

Tervishoiu toimetised



Terviseinfo  
analüüsigrupp

# **Opioidsõltuvuse asendusravi ja antiretroviirusraviga integreeritud asendusravi Eestis**

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH29

Tartu Ülikool  
2017

**Tervishoiu toimetised**

**Opioidsõltuvuse asendusravi  
ja antiretroviirusraviga  
integreeritud asendusravi Eestis**

**Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH29**

**Tartu Ülikool  
2017**

## **Raporti on koostanud:**

Rainer Reile, TÜ peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik

Katrin Lutsar, TÜ peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik

Kai Zilmer, Lääne-Tallinna Keskhaigla nakkuskliiniku juhataja

Andres Lehtmets, Lääne-Tallinna Keskhaigla psühhiaatriakeskuse juhataja

Keeletoimetaja – Piia Taremaa

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

## **Viide raportile:**

Reile R, Lutsar K, Zilmer K, Lehtmets A. Opioidsõltuvuse asendusravi ja antiretroviirusraviga integreeritud asendusravi Eestis. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2017.

Opioidsõltuvuse asendusravi ja antiretroviirusraviga integreeritud asendusravi Eestis:

ISBN 978-9985-4-1034-9 (trükis)

ISBN 978-9985-4-1035-6 (pdf)

Tervisetehnoloogiate hindamise raportite koostamist toetas 2017. aastal  
Sotsiaalministeerium

# Sisukord

<b>Lühendid ja mõisted .....</b>	<b>3</b>
<b>Kokkuvõte.....</b>	<b>4</b>
<b>1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Raporti metoodika .....</b>	<b>8</b>
<b>3. Opioidsõltuvus ja selle põhjustatud tervisekahju .....</b>	<b>11</b>
3.1. Opioidsõltuvus .....	11
3.2. Narkomaaniaga seonduv terviseprobleem Eestis .....	12
3.3. Narkomaaniaga toimetuleku meetmed Eestis ja ressursikulu .....	16
<b>4. Opioidsõltuvuse asendusravi .....</b>	<b>19</b>
4.1. Opioidsõltuvuse asendusravi korralduse põhimõtted ja standardid.....	19
4.2. Asendusravi korraldus ja kasutus Eestis.....	22
4.3. HIVi ravi ja ressursikulu Eestis .....	28
4.4. Opioidsõltuvuse asendusravi praktikad teistes riikides .....	29
4.5. Asendusravi sihtrühma suurus ja hõlmatus.....	32
<b>5. Opioidsõltuvuse asendusravi efektiivsus .....</b>	<b>33</b>
5.1. Uuringute metoodika .....	33
5.2. Asendusravi efektiivsus HIV-positiivsetel.....	34
5.3. Kokkuvõte asendusravi efektiivsusest .....	39
<b>6. Asendusravi kulutõhusus .....</b>	<b>40</b>
6.1. Uuringute metoodika.....	40
6.2. Tõendus asendusravi kulutõhususe kohta.....	40
6.3. Kokkuvõte .....	43
<b>7. Opioidsõltuvuse asendusravi ja ARV-raviga integreeritud asendusravi kulutõhusus .....</b>	<b>44</b>
7.1. Kulutõhususe hindamise eesmärgid .....	44
7.2. Metadoonasendusravi kulutõhusus .....	44
7.3. ARV-raviga integreeritud asendusravi kulutõhusus .....	56
7.4. Kokkuvõte kulutõhususe analüüsi tulemustest .....	64
<b>8. Eelarvemõju analüüs .....</b>	<b>65</b>
8.1. Asendusravi eelarvemõju.....	65
8.2. ARV-raviga integreeritud asendusravi eelarvemõju .....	67
8.3. Eelarvemõju analüüsi kokkuvõte .....	68
<b>9. Järeldused.....</b>	<b>69</b>
<b>Kasutatud kirjandus.....</b>	<b>71</b>

<b>Lisa 1. Lähteülesanne.....</b>	<b>78</b>
<b>Lisa 2. Teaduskirjanduse otsing.....</b>	<b>81</b>
<b>Lisa 3. Asendusravi efektiivsust ja kulutõhusust käsitlevate uuringute metoodika .....</b>	<b>82</b>
<b>Summary.....</b>	<b>87</b>

