinnaga.

Kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumi tulemuste järgi võidetakse ühe inimese kohta 24 nädala jooksul FGA juhitud AD-ravi kasutamisel 0,004 kvaliteetset eluaastat ja selleks kulub 125,7 eurot rohkem kui tavaravi puhul. Täiendkulu tõhususe määr on 30 700 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Tundlikkuse analüüsis jääb FGA juhitud AD-ravi kasutamisel täiendkulu tõhususe määr vahemikku 20 700 – 53 767 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta, kusjuures kõige enam mõjutab analüüsi tulemusi remissiooni ja ravivastuse tekkimise erinevuse puudumine alates 12. nädalast FGA juhitud AD-ravi ja tavaravi võrdluses ning geenitesti hind.

Eelarve mõju analüüs koostati viie aasta perspektiivis eeldusel, et FGA juhitud AD-ravi kasutajate arv on esimesel aastal 4320 inimest ning see suureneb igal aastal 10% võrra. Sihtrühma kuulusid mõõduka ja raske depressiooniga esmakordselt AD-ravi saajad. FGA juhitud AD-ravi rakendamisega kaasneks haigekassale viie aasta jooksul kumulatiivne lisakulu 5,4 miljonit eurot. Sõltuvalt geenitesti hinna ja sihtrühma suuruse muutusest oleks kumulatiivne lisakulu viie aasta jooksul 3,7–7,2 miljonit eurot.

Olulise lisakasuna saab arvestada, et arvutustes kasutati paneeltesti, mille abil määratakse kõigi paneeli kuuluvate ravimite FGA andmed. Arvestades, et paljud inimesed vajavad elu jooksul korduvat AD-ravi ning olemasolevat FGA infot saab edaspidi kasutada ka teiste haiguste ravis, suureneb paneeltesti kasutamisel FGA kulutõhusus ajas veelgi.

1. Raporti eesmärk, uurimisküsimused

Raporti eesmärk on kirjeldada farmakogeneetilise analüüsi (FGA) juhitud depressiooni ravi tervisekasu ning hinnata teenuse kulutõhusust võrreldes tavaraviga ja eelarvemõju Eestis.

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

1. Milline on tõendus FGA juhitud depressiooni ravi efektiivsuse ja ohutuse kohta võrreldes tavaraviga?
2. Millised on ravijuhiste soovitusel FGA juhitud depressiooni ravi kohta?
3. Milline on tõendus FGA juhitud depressiooni ravi kulutõhususe kohta võrreldes tavaraviga?
4. Milline on FGA juhitud depressiooni ravi kulutõhusus Eestis võrreldes tavaraviga?
5. Milline on FGA juhitud depressiooni ravi eelarvemõju Eestis?
6. Milline peaks olema FGA juhitud depressiooni ravi korraldus Eestis?

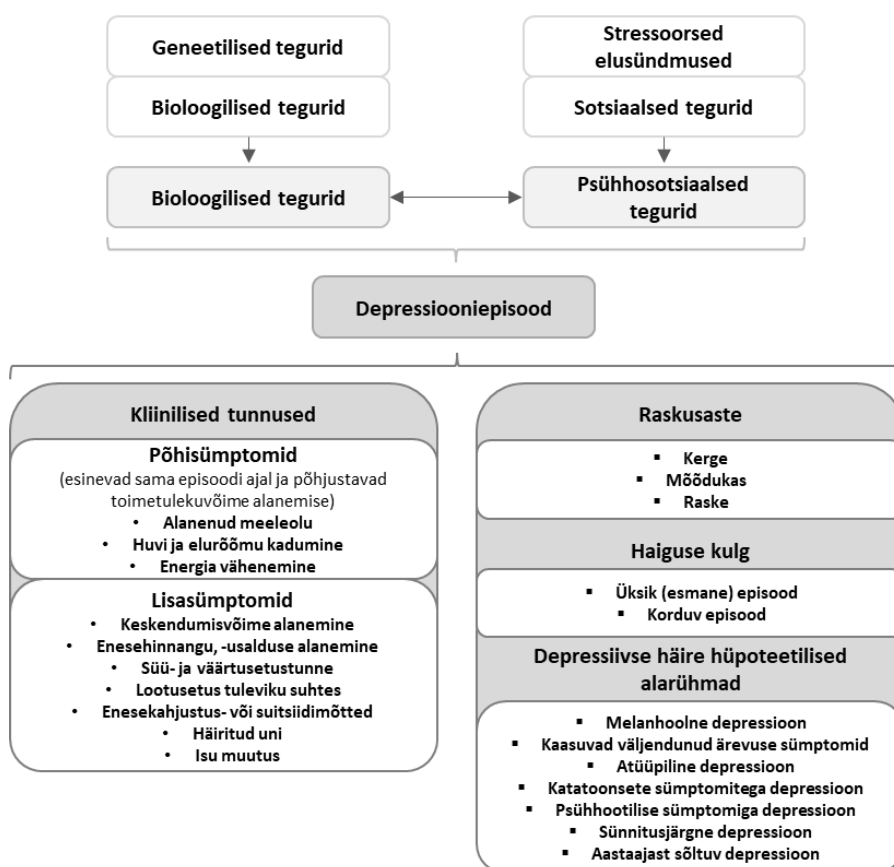
Raporti alguses kirjeldatakse depressiooni, selle epidemioloogiat ja ravivõimalusi (ptk 2 ja 3). Peatükis 4 antakse ülevaade FGA-st depressiooni ravis. Teaduskirjanduse süstemaatilise otsingu põhjal kirjeldatakse FGA juhitud AD-ravi efektiivsust ja ohutust (ptk 5) ning kulutõhusust (ptk 6). Seejärel kirjeldatakse FGA juhitud AD-ravi korraldust Eestis (ptk 7), millele järgnevad FGA juhitud AD-ravi kulutõhususe ja eelarve mõju analüüsid Eesti kontekstis (ptk 8 ja 9). Viimases peatükis esitatakse järeldused ja soovitusel.

2. Depressioon

2.1. Haiguse kirjeldus

Depressioon tähendab püsivat meeleolu alanemist, elurõõmu kadumist ja energiataseme vähenemist, millega kaasneb üldise toimetulekuvõime ja elukvaliteedi alanemine. Haiguse diagnoosimiseks peavad eelmainitud sümptomid olema püsivad, st kestnud vähemalt kaks nädalat. Depressiooni sümptomite avaldumist põhjustavad geneetilised ja keskkondlikud tegurid ning haiguse väljakujunemist võivad mõjutada nii indiviidi ebatõhus toimetulek stressiolukordadega kui ka emotsionaalse info töötamise viis.

Lisaks depressiooni põhisümptomitele, nagu alanenud meeleolu, huvi, elurõõmu kadumine ning energia vähenemine, eristatakse lisasümptomeid, nagu keskendumisvõime ja enesehinnangu alanemine, väärtusetuse ja süütunne, enesekahjustusmõtted ja -teod, söögiisu- ning unehäired (vt joonis 1). Depressiivse häire raskusastmete eristamine põhineb kliinilisel hinnangul, mis arvestab haigustunnuste hulka, iseloomu ja raskust. Depressioon võib avalduda eri vormides ja eri sümptomite kombinatsioonidena.



Joonis 1. Depressiooniepisood: etiopatogenees ja kliiniline väljendus

Depressiooni raskusastme hindamiseks ja diagnoosi täpsustamiseks kasutatakse hindamisskaalasid, mis tuginevad uuritava enesekohasele või spetsialisti läbiviidud intervjuu põhjal koostatud hinnangule. Standardiseeritud hindamisinstrumentide abil on võimalik tuvastada spetsiifiliselt depressiivsele häirele iseloomulike haigusnähtude olemasolu raskusastet või üldise toimetulekutaseme languse määra haiguse foonil. Järgnevalt on kirjeldatud sagedamini kasutatavaid hindamisinstrumente.

- Patsiendi terviseküsimustik (ingl Patient Health Questionnaire, PHQ-9) [2], mis sisaldab üheksat väidet, millele tuleb anda enesekohane hinnang kahe viimase nädala kohta. Küsimustiku saab täita patsient ise, kuid tulemuse arvutab klinitsist algoritmi alusel. Skoori võimalik vahemik on 0–27. Koguskoori tõlgendus peegeldab häire raskusastet: kerge depressiooniepisood PHQ-9 skoor 10–14, mõõdukas episood PHQ-9 skoor 15–19 ning raske episood PHQ-9 skoor ≥ 20 .
- Hamiltoni depressiooniskaala (ingl Hamilton Depression Rating Scale, HDRS, võidakse lühendada ka HAM-D), mille abil hinnatakse depressiooni raskusastet ja selle muutust [3]. Küsimustiku täidab spetsialist. HDRS-il on mitu versiooni, kuid enim kasutatakse 17 küsimusega HDRS-i. Selle skaala maksimaalne võimalik punktisumma on 52 – mida kõrgem skoor, seda raskem on depressioon. Skoor 7 või väiksem tähendab tavaliselt normleidu [3].
- Becki depressiooni küsimustik (ingl Beck Depression Inventory II, BDI-II) – enesehinnanguline küsimustik depressiooni raskusastme hindamiseks [4], [5]. Maksimaalne skoor on 63 punkti. Kõrge BDI-II skoor näitab raskemat depressiooni.
- Kliinilise üldmulje hinnang (ingl Clinical Global Impression, CGI), mille abil hinnatakse seisundi üldist raskust ja selle muutust [6]. Hinnangu annab klinitsist, tuginedes CGI kolme küsimuse vastustele. CGI puhul tähendab samuti kõrgem skoor raskemat seisundit [7]. Üldiselt loetakse CGI esimeses küsimuses saadud skoorid 1 ja 2 puuduvaks või väheväljendunud haiguseks. Teises küsimuses saadud skoor 1 või 2 loetakse väga heaks või heaks paranemiseks ning see on sümptomite taandumise (remissiooni saavutamise) määratlemisel äralõikepunkt.
- Hinnang patsiendi üldisele paranemisele (ingl Patient Global Impression of Improvement, PGI-I). Tegemist on sellise CGI versiooniga, mille täidab patsient [6], [8].
- Depressiivsete sümptomite sõelinstrument (ingl Quick Inventory of Depressive Symptomatology, QIDS), mille abil hinnatakse depressiooni sümptomite tõsidust. See on Inventory of Depressive Symptomatology (IDS) edasiarendus [9]. Instrumendist on

kaks versiooni: klinitsistile (QIDS-C16) ja patsiendi enesehinnanguline (QIDS-SR), mis sisaldavad täpselt samu küsimusi [10]. Võimalik skoorivahemik on 0–27 ning kõrgem skoor viitab tõsisemale sümptomatoloogiale.

Sõltuvalt diagnoositud depressiooni raskusastmest, tüübist (nt esmane või korduv depressioon) ja kaasuvatest haigustest valitakse sobivaim ravimeetod, mida on põhjalikumalt kirjeldatud peatükis 3.1.

2.2. Epidemioloogia

Depressiooni levimus on suur. Haiguskoormuse ülemaailmse uuringu (ingl Global Burden of Disease Study, GBD Study) andmetel oli Eestis 2019. aastal depressiooni (RHK-10 koodid F32–F33.9; F34.1) levimus 5,1% [11]. GBD Study andmestikus kuulub Eesti Ida-Euroopa riikide rühma ja võrreldes selle rühma keskmisega (4,3%) oli Eestis depressiooni levimus sarnane. Lääne-Euroopa riikides oli levimus 2019. aastal 4,8% ning maailmas kokku keskmiselt 3,7% [11]. Eestis oli raske depressiooni levimus 2019. aastal 3,8% ning aastatel 2017 ja 2018 3,7% [11]. Ida-Euroopa riikides oli raske depressiooni keskmine levimus nimetatud aastatel väiksem (veidi alla 3%), Lääne-Euroopa riikides 3,5% ja maailmas 2,5% [11].

Eesti rahvastiku vaimse tervise uuringu küsitlusandmete järgi aastatest 2020–2022 esinesid depressiooni sümptomid enam kui neljandikul vastanutest (27,6%, sealjuures 24% meestest ja 30,8% naistest). Sümptomeid esines sagedamini noortel, 18–24-aastaste hulgas (56%) [1]. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringu (TKU) järgi tundis 2020. aastal rohkem kui tavaliselt või talumatut stressi umbes viiendik vastanutest (17,1% meestest, 24% naistest) [12]. 2020. aasta andmetel tundis viimasel 30 päeval masendust või oli õnnetu 23% vastanutest. Võrreldes 2018. aastaga oli sagedus oluliselt suurem [12].

Aastal 2021 oli Eestis depressiooni tõttu psühhiaatri poolt ambulatoorselt konsulteeritud isikute arv ligi 20 000, kusjuures kolmandik nendest (5800) olid esmasjuhud [13], mille arv on pidevalt kasvanud. Depressiooni tõttu vajas 2021. aastal haiglaravi 1400 inimest (depressioon põhidiagnoosina), keskmine ravikestus oli 17 voodipäeva [14].

Ka depressiooni ravis kasutatavate AD-de kasutus rahvastikus on suur ja on viimastel aastatel kasvanud. Ravimiameti statistika järgi kasutas 2021. aastal AD-d selle tavalises päevases annuses ligi 40 Eesti elanikku 1000-st [15]. Eesti Haigekassa statistika 14.05.2021 seisuga näitas, et levinuimad depressiooni näidustusel kirjutatud ravimiklassid olid selektiivsed

serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI), mida oli välja kirjutatud 42% esmase ja 48% korduva depressiooniepisoodi korral [16].

Depressioon on seotud suurte ravikuludega. Eesti Haigekassa aastate 2014–2020 andmetele tuginev analüüs näitas, et depressiooni ravikulude summa ja osakaal tervishoiukuludest on alates 2014. aastast suurenenud [16]. 2014. aastal kulus depressiooni raviks 5,4 miljonit ning 2020. aastal 11,4 miljonit eurot, osakaal tervishoiu kogukuludest vastavalt 0,6% ja 0,7%. Ligi 15% psühhiaatria eriarstiabi eelarvest ja 10% perearstide teraapia fondist kulub depressiooni raviks.

Depressioon on seotud ka töölt puudumise ja kaudsete kuludega. Depressiooni tõttu võetud töövõimetuslehtede osakaal moodustab igal aastal ligi 1,5% kõikidest töövõimetuslehtedest. Depressiooni diagnoosiga töövõimetuslehed on märgatavalt pikemad kui haiguslehed keskmiselt. Näiteks 2020. aastal oli diagnoosist sõltumata keskmine töövabastuspäevade arv aastas inimese kohta 29, kuid esmase depressiooni ja korduva depressiooni korral vastavalt 41 ja 52 päeva. [16]

3. Depressiooni tavaravi ja selle efektiivsus

3.1. Ravimeetodid

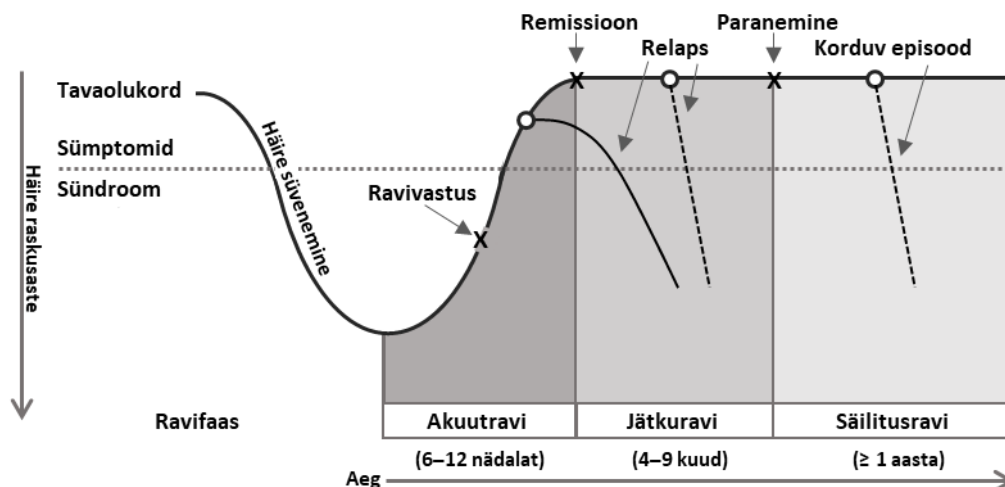
Depressiooni ravi peamine eesmärk on haigustunnuste taandumine ja remissiooni saavutamine koos optimaalse tööalase ja sotsiaalse funktsioneerimisvõime taastumisega.

Depressiooni raviks kasutatakse erinevaid sekkumisi. Kasutusel on psühhoteraapia, psühholoogiline nõustamine, psühhofarmakonid, elektrokonvulsiivravi ja teised aju stimulatsioonil põhinevad ravivõimalused ning täiendavad seisundit parandavad sekkumised.

Ravis eristatakse järgnevat faasi:

- akuutne faas, mis on suunatud depressiivse sümptomaatika taandumisele ja kõrvaldamisele ning psühhosotsiaalse ja tööalase tegevuse taastamisele;
- jätkufaas, mis hõlmab psühhohariduslikku, medikamentooset ja mittemedikamentooset sekkumist ning on suunatud haiguse tagasituleku vältimisele;
- säilitusravi, et vältida võimalikke korduvaid depressiooniepisoode tulevikus, võttes arvesse inimese isiksuslikke eripärasid ja varem avaldunud vaimse tervise probleeme.

Depressiooni ravi sõltub haiguse faasist. Akuutse faasi ravi kestus on 6–12 nädalat (vt joonis 2). Kui depressiooni sümptomaatika selle aja jooksul ei taandu, tuleks üle vaadata diagnoosi formuleering ning kaaluda ravi (-võtete) vahetamist või augmenteerimist (ravitoime võimendamist). Jätkuravi optimaalne kestus AD-dega jääb vahemikku 4–9 kuud. Selles vahemikus on tähtsal kohal psühhoterapeutilised sekkumised, et vältida uut episoodi ja tegeleda residuaalsete haigustunnuste taandamisega. Säilitusravi perioodis võib AD-ravi jätkuda juhul, kui patsiendil on anamneesis korduvad depressiooniepisoodid. Antud perioodil on tähtsad ka psühhoterapeutilised sekkumised, et patsient ise ja ka tema lähedased õpiks haiguse esimesi kliinilisi tunnuseid ära tundma ning leiaks aset patsiendi psühhosotsiaalne rehabilitatsioon.



Joonis 2. Medikamentoosse sekkumise kulg ajas depressiivse episoodi korral. Joonis on kohandatud USA ravijuhendi põhjal [17]

Psühhofarmakonid

ATC (ingl Anatomical Therapeutical Chemical) klassifikatsiooni süsteemis defineeritud AD-de rühm (N06A) sisaldab erineva keemilise struktuuri ja toimemehhanismiga psühhofarmakone. Enamuse kasutusel olevate AD-de toimemehhanismi aluseks on monoamiinergilise neurotransmissiooni moduleerimine, NMDA retseptorite või melatoniinergilise süsteemi mõjutamine [18].

AD-d jagatakse järgnevatesse rühmadesse:

- selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d; nt tsitalopraam, estsitalopraam, fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin, vortioksetiin);
- serotoniini–noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid (SNTI-d; nt venlafaksiin, duloksetiin, milnatsipraam);
- selektiivne dopamiini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitor (DNTI; bupropioon);
- selektiivne noradrenaliini tagasihaarde inhibiitor (NTI; reboksetiin);
- alfa-2 ja serotoniini 2A ja 3-retseptorite antagonistid (nt mirtasapiin, mianseriin);
- serotoniini–dopamiini aktiivsuse modulaatorid (SDAM-id; nt aripiprasool, kvetiapiin);
- tritsüklilised AD-d ehk mitteselektiivsed monoamiini tagasihaarde inhibiitorid (TTA-d; nt amitriptüliin, nortriptüliin, imipramiin, klomipramiin);

- reversiibelne A-tüüpi monoaminooksüdaasi inhibiitor (RIMA; moklobemiid);
- melatoniini M1 ja M2 retseptorite agonist (agomelatiin);
- muu toimetehhanismiga AD-d (nt tianeptiin, trasodoon);
- NMDA retseptori antagonistid (nt ketamiin, esketamiin).

Ravimi või ravimikombinatsiooni valikuks on eri võimalusi [19]. Esmavalikuna kasutatakse sageli mõnda monoamiinergilist neurotransmissiooni moduleerivat ravimit. Kui ravim ei too kaasa soovitud tulemust, valitakse alternatiivset toimeainet sisaldav ravim või kasutatakse ravimikombinatsioone. Teaduskirjanduse põhjal saab nimetada mitmed depressiooni farmakoloogilise ravi kitsaskohad: madal remissiooni saavutamise ja kõrge raviresistentsuse määr, aeglane toime algus, kõrvaltoimed ja soovimatud ravim-ravim interaktsioonid [18].

AD-ravi kliinilist ravivastust hinnatakse kahe kuni kuue nädala möödudes ravi alustamisest [20]. Esmakordsele AD-ravile reageerib positiivselt keskmiselt 2/3 mõõduka või raske depressiivse häirega patsientidest ning ravi katkemise määr on kõrge. On näidatud, et ligi 1/3 patsientidest, kellele on esmakordselt välja kirjutatud AD-d, katkestavad ravi esimese kuu jooksul, ning ülejäänutest keskmiselt 50% tarvitavad ravimit vähemalt kaks kuud.

Aju stimulatsioonil põhinevad ravivõimalused

Viimastel aastatel on toimunud märkimisväärne tõhusus- ja ohutusalane areng depressiivse sümptomaatika leevendamisel elektrokonvulsiivravi (EKR) [21], korduva transkraniaalse magnetstimulatsiooni (kTMS) [22] ning invasiivsete transkraniaalse alalisvooluga stimulatsiooni [23] ja aju süvastimulatsiooni [24] abil. EKR-i või kTMS-i protseduurid on depressiooni ravimeetodina tõusutrendina kasutusel ka Eestis.

Psühhoteraapia

Depressiivseid sümptomeid leevendavad ka psühhoterapeutilised lähenemised, nagu kognitiivne teraapia, käitumuslik aktivatsiooniteraapia, interpersonaalne psühhoteraapia, teadvelolekul põhinev kognitiivne teraapia, probleemilahendusteraapia, aktsepteerimis- ja pühendumise teraapia ning lühiajaline dünaamiline psühhoteraapia [25].

Täiendavad seisundit parandavad sekkumised

Täiendavad alternatiivsed sekkumised hõlmavad mitmesuguseid eluviisiga, sh söömisharjumuste ja kehalise aktiivsusega seonduvaid tegureid.

3.2. Antidepressantide efektiivsus ja ohutus

3.2.1. Efektiivsus

Suurimas avaldatud metaanalüüsis [26] hinnati 21 AD efektiivsust võrdluses platseebo või juba varem kasutusel oleva AD-ga. Analüüsi kaasati 522 kliinilist uuringut kokku 116 477 täisealise osalejaga, kelle keskmine vanus oli 44 aastat ja kellest 62% olid naised. Akuutse ravi kestus varieerus vahemikus 4–26 nädalat, mediaankestus oli 8 nädalat. Enamusel patsientidest oli diagnoositud mõõdukas või raske depressioon. Haiguse raskusastme määramiseks oli uuringutes kasutatud erinevaid mõõdikuid, mille väärtused konverteeriti vastavaks HDRS-17 [27] skaala skooridele. Uuringu tulemused (šansisuhted (OR) koos 95% usaldusintervallidega (CI)) AD-de kaupa on toodud tabelis 1. Kõikide uuritud ravimite puhul oli võrreldes platseeboga palju suurem šanss ravivastuse ja remissiooni tekkimisele. Väljalangevuse osas ravimid platseeboga võrreldes enamikul juhtudel oluliselt ei erinenud [26].

Tabel 1. Metaanalüüsi tulemused ravivastuse ja remissiooni tekkimise ning uuringust väljalangevuse kohta erinevate AD-de ja platseebo võrdluses [26]

Antidepressant	Ravivastus	Remissioon	Väljalangevus
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Agomelatiin	1,65 (1,44–1,88)	1,43 (1,24–1,65)	0,84 (0,72–0,97)
Amitriptüliin	2,13 (1,89–2,41)	1,98 (1,73–2,25)	0,95 (0,83–1,08)
Bupropioon	1,58 (1,35–1,86)	1,66 (1,40–1,97)	0,96 (0,81–1,14)
Desvenlafaksiin	1,49 (1,24, 1,79)	1,43 (1,24–1,65)	1,08 (0,88–1,33)
Duloksetiin	1,85 (1,66–2,07)	1,78 (1,59–1,99)	1,09 (0,96–1,23)
Estsitalopraam	1,68 (1,50–1,87)	1,64 (1,47–1,83)	0,90 (0,80–1,02)
Fluoksetiin	1,52 (1,40–1,66)	1,46 (1,34–1,60)	0,88 (0,80–0,96)
Fluvoksamiin	1,69 (1,41–2,02)	1,66 (1,35–2,05)	1,10 (0,91–1,33)
Klomipramiin	1,49 (1,21–1,85)	1,68 (1,34–2,10)	1,30 (1,01–1,68)
Levomilnatsipraan	1,59 (1,24–2,05)	1,33 (1,03–1,73)	1,19 (0,93–1,53)
Milnatsipraan	1,74 (1,37–2,23)	1,53 (1,14–2,07)	0,95 (0,73–1,26)
Mirtasapiin	1,89 (1,64–2,20)	1,66 (1,41–1,95)	0,99 (0,85–1,15)
Nefazodoon	1,67 (1,32–2,12)	1,75 (1,33–2,31)	0,93 (0,72–1,19)
Paroksetiin	1,75 (1,61–1,90)	1,67 (1,53–1,82)	0,95 (0,87–1,03)
Reboksetiin	1,37 (1,16–1,63)	1,23 (1,03–1,46)	1,16 (0,96–1,40)
Sertraliin	1,67 (1,49–1,87)	1,52 (1,34–1,73)	0,96 (0,85–1,08)
Trazodoon	1,51 (1,25–1,83)	1,37 (1,10–1,70)	1,15 (0,93–1,42)
Tsitalopraam	1,52 (1,33–1,74)	1,37 (1,20–1,57)	0,94 (0,80–1,02)
Venlafaksiin	1,78 (1,61–1,96)	1,70 (1,54–1,89)	1,04 (0,93–1,15)
Vilazodoon	1,60 (1,28–2,00)	1,47 (1,18–1,84)	1,14 (0,88–1,47)
Vortioksetiin	1,66 (1,45–1,92)	1,49 (1,29–1,72)	1,01 (0,86–1,19)

Cipriani jt [26] uuringus vaadeldi ka ravimite omavahelisi võrdlusanalüüse (ingl *head-to-head comparisons*). Kaasati 194 uuringut 34 196 patsiendiga. Efektiivseimad olid agomelatiin,

amitriptüliin, estsitalopraam, mirtasapiin, paroksetiin, venlafaksiin ja vortioksetiin (OR 1,19–1,96). Kõige väiksema efektiivsusega olid fluoksetiin, fluvoksamiin, reboksetiin ja trasodoon (OR 0,43–0,77). Paremini talutavad olid agomelatiin, tsitalopraam, estsitalopraam, fluoksetiin, sertraliin ja vortioksetiin. Sagedamini katkestasid ravi isikud, kes tarvitasid amitriptüliini, klomipramiini, duloksetiini, fluvoksamiini, reboksetiini, trasodooni ja venlafaksiini (OR 1,30–2,32).

Kaasatud uuringute tõendatuse tase oli mõõdukas kuni väga madal. Uuringute jälgimisperiood oli sageli lühike, tulemuste esitamisel esines kallutatust. AD-ravi efektiivsuse kriteerium, mis sätestab, et ravieelselt hinnatud psühhopatoloogia skoori 50% langus tähendab kliinilist efektiivsust, ei olnud valideeritud. Uuringute valimid moodustati eneseselektiooni teel (uuringusse kutsuti huvitatuid kuulutuse kaudu). Sageli jäid uuringust välja kehaliste või teiste vaimse tervise probleemidega patsiendid, teisi meeleolu parandavaid ravimeid kasutavad ja kroonilise meeleoluhäirega isikud. Kõik eeltoodud aspektid vähendavad uuringutulemuste valiidsust ja üldistatavust.

Üksikutes randomeeritud platseebo-kontrollitud uuringutes hinnati AD-de pikaajalist efektiivsust, ravi katkestamise ja haigusnähtude taastekkimise määra. Suurimas sedalaadi uuringus STAR*D [28] leiti, et remissiooni saavutamine võib võtta aega enam kui kaheksa nädalat ning ravi efektiivsus sõltub eeskätt ravimi annusest ja ravimi vahetamise vajadusest, mitte niivõrd konkreetsest toimeainest. Lisaks on leitud, et nende indiviidide vahel, kellel on diagnoositud üks ja sama psüühikahäire, on süstemaatilisi erinevusi ning ravivalikute langetamisel oleks tarvis tõhustada personaalmeditsiinilist lähenemist [29]. Samas on oluline, et ravimit tarvitatakse optimaalses annuses. Rootsi üleriigiliste ja piirkondlike registrite andmetele tuginevas uuringus on näidatud, et 54% alla 65-aastastele ja 79% 65-aastastele ja vanematele isikutele ei määratud SSRI-d maksimaalset raviefekti tagavas annuses ning kuni 2/3 tarvitajatest kasutas ravimit alalävises annuses [30]. Otsest seost depressiooni raskuse ja AD efektiivsuse vahel ei ole kirjeldatud [31], [32].

3.2.2. Kõrvaltoimed ja ohutus

Umbes pooltel AD-raviga alustajatel tekivad kõrvaltoimed, näiteks iiveldustunne, peavalu, rahutus või kestvad unehäired, esineb ka seksuaalset düsfunktsiooni [33]. Kõrvaltoimete profiilid sagedamini kasutatavatel AD-del võivad olla üsna erinevad. Näiteks TTA-del võib olla võrreldes SSRI-de või SNTI-dega märkimisväärselt tugevam sedatiivne efekt [17]. Mõlemal viimatinimetatul aga võib olla tugev toime seedetraktile. Enamiku sagedamini kasutatavate

AD-de puhul kirjeldatakse kõrvaltoimena kaalutõusu, kuid toime on minimaalne. Bupropiooni ei soovitata söömishäire korral kasutada, kuid muus osas on sel ravimil väga vähe kõrvaltoimeid [17]. Sagedamini kasutatavate AD-de kõrvaltoimete detailsem profiil on raporti lisas 3.

Anderson jt [34] hindasid viie levinuma AD-ravi kõrvaltoime (peavalu, raviga seotud iiveldus või oksendamine, agitatsioon, sedatsioon ja seksuaalne düsfunktsioon) esinemissagedust. Retrospektiivselt analüüsiti 36 400 sellise täiskasvanu andmeid, kes olid 19-aastased ja vanemad, kellel oli diagnoositud depressiooni esinemine ning kes tarvitasid AD-ravi monoterapiiana aastatel 1998–2008 (tabel 2).

Tabel 2. AD-de kõrvaltoimete sagedus ravimirühmade kaupa [34]

AD rühm või toimeaine	Patsiente, n	Nende patsientide osakaal, kellel ilmnis ≥ 1 kõrvaltoime		≥ 1 kõrvaltoimet
		N (%)	Kordaja*	Kohandatud HR (95% CI) [#]
SSRI**	23 620	1643 (7,0)	9,71	1
SNTI	4762	437 (9,2)	12,49	1,19 (1,06–1,33)
TTA	776	52 (6,7)	12,63	1,02 (0,77–1,35)
Bupropioon	5095	263 (5,2)	8,90	0,78 (0,66–0,93)
MAOI	46	6 (13,0)	20,12	–
Mirtasapiin	901	54 (6,0)	13,57	1,03 (0,78–1,36)

* kordaja 1000 inimkuu kohta

** referentsrühm

Kohandatud riskimäärade suhe (HR) arvutatuna Coxi proportsionaalset riskide regressioonmudelit kasutades (mudelis võeti arvesse järgmised segavad faktorid: tõenäosus, et AD-ravi ning toimeaine annuse valik lähtus depressiooni raskusastmest, sugu, vanus, psühhoterapeutiliste sekkumiste arv, kaasuvad haigused ja kaasuvad ravimid).

Andersoni jt uuringu [34] andmetel raporteeriti kõrvaltoimetest kõige sagedamini peavalu (kuni 17 juhtu 1000 ravitud inimkuu kohta) ja iivelduse esinemist (kuni 7,2 juhtu 1000 ravitud inimkuu kohta). Võrreldes SSRI-ga esines SNTI ravi korral suurem iivelduse kogemise risk (HR = 1,26; 95% CI 1,05–1,51). Bupropiooni kasutajate rühmas esines peavalu vähem kui SSRI rühmas (HR = 0,78; 95% CI 0,62–0,96) [34].

Uuringu piiranguna tõsteti esile mõne toimeaine/ravimirühma väike valim. Iga viie huvipakkuva kõrvaltoime esinemist hinnati ka rühma üksikute toimeainete vahel, kuid et erinevusi leiti liiga vähe, analüüsiti erinevusi pigem rühmade tasandil. Lisaks jäeti uuringust kõrvale inimesed, kes vajasisid kombineeritud AD-ravi – seetõttu võisid raskemad juhtumid analüüsides kõrvale jääda [34].

3.3. Ravijuhendite soovitused

Kliinilises praktikas lähtutakse depressiooni ravimisel ravijuhendites esitatud üldistest soovitustest. Ravijuhendites rõhutatakse, et soovitude rakendamise asjakohasust tuleb iga konkreetse kliinilise olukorra puhul hinnata patsiendikesksest lähenemisviisist lähtudes.

Erinevad ekspert- ja töörühmad on välja töötanud palju täisealistel esineva depressiivse seisundi ravijuhendeid. Aastal 2022 kaasajastati kaks mõjukamat ravijuhendit, NICE juhend täiskasvanute depressiooni ravi ja käsitluse kohta [35] ning USA ravijuhend [17]. Mõlemas juhendis soovitatakse ravida kerget depressiooniepisoodi psühhoteraapia või farmakoteraapia monoterapiiana, võttes arvesse patsiendi eelistust. USA juhendis soovitatakse esmase farmakoteraapia valimisel või patsientidele, kes on varem hästi reageerinud farmakoteraapiale, pakkuda ühte järgnevast valikust: bupropiooni, mirtasapiini, SNTI-d, trasodooni, vortioksetiini või SSRI-d. NICE juhendis täpset ravimite loetelu ei tooda. Raske depressiooniepisoodi ning esmase ravivaliku korral ilmnenu osalise või puuduliku ravivastusega haigusepisoodi ravi korral soovitatakse aga kaaluda psühhoteraapia ja farmakoteraapia kombinatsiooni. Lisas 4 on USA ravijuhendi soovitude põhjalikum ülevaade.

Ravijuhiste puhul tuleb arvesse võtta, et kuigi need on tõendus põhised, tuginevad soovitusel siiski uuringutele, mille kvaliteet on sageli halb tulenevalt metodoloogilistest puudujääkidest ning asjaolust, et haiguse bioloogiline olemus ja kliiniline väljendus on äärmiselt heterogeensed.

Ei ole piisavalt tõendust, et üks raviviis (nt psühhoteraapia või farmakoteraapia) on teisest tõhusam olukorras, kus on tegemist esmakordse depressiooniepisoodiga või korduva episoodiga, mil patsient on varem monoterapiale hästi reageerinud (sümptomid taandusid, olulisi kõrvaltoimeid ei kaasnenu). Patsiendile tuleb selgitada erinevate ravivalikute kasu- ja riskitegureid ning koos patsiendiga langetada otsus. Mõlemad sekkumise viisid on efektiivsemad kui mittesekkumine, eriti olukordades, kus patsiendil esinevad suitsiidimõtted. Farmakoteraapia on kättesaadavam kui psühhoteraapia, mis võib omakorda valikuid mõjutada.

3.4. Kokkuvõte

Depressiivsete sümptomite leevendamiseks on võimalik kasutada psühhofarmakone, psühhoteraapiat, muid ravimeetodeid ja nende ravivõimaluste kombinatsioone. Ravimeetodi

valikul tuleb arvesse võtta patsiendi seisundi raskusastet, patsiendi individuaalseid tunnuseid, varem kasutatud ravimite efektiivsust ja kõrvaltoimete avaldumist ning kindlasti patsiendi eelistusi. Esmase depressiooni ravis soovitatakse alustada monoterapiaga (psühhoteraapia või farmakoteraapia) ning nende kahe kombinatsiooni kaaluda, kui tegu on raske depressiooniepisoodi ning esmase ravivaliku korral ilmnenud osalise või puuduliku ravivastusega.

AD-de efektiivsuse uuringud on näidanud, et võrreldes platseeboga on AD-de puhul oluliselt suurem tõenäosus saavutada ravivastus ja remissioon. Lisaks näitasid uuringud, et remissiooni saavutamine võib võtta aega kaks kuud ja kauem. Ravi efektiivsus sõltub eeskätt ravimi annusest ja ravimi vahetusest, mitte niivõrd toimeainest. Kaasatud uuringute tõendatuse tase oli mõõdukas kuni väga madal.

Enam kui pooltel AD-dega alustajatel võib esineda kõrvaltoimeid, millest sagedasemad on iiveldustunne, peavalu, rahutus, unehäired, mõju söögiisule. Kõrvaltoimete esinemine ravimirühmades on erinev. Uuringud on näidanud, et SSRI-del on võrreldes teiste ravimirühmadega (nt SNTI, TTA) vähem kõrvaltoimeid. Kõrvaltoimete esinemine võib olla seotud ravimi imendumise, jaotumise, metaboliseerimise, eritumise eripäradega, kuid ka kaasuvate haiguste, vanuse, soo, geneetiliste ja muude faktoritega. Tulenevalt süstemaatilistest erinevustest inimeste vahel, kellel on diagnoositud üks ja sama psüühikahäire, võib ravivalikute langetamisel olla vajalik tõhustada personaalmeditsiinilist lähenemist.

Suurendamaks ravimite tõhusust ja vähendamaks kõrvaltoimete avaldumist, on AD-ravi määramisel üha enam püütud arvestama hakata inimeste individuaalsete eripäradega, sh AD-de farmakokineetilise variatiivsusega. Sama ravimi ja raviannuse puhul on AD-de puhul püsivas ravimkontsentratsioonis kirjeldatud enam kui 20-kordset erinevust, mida on seostatud nii ravimi imendumise, jaotumise, metaboliseerimise, eritumise eripäradega kui ka kaasuvate haiguste, vanuse, soo, toitumisharjumuste, teiste ravimite tarvitamise või geneetiliste faktoritega [36]. Terapeutiline ravimite monitoorimine (TRM) võimaldab vereplasmast mõõta ravimi kontsentratsioone ja seeläbi juhtida täpsemini individualiseeritud raviannuse valiku strateegiaid. AD-de osas on TRM-i soovitus antud üksnes amitriptüliini puhul, kuid soovitus ei tugine ravi efektiivsuse jälgimise võimalusele, vaid toksilise annuse ennetusele [37].

AD-de kasutamist käsitlevad ravijuhendid ei rõhuta tavaravis vajadust määrata ravimi kontsentratsioone, sest SSRI ja SNTI tarvitamisel ei ole ravimi kontsentratsiooni ja kliinilise

efektiivsuse vahel leitud selget seost [38]. Hiljutises, ainsas seda valdkonda käsitlevas metaanalüüsis [39] jõuti järeldusele, et metodoloogilised piirangud (nt enamus uuringuid on keskendunud TTA-dele, uuringutes on kasutusel paindlikud raviskeemid, ala- ja subterapeutiliste kontsentratsioonivahemike kaasamine analüüsidesse on välistatud, ei ole kasutatud aktiivsete metaboliitide kontsentratsioone) hägustavad olulisel määral TRM-i kohta tehtavate järelduste paikapidavust AD-de ravi juhtimises. On vaja täiendavaid ja sobivama metoodikaga tehtud uuringuid, sh uuringuid, mis käsitleks samal ajal AD-ravi farmakokineetilisi, farmakodünaamilisi ja farmakogeneetilisi aspekte.