## Lühendid ja mõisted

- AIDS** – ingl *acquired immunodeficiency syndrome*; omandatud immuunpuudulikkuse sündroom
- ARV-ravi** – antiretroviirusravi
- HIV** – ingl *human immunodeficiency virus*; inimese immuunpuudulikkuse viirus
- ICER** – ingl *incremental cost-effectiveness ratio*, täiendkulutõhususe määr; uue sekkumise ja alternatiivse sekkumise kulude vahe jagatud uue sekkumise ja alternatiivse sekkumise tulemuslikkuse vahega
- MMT** – ingl *methadone maintenance treatment*; metadoonasendusravi
- NSI** – narkootikume süstiv inimene
- OAR** – opioidsõltuvuse asendusravi
- OKR** – otseselt kontrollitav ravi
- QALY** – ingl *quality adjusted life year*, kvaliteediga kohandatud eluaasta; haiguskoormuse mõõdik, mis näitab, kui terve on inimene ühe aasta jooksul võrreldes hea tervise standardiga.
- WHO** – Maailma Terviseorganisatsioon (World Health Organisation)
- YLD** – ingl *years lost due to disability*, tervisekao tõttu kaotatud eluaastad; haiguse või tervisepuude tõttu kaotatud eluaastate arv, mis leitakse haiguse keskmise kestuse ja haiguskaalu korrutisena
- 
- Integreeritud teenus** – HIV-positiivsetele narkootikume süstivatele inimestele suunatud otseselt kontrollitud tingimustes pakutav antiretroviirusravi ja metadoonasendusravi kombineeritud teenus
- Opioidid** – keemilised ühendid, mis sarnanevad oma farmakoloogiliste toimete poolest oopiumis leiduvatele alkaloididele ning avaldavad oma toime, aktiveerides spetsiifilisi retseptoreid nii kesknärvisüsteemis kui ka perifeerses närvisüsteemis
- Opioidsõltuvus** – kognitiivsete, käitumuslike ja füsioloogiliste avalduste kompleks, mille korral inimesel on tugev tung või sundmõte tarvitada ainet vaatamata selle ilmsetele kahjustavatele tagajärgedele
- Üledoos** – olukord, kus on tahtmatult või tahtlikult manustatud suurem doos uimastit või ravimit, kui organism on harjunud, mis võib põhjustada tõsise tervisehäire (teadvusehäire, krampid, südame- ja hingamistegevuse häire, oksendamine, meelepettek) või surma

## Kokkuvõte

Eestis on hinnanguliselt 9000 narkootikume süstivat inimest (NSI), kellest 6000 on opioidsõltlased. Opioidsõltuvuse (RHK-10 diagnoosikood F11.2) ravis kasutatakse kõige enam asendusravi, milles opioidsõltuvusega inimene viiakse illegaalsete opioidide tarvitamiselt üle legaalsele pikatoimelisele asendusravimile. Arvestades suurt HIVi levimust NSIde seas, on Eestis piiratud mahus kasutusel ka metadoon-asendusravi (MMT) ja antiretroviirusravi (ARV-ravi) integreeritud teenus. Raporti eesmärk on käsitleda opioidsõltuvuse asendusravi (OAR) ja HIV-positiivsetele NSIdele suunatud ARV-raviga integreeritud asendusravi teenuse efektiivsust ja kulutõhusust Eestis.

MMTle võetakse Eestis pikaajalises opiaatsõltuvuses olevaid üle 18-aastaseid uimastisõtlasi. Ravi alustamise eelduseks on kliendi teadlik nõusolek ja ravigomisjoni otsus. Metadooni antakse igapäevaselt otseselt kontrollitava ravi (OKR) tingimustes, erandjuhtudel saab piiratud ravimikoguse ka kodukasutusse. Asendusravi põhimõtted on eri riikide praktikates sarnased, kuid selle rahastamine, teenuse kättesaadavus jt korralduslikud tegurid varieeruvad. Eestis pakutakse metadooni-põhist asendusravi alates 2001. aastast. Teenus on kättesaadav Tallinnas, Tartus, Jõhvis, Sillamäel, Narvas ja Kiviõlis, samuti kinnipidamisasutustes. 2016. aastal osutati teenust 1248 inimesele (610 ravikohta). Tervise Arengu Instituudil oli 2017. aastaks sõlmitud lepingud kaheksa OARi teenusepakkujaga, kogumahus 1 175 170 eurot.

HIVi nakatunud opioidsõltlastele mõeldud integreeritud asendusravi ja ARV-ravi on pakutud alates 2010. aastast, Lääne-Tallinna Keskhaigla Nakkuskliiniku polikliinikus. 2017. aastal suurendati ravikohtade arvu 65-ni, samuti on lisandumas 60 ravikohta Ida-Viru ja Narva haiglatesse. Ravikoha keskmine kulu koos metadooni maksumusega on keskmiselt 176 eurot kuus. Koos ARV-ravimite kuluga on integreeritud teenuse kogukulu patsiendi kohta hinnanguliselt 491 eurot kuus.

Teaduskirjanduse põhjal püsivad farmakoloogilist asendusravi saavad opioidsõltuvusega patsiendid paremini ravil kui need, kellele pakutakse farmakoloogilist ravi mittesisaldavaid lähenemisi. Farmakoloogilise asendusravi tulemusena väheneb opioidsõltuvusega patsientide seas illegaalsete narkootikumide süstmine, riskeeriv süstimiskäitumine (süstalde jagamine) ja seeläbi HIVi nakatumine. Toimeainetena kasutatakse peamiselt metadooni või buprenorfiini. Piisava doosi korral on nii metadooni kui ka buprenorfiini efektiivsus samaväärne. HIV-positiivsetel opioidsõltlastel