4. Farmakogeneetiline analüüs depressiooni ravis

Farmakogeneetika on teadusharu, mis uurib, kuidas mõjutab inimeste geneetiline varieeruvus ravimi toimet. Sarnaselt teiste ravimirühmadega võib geneetiline varieeruvus mõjutada ka AD-de toimet. Psühhotroopseid ravimeid lagundatakse maksas tsütokroom P450 (CYP) ensüümsüsteemi vahendusel, mis hõlmab erinevaid ensüümide perekondi ja alam perekondi (nt CYP2D6 või CYP2C19). Esiteks võib CYP geenide induksioon (nt alkoholi toimetel) suurendada ravimi metabolismi ja langetada ravimi plasmakontsentratsiooni. Teiseks võivad ravimid kaudselt inhibeerida CYP ensüüme ja seeläbi aeglustada ensüümi tööd, mille tagajärjel suureneb ensüümi poolt metaboliseeritava ravimi sisaldus organismis. Kolmandaks võib kahe või enama CYP ensüümi poolt metaboliseeritava ravimi samaaegne kasutamine tuua kaasa ensüümi võistleva inhibeerimise. Lisaks võib CYP ensüüme kodeerivate geenide tasandil esineda geneetiline polümorfism, mille kliiniline väljendus on ebaefektiivselt toimivad CYP ensüümid [40].

Ensüümi (sh CYP2D6 ja CYP2C19) aktiivsuse alusel, mis sõltub genotüübist, on võimalik inimesed jagada nelja rühma kindla toimeaine lagundamiskiiruse järgi: ülikiire metaboliseerija (ravimi kiire lagundamine), tavapärane metaboliseerija (tavapärane ravimi lagundamine), tavapärasest aeglasem metaboliseerija (tavapärasest aeglasem ravimi lagundamine) või aeglane/puudulik metaboliseerija (väga aeglane ravimi lagundamine). Genotüübist ja seeläbi lagundamise kiirusest tulenedes võib ravimil olla tavaannuse juures ebapiisav efekt või võib antud toimeaine olla konkreetse inimese jaoks vastunäidustatud kõrvaltoimete profiili või toksilisuse tõttu.

Rahvusvaheline kliinilise farmakogeneetika rakendamise konsortsium (ingl Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) [41] on SSRI ja TTA ravimirühmale koostanud ravi modifitseerimise juhised [42], [43]. Soovitused on koostatud järgnevatele SSRI-dele: paroksetiin, fluvoksamiin, tsitalopraam, estsitalopraam ning sertraliin.

Paroksetiini ja fluvoksamiini metaboliseerimisel osaleb ensüüm CYP2D6. Mitmed uuringud on näidanud, et CYP2D6 ensüümi ülikiire aktiivsuse korral võib paroksetiini plasmakontsentratsioon muutuda väga madalaks [42]. Ebapiisava ravitulemuse vältimiseks soovitatakse sellisel juhul paroksetiini kasutamist vältida ja valida alternatiivne SSRI, mida CYP2D6 ei lagunda. Aeglase CYP2D6 aktiivsuse korral on soovitatav nii paroksetiini kui ka fluvoksamiini raviannust vähendada, sest kõrgete ravimi plasmakontsentratsioonide tõttu võib

esineda risk kõrvaltoimeteks [42]. Ensüümi keskmise aktiivsuse korral soovitud ravi muutmiseks praegu puuduvad.

Fluoksetiini metabolismis osalevad CYP2D6 ja CYP2C19, mis muudavad fluoksetiini farmakoloogiliselt aktiivseks ühendiks. Muutused mõlema ensüümi aktiivsuses võivad seega mõjutada ravitulemust [44]. Samas ei ole fluoksetiini puhul veel piisavalt andmeid, kuidas varieeruvus CYP2D6 geenis mõjutab ravimi plasmakontsentratsiooni, mistõttu puuduvad ka ravijuhendid fluoksetiinravi kohandamiseks ensüümide aktiivsusest lähtuvalt.

SSRI-d tsitalopraam, esitsitalopraam ning sertraliin metaboliseeritakse CYP2C19 abil [42]. Ülikiire CYP2C19 aktiivsuse korral tuleks sarnaselt paroksetiiniga kaaluda alternatiivset ravi [42]. Aeglase CYP2C19 aktiivsuse juures on soovitatav tsitalopraami, esitsitalopraami ja sertraliini ravi alustada väiksema annusega, kuna kõrgema plasmakontsentratsiooni tõttu võib esineda risk kõrvaltoimeteks [42].

Varieeruvus CYP2D6 ja/või CYP2C19 geenis mõjutab ka TTA-de farmakogeneetikat. Nii ülikiiretel kui ka aeglastel CYP2D6 ja CYP2C19 metaboliseerijatel võivad TTA plasmakontsentratsioonid jääda väljapoole soovitud terapeutilist vahemikku, mistõttu võib ravi efektiivsus väheneda või suureneb risk kõrvaltoimete tekkeks. Seetõttu on välja antud vastavad soovitused TTA ravi kohandamiseks. [43] Ka amitriptüliinile on CPIC koostanud ravijuhendi, mis annab soovitusi individuaalsele CYP2D6 ja CYP2C19 ensüümi aktiivsusele.

5. Tõendus FGA juhitud depressiooni ravi efektiivsuse ja ohutuse kohta

5.1. Randomeeritud uuringud

Peatükis kirjeldatakse põhjalikumalt süstemaatilise teaduskirjanduse otsingu tulemusi (metoodika kirjeldus raporti lisas 2), mis käsitlesid FGA juhitud AD-ravi efektiivsust ja ohutust võrreldes tavaraviga. Peatüki teises osas tehakse ülevaade, mil määral ja milliseid soovitusi antakse FGA juhitud AD-ravi kohta ravijuhendites.

5.1.1. Uuringute ülevaade

FGA juhitud AD-ravi efektiivsuse ja ohutuse ülevaateks tehti teaduskirjanduse süstemaatiline otsing. Siinsesse peatükki kaasati kliinilised uuringud, milles

- sihtrühm oli depressiooniga patsiendid,
- uuritav sekkumine oli vähemalt kaheksa nädalat kestev FGA juhitud AD-ravi,
- võrreldav sekkumine oli tavapärane AD-ravi,
- esitati info vähemalt ühe tulemusnäitaja kohta.

Ravi efektiivsust kirjeldati ravivastuse, remissiooni saavutamise ning sümptomite vähenemise abil. Ohutuse näitajana kaasati kõrvaltoimete esinemine. Efektiivsuse ja ohutuse ülevaatesse kaasati 13 kliinilist uuringut, milles hinnati FGA juhitud AD-ravi efektiivsust ja ohutust võrreldes tavaraviga (vt tabel 3). Kaks uuringut tehti Euroopas, üheksa uuringut viidi läbi Ameerika Ühendriikides või Kanadas. Valimi suurus uuringutes oli 51–1944 inimest. Jälgimisperiood oli kuni 24 nädalat. Enamikus uuringutes ($n = 11$) kaasati ainult depressiooniga patsiendid.

Sekkumisrühmas tugines uuringus osalejate ravi FGA tulemustele, kuid sellest juhindumine oli arstile ravi määramisel vabatahtlik. Kontrollrühmas rakendati tavaravi vastavalt arsti otsusele. Ravimiteks olid erinevad AD-d, kuid enamikus uuringutes ei täpsustatud, millist ravimit patsiendid said. Uuringu käigus võidi ravimi doosi suurendada, vähendada, ravimit muuta või ravi katkestada.

Tabel 3. Kaasatud uuringute ülevaade

Autor	Läbi- viimise koht	Sihtühm		AD-ravi	Jälgimis- periood	Osa- lejate arv
		Diagnoos	Esmane või resistentne*			
Oslin, 2022 [45]	USA	Depressioon	Esmane, resistentne	Erinevad ravimid	24 nädalat	1944
Tiwari, 2022 [46]	Kanada	Depressioon	Resistentne	Erinevad ravimid	8 nädalat	183
McCarthy, 2021 [47]	USA	Depressioon, bipolaarne sündroom, posttraumaatilise stressihäire	Resistentne	Erinevad ravimid	8 nädalat	149
Bättig, 2020 [48]	Saksamaa	Depressioon	Esmane, resistentne	Erinevad ravimid	2 nädalat	488
Forester, 2020 [49]	USA	Depressioon	Resistentne	Erinevad ravimid	24 nädalat	206
Greden, 2019 [50]	USA	Depressioon	Resistentne	Erinevad ravimid	24 nädalat	1398
Shan, 2019 [51]	Hiina	Depressioon	Esmane, resistentne	Erinevad ravimid	8 nädalat	74
Bradley, 2018 [52]	USA	Depressioon, ärevushäire	Esmane, resistentne	Erinevad ravimid	12 nädalat	685
Han, 2018 [53]	Korea	Depressioon	Resistentne	Erinevad ravimid	8 nädalat	100
Pérez, 2017 [54]	Hispaania	Depressioon	Esmane, resistentne	Täpsustamata	12 nädalat	316
Singh, 2015 [55]	Austraalia	Depressioon	Täpsustamata	Erinevad ravimid	12 nädalat	148
Hall-Flavin, 2013 [56]	USA	Depressioon	Täpsustamata	Erinevad ravimid	8 nädalat	227
Hall-Flavin, 2012 [57]	USA	Depressioon	Täpsustamata	Täpsustamata	8 nädalat	51

* Esmane depressioon tähendab, et patsiendil diagnoositi haigus esimest korda. Resistentne depressioon tähendab, et patsiendil on varem depressiooniepisoodi ravitud, kuid ei tekkinud ravivastust, see oli vähene või seisund oli ägenenud.

Ravi efektiivsuse hindamine uuringutes

Ravivastuse ja remissiooni saavutamist ning sümptomite vähenemist hinnati enamikus kaasatud uuringutes HDRS-i hindamisinstrumenti kasutades [3]. Raportisse kaasatud uuringutes kasutati HDRS-i äralõikepunkte järgnevalt:

- ravivastus – skoori vähenemine vähemalt 50% võrreldes esimese hindamisega,
- remissiooni saavutamine – HDRS-i skoor 7 või vähem,
- sümptomite vähenemine – HDRS-i skoori vähenemine.

Enamikus kaasatud uuringutes ei uuritud patsiente, kelle HDRS-i skoor oli 14 või vähem, mis tähendab, et välistati kerge depressiooniga inimesed.

Efektiivsuse näitajate hindamisel kasutati veel Becki depressiooni küsimustikku (BDI-II), kliinilise üldmulje hinnangut (CGI), patsiendi üldise paranemise hinnangu küsimustikku (PGI-I), patsiendi terviseküsimustikku (PHQ-9) ning depressiivsete sümptomite sõelinstrumenti (QIDS). Hindamisinstrumentide täpsem kirjeldus on peatükis 2.1. Mõnes uuringus kasutati mitut hindamisinstrumenti.

Üheksas uuringus analüüsiti sekkumisrühma ja kontrollrühma erinevusi depressiooni algskoorides ning üheski statistiliselt olulist erinevust ei leitud. Depressiooni skoorid uuringu alustamisel olid HDRS-i kasutanud uuringutes sekkumisrühmas vahemikus 19,4–24,8 ja kontrollrühmas keskmiselt vahemikus 19,0–24,7 [46], [49]–[56], BDI-II kasutanud uuringus sekkumisrühmas 38,3 ja kontrollrühmas 40,0 [48] ning PHQ-9-t kasutanud uuringus nii sekkumisrühmas kui ka kontrollrühmas 17,5 [45]. Hall-Flavini jt uuringus [57] oli osalejate QIDS-C16 skoor uuringu alustamisel sekkumisrühmas 16,0 ja kontrollrühmas 15,4. McCarthy jt uuringus [47] oli QIDS-SR skoor uuringu alustamisel sekkumisrühmas 13,9 ja kontrollrühmas 13. Kummaski uuringus ei näidatud QIDS-i skoores ravi tulemuste esitamisel. Pérez jt kasutasid uuringus [54] PGI-I skoori, kuid uuringu alguses mõõdetud skoores artiklis välja ei toodud. Kokkuvõtteks võib öelda, et uuringute alustamisel olid kaasatud patsientide depressiooni raskusastmed sarnased.

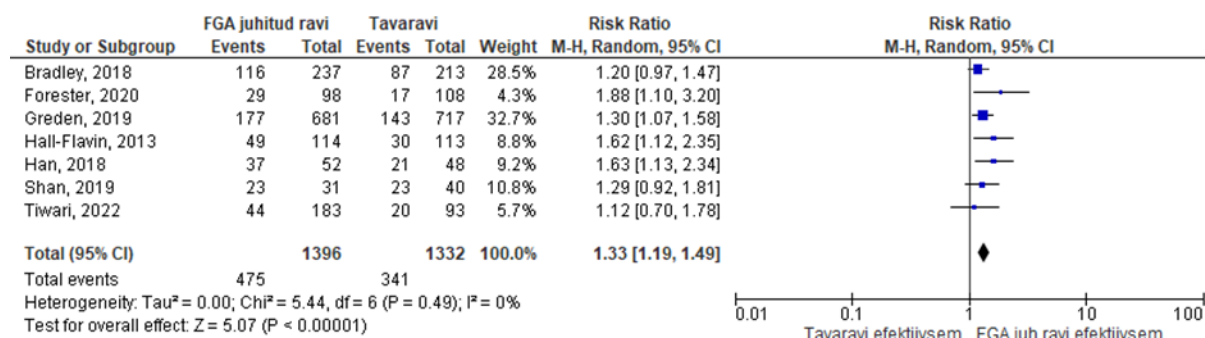
5.1.2. Tulemusnäitajad

Kuigi keskmine AD-ravi kestus on aasta, loetakse medikamentoosse ravi akuutseks faasiks esimest 6–12 nädalat, mille jooksul hinnatakse kliinilise ravivastuse tekkimist (vt ptk 3.1). Sageli on randomeeritud uuringutes jälgimisaeg 8 nädalat ning seetõttu valiti ka siinse raporti metaanalüüsis sama jälgimisaeg.

Ravivastus

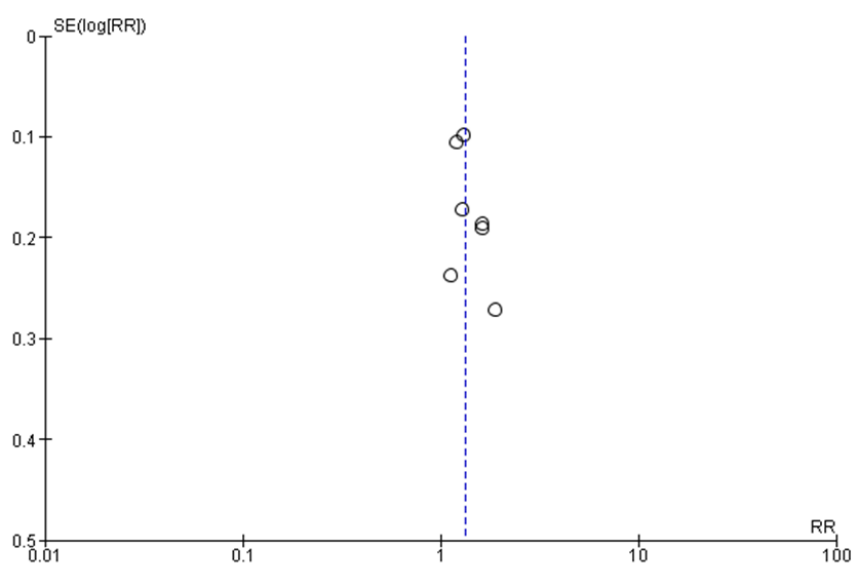
Ravivastus ehk ravile reageerimine tähendab, et ravimi kasutamisel patsiendi seisund paranes. Ravivastust hinnati siinsesse ülevaatesse kaasatud uuringutest kaheksas. Nende uuringute tulemused, kus ravivastuse hindamisel kasutati instrumenti HDRS ($n = 7$), koondati metaanalüüsi. Arvutati riskisuhted (RR) 95% usaldusvahemikega (95% CI). Tulemused näitasid, et ravivastus kaheksa nädala jooksul oli FGA juhitud ravi rühmas oluliselt kõrgem kui kontrollrühmas (RR = 1,33; 95% CI 1,19–1,49) (vt joonis 3). Ka 12-nädalase jälgimisaja korral oli ravivastus FGA juhitud rühmas oluliselt kõrgem (RR = 1,27; 95% CI 1,03–1,58) (joonis A

lisas 5). Tuleb arvestada, et hinnang tugineb kahe sellise uuringu andmetele, kus sihtrühma suurus oli kokku 776 inimest.



Joonis 3. Ravivastus kaheksa nädala jooksul

Metaanalüüsi kohta koostatud lehterdiagramm ei viita võimalikule publikatsiooninihkele (vt joonis 4).

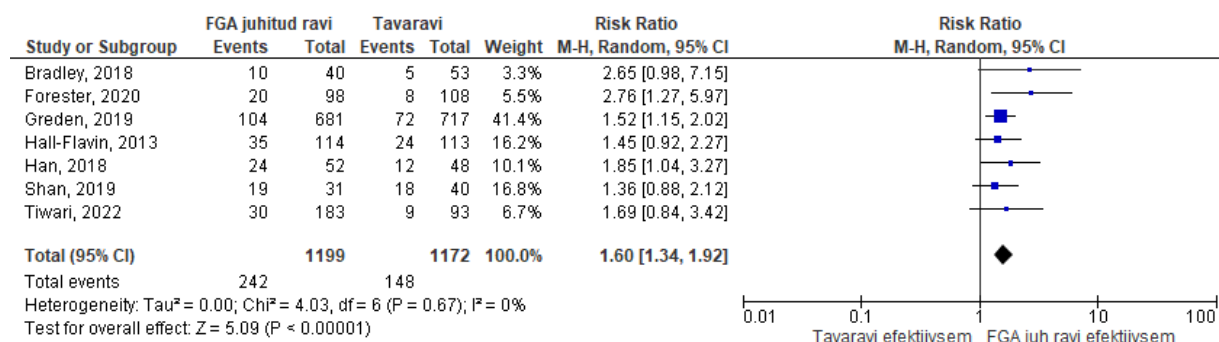


Joonis 4. Lehterdiagramm: ravivastus kaheksa nädala jooksul

Ühes uuringus hinnati ravivastuse saavutamist instrumendi PHQ-9 abil. Arvutati šansisuhe (OR) 95% usaldusvahemikuga. Tulemused näitasid, et ravivastuse saamine 12 nädala jooksul oli sekkumisrühmas oluliselt kõrgem võrreldes kontrollrühmaga (OR = 1,25; 95% CI 1,07–1,46) [45].

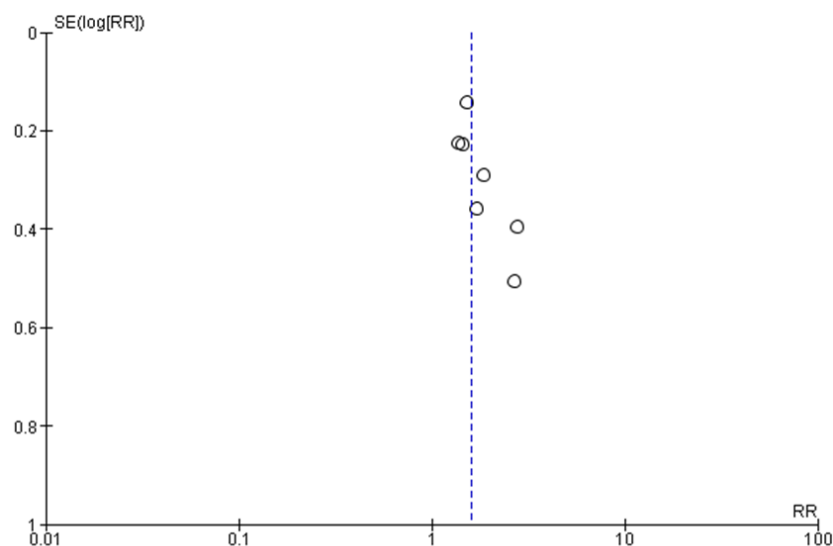
Remissiooni saavutamine

Remissiooni saavutamist hinnati 11 uuringus. HDRS-i kasutanud seitsme uuringu põhjal tehtud metaanalüüsi tulemused näitasid, et kaheksa nädala jooksul remissiooni saavutamine oli sekkumisrühmas oluliselt kõrgem võrreldes kontrollrühmaga (RR = 1,60; 95% CI 1,34–1,92) (vt joonis 5).



Joonis 5. Remissiooni saavutamine kaheksa nädala jooksul

Metaanalüüsi kohta koostatud lehterdiagramm viitab võimalikule publikatsiooninihkele (vt joonis 6).



Joonis 6. Lehterdiagramm: remissiooni saavutamine kaheksa nädala jooksul

Remissiooni saavutamine 12 nädala jooksul sekkumisrühmas ja kontrollrühmas ei erinenud (RR = 1,83; 95% CI 0,91–3,67) (joonis B lisas 5). Tuleb arvestada, et hinnang tugineb kolme sellise uuringu andmetele, kus sihtrühma suurus oli kokku 557 inimest.

McCarthy jt [47] uuringus kasutati CGI-d ning leiti, et kaheksa nädala jooksul remissiooni saavutamine sekkumisrühmas ja kontrollrühmas oluliselt ei erinenud (OR = 1,54; 95% CI 0,26–1,63). Oslini jt uuringus kasutati instrumenti PHQ-9 [45]. Remissiooni saavutamine nii 8 kui ka 12 nädala jooksul oli sekkumisrühmas oluliselt kõrgem võrreldes kontrollrühmaga (OR vastavalt 1,38; 95% CI 1,05–1,81 ja 1,59; 95% CI 1,21–2,10) [45].

Sümptomite vähenemine

Sümptomite vähenemist hinnatakse skoori vähenemise alusel ning tulemusena esitatakse enamasti vähenemise protsent või skoori muutus punktides. Kuue uuringu tulemused näitavad, et sümptomid vähenesid sekkumisrühmas rohkem kui kontrollrühmas, kuid valdavalt ei olnud muutus statistiliselt oluline (vt tabel 4). Mõõtmise aeg oli kaheksa nädalat. Bättigi jt [48] artiklis ei olnud mõõtmise aeg näidatud.

Tabel 4. Sümptomite vähenemine

Autor	Sihtrühm	Hindamis-instrument	Sümptomite vähenemine %		p-väärtus
			Sekkumisrühm	Kontrollrühm	
Skoori vähenemise protsent					
Hall-Flavin, 2012 [57]	Kõik uuritavad	HDRS	30,8	18,2	0,04
Greden, 2019 [50]	Per protocol*	HDRS	27,2	24,4	0,11
Forester, 2020 [49]	Kõik uuritavad	HDRS	26,7	18,7	0,10
Tiwari, 2022 [46]	Per protocol	HDRS	27,6	22,7	0,27
Skoori vähenemine punktides					
Han, 2018 [53]	Kõik uuritavad	HDRS	16,1	12,1	0,01
Bättig, 2020 [48]	Kõik uuritavad	BDI-II	17,1	15,1	0,28
Oslin, 2022 [45]	Kõik uuritavad	PHQ-9	4,6	4,1	Andmed puuduvad

**Per protocol* analüüsi kaasati ainult need uuritavad, kelle puhul oli teada, et arst järgis ravi määramisel FGA tulemusi.

Depressiooni skooride muutuse kliiniline olulisus

Enamikus kaasatud uuringutes muutusid depressiooni skoorid ravi jooksul sekkumisrühmas ja kontrollrühmas sedavõrd, et kasutatud hindamisinstrumendi äralõikepunktide alusel vähenes depressiooni raskusaste. HDRS-i kasutanud uuringutes oli keskmiste skooride keskmine vähenemine vahemikus 1–4 punkti, mida võib pidada kliiniliselt tähenduslikuks, kuid mitte oluliseks. Kliiniliselt oluline muutus jääb vahemikku 7–12 punkti [58]. Eri jälgimisaegade

korral olid mõõtmishetkedel depressiooni skoorid sekkumisrühmas ja kontrollrühmas suhteliselt sarnased. See tähendab, et depressiooni raskusastme poolest rühmad omavahel märkimisväärselt ei erinenud.

Ohutus

Ohutuse näitajana kirjeldatakse uuringutes kõrvaltoimeid. AD-de levinumad kõrvaltoimed siinsesse ülevaatesse kaasatud uuringute näitel on iiveldus, uimasus, väsimus, peavalu, suukuivus, kuid ka unehäired, tahhükardia jt [50], [51]. Kõrvaltoimed võivad olla niivõrd tõsised, et inimene ei suuda jätkata igapäevategevustes osalemist. Olenevalt kõrvaltoimete tõsidusest võidakse teha ravi muudatusi.

Kõrvaltoimete esinemise hindamiseks kasutati kolmes siinsesse ülevaatesse kaasatud uuringus [53] instrumenti FIBSER (ingl The Frequency, Intensity, Burden of Side Effects Rating). FIBSER on enesehinnanguline küsimustik, mis võimaldab välja selgitada kõrvaltoimete esinemissageduse, kuid ka nende tajutava mõju inimese igapäevategevustele [59]. Küsimusi on kolm ning need puudutavad viimast nädalat. Küsimustikus konkreetseid kõrvaltoimeid ei loetleta. FIBSER-i komponente saab kasutada ka eraldi, näiteks ainult kõrvaltoimete sageduse või intensiivsuse hindamiseks. FIBSER-i skoori tõlgendatakse järgnevalt:

- skoor 0–2: mõju igapäevategevustele puudub või on vähene, ravi muutmine ei ole vajalik;
- skoor 3–4: mõõdukas või märkimisväärne mõju igapäevategevustele, vajalik on sekkuda (ravimi doosi muutmine, kõrvaltoimete leevendamine);
- skoor 5–6: tõsine mõju või suutmatus osaleda igapäevategevustes, ravimi doosi tuleb vähendada või ravi muuta. [60]

Enamikus teistes uuringutes ei olnud kõrvaltoimete hindamise metoodika selgelt esitatud. Kolme uuringu ([48], [52], [57]) metoodika peatükkides kirjeldati kõrvaltoimete hindamist, kuid tulemusi artiklis ei näidatud.

Kõrvaltoimete esinemist hinnati 11 siinsesse ülevaatesse kaasatud uuringus, tulemusi näidati kuues uuringus (vt tabel 5). Mõõtmise aeg oli 8 või 12 nädalat uuringu algusest. Ühes uuringus [45] märgiti, et patsientidel kõrvaltoimeid ei esinenud.

Tulemuste esitamisel näidati enamasti uuringutes nende kõrvaltoimete sagedust, mis olid arsti hinnangul seotud uuritava raviga. Singh [55] näitas selliste kõrvaltoimete sagedust, mille tõttu ravimidoosi muudeti või ravi katkestati.

Uuringud, kus hinnati kõrvaltoimete esinemissagedust (patsientide osakaal, kellel oli kõrvaltoimeid), näitasid, et võrreldes kontrollrühmaga oli FGA juhitud ravi saanutel vähem kõrvaltoimeid. Uuringute põhjal, kus rühmadevahelise erinevuse hindamiseks kasutati statistilist testi, olulist erinevust ei leitud. Kahes uuringus leiti, et FIBSER-i skooriga < 3 patsientide osakaal oli sekkumisrühmas suurem kui kontrollrühmas. Madal FIBSER-i skoor näitab kõrvaltoimete väiksemat mõju igapäevategevustes osalemisele.

Tabel 5. Kõrvaltoimete esinemissagedus 8 või 12 nädalat pärast uuringu alustamist

Autor	Hindamis-instrument	Mõõtmise aeg	Kõrvaltoimete esinemissagedus		p-väärtus
			% Sekkumisrühm	Kontrollrühm	
Kõrvaltoimete esinemissagedus					
Singh, 2015 [55]	Täpsustamata	12 nädalat	4,0	15,0	Andmed puuduvad
Greden, 2019 [50]	Täpsustamata	8 nädalat	15,6	15,3	0,881
Shan, 2019 [51]	Täpsustamata	8 nädalat	55,6	57,9	Andmed puuduvad
Forester, 2020 [49]	Täpsustamata	8 nädalat	7,0	10,2	0,435
Nende patsientide osakaal, kelle FIBSER-i skoor on < 3					
Pérez, 2017 [54]	FIBSER	12 nädalat	68,5	51,4	0,026
Han, 2018 [53]	FIBSER	8 nädalat	94,8	76,7	Andmed puuduvad

Singh [55] arvutas ka kõrvaltoimete riskisuhte, mis näitas, et kontrollrühmas oli oluliselt suurem risk kõrvaltoimete esinemiseks (RR = 1,13; 95% CI 1,01–1,25). Pérez jt [54] arvutasid šansisuhted, mis näitasid, et tõenäosus saada FIBSER-i skoor ≤ 2 oli oluliselt suurem sekkumisrühmas nii 6 kui 12 nädalat pärast uuringu algust (vastavalt OR = 2,00; 95% CI 1,07–3,75 ning OR = 2,06; 95% CI 1,09–3,89) [54].

Bradley jt [52] artiklis kõrvaltoimete esinemissagedust ei näidatud, kuid toodi välja, et rühmade vahel olulist erinevust ei leitud. Suurem osa (94%) kõrvaltoimetest ei olnud tõsised. Tõsiste kõrvaltoimete esinemine rühmades oli sarnane [52]. Gredeni jt [50] uuringus hinnati ka kõrvaltoimete esinemist selle järgi, kas patsiendil oli kaheksanda nädala lõpuks ravi muudetud FGA tulemusega kooskõlas oleva ravimi vastu. Tulemused näitasid, et kõrvaltoimeid oli oluliselt vähem nende hulgas, kelle ravi muudeti (6,5% vs. 16,5%, $p = 0,045$) [50].

McCarthy jt [47] tõstsid oma artiklis esile, et nii sekkumis- kui ka kontrollrühmas olid kõrvaltoimed sagedased ja uuringuperioodi jooksul sagedus oluliselt ei muutunud. Rühmad ei erinenud omavahel kõrvaltoimete esinemises oluliselt [47].

5.1.3. Uuringute kvaliteet

FGA juhitud ravi efektiivsuse ja ohutuse ülevaatesse kaasatud uuringute kvaliteet oli varieeruv. Näiteks hinnati mõnes uuringus ravi alustamisel depressiooni raskusastet ühe instrumendi alusel, kuid tulemusnäitajad toodi teisele instrumendile tuginedes. Kõrvaltoimete hindamise metoodikat oli enamikus uuringutes kirjeldatud üldsõnaliselt ja seetõttu ei ole uuringud kõrvaltoimete mõttes omavahel hästi võrreldavad.

Peamised piirangud uuringutes olid väikesed valimid ning lühike jälgimisaeg (enamasti kaheksa nädalat). Siiski leidis uuringuid, kus jälgimisaeg oli pikem (kuni 24 nädalat) ning sellistel juhtudel jäi tulemus samasuunaliseks, soosides FGA juhitud ravi.

Tulemuste tõlgendamisel tuleb arvesse võtta, et enamikus kaasatud uuringutes oli FGA-st juhendumine arstile vabatahtlik. See tähendab, et arst võis, aga ei pidanud ravimi valikul järgima FGA tulemustel põhinevaid soovitusi. Uuringu käigus võidi ravimi doosi muuta, ravimit vahetada või ravi katkestada. Kaasatud uuringute puhul ei ole täpselt teada, kui paljud patsiendid ravi muutsid või katkestasid. Mõnes uuringus tehti alarühma analüüs nende patsientide hulgas, kelle ravis järgiti FGA tulemustel põhinevaid soovitusi. Tulemused erinesid kogu valimi põhjal tehtud analüüsi tulemustest vähe või ei erinenud üldse, soosides FGA juhitud ravi.

5.2. Ravijuhendid

FGA juhitud AD-ravi käsitletakse ainult ühes, USA ravijuhendis [17], milles ei anta tõendusmaterjali vähesuse tõttu juhiseid, kuidas selekteerida või doseerida AD-sid või valida spetsiifilist farmakoloogilist strateegiat. Uuringute kitsaskohtadena tuuakse välja, et valimid olid liiga väikesed ning uuringutes võis esineda kallutatus, kuna neid on sageli finantseerinud ravimifirmad. Farmakogeneetiliste testide rakendatavusest (toimeaine-geenide koostoime analüüsist) saab kasu üksnes 15–20% patsientidest ning rõhuasetus on geenide uurimisel, mis mõjutavad AD metabolismi ja seeläbi plasmakontsentratsiooni, kuid ei pruugi olla seotud kliinilise ravivastusega või kõrvaltoimete avaldumisega.

Siiski on personaalmeditsiin kujunemas uuenduslikuks lähenemisviisiks haiguste klassifitseerimisel, uurimisel ja kliinilisel käsitlemisel ka psühhiaatrias. Selles valdkonnas üritatakse kombineerida mitmeid üksiku patsiendi ainulaadseid omadusi, sealhulgas nende haigustunnuste kogumit, genoomikat/epigeneetikat, neuroendokriinseid, põletiku- jt biomarkereid ning keskkondlikke tegureid ja elustiili, et tuvastada haiguste riskiseisundeid, aidata haigusi täpsemini diagnoosida ning valida tõhusamaid ravimeetodeid, maksimeerides raviefekti ja remissiooni tõenäosust ning minimeerides kõrvaltoimeid [61].

Ameerika Ühendriikide toidu- ja raviamet (ingl U.S. Food and Drug Administration, FDA), CPIC ja Hollandi farmakogeneetika töögrupp (ingl Dutch Pharmacogenetics Working Group, DPWG) on soovitanud kasutada farmakogeneetilisi teste, tuginedes kliinilisele kasulikkusele ja olemasolevale tõenduspõhisele baasteadmisele. Seega on teineteisest sõltumatud töögrupid, CPIC ja DPWG, andnud järjepidevalt ajakohastatud ja standardiseeritud soovitusi, et farmakogeneetiline testimine võib olla kasulik teatud AD-de määramisele, sest mõned genotüübi variandid muudavad oluliselt AD-de metabolismi. Kuigi genotüpiseerimisest on saanud tavapärane kliinilise labori praktika, on tähtis märkida, et iga ravimi kliinilise tõhususe tõlgendus ja ravimi kasutuse soovitused indiviidide tasandil varieeruvad ning neid aspekte ei reguleeri FDA ega teised institutsioonid [17]. Eestis on rakendust leidnud CPIC-le toetuv lähenemine.

Olles enam keskendunud farmakogeneetika eripärade ja ravimite interaktsioonide tuvastamisele, on CPIC koostanud kliinilised soovitused, mis võimaldavad FGA tulemusi üle kanda spetsiifiliste ravimite määramise kliinilistesse otsustesse [62]. Nüüdseks on koostatud 26 juhust [63], teiste seas juhised CYP2D6, CYP2C19 funktsionaalsuse ja SSRI-de [42] ning CYP2D6, CYP2C19 funktsionaalsuse ja TTA-de koostoime hindamiseks, et tagada ravimannuste optimaalsemat määramist [43]. CPIC kasutab geenide ja ravimite koostoime kategoriseerimisel järgnevaid lähenemisi:

- farmakogenoomikaalase teadmistebaasi PharmGKB tasemed (1A, 1B, 2A, 2B, 3 ja 4 olenevalt, kas geenide-ravimite koostoime kohta on spetsiifilised või üldisemad soovitused ning milline on tõendatus, sealjuures 1A on kõrgeim tase ning 4 madalaim) või
- FDA poolt heaks kiidetud PharmGKB FGA taseme märgistus või
- aluseks on CPIC nominatsioon.

Lisaks on CPIC kliiniliste otsustuste hõlbustamiseks defineerinud oma koostatud soovitustes ka geeni ja ravimi koostoime olemasolu tõendatuse tasemed: A, B, C ja D. CPIC tasemetega A ja B tähistatud geeni-ravimi omavahelistel koostoimetel on piisavalt tõenduspõhisust, et geenianalüüsist saadava informatsiooni põhjal otsustada toimeaine valikut või raviannuse muutmist. CPIC tasemed C ja D esindavad olukorda, kus geeni-ravimi koostoime arvestamise vajaduse kohta ravimi määramisel ei ole adekvaatset tõendusmaterjali. Tuleb rõhutada, et antud tasemed on ajas muutuvad, sõltudes lisanduvate uuringute tulemustest [64].

Tabelis 6 on esitatud CPIC soovitustes/juhistes ära märgitud SSRI-d ja TTA-d, mille kohta on juba olemas töögrupi hinnang, et vastava toimeaine ja geeni koostoimet on oluline ravimi määramisel arvestada.

Tabel 6. AD-de ja geenide koostoime CPIC juhise alusel

Geen	Ravim	CPIC tase	PharmGKB tase	FDA poolt heaks kiidetud farmakogeneetilise taseme märgistus
SSRI				
CYP2C19	Tsitalopraam	A	1A	Kliinilist käsitlust mõjutav farmakogeneetiline variant
CYP2C19	Estsitalopraam	A	1A	Kliinilist käsitlust mõjutav farmakogeneetiline variant
CYP2C19	Sertraliin	B	1A	Kliinilist käsitlust mõjutav farmakogeneetiline variant
CYP2D6	Fluvoksamiin	B	1A	
CYP2D6	Paroksetiin	A	1A	Informatiivne farmakogeneetiline variant
TTA*				
CYP2C19	Amitriptüliin	A	1A	Kliinilist käsitlust mõjutav farmakogeneetiline variant
CYP2D6	Amitriptüliin	A	1A	
CYP2D6	Nortriptüliin	A	1A	Kliinilist käsitlust mõjutav farmakogeneetiline variant

*Juhendis on märgitud, et kuna TTA-del on sarnased farmakogeneetilised omadused, on mõistlik laiendada soovitusi ka teistele TTA-dele (klomipramiinile, desipramiinile, doksepiinile, imipramiinile, trimipramiinile).

Geenide ja ravimite koostoime tõendamise keerukus ei tulene nende koostoime puudumisest – depressiooni kujunemisel on tähtsad nii bioloogilised kui ka psühhosotsiaalsed tegurid. AD-d toimivad patsientidel erinevalt. Farmakogeneetilist infot võiks kliinilises praktikas kasutada nendel patsientidel, kes tarvitavad ravimeid, mille kasutamisel saab farmakogeneetiliste testide tulemuste alusel ravi kohandada (parandada ravitulemust või vähendada kõrvaltoimeid), või siis suunatult patsientidel, kellel esineb antud ravimitega seotud probleeme [65].

5.3. Kokkuvõtte randomeeritud uuringutest ja ravijuhenditest

Efektiivsuse ja ohutuse ülevaatesse kaasati 13 kliinilist uuringut, milles hinnati FGA juhitud AD-ravi efektiivsust ja ohutust võrreldes tavaraviga.

Leidub mõõduka tugevusega tõendus, et FGA juhitud AD-ravi on efektiivne mõõduka ja raske depressiooniga patsientidel. Metaanalüüsi tulemused näitasid, et ravivastuse ja remissiooni saavutamise asjus oli tulemus statistiliselt oluline, soosides FGA juhitud ravi. Ka sümptomid vähenesid enim FGA juhitud ravi saanute hulgas, kuid enamikus kaasatud uuringutes ei olnud erinevus rühmade vahel statistiliselt oluline.

FGA juhitud AD-ravi ohutuse kohta mõõduka ja raske depressiooniga patsientidel leidub madala tugevusega tõendus. Võrreldes kontrollrühmaga oli FGA juhitud ravi saanutel vähem kõrvaltoimeid, kuid ainult ühes uuringus oli tulemus statistiliselt oluline.

Kliiniliste uuringute kvaliteet oli varieeruv ja tulemuste tõlgendamisel tuleb arvesse võtta metodoloogilisi piiranguid, nagu väikesed valimid ning lühike jälgimisaeg. Üldiselt olid tulemused siiski samasuunalised, soosides FGA juhitud ravi. Olulise aspektina tuleb arvesse võtta, et enamikus kaasatud uuringutes oli nii sekkumis- kui ka kontrollrühmas FGA-st juhendumine arstile vabatahtlik – arst ei pidanud ravimi valikul järgima FGA tulemustel põhinevaid soovitusi, aga võis seda teha. Patsiendid said erinevaid ravimeid. Seega ei ole võimalik esitada järeldusi konkreetse ravimirühma või ravimi kohta.

Enamasti depressiooni ravijuhendid FGA juhitud AD-ravi ei käsitle või ei anta neis soovitusi AD-de valimiseks ja doseerimiseks. Mõned rahvusvahelised organisatsioonid soovivad kasutada farmakogeneetilisi teste ning koostatud on kliinilised soovitused, mis võimaldavad FGA tulemusi üle kanda kindlate ravimite määramise otsustesse. Näiteks on olemas soovitused mõne SSRI ja TTA kohta.

Kokkuvõttes võib mõõduka tõendatusega järeldada, et FGA-juhitud AD-ravi võimaldab suurendada ravivastuse ja remissiooni tõenäosust ning vähendada kõrvaltoimete riski mõõduka ja raske depressiooniga patsientidel.

6. Tõendus FGA juhitud depressiooni ravi kulutõhususe kohta

Järgnevalt antakse ülevaade FGA juhitud depressiooni ravi kulutõhususest võrreldes standardraviga teaduskirjanduse põhjal. Ülevaatesse kaasati kõik uuringud, milles

- populatsioon on depressiooniga patsiendid,
- uuritav sekkumine on FGA juhitud AD-ravi,
- võrreldav sekkumine on tavapärane AD-ravi,
- tervisetulemeid on mõõdetud kvaliteetsetes eluaastates.

Kulutõhususe uuringute otsingu metoodikat on selgitatud lisas 2.

6.1. Kulutõhususe uuringute metoodika

Raportisse kaasati kokku seitse kulutõhususe analüüsi, millest üks oli Kanada tervisetehnoloogiate hindamise raport [66]. Uuringutes hinnati FGA juhitud AD-ravi kulutõhusust depressiooniga patsientidel võrreldes standardse AD-raviga. Kaasatud kulutõhususe uurimuste metoodika kokkuvõtte on esitatud tabelis 7. Kulutõhusust hinnati Kanadas, Hollandis ja USA-s. Uuringutes kasutati mõõduka ja raske depressiooniga või ärevushäirega täiskasvanute populatsiooni, kelle vanus oli simulatsiooni alguses üle 18 aasta. Ühes uuringus [67] modelleeriti populatsiooni vanuses üle 60 aasta.

Kulutõhususe hindamiseks kasutati uuringutes modelleerimist peamiselt Markovi mudeli, aga ka otsusepuu või diskreetse sündmuspõhise simulatsiooni abil. Depressiooni ravi modelleeriti erinevate AD-dega, mõnes uuringus olid täpsustatud ravimirühmad, kuid ei selgitatud, milliseid ravimeid täpsemalt ja millises järjekorras kasutati. Enamikus uuringutes ei täpsustatud, milliste geenide alleele geenitestide abil määrati. Kulutõhususe analüüsides kasutati nii laiemat, s.o ühiskonna, kui ka kitsamat, s.o tervishoiu rahastaja perspektiivi. Analüüsides tervisetulem olid kvaliteetsed eluaastad (QALY). Kulusid ja terviseväljundeid modelleeriti uuringutes 12 nädala kuni eluea perspektiivis. Kui modelleeritav ajaperiood oli pikem kui aasta, kasutati nii kulude kui ka väljundite diskonteerimisel 3% määra aastas. Raviskeemide kulutõhusust väljendati täiendkulu tõhususe määrana (ICER) võidetud QALY kohta.

Tabel 7. Kaasatud kulutõhususe uuringute metoodika

Uurimus	Riik	AD-ravi	Analüüsi perspektiiv	Ajaperspektiiv	Mudel	Kulud	Diskontomäär
Ontario Health, 2021 [66]	Kanada	erinevad ravimid, sh SSRI	tervishoiu rahastaja	1 aasta	Markov	täpsustamata	ei rakendatud
Tanner <i>et al.</i> , 2020 [68]	Kanada	täpsustamata	tervishoiu rahastaja	5 aastat	Markov	täpsustamata	3%
Sluiter <i>et al.</i> , 2019 [69]	Holland	TTA või SSRI	ühiskond	12 nädalat	Markov	2015 EUR	ei rakendatud
Groessl <i>et al.</i> , 2018 [70]	USA	täpsustamata	ühiskond	3 aastat	Markov	täpsustamata	3%
Najafzadeh <i>et al.</i> , 2017 [71]	USA	erinevad ravimid, sh SSRI	ühiskond	3 aastat	mikrosimulatsioon	täpsustamata	ei rakendatud
Berm <i>et al.</i> , 2016 [67]	Holland	TTA või MAOI	tervishoiu rahastaja	12 nädalat	otsusepuu	2014 EUR	ei rakendatud
Hornberger <i>et al.</i> , 2015 [72]	USA	täpsustamata	ühiskond	eluiga	Markov	2013 USD	3%

6.2. Kulutõhususe uuringute tulemused

FGA juhitud depressiooni ravi kulutõhusust hindavate uuringute tulemused on esitatud tabelis 8. Neljas uuringus leiti, et FGA juhitud AD-ravi on depressiooni ravis domineeriv – kulud on väiksemad ja kvaliteetsete eluaastate arv on suurem kui tavaravi puhul. Kõiki neid nelja kulutõhususe uuringut oli rahastanud geeniteste tootev ettevõtte või oli uuringu autoritel töösuhe geeniteste tootva ettevõttega. Ülejäänud kolmes uuringus jäi täiendkulu tõhususe määr vahemikku 45 000 – 1 333 000 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Neis uuringutes oli ka kasutatud ajaperiood kõige lühem – 12 nädalat kuni aasta.

Kõige enam mõjutasid analüüside tulemusi geenitesti hind ja analüüsi ajaperspektiiv. Kaasatud kulutõhususe uuringute tulemused varieerusid märkimisväärselt ja sõltusid sellest, kas geeniteste tootev ettevõtte oli uuringut rahastanud.

Tabel 8. Kaasatud kulutõhususe uuringute tulemused

Uurimus	Kulud	Tervisetulem (QALY)	Tulemus (ICER)
Ontario Health, 2021 [66]	FGA juhitud ravi: 10 757,28 CAD tavaravi: 8850,79 CAD	FGA juhitud ravi 0,73 tavaravi 0,63	45 000 EUR/QALY
Tanner <i>et al.</i> , 2020 [68]*	FGA juhitud ravi: 2431 CAD tavaravi: ei täpsustatud	FGA juhitud ravi vs. tavaravi: 0,168	FGA juhitud ravi domineeriv
Sluiter <i>et al.</i> , 2019 [69]	FGA juhitud ravi: 970 EUR tavaravi: 881 EUR	FGA juhitud ravi 0,146 tavaravi 0,145	77 406 EUR/QALY
Groessl <i>et al.</i> , 2018 [70]*	FGA juhitud ravi: 44 697 USD tavaravi: 47 295 USD	FGA juhitud ravi 2,07 tavaravi 1,97	FGA juhitud ravi domineeriv
Najafzadeh <i>et al.</i> , 2017 [71]*	FGA juhitud ravi: 14 124 USD tavaravi: 14 659 USD	FGA juhitud ravi 2,09 tavaravi 1,94	FGA juhitud ravi domineeriv
Berm <i>et al.</i> , 2016 [67]	FGA juhitud ravi: 7340 EUR tavaravi: 7375 EUR	FGA juhitud ravi vs. tavaravi: 0,00012	1 333 000 EUR/QALY
Hornberger <i>et al.</i> , 2015 [72]*	FGA juhitud ravi: 272 751 USD tavaravi: 276 515 USD	FGA juhitud ravi: 13,624 tavaravi: 13,308	FGA juhitud ravi domineeriv

*Uuringut oli rahastanud geeniteste tootev ettevõtte või oli uuringu autoritel töösuhe geeniteste tootva ettevõttega.

6.3. Kokkuvõte FGA juhitud antidepressantravi kulutõhususest teaduskirjanduse andmetel

Süsteematilise otsinguga leitud neljas kulutõhususe uuringus seitsmest oli FGA juhitud AD-ravi võrreldes tavaraviga odavam ja efektiivsem (suurem kvaliteetsete eluaastate arv). Võttes aluseks ülejäänud kolme uuringu järeldusi kulutõhususe kohta, osutus FGA juhitud AD-ravi ühes uuringus mitte kulutõhusaks, ning kahes uuringus leiti, et täiendkulu tõhususe määra suure varieeruvuse tõttu tundlikkuse analüüsis ei saa üheselt järeldada, et FGA juhitud AD-ravi oleks kulutõhus. Vaid nende kolme uuringu rahastamisel ei osalenud geeniteste tootev ettevõtte ega olnud ühelgi autoril töösuhet sellise ettevõttega.

Kulutõhususe uuringutes ei eristatud ravimeid. Mõnes uuringus toodi puudusena esile madal tõendatuse tase FGA juhitud AD-ravi efektiivsuse ja ohutuse kohta.

7. FGA juhitud depressiooni ravi soovituslik korraldus Eestis

Siinses raportis keskendutakse mõõduka ja raske depressiooni ravile AD-dega. Kerge depressiooni korral soovitatakse sekkumisena pigem psühhoteraapiat, mistõttu jääb kerge depressioon raporti fookusest välja.

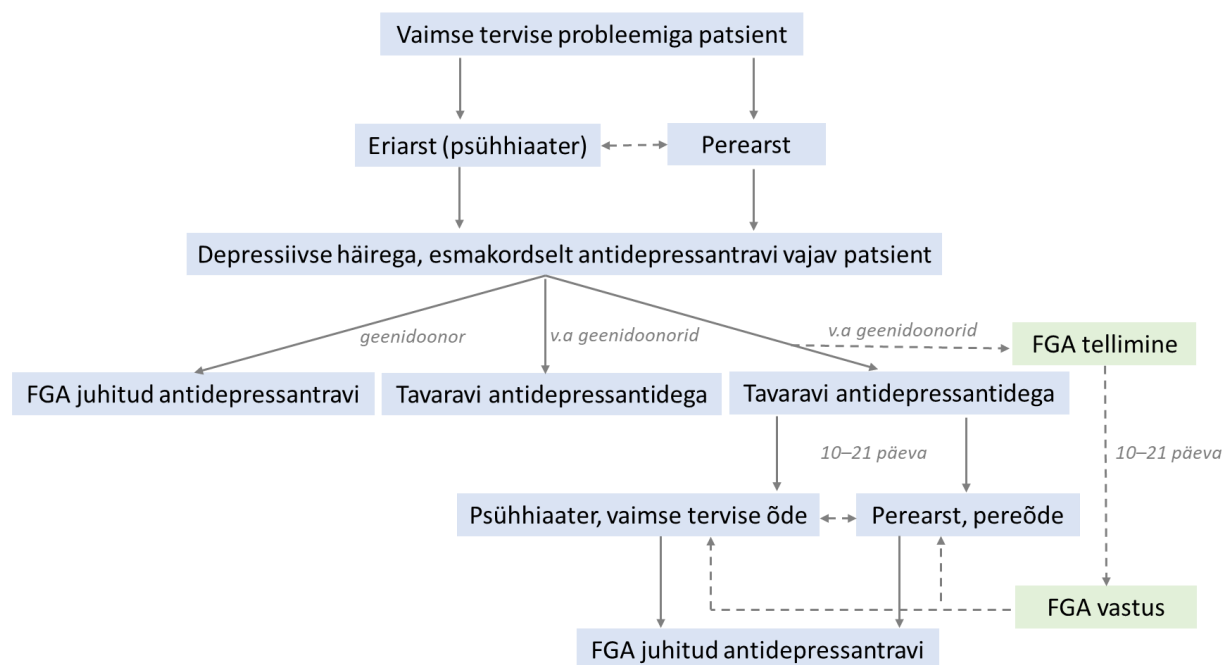
Vaimse tervise probleemiga patsiendi käsitlust on kujutatud joonisel 7. Perearst või psühhiaater diagnoosib patsiendil depressiivse häire, mis vajab esmakordset AD-ravi, ning tulevikus saaks kasutada FGA juhitud AD-ravi. Täiendavalt võib ette tulla olukordi, mil AD-sid kasutatakse ärevushäirete ning üksikutel juhtudel ka kerge depressiooni ravimisel või määrab esmakordse AD-ravi muu eriala arst, näiteks kardioloog või sisearst. Ka neil juhtudel võiks tulevikus kasutusele võtta FGA juhitud AD-ravi.

FGA juhitud AD-ravi sihtrühmaks võetakse esialgu esmakordselt AD-raviga alustajad. Mõõduka või raske depressiooni korral alustatakse sageli ravi selliste AD-dega (nt SSRI-d), millel on oluline seos CYP ensüümide aktiivsusega. Seega on FGA juhitud AD-ravi kõige täielikumalt võimalik kasutada just esmakordselt AD-raviga alustajatel. Edaspidi on võimalik FGA juhitud AD-ravi kasutada ka korduvat AD-ravi vajavatel patsientidel, kui neile on geenitest juba tehtud.

Patsiendid, kes ei ole geenidoonorid, suunab esmakordse AD-ravi määranud perearst või psühhiaater geenitesti tegema. Geenitestile saadetud patsientide puhul tuleb arvestada ajaga geeniproovi võtmisest kuni FGA vastuse saamiseni, mis on Tartu Ülikooli Kliinikumi ühendlabori hinnangul 10–21 päeva sõltuvalt geenitesti tüübist. Osa patsiente ilmselt keelduvad geenitestist ja mõni arst ei hakkagi geenitesti tegemise võimalust patsiendile pakkuma. Samuti võib juhtuda, et geenitesti ei ole võimalik teha (nt kinnipidamisasutustes) – nende isikute ravis järgitakse tavaravi soovitusi. Kui patsient on juba geenidoonor, siis lähitulevikus peaks geeniinfo olema arstile kiirelt kättesaadav ja FGA juhitud ravi otsus kohe tehtav.

Pärast esmakordse FGA juhitud AD-ravi alustamist kutsutakse patsient kolme nädala jooksul korduva vastuvõtule, mis võib olla kontaktvastuvõtt, aga ka kaugvastuvõtt telefoni või veebi teel. Vastuvõtu käigus antakse teada geenitesti tulemustest ja vajadusel ravimi vahetamise või raviannuse muutusest. Seda võib korraldada arsti asemel vaimse tervise või perearsti õde, kuid ravi korrigeerib toimeaine ja annuse tasandil arst.

FGA juhitud AD-ravi protsessi on patsient aktiivselt kaasatud ja koos ravimeeskonda kaasatud spetsialistidega langetatakse geenitesti tulemuse saabudes otsus, kas ravi vajab korrigeerimist või muutmist või jätkatakse juba olemasoleva ravimiga.



Joonis 7. FGA juhitud AD-ravi soovituslik korraldus Eestis

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

8. FGA juhitud depressiooni ravi kulutõhusus Eesti andmetel

8.1. Kulutõhususe analüüsi metoodika

Siinse kulutõhususe analüüsi eesmärk on võrrelda mõõduka ja raske depressiooni ravis FGA juhitud AD-ravi ja tavaravi kasutamisega kaasnevaid kulusid ja tervisetulemeid Eestis. Kulutõhususe arvutamisel tehti andmete vähesuse tõttu lihtsustatud analüüs, milles FGA juhitud AD-ravi kulutõhusust hinnatakse täiendkulu tõhususe määrana kvaliteetse eluaasta kohta. Järgnevalt on kirjeldatud kulutõhususe analüüsi sisendandmeid, mida kasutati kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumis.

8.1.1. Ajaperspektiiv ja populatsioon

FGA juhitud AD-ravi efektiivsuse kohta on uuringutes (ptk 5) esitatud andmed maksimaalselt 24 nädala kohta. Andmed efektiivsuse kohta pikemas ajaperspektiivis puuduvad ja sellest tulenevalt kasutatakse kulutõhususe analüüsis 24-nädalast ajaperspektiivi.

FGA juhitud AD-ravi kulutõhususe hindamise aluseks võetakse populatsioon, kellel on diagnoositud mõõdukas või raske depressioon ja näidustatud on AD-ravi.

8.1.2. Efektiivsus

Analüüsis kasutatakse efektiivsuse näitajana ravivastuse (PHQ-9 skoori vähenemine $> 50\%$) ja remissiooni (PHQ-9 ≤ 5) tekkimist. Peatükis 5 kirjeldatud uuringute seast valiti välja USA-s läbiviidud uuring [45], mille andmed on teiste uuringutega võrreldes kõige hilisemad, valim kõige suurem ning uuringu tulemused on esitatud kõige pikema ajaperioodi ehk 24 nädala kohta. Lisas 6 on esitatud esialgsed uuringus leitud remissiooni ja ravivastuse määrad, mis FGA ja tavaravi võrdluses olid statistiliselt oluliselt erinevad 12. nädalal ja remissiooni määr ka 8. nädalal. Arvutuste jaoks leiti ravivastuse määrad ilma remissioonita. Tabelis 9 on esitatud analüüsis kasutatud ravivastuse ja remissiooni määrad.

Tabel 9. Ravivastuse ja remissiooni saavutanute osakaal protsentides

	Ravivastus (PHQ-9 skoori vähenemine $> 50\%$) ilma remissioonita		Remissioon (PHQ-9 ≤ 5)	
	FGA juhitud ravi	Tavaravi	FGA juhitud ravi	Tavaravi
4. nädal	7,9	8,5	9,4	8,0
8. nädal	11,5	9,6	14,7	11,3
12. nädal	13,6	12,6	16,5	11,2
18. nädal	12,6	12,8	15,8	13,6
24. nädal	14,9	11,5	17,2	16,0

8.1.3. Elukvaliteet

Analüüsis kasutatud elukvaliteedi hinnangud pärinevad Mrazeki *et al.* 2014. aasta ülevaateuuringust [73] ning on esitatud tabelis 10. Kuna remissiooni ja ravivastuse saanute hulka hinnati analüüsis vastavalt efektiivsuse uuringus esitatud andmete intervallile iga nelja või kuue nädala järel, teisendati aasta keskmised elukvaliteedi hinnangud vastavalt nelja- või kuuenädalasteks elukvaliteedi hinnanguteks.

Tabel 10. Analüüsis kasutatud elukvaliteedi hinnangud [73]

Tervise seisund	Aasta keskmine elukvaliteet
Ravivastus ilma remissioonita	0,673
Remissioon	0,826
Depressioon	0,552

8.1.4. Kulud

Kuna FGA juhitud AD-ravi efektiivsuse uuringutes ei eristatud ravimeid ega ravimirühmi, siis ei eristata ravimeid ka kulutõhususe analüüsis ning ravimite hindadega arvutustes ei arvestata. Ekspendihinnangu kohaselt ei erine ambulatoorse ega statsionaarse ravi kulud ravivastuse ja remissiooni saavutanute seas. Seetõttu kaasati arvutustesse ainult geenitesti kulu, sest ülejäänud kulud on FGA juhitud AD-ravi ja tavaravi korral sarnased.

Geenitesti hind sõltub sellest, kas patsient on geenidoonor või mitte. Geenidoonorite geenitesti hinnaks võeti 15 eurot, mis on ekspendihinnang geeninfo väljastamise kulule Geenivaramust patsiendile. Nende patsientide puhul, kes ei ole geenidoonorid (82%), võeti geenitesti hinnaks 150 eurot, arvestades, et Tartu Ülikooli Kliinikumi ühendlabori andmetel on kõiki olulisi CPIC geene sisaldava paneeltesti ligikaudne hind 200 analüüsi korral aastas 300 eurot ja 4000–5000 analüüsi korral umbes 150 eurot. Eesti Geenivaramu andmete põhjal on üle 18-aastaste inimeste seas geenidoonoreid 18% (Eesti Geenivaramu, otsesuhtlus).

8.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused

8.2.1. Baasstsenaariumi tulemused

24 nädala perspektiivis kaasneks FGA juhitud AD-raviga lisakulu ainult geenitestile või geenidoonorite geeninfo väljastamisele 125,70 eurot ühe inimese kohta (vt tabel 11). Mida suurem on geenidoonorite osakaal rahvastikus ja mida rohkem kasutatakse olemasolevaid FGA tulemusi korduva AD-ravi alustamisel, seda väiksemaks muutuks FGA juhitud ravi kulu. FGA juhitud AD-ravi kasutamisel võidetakse tänu kõrgemale ravivastuse ja remissiooni määrale

0,004 kvaliteetset eluaastat ühe inimese kohta 24 nädala jooksul. Arvestades lisakulu ja tervisevõitu, on täiendkulu tõhususe määr 30 700 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

Tabel 11. Kulud eurodes ja kvaliteetsed eluaastad patsiendi kohta ravistrateegiate kaupa ning täiendkulu tõhususe määr

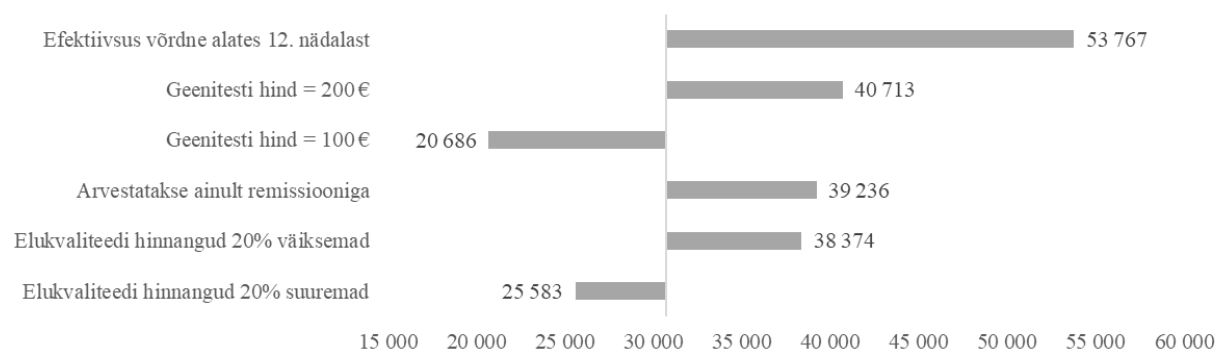
	FGA juhitud AD-ravi	Tavaravi AD-dega	Erinevus
Kulud	125,70	0	125,70
QALY-d	0,499	0,495	0,004
ICER (€/QALY)			30 700

8.2.2. Tundlikkuse analüüsi tulemused

Tundlikkuse analüüsis hinnati, kuidas muutuvad baasstsenaariumi tulemused viie erineva stsenaariumi lõikes:

- geenitesti hind on 150 euro asemel 200 eurot,
- geenitesti hind on 150 euro asemel 100 eurot,
- arvestatakse ainult remissiooni tekkimisega ja ravivastuse tekkimisega ei arvestata,
- alates 12. nädalast puudub erinevus remissiooni ja ravivastuse tekkimise osas FGA juhitud AD-ravi ja tavaravi võrdluses,
- elukvaliteedi hinnangud on 20% suuremad kui baasstsenaariumis,
- elukvaliteedi hinnangud on 20% väiksemad kui baasstsenaariumis.

Joonisel 8 on esitatud tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite muutuste mõju analüüsi tulemustele (täiendkulu tõhususe määrale) FGA juhitud AD-ravi kasutamisel võrreldes tavaraviga. Täiendkulu tõhususe määr jääb FGA juhitud AD-ravi kasutamisel vahemikku 20 700 – 53 767 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Kõige enam mõjutab analüüsi tulemusi remissiooni ja ravivastuse tekkimise erinevuse puudumine alates 12. nädalast FGA juhitud AD-ravi ja tavaravi võrdluses ning geenitesti hind.



Joonis 8. Tundlikkuse analüüsi tulemused

8.3. Kokkuvõte kulutõhususe analüüsi tulemustest

24 nädala perspektiivis koostatud kulutõhususe analüüsis kaasnes FGA juhitud AD-raviga lisakulu 125,70 eurot ja lisakasu 0,004 kvaliteetset eluaastat ühe inimese kohta. Täiendkulu tõhususe määr oli 30 700 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta, mida võib 40 000-eurose piirmäära juures pidada kulutõhusaks. Tundlikkuse analüüsis jäi täiendkulu tõhususe määr FGA juhitud AD-ravi kasutamisel vahemikku 20 700 – 53 767 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Kõige enam mõjutas analüüsi tulemusi remissiooni ja ravivastuse tekkimise erinevuse puudumine alates 12. nädalast FGA juhitud AD-ravi ja tavaravi võrdluses ning geenitesti hind. Kulutõhususe analüüsi tegemine oli raskendatud andmete vähesuse tõttu.

Kulutõhususe analüüsis kasutati laia valikut geene sisaldavat paneeltesti, mille kasutamisega tekib kaudne lisakasu – nendel patsientidel, kellele test tehakse, saab FGA infot kasutada teiste haiguste ravis juba n-ö tasuta. Arvestades, et geenidoonoritel on FGA tulemused juba olemas ja paneeltesti kulu asemel tekib vaid kordades väiksem kulu info väljastamisele, siis mida suurem on geenidoonorite osakaal sihtrühmas, seda kulutõhusam on FGA juhitud AD-ravi võrreldes tavaraviga. Arvestades, et paljud inimesed vajavad elu jooksul korduvat AD-ravi, suurendab see tulevikus FGA juhitud AD-ravi kulutõhusust veelgi.

9. FGA juhitud depressiooni ravi eelarvemõju Eestis

Siinses peatükis hinnatakse mõõduka ja raske depressiooni ravis FGA juhitud AD-ravi kasutuselevõttuga kaasnevat rahalist mõju Eesti Haigekassa eelarvele viie aasta perspektiivis.

FGA juhitud AD-ravi kasutajate arvu prognoosimiseks kasutati haigekassa andmeid esmakordse mõõduka ja raske depressiooniga (retseptil diagnoosikood F32, F32.0, F32.1, F32.2, F32.3, F32.8 või F32.9) isikute kohta, kellele oli aastatel 2018–2021 välja kirjutatud vähemalt üks AD retsept (ATC koodi algus N06A). Aastatel 2018–2012 suurenes selliste isikute arv 500–1500 inimese võrra igal aastal, mistõttu võeti arvutustes aluseks mitte nelja aasta keskmine, vaid 2021. aasta inimeste arv – 21 600.

Analüüsis on eeldatud, et FGA juhitud AD-ravi võetakse kasutusele järk-järgult. Arvestades FGA juhitud AD-ravi efektiivsuse ja ohutuse tõendatuse mõõdukust, siis eksperdihinnangu järgi toimub tavaravilt üleminek FGA juhitud ravile aeglaselt, hõlmates esialgu väikest osa patsiente. Eksperdihinnangu alusel saab FGA juhitud AD-ravi esimesel aastal 20%, teisel aastal 30%, kolmandal aastal 40%, neljandal aastal 50% ja viiendal aastal 60% sihtrühmast ehk 21 600 inimest. Eeldatakse, et FGA juhitud AD-ravi ei hakata tulevikus kogu sihtrühmal kasutama, sest osa patsiente võivad geenitesti tegemisest keelduda ja mõni arst ei hakkagi geenitesti võimalust pakkuma.

Eelarve analüüsis kasutati sama geenitesti hinda nagu kulutõhususe analüüsis (vt ptk 8.1.4). Lisaks hinnati mõju haigekassa eelarvele, kui geenitesti hind oleks 150 euro asemel 100 või 200 eurot ja sihtrühm oleks igal aastal 10% suurem või väiksem kui eeldatakse n-ö baasstsenaariumis (vt tabel 12).

Tabel 12. FGA juhitud AD-raviga kaasnev lisakulu haigekassale viie aasta perspektiivis võrreldes tavaraviga

	Sihtrühma suurus (inimeste arv)	Kulu haigekassale eurodes				
		<u>Baasstsenaarium</u> Geenitesti hind on 150 €	Geenitesti hind on 100 €	Geenitesti hind on 200 €	Sihtrühm on 10% suurem	Sihtrühm on 10% väiksem
1. aasta	4 320	543 049	365 921	720 177	814 574	271 525
2. aasta	6 480	814 574	548 881	1 080 266	1 086 098	543 049
3. aasta	8 640	1 086 098	731 842	1 440 355	1 357 623	814 574
4. aasta	10 801	1 357 623	914 802	1 800 443	1 629 147	1 086 098
5. aasta	12 961	1 629 147	1 097 763	2 160 532	1 900 672	1 357 623
Kokku		5 430 491	3 659 209	7 201 773	6 788 114	4 072 869

FGA juhitud AD-ravi rakendamisega kaasneks haigekassale kumulatiivne lisakulu 5,4 miljonit eurot viie aasta jooksul. Kui geenitesti hind oleks 50 euro võrra väiksem või suurem, oleks kumulatiivne lisakulu vastavalt 3,7 või 7,2 miljonit eurot. Sihtrühma 20% vähenemise või suurenemise korral oleks kumulatiivne lisakulu vastavalt 4,1 või 6,8 miljonit eurot.

10. Järeldused ja soovitused

1. Mõõduka tõendatusega võib järeldada, et FGA juhitud AD-ravi võimaldab suurendada ravivastuse ja remissiooni tõenäosust ning vähendada kõrvaltoimete riski mõõduka ja raske depressiooniga patsientidel. Tulemused tuginevad 8 nädala pikkusel jälgimisajal, mis vastab depressiooni medikamentoosse ravi akuutse faasi kestusele, mille jooksul kliinilises praktikas hinnatakse ravivastuse ja remissiooni tekkimist.
2. FGA juhitud AD-ravi depressiooni ravijuhendites enamasti ei käsitleta või ei anta neis soovitusi AD-de valimiseks ja doseerimiseks. Mõni rahvusvaheline organisatsioon soovitab FGA-d kindlate ravimite määramisel.
3. Kulutõhususe kirjanduse ülevaatesse kaasatud seitsmes uuringus, milles hinnati FGA juhitud AD-ravi kulutõhusust võrreldes tavaraviga, varieerus täiendkulu tõhususe määr oluliselt. Neljas uuringus leiti, et FGA juhitud AD-ravi on võrreldes tavaraviga odavam ja efektiivsem (suurem kvaliteetsete eluaastate arv). Ülejäänud kolmes uuringus jäi täiendkulu tõhususe määr vahemikku 45 000 – 1 333 000 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta ning neist üheski ei järeldatud, et FGA juhitud AD-ravi oleks kulutõhus.
4. Eesti praktikas võiks FGA juhitud AD-ravi sihtrühmaks valida esialgu mõõduka või raske depressiooniga patsiendid, kellele on määratud esmakordne AD-ravi. FGA juhitud AD-ravi on kõige täielikumalt võimalik kasutada just esmakordselt AD-raviga alustajatel, sest mõõduka või raske depressiooni korral alustatakse sageli ravi selliste AD-dega, millel on oluline seos CYP ensüümide aktiivsusega. Tulevikus on võimalik FGA juhitud AD-ravi kasutada ka korduvat AD-ravi vajavatel patsientidel, kui neile on geenitest juba tehtud. FGA integreerimiseks praegusesse töövoogu tuleb arvestada ajaga FGA tellimisest vastuste saabumiseni.
5. Eesti kontekstis tehti FGA juhitud AD-ravi kulutõhususe arvutused 24 nädala perspektiivis, sest pikema perioodi kohta efektiivsuse andmed puuduvad. FGA juhitud AD-ravi ja tavaravi võrdluses oli täiendkulu tõhususe määr 30 700 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta, mida 40 000-eurose piirmäära juures võib pidada kulutõhusaks. Tundlikkuse analüüsis jäi täiendkulu tõhususe määr vahemikku 20 700 – 53 767 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta, kusjuures kõige enam mõjutas

analüüsi tulemusi remissiooni ja ravivastuse tekkimise erinevuse puudumine alates 12. nädalast FGA juhitud AD-ravi ja tavaravi võrdluses ning geenitesti hind. Arvestades, et geenidoonoritel on FGA tulemused juba olemas ja paneeltesti kulu asemel tekib vaid kordades väiksem kulu info väljastamisele, siis mida suurem on geenidoonorite osakaal sihtrühmas, seda kulutõhusamaks muutub FGA juhitud AD-ravi võrreldes tavaraviga.

6. Eelarve mõju analüüsis arvestati FGA juhitud AD-ravi efektiivsuse ja ohutuse tõendatuse mõõdukusega ning eeldati, et üleminek tavaravilt FGA juhitud ravile toimub aeglaselt, hõlmates esialgu väikest osa patsiente. FGA juhitud AD-ravi rakendamisega kaasneks haigekassale kumulatiivne lisakulu 5,4 miljonit eurot viie aasta jooksul. Tõenäoliselt vähenevad FGA rakendamisel tulevikus sellega seotud kulud, sest mida suurem on geenidoonorite osakaal rahvastikus ja mida rohkem kasutatakse olemasolevaid FGA tulemusi korduva AD-ravi alustamisel või teiste haiguste ravis, seda väiksemaks muutub FGA juhitud ravi kulu.

Soovitused

1. Soovitame rakendada FGA-juhitud AD-ravi mõõduka või raske depressiooni diagnoosi saanud patsientidel, kellele määratakse esmakordne AD-ravi. Kui tulevikus suureneb geenidoonorite arv, saab olemasolevaid FGA tulemusi kasutada ka korduva AD-ravi määramisel ja teiste haiguste ravis.
2. FGA tulemuste kasutamine peaks arsti jaoks olema võimalikult mugav. FGA tulemusi näeb arst ainult retseptimoodulis, kuid tulemuste kuvamine mujal arsti töölaual suurendaks FGA juhitud ravi rakendamist.
3. FGA juhitud AD-ravi rahastamisel soovitame kindla aja möödudes hinnata protsessi toimimist kliinilises praktikas ja kaardistada võimalikud kitsaskohad, mille alusel muudatusi teha.

Kasutatud kirjandus

1. Eesti rahvastiku vaimse tervise uuringu konsortsium. Eesti rahvastiku vaimse tervise uuringu lõpparuanne. Tallinn, Tartu; 2022.
2. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The phq-9: Validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine*. 2001;16(9):606-13.
3. Leucht S, Fennema H, Engel R, et al. What does the HAMD mean? *Journal of Affective Disorders*. 2013;148(2-3):243-8.
4. Beck A, Steer R, Garbin M. Psychometric properties of the Beck depression inventory: twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*. 1988;8:77–100.
5. Beck's depression inventory (<https://www.ismanet.org/doctoryourspirit/pdfs/Beck-Depression-Inventory-BDI.pdf>).
6. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Revised, 1976. U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1976.
7. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007;4(7):28-37.
8. Hossack T, Woo H. Validation of a patient reported outcome questionnaire for assessing success of endoscopic prostatectomy. *Prostate International*. 2014;2(4):182-7.
9. Rush AJ, Bernstein IH, Trivedi MH, et al. An evaluation of the quick inventory of depressive symptomatology and the Hamilton rating scale for depression: A sequenced treatment alternatives to relieve depression trial report. *Biological Psychiatry*. 2006;59(6):493-501.
10. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, et al. The 16-item quick inventory of depressive symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): A psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biological Psychiatry*. 2003;54(5):573-83.
11. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global burden of disease study 2019 results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and evaluation (ihme), 2020. (<https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>).
12. Reile R, Veideman T. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring 2020. Tallinn; 2021.
13. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. PKH1: Psühhiaatri poolt ambulatoorselt konsulteeritud isikud diagnoosi, soo ja vanuserühma järgi. Tervise Arengu Instituut; 2022. (https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__05Psyyhikahair ed/PKH1.px/).
14. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. PKH4: Psühhiaatria haiglaravilt väljakirjutatud, voodipäevad ja ravikestus põhidiagnoosi ja vanuserühma järgi. Tervise Arengu Instituut; 2022. (https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__05Psyyhikahair ed/PKH4.px/).
15. Ravimiamet. Humaanravimite statistika. (<https://ravimiamet.ee/statistika-ja-kokkuvotted/statistika/humaanravimite-statistika>).
16. Eesti haigekassa. Depressiooniga patsiendi raviteekonna kaardistamine haigekassa andmete alusel. (<https://www.haigekassa.ee/partnerile/raviasutusele/depressiooni-raviteekond#tab-materjalid>).
17. USA Department of Veteran Affairs. Management of major depressive disorder (<https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/mdd/>).
18. Kornhuber J, Gulbins E. New molecular targets for antidepressant drugs. *Pharmaceuticals*. 2021;14(9).

19. Stahl MS. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications 3rd edition. ISBN-13: 978-0521673761. 2008.
20. Dodd S, Mitchell PB, Bauer M, et al. Monitoring for antidepressant-associated adverse events in the treatment of patients with major depressive disorder: An international consensus statement. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2018;19(5):330-48.
21. Gill SP, Kellner CH. Clinical practice recommendations for continuation and maintenance electroconvulsive therapy for depression: Outcomes from a review of the evidence and a consensus workshop held in Australia in May 2017. *The journal of ECT*. 2019;35(1):14-20.
22. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, et al. Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2018;79(1).
23. Bennabi D, Haffen E. Transcranial direct current stimulation: a promising treatment for major depressive disorder? *Brain sciences*. 2018;8(5).
24. Zhou C, Zhang H, Qin Y, et al. A systematic review and meta-analysis of deep brain stimulation in treatment-resistant depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & biological psychiatry*. 2018;82:224-32.
25. Malhi GS, Bell E, Bassett D, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand college of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2021;55(1):7-117.
26. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10128):1357-66.
27. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1960;23(1):56-62.
28. Pigott HE, Leventhal AM, Alter GS, et al. Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2010;79(5):267-79.
29. Maslej MM, Furukawa TA, Cipriani A, et al. Individual differences in response to antidepressants: a meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(6):607-17.
30. Lisinski A, Hieronymus F, Eriksson E, et al. Low SSRI dosing in clinical practice-a register-based longitudinal study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2021;143(5):434-43.
31. Gibbons RD, Hur K, Brown CH, et al. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Archives of General Psychiatry*. 2012;69(6):572-9.
32. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, et al. Placebo response in studies of major depression: Variable, substantial, and growing. *Jama*. 2002;287(14):1840-7.
33. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Depression: How effective are antidepressants? (<https://www.informedhealth.org/how-effective-are-antidepressants.html>.)
34. Anderson HD, Pace WD, Libby AM, et al. Rates of 5 common antidepressant side effects among new adult and adolescent cases of depression: a retrospective USA claims study. *Clinical Therapeutics*. 2012;34(1):113-23.
35. The Nice guideline on the treatment and management of depression in adults. September 2020. (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/evidence/full-guideline-pdf-4840934509>).
36. Grundmann M, Kacirova I, Urinovska R. Therapeutic monitoring of psychoactive drugs - antidepressants: a review. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2015;159(1):35-43.

37. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(1-02):e1
38. Mitchell PB. Therapeutic drug monitoring of non-tricyclic antidepressant drugs. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2004;42(11):1212-8.
39. Funk CSM, Hart XM, Gründer G, et al. Is therapeutic drug monitoring relevant for antidepressant drug therapy? Implications from a systematic review and meta-analysis with focus on moderating factors. *Frontiers in Psychiatry*. 2022;13:826138.
40. Pocket Handbook of Psychiatric Drug Treatment. Edited by Sadock and Sadock. Lippincott, Williams and Wilkins, 2000. Pages: 330 + xxi. ISBN: 0-7817-2531-3.
41. Relling MV, Klein TE. Cpic: Clinical pharmacogenetics implementation consortium of the pharmacogenomics research network. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2011;89(3):464-7.
42. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2015;98(2):127-34.
43. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2017;102(1):37-44.
44. Baumann P, Rochat B. Comparative pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors: a look behind the mirror. *International Clinical Psychopharmacology*. 1995;10 Suppl 1:15-21.
45. Oslin DW, Lynch KG, Shih MC, et al. Effect of pharmacogenomic testing for drug-gene interactions on medication selection and remission of symptoms in major depressive disorder: the prime care randomized clinical trial. *Jama*. 2022;328(2):151-61.
46. Tiwari AK, Zai CC, Altar CA, et al. Clinical utility of combinatorial pharmacogenomic testing in depression: a canadian patient- and rater-blinded, randomized, controlled trial. *Translational Psychiatry*. 2022;12(1):101.
47. McCarthy MJ, Chen Y, Demodena A, et al. A prospective study to determine the clinical utility of pharmacogenetic testing of veterans with treatment-resistant depression. *Journal of psychopharmacology*. 2021;35(8):992-1002.
48. Bättig VAD, Roll SC, Hahn M. Pharmacogenetic testing in depressed patients and interdisciplinary exchange between a pharmacist and psychiatrists results in reduced hospitalization times. *Pharmacopsychiatry*. 2020;53(4):185-92.
49. Forester BP, Parikh SV, Weisenbach S, et al. Combinatorial pharmacogenomic testing improves outcomes for older adults with depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2020;28(9):933-45.
50. Greden JF, Parikh SV, Rothschild AJ, et al. Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the guided trial: a large, patient- and rater-blinded, randomized, controlled study. *Journal of Psychiatric Research*. 2019;111:59-67.
51. Shan X, Zhao W, Qiu Y, et al. Preliminary clinical investigation of combinatorial pharmacogenomic testing for the optimized treatment of depression: a randomized single-blind study. *Frontiers in Neuroscience*. 2019;13:960.
52. Bradley P, Shiekh M, Mehra V, et al. Improved efficacy with targeted pharmacogenetic-guided treatment of patients with depression and anxiety: a randomized clinical trial demonstrating clinical utility. *Journal of Psychiatric Research*. 2018;96:100-7.
53. Han C, Wang SM, Bahk WM, et al. A pharmacogenomic-based antidepressant treatment for patients with major depressive disorder: results from an 8-week, randomized, single-blinded clinical trial. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2018;16(4):469-80.

54. Pérez V, Salavert A, Espadaler J, et al. Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depressive disorder: results of a randomized, double-blind clinical trial. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):250.
55. Singh AB. Improved antidepressant remission in major depression via a pharmacokinetic pathway polygene pharmacogenetic report. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2015;13(2):150-6.
56. Hall-Flavin DK, Winner JG, Allen JD, et al. Utility of integrated pharmacogenomic testing to support the treatment of major depressive disorder in a psychiatric outpatient setting. *Pharmacogenetics and gGenomics*. 2013;23(10):535-48.
57. Hall-Flavin DK, Winner JG, Allen JD, et al. Using a pharmacogenomic algorithm to guide the treatment of depression. *Translational Psychiatry*. 2012;2(10):e172.
58. Rush AJ, South C, Jain S, et al. Clinically significant changes in the 17- and 6-item Hamilton rating scales for depression: a STAR*D report. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2021;17:2333-45.
59. Wisniewski SR, Rush AJ, Balasubramani GK, et al. Self-rated global measure of the frequency, intensity, and burden of side effects. *Journal of Psychiatric Practice*. 2006;12(2):71-9.
60. The University of British Columbia. Frequency, intensity, burden of side effects rating scale (<https://workingwithdepression.psychiatry.ubc.ca/leaps/frequency-intensity-burden-of-side-effects-rating-fibser-scale/>).
61. Nemeroff CB. The state of our understanding of the pathophysiology and optimal treatment of depression: glass half full or half empty? *The American Journal of Psychiatry*. 2020;177(8):671-85.
62. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the clinical pharmacogenetics implementation consortium. *Genetics in Medicine*. 2017;19(2):215-23.
63. CPIC guidelines (<https://cpicpgx.org/guidelines/>).
64. CPIC. Prioritization (<https://cpicpgx.org/prioritization/#cpicLevels>).
65. Lass J, Krebs K, Irs A, et al. Farmakogenoomika – teekond ravivastuse päriliku varieeruvuse baastadusest kliinilisse meditsiini. *Eesti Arst*. 2021;100(1):34-43.
66. Health Quality Ontario. Multi-gene pharmacogenomic testing that includes decision-support tools to guide medication selection for major depression: a health technology assessment. 2021;21(13):1-214.
67. Berm EJ, Gout-Zwart JJ, Luttjeboer J, et al. A model based cost-effectiveness analysis of routine genotyping for CYP2D6 among older, depressed inpatients starting nortriptyline pharmacotherapy. *PloS one*. 2016;11(12):e0169065.
68. Tanner JA, Davies PE, Overall CC, et al. Cost-effectiveness of combinatorial pharmacogenomic testing for depression from the Canadian public payer perspective. *Pharmacogenomics*. 2020;21(8):521-31.
69. Sluiter RL, Janzing JGE, van der Wilt GJ, et al. An economic model of the cost-utility of pre-emptive genetic testing to support pharmacotherapy in patients with major depression in primary care. *The pharmacogenomics Journal*. 2019;19(5):480-9.
70. Groessl EJ, Tally SR, Hillery N, et al. Cost-effectiveness of a pharmacogenetic test to guide treatment for major depressive disorder. *Journal of Managed Care & Specialty pharmacy*. 2018;24(8):726-34.
71. Najafzadeh M, Garces JA, Maciel A. Economic evaluation of implementing a novel pharmacogenomic test to guide treatment of patients with depression and/or anxiety. *PharmacoEconomics*. 2017;35(12):1297-310.

72. Hornberger J, Li Q, Quinn B. Cost-effectiveness of combinatorial pharmacogenomic testing for treatment-resistant major depressive disorder patients. *The American Journal of Managed Care*. 2015;21(6):e357-65.
73. Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, et al. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. *Psychiatric Services*. 2014;65(8):977-87.
74. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. Grade guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2013;66(7):726-35.

Lisa 1. Lähteülesanne

Farmakogeneetilise analüüsi tervisekasu ja kulutõhusus depressiooni ravis

Eesmärk

Analüüsida farmakogeneetilise analüüsi juhitud depressiooni ravi tervisekasu ja kulutõhusust ning hinnata, milline oleks farmakogeneetilise testimise optimaalne korraldus depressiooni ravis.

Taust

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

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

Tehnoloogiad

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

1) Patsient annab geeniproovi (kulu haigekassa eelarvele) või, juhul kui ta on geenidoonor, teeb Patsiendiportaalis või eesti.ee portaalis läbi RIA Nõusolekute infosüsteemi tahteavalduse, millega avaldab soovi oma Geenivaramus olevad andmed tuua üle kliinilisse kasutusse;

2) Patsiendi geenandmed edastatakse geenandmete infosüsteemi (GAIS);

3) Patsiendile arvutatakse FG fenotüüp (näiteks CYP2C19 aeglane lagundaja) ja saadetakse tervise infosüsteemi (TIS) tulemusega saatekirja vastus (fenotüübi arvutus on kulu haigekassa eelarvele);

4) FG algoritmid (ravim + FG fenotüüp) lisatakse EBMEDS otsustustoe koosseisu;

4) Arst, koostades retsepti ja valides toimeaine, näeb oma tarkvaras patsiendile arvutatud FG fenotüüpi ja määratavale toimeainele vastavat ravisoovitust ning saab seda arvesse võtta.

Sihtrühm

PerMed farmakogeneetika tööühm ei ole teenusekirjelduses sihtrühma eraldi välja toonud. Sestap lähtume sellest, et teenuse sihtrühmaks on kõik Eesti inimesed – nii geenidoonorid kui

mitte geenidonorid. Käesolevas analüüsis vaadeldakse sihtrühmana depressiooni põdevaid inimesi.

Uurimisküsimused

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

Oodatavad tulemused

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

Täiendavat infot teenuse komponentide hinna kohta annab võimalusel PerMed projektimeeskond.

Raporti valmimisaeg on maksimaalselt 11 kuud.

Lisa 2. Raporti metoodika

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

Teadusuuringute otsing FGA juhitud AD-ravi efektiivsuse ja ohutuse kohta

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

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

Otsing andis tulemuseks 225 viidet. Raportisse kaasati uuringud, kus FGA juhitud AD-ravi võrreldi tavaraviga. Sellisel moel jäi valikusse 64 allikat.

Edasise selekteerimise käigus valiti artiklid (n = 16), kus efektiivsuse tulemusnäitajatenas kaasati ravivastuse või remissiooni saavutamine ja sümptomite vähenemine ning arvulised tulemused nende näitajate kohta olid publikatsioonis või selle lisamaterjalides välja toodud. Kolm artiklit tuginesid sama kliinilise uuringu andmetele. Seetõttu jäeti kaks nendest kõrvale. Efektiivsuse ja ohutuse ülevaatesse kaasati 13 artiklit.

Teadusuuringute otsing FGA juhitud AD-ravi kulutõhususe kohta

FGA juhitud AD-ravi kulutõhusust käsitlevatest teadusartiklitest ülevaate saamiseks viidi läbi otsing andmebaasis PubMed aprillis 2022. aastal. Otsingul kasutati järgmist päringut:

((("Depressive Disorder"[Mesh:NoExp] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR depression[Title] OR depressive[Title])) AND ("Pharmacogenomic Testing"[Mesh] OR "Pharmacogenetics"[Mesh] OR pharmacogen[Title] OR (personali*[Title] AND therapy[Title])) OR ((genotyp*[Title] OR genetic*[Title] OR genomic*[Title])) AND (guid*[Title] OR test*[Title] OR based[Title] OR algorithm[Title]))) AND (((cost AND effectiveness) OR cost-effectiveness OR (cost AND utility) OR cost-utility OR (economic AND evaluation) OR (economic AND burden) OR (cost AND benefit) OR cost-benefit OR (cost AND efficiency) OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]))).*

Otsingu tulemusena leiti 59 vastet, millest pealkirja või lühikokkuvõtte põhjal jäeti kõrvale 44 artiklit. Alles jäänud 15 artiklist jäeti kõrvale veel 6 artiklit, mis olid kirjanduse ülevaateuuringud ja lisaks veel 2 artiklit, mis olid publitseeritud vähemalt 10 aastat tagasi. Raportisse kaasati 7 kulutõhususe uuringut.

Lisa 3. Sagedamini kasutatavate antidepressantide kõrvaltoimed

[17]

Ravimi- rühm või ravim	Aminide tagasihaarde inhibiitorid		Anti- koliiner- giline toime	Sedatsioon (histamiin-1 toime)	Ortostaatiline hüpotensioon (alfa-1 toime)	Südame- sisene erutuse ülejuhe	Toime seede- traktile	Kaal- tõus	Kommentaariid
	5-HT	NA							
SSRI	+++	0/+	0/+	0/+	0	0/+	+++	0/+	• Levinud seksuaalne düsfunktsioon • Estsitaliopraamil ja tsitalopraamil annusest sõltuvad juhtivuse efektid • Paroksetiini kõige tugevamad antikolinergilised efektid (vältida kasutust vanemaealistel) • Paroksetiin ja fluoksetiin on CYP2D6 inhibiitorid
SNTI	++/++ +	++/ +++	0/+	0/+	0/++	0/+	++/+++	0/+	• Levinud seksuaalne düsfunktsioon • Venlafaksiini noradrenergiline aktiivsus on annusest sõltuv • Aktiivne desvenlafaksiin on venlafaksiini metaboliit • Võõrutussündroomi tekkevõimalus
Bupro- pioon	0/+	0/+	0	0	0	0/+	+	0	• Krambihoogude kõrge risk, mis on annusest sõltuv • Vältida tarvitamist kui anamneesis epilepsia või söömishäire • CYP2D6 inhibiitor
Mirta- sapiin	0/+	0/+	0	+++	0/+	0/+	0/+	++	• Annused >15 mg vähem rahustavad • Võib stimuleerida söögiisu
Vortiok- setiin	+++	++	0	0	0	0/+	+++	0	• Levinud seksuaalne düsfunktsioon
TTA	+ /+++	+ /+ ++	+ /+++	0 /+++	+ /+++	++	0/+	+ /+++	• TTA-dest desipramiin ja nortriptüliin on paremini talutavad (sedateeriv efekt väiksem ning antikolinergilisi efekte ja ortostaatilise hüpotensiooni oht väiksemad) • Desipramiin võib põhjustada agitatsiooni • Võimalik määrata desipramiini, imipramiini ja nortriptüliini kontsentratsiooni verest
MAOI	0	0	0/+	0/+	+ /++	0/+	0/+	0/+	• Vajalik ravi ajal järgida madala türamiinisaldusega dieeti • Ei sobi koos kasutada sümpatomimeetikumide ja teiste AD-dega • Alternatiivsele AD-ravile ümber lülitudes on vajalik läbida ravivaba periood

5-HT = serotoniin, NA = noradrenaliin; +++ = tugev efekt, ++ = mõõdukas efekt, + = minimaalne efekt, 0 = efekt puudub

Lisa 4. USA ravijuhendi soovitused

Seisundi kirjeldus ja sekkumise soovitused [17]		Soovituse tugevus*
Mittekomplitseeritud depressiooniepisoodi ravi		
1.	Depressiooniepisoodi soovitatakse ravida kas psühhoterapia või farmakoterapia monoterapiaga, mis põhineb patsiendi eelistusel. Teatud tegurite olemasolu, nt ravivastuse puudumine, haiguse raskusaste ja kroonilisus võivad tingida alternatiivsete ravistrateegiate kasutamise, nt ravimi annuse suurendamise, kombineeritud ravi, ravi vahetamise või mitte-esmase ravivaliku kasutamise (vt soovitusi nr 5, 6). <i>Arutelu:</i> Nii farmakoterapia kui ka psühhoterapia meetodid on tõestanud oma efektiivsust monoterapiaga randomiseeritud kontroll uuringutes (RKU-tes). Kuigi GRADE metoodika alusel võis läbi vaadatud uuringutes konkreetsete raviviiside tõendite kvaliteet olla väga madal (kui hinnati nt sümptomite vähenemise või remissiooni määra), leiti, et depressiivne häire on tõsine ja kurnav haigus, millega kaasneb suur töölt kõrvale jäämise ja suitsidaalsuse risk. Järeldati, et kummagi raviviisi pakkumine on oluliselt parem kui mitte ravi ning ravi kasulikkus (vähendab enesetapuriski ja pakub sümptomite leevendust koos remissiooniga vähemalt mõnede patsientide jaoks) ületas kahjude tekkimise tõenäosuse, mistõttu anti tugev soovitus. Tõdeti, et ravimid on odavamad ja kättesaadavamad kui psühhoterapia. Farmakoterapia esmavaliku ravimirühmad on ära toodud soovitusel nr 5 ning ei ole kindlaid tõendeid, et eelistada esmavalikuna ühte toimeainet teisele. Uuringute tulemused ei võimaldanud esile tuua ravivalikute soovitusi lähtudes ravimite kõrvaltoimete profiilidest.	Tugev poolt soovitus
2.	Valides ravimeetodiks psühhoterapia, soovitatakse järgmiseid tõendus põhiseid valikuvõimalusi (loetelu ei tugine paremusjärjestusele): · Aktsepteerimis- ja pühendumise teraapia · Käitumuslik aktivatsiooniterapia · Kognitiiv- käitumisteraapia (KKT) · Interpersonaalne psühhoterapia · Teadvelolekul põhinev kognitiivne teraapia · Probleemilahendusteraapia · Lühiajaline psühhodünaamiline psühhoterapia <i>Arutelu:</i> Tõendid ei viita sellele, et üks nimetatud psühhoterapia meetod oleks tõhusam või võiks olla eelistatum või mitte eelistatum kui teine. Tõdeti, et soovitatud meetodite tõhusus on erinevate populatsioonide tasandil sarnane ning saadav kasu on suurem kui võimalik kõrvaltoimete avaldumine või muu saadav kahju. Sageli on võrdlusuuringutes KKT-d kasutatud kui standardravi. Uuringute tulemustega seotud probleemidena tuuakse välja: väikesed valimid, suur katkestamise määr, jälgimisperioodi lühike kestvus, teraapiagrupidest jaotumise mitte-juhuslikkus ning vähene ravikavatsuslike analüüside teostamine. Psühhoterapia planeerimisel on probleemiks teraapia kättesaadavuse piiratus.	Nõrk poolt soovitus
3.	Patsientidele, kes valivad ravivõimaluseks psühhoterapia, soovitatakse pakkuda individuaalset või rühmaterapiat vastavalt patsiendi eelistusele. <i>Arutelu:</i> Mitmed uuringud on kinnitanud, et nii grupiterapia kui ka individuaalne psühhoterapia on efektiivsed depressioonisümptomite ravimisel. Mõlemad sekkumisviisid on näidanud tõhusust võrreldes ootejärjekorras olevate, tavaravi saavate kui ka platseebo gruppi kuuluvate patsientidega. Tõendite kvaliteeti on hinnatud mõõdukaks ning tõendite kogumise piirangutena on välja toodud: väikesed valimid, uuringuprotokollides olevad ebatäpsused ja andmete puudumist võimalike riskide kohta (nt grupiterapias väiksem privaatsus, samas suurem sotsiaalne toetus ja väiksem läbiviimiskulu).	Nõrk poolt soovitus
4.	Kerge kuni mõõduka depressiooniepisoodi korral soovitatakse pakkuda spetsialisti poolt juhitud arvuti-/internetipõhist kognitiivset käitumisterapiat, kas täiendavalt farmakoterapiaga või esmavalikuna, sõltuvalt patsiendi eelistusest <i>Arutelu:</i> Kuigi arvuti-/internetipõhiste psühhoterapiate eelised ravi puudumise ees kaaluvad üles võimalikud kahjud, on olemasolevate tõendite usaldusväärsus madal. Piiranguteks eeskätt: valimite väikesed suurused, depressioonisümptomite taandumist	Nõrk poolt soovitus

Seisundi kirjeldus ja sekkumise soovitus [17]		Soovituse tugevus*
	hinnatud enamasti üksnes enesekohaste raportite alusel, randomiseerituse puudumine, suur teraapiaprotsessi katkestajate osakaal.	
5.	Esmase farmakoteraapia valimisel või patsientidele, kes on varem hästi reageerinud farmakoteraapiale, soovitatakse pakkuda ühte järgnevast valikust (loetelu ei tugine paremusjärjestusele): · Bupropiooni · Mirtasapiini · Serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorit · Trasodoon või vortiooksetiin · Serotoniini tagasihaarde inhibiitorit	Nõrk poolt soovitus
6.	Esmase farmakoteraapia valimisel soovitatakse mitte kasutada: · Esketamiini · Ketamiini · Monoamiini oksüdaasi inhibiitorit · Tritsüklilist AD-d	Nõrk vastu soovitus
	<i>Arutelu soovitus 5 ja 6 kohta:</i> Tõendid ei viita sellele, et üks konkreetne AD nt või ravimklass on depressioonisümptomite taandumises või remissioonimäära saavutamises tõhusam kui teine. Teatud ravimklassid on aga seotud suurema kõrvaltoimete (sh toksiliste kõrvaltoimete) esinemissagedusega kui teised, mis on piiranud nende kasutamist uuringutes ja kliinilises praktikas (ning asetanud need ravimid teisese valiku gruppi). Soovituste aluseks oleva tõendusmaterjali kvaliteet on hinnatud väga madalaks. Olulisemate uuringute kitsaskohtadena tuuakse välja randomiseerimise ja pimendamise seotud probleemid. Lisaks on täheldatud, et patsientide eelistused ja väärtused psühhofarmakonide kasutamise osas varieeruvad suurel määral, mida tuleb samuti ravimite soovitamisel arvestada.	
7.	Pole piisavalt poolt või vastuargumente, mis aitaks farmaakogeneetilistele testidele tuginedes suunata AD-ravi valikut.	Ei poolt ega vastu soovitus
	<i>Arutelu:</i> Aastal 2021 tõdeti, et käesoleval hetkel on liiga vähe tõendeid, et anda poolt või vastu soovitus farmakogeneetilise testimise kohta, mis aitaks valida või doseerida AD-ravi või valida spetsiifilist farmakoloogilise ravi teostamise strateegiat. 2021.aastaks avaldatud uuringute kvaliteet oli väga madal, kuna valimid olid väikesed ja enamus uuringutest olid läbi viidud ärilistel eesmärkidel. Lisaks on märgitud, et USA Toidu- ja Raviamet (FDA) ning mittetulundusühingud nagu nt <i>Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIP)</i> on soovinud FGA-d, tuginedes eeskätt farmakokineetilisele tõenduspõhisele infole. Seega, CPIP soovib FGA-d teatud AD-de puhul ning toetatakse tõendusmaterjalile, et mõned genotüübid muudavad oluliselt nende ravimite metabolismi. Nimetatud soovitus ei võta arvesse kliinilise seisundi muutust. FDA on samadele argumentidele toetudes samuti soovinud teatud AD-de puhul FG-d kasutada. Kuigi genotüpiseerimisest on saanud standardne kliiniline laboripraktika, on oluline märkida, et geenitestide tulemuste tõlgendusi ning ravisoovitusi ei ole standardiseeritud. Kuigi CPIP ja teised sarnased organisatsioonid on välja töötanud FGA-dest lähtuvaid tegutsemisjuhendeid, ei ole kliinilised laborid kohustatud neid soovitusi järgima.	
8.	Kerge kuni mõõduka depressioonepsioodiga patsientidele, kes keelduvad farmakoteraapiast ja kes keelduvad esmavaliku tõenduspõhisest psühhoteeraapiast või ei saa seda kasutada, soovitatakse pakkuda mittedirektiivset toetavat ravi.	Nõrk poolt soovitus
	<i>Arutelu:</i> Olemasolevate uuringute vähesuse tõttu on hinnatud tõendite usaldusväärsus madalaks. Tõdetakse, et kui nimetatud sekkumise järele on vajadus, siis potentsiaalne kasu kaalub üles võimaliku kahju, mis kaasneks mitte sekkumisega.	
9.	Ei ole piisavalt tõendeid järeldamiseks, et kaugsekkumised telemeditsiini vahendusel on efektiivsemad või vähem efektiivsemad kui kontaktvastuvõttud.	Ei poolt ega vastu soovitus
	<i>Arutelu:</i> Telemeditsiini võimalused on ajas üha avaradunud ning nende kasutusele võtmine on parandanud tervishoiuteenusele ligipääsetavust, millele saadi kinnitust ka COVID-19 pandeemia ajal. Teisalt on piirangutena märgitud, et patsientide infotehnoloogiliste seadmete omamises, kasutamise oskustes ja mugavuses esineb varieeruvusi ning kiire internetiühendus ei pruugi olla kõikidele kättesaadav.	

Seisundi kirjeldus ja sekkumise soovitus [17]		Soovituse tugevus*
	On täheldatud, et kontaktvastuvõtte ja infotehnoloogiliste vahendite abil tehtavate vastuvõtude võrdlusuuringuid on vähe, valimid neis on väikesed, isikute gruppidesse jaotumine ei ole olnud juhuslik ning uuringutesse on suurel hulgal kaasatud Ameerika Ühendriikide sõjaveterane, mistõttu tulemused ei ole sageli üldistatavad kõikidele depressiivsetele haigetele. Kuigi uuringute kvaliteeti hinnati hetkel väga madalaks, märgiti eraldi ära, et kaugvastuvõttudest tulenevaid kahjusid ei täheldatud.	
Raske depressiooniepisoodi ning esmase ravivaliku korral ilmnenu osalise või puuduliku ravivastusega haiguseepisoodi ravi		
10.	Järgnevatel juhtudel: · raske depressiooniepisood (nt PHQ-9 skoor >20), · raske depressiooniepisood, kestvusega üle kahe aasta, · korduv häire avaldumine (kahe või enama episoodiga) soovitatakse kasutada farmakoterapia ja tõendus põhise psühhoterapia kombinatsiooni. <i>Arutelu:</i> Tõendusmaterjali usaldusväärsus on hinnatud väga madalaks, tulenevalt asjaolust, et sedalaadi RKU-id on vähe, võrreldavad grupid uuringutes on olnud väga väikesed ja heterogeensed, sh hõlmanud erinevaid komorbiidseid häiregruppe ning uuritavate sattumine erinevatesse gruppidesse ei ole olnud juhuslik. Siiski, potentsiaalne kasu ületab võimaliku kahju ning tuleb arvestada, et erinevad patsiendid võivad eelistada kas ühe meetodi või kombineeritud ravi kasutamist.	Nõrk poolt soovitus
11.	Patsientidele, kellel on ilmnenu üksnes osaline ravivastus või ravivastus esmasele farmakoloogilise sekkumise soovitusel puudub, soovitatakse järgnevaid valikuid (loetelu ei tugine paremusjärjestusele): · üleminekut teisele AD-le (sh TTA-d, MAOI-d või need, mis on toodud soovitus 6), · üleminek psühhoterapiale, · täiendust psühhoterapiaga või · ravi augmenteerimist teise põlvkonna antipsühhootikumiga. <i>Arutelu:</i> Patsientidel, kes on saavutanud vähemalt 12 nädalat kestnud, adekvaatses annuses tarvitatud, esmase valiku AD-ga üksnes osalise sümptomite leevenemise (<50%), neil tuleks ravi korrigeerida. Kuigi RKU-id on vähe, uuringuvalimid on väikesed ning heterogeensed, soovitatakse nõrgale tõendatusele tuginedes: kasutada alternatiivset AD-d, kasutada psühhoterapiat (iseseisva või täiendusena psühhofarmakonidele) või võimendada ravi teise põlvkonna antipsühhootikumidega. Antipsühhootikumide kasutamisel tuleb arvestada täiendavate kõrvaltoimete avaldumiskõrgega: jälgida metaboolseid näitajaid, maksaensüümide taset, võimalikke muutuseid kehamassiindeksis ja vererõhuväärtustes ning võimalike tahtmatute liigutuste või akatiisia avaldumist.	Nõrk poolt soovitus
12.	Patsientidele, kellel on ilmnenu üksnes osaline ravivastus või ravivastus kahele esmasele farmakoloogilise sekkumise soovitusel puudub, soovitatakse korduvat transkraniaalset magnetstimulatsioonravi (kTKM). <i>Arutelu:</i> Uuringutega seotud piirangud: uuringute hulk on väike, neisse on kaasatud väikesed valimid ning sageli pole selgelt defineeritud randomiseerimise viis. Lisaks suur hulk osalejaid on uuringu ennetähtaegselt katkestanud. Siiski, kTKMi kasutamise eelised raviresistentse depressiooni ravis kaaluvad üles potentsiaalse kahju tekitamise võimalused, mis on tavapärastel minimaalsed ja juhitavad. Puudusena on meetodi osas ära toodud ka ajalise kulu aspekt, mis võib mõjutada patsientide eelistust raviga nõustuda või mitte.	Nõrk poolt soovitus
13.	Patsientidele, kes ei ole reageerinud mitmele, adekvaatses annuses kasutatud esmavaliku AD-le, soovitatakse ravi augmenteerimiseks kasutada ketamiini või esketamiini. <i>Arutelu:</i> Ketamiin ja esketamiin on näidanud tõhusat efekti depressioonisümptomite taandumisele, iseäranis juhtudel, mil depressiivse meeleoluga kaasneb oluline suitsiidi sooritamise risk. Siiski uuringuid on hetkel veel vähe, uuringud on hõlmanud väikeseid valimeid ja uuringuperioodid on olnud lühikesed. Lisaks on täheldatud, et uuringutes võib esineda kallutatust, kuna sedalaadi ravi kasutamisega seondub eelarvamuste oht,	Nõrk poolt soovitus

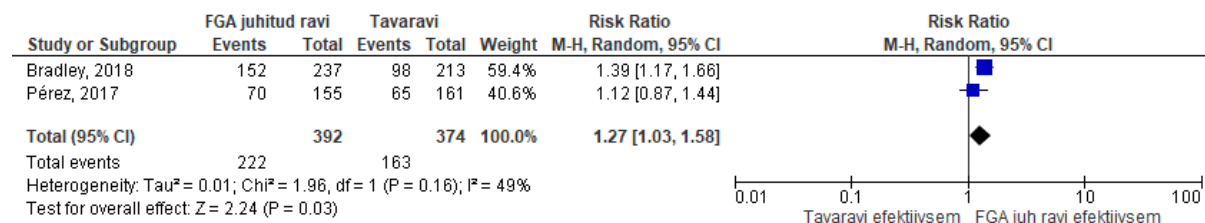
Seisundi kirjeldus ja sekkumise soovitus [17]		Soovituse tugevus*
	mistõttu uuringus osalemiseks nõusoleku andnud patsientide kohta kogutud tulemused ei pruugi olla üldistatavad depressiivsete haigete populatsioonile. Lisaks esineb ketamiini ja esketamiini kasutamisel täiendavaid kõrvaltoimeid, mis võivad raviga soostumist mõjutada.	
14.	Elektrokrampravi (EKR) soovitatakse pakkuda kas koos või ilma psühhoteraapiata mistahes järgneval juhul: · katatoonsete sümptomite olemasolul, · psühhootilise depressiooni puhul, · tõsise suitsidaalsuse korral, · patsiendi varasemast anamneesist on teada EKR efektiivsus, · vajadus kiire ja tõhusa ravivastuse järele kas meditsiinilisel või psühhiaatrilistel põhjustel, · muude ravimeetoditega seotud riskid on suuremad kui EKR riskid selle konkreetse patsiendi jaoks (st samaaegselt esinevad meditsiinilised asjaolud muudavad EKR kõige ohutumaks depressiooniepisoodi ravi alternatiiviks), · anamneesis puudulik ravivastus või talumatud kõrvaltoimed mitmele AD-le. <i>Arutelu:</i> Kuigi uuringute kvaliteet on väga madal ja EKR raviga võivad kaasneda stigmatiseeritus ning anesteesiast tingitud kõrvaltoimed või mööduv kognitiivse funktsiooni langus, on lähtutud soovitusel andmisel asjaolust, et saadav kasu EKRi kasutamisest üldtõttudel kaalub üles ravist põhjustatud kahju/koormuse (nt katatonia, meeleoluga ühtivad psühhootilised sümptomid, suitsidaalsus), mis võib ilmneda kui ravimeetodit ei kasutata.	Tugev poolt soovitus
Erineva raskusastmega depressiooniepisoodi tagasilanguse ennetamine / ravi säilitusfaasis		
15.	Patsientidele, kes saavutavad remissiooni AD-raviga, soovitatakse jätkata sama ravimi terapeutilise annuse tarvitamist vähemalt kuus kuud, et vähendada relapsi riski. <i>Arutelu:</i> Tõendus põhise info kvaliteet on mõõdukas. Ükski ravimklass ei oma suuremat potentsiaali relapsi ärahoidmisel võrreldes teise AD-ravi klassiga. Remissiooni püsimine ravi foonil kaalub üles võimalikud ravimi tarvitamisest tingitud kahjud. Patsiendid eelistavad jätkata ravimi tarvitamist, mis on sümptomeid leevendanud, et säilitada remissiooni olemasolu, vältida tagasilanguse ilmnemist.	Tugev poolt soovitus
16.	Patsientidele, kellel on suur risk relapsi või korduva episoodi tekkeks (nt kaks või rohkem varasemat episoodi, ebastabiilne remissioon), soovitatakse pakkuda kas kognitiivset-käitumisteraapiat, interpersoonalset teraapiat või teadvelolekul põhinevat kognitiivset teraapiat (tõendid ei toeta neist ühe teraapiavormi eelistamist teiste suhtes). <i>Arutelu:</i> Soovituse aluseks olevate uuringute kvaliteet on madal (sh vähe uuringuid). Sellegipoolest, saadav kasu psühhoteraapia kasutamisest kaalub üles depressiooniepisoodi kordumisega seonduvate kahjude ja koormuse määra. Patsientide eelistused võivad olla erinevad ning on patsiente, kes eelistavad psühhofarmakoteraapiat psühhoteraapiale.	Nõrk poolt soovitus
Soovitused teatud patsientide rühmadele		
17.	Imetavatele emadele või rasedatele, kellel avaldub kerge kuni mõõduka raskusastmega depressiooniepisood, soovitatakse pakkuda esmavaliku ravina tõenduspõhist psühhoteraapiat (vt 2. soovitus). Patsientidel, kellel on enne rasedust esinenud depressioonisümptomid kliinilisel tasemel ja kellel avaldus positiivne ravivastus AD-ravile ning kes on jätkanud ravimi tarvitamist stabiilses annuses, nende puhul tuleb kaaluda edasise raviotsuste tegemisel riski ja kasu suhet nii emale kui lootele. <i>Arutelu:</i> Tõendite kvaliteet on eeskätt uuringute väikese arvu ja neisse kaasatud uuritavate väikese arvu tõttu madal. Kaaludes kasu ja kahju riske soovitatakse psühhoteraapiat ning ka patsiendid ise eelistavad sageli seisundist tulenevalt antud ravimeetodit.	Tugev poolt soovitus
18.	Vanemaealistele (≥ 65-aastased) soovitatakse kerge kuni mõõduka depressiooniepisoodi avaldumisel pakkuda esmavalikuna psühhoteraapiat (vt 2. soovitus). Oluline on lähtuda patsiendi eelistustest ning psühhofarmakoni valikul tuleb otsuse langetamisel arvestada täiendavaid ohutusriske. <i>Arutelu:</i> Vanemaealisi, depressiivse häirega patsiente kaasavate uuringute tõendite kvaliteet on madal (uuringute arv on väike, kaasatud valimid on väikesed, puuduvad	Nõrk poolt soovitus

Seisundi kirjeldus ja sekkumise soovitus [17]		Soovituse tugevus*
	võrdlusuuringud, mis hõlmaks ravimit või psühhoterapiat saavaid eakaid). Kuigi psühhoterapiast saadav kasu ületab võimaliku kahju, tuleb arvesse võtta antud vanuserühma võimalikku eripärast suhtumist psühhoterapiasse.	
19.	Kerge kuni mõõduka depressiooniepisoodiga patsientidele, kellel ilmneb oluline suhtest tulenev distress, soovitatakse pakkuda paaridele suunatud psühhoterapiat. <i>Arutelu:</i> Läbi viidud uuringute tõendite kvaliteet on madal (uuringute arv on väike, kaasatud valimid on väikesed, puuduvad võrdlusuuringud ravimite ja kombineeritud meetodite kasutamise kohta). Kuigi patsientide eelistused on erinevad ning mõned patsiendid keelduvad psühhoterapiast, siis meetodi rakendamisel siiski potentsiaalne kasu ületab võimaliku kahju.	Nõrk poolt soovitus
20.	Kerge või mõõduka depressiooniepisoodi puhul, millel aastaajast sõltuv või sõltumatu kulg, soovitatakse pakkuda valgusterapiat. <i>Arutelu:</i> Tõendusmaterjali kvaliteedi usaldusväärsus on madal. Uuringuid vähe ja neis esineb olulisi metodoloogilisi puudujäärke: sh väikesed valimid, randomiseerimise ja pimestamise puudumine. Ravimeetodi puuduseks võib pidada ka spetsiaalse valgusallika olemasolu vajadust ning teraapiaprotsessile kuluvat aega. Siiski, ravimeetodi kasutamisega ei kaasne olulist kahju tekitamist ning meetod on rakendatava monoterapiana või kaasuva sekkumismeetodina.	Nõrk poolt soovitus

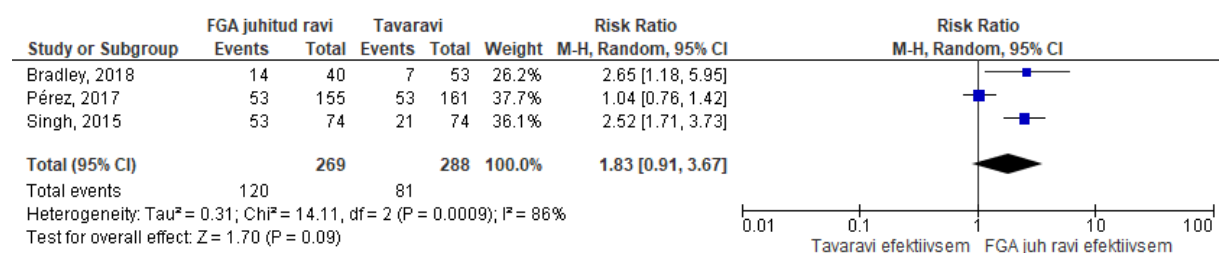
*- Soovitused tuginevad ravijuhendites kasutusel olevale GRADE-meetodile (ingl *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System*) [74]

Lisa 5. Meta-analüüs FGA juhitud antidepressantravi efektiivsuse kohta: alarühma analüüs

A Ravivastuse saavutamine 12 nädala jooksul



B Remissioon 12 nädala jooksul



Lisa 6. Ravivastuse ja remissiooni määrad

[45]

	Ravivastus (PHQ-9 skoori vähenemine >50%) ilma remissioonita, %			Remissioon (PHQ-9 ≤ 5), %		
	FGA juhitud ravi	Tavaravi	p- väärtus	FGA juhitud ravi	Tavaravi	p- väärtus
4. nädal	17,3	16,5	0,58	9,4	8,0	0,27
8. nädal	26,2	20,9	0,005	14,7	11,3	0,02
12. nädal	30,0	23,8	0,004	16,5	11,2	0,001
18. nädal	28,4	26,3	0,23	15,8	13,6	0,14
24. nädal	32,1	27,5	0,03	17,2	16,0	0,45

Health effects and cost-effectiveness of genotype-guided treatment for depression

Summary

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

Methods: A systematic literature search was performed in PubMed to identify randomised controlled trials (RCT) on the effectiveness and safety of genotype-guided treatment in depression. A meta-analysis of the effectiveness and safety and a systematic review of the cost-effectiveness was conducted. 24-week time perspective was used to perform the cost-effectiveness analysis as there was no efficacy data beyond the period. A cohort consisted of people who had previously diagnosed moderate to severe depression and for whom antidepressant treatment was indicated for the first time. Probabilities and quality of life estimates were based on published literature. The analysis used the perspective of the Estonian Health Insurance Fund (EHIF), which was taken into account in determining the costs for the analysis. The treatment costs were calculated based on resource use data from EHIF health care service prices. Results were presented in terms of costs, quality-adjusted life-years (QALY) and incremental cost-effectiveness ratios (ICER). A 5-year budget impact analysis was carried out from the healthcare payer perspective.

Results: Based on the results of the meta-analysis of seven RCTs can be concluded with moderate evidence that genotype-guided antidepressant treatment is effective in increasing symptom remission and treatment response rate compared to usual care. It is important to consider that the primary studies in the meta-analysis were of low to moderate quality.

The cost-effectiveness analysis showed that the ICER was €30,700 per QALY gained. In sensitivity analysis, the results were most influenced by the price of gene test. Applying genotype-guided antidepressant treatment in the population with moderate to severe depression for whom antidepressant treatment was indicated for the first time, would cost an additional €5.4 million within five years for EHIF compared to usual care.

Conclusions: Genotype-guided antidepressant treatment is cost-effective in moderate to severe depression compared to usual care in Estonia, although the evidence of effectiveness was of moderate quality.

Citation: Juus E, Haring L, Põld M, Milani L, Alloja J, Krebs K, Jürisson M.

Farmakogeneetilise analüüsi tervisekasu ja kulutõhusus depressiooni ravis: tervisetehnoloogia hindamise raport TTH61. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2022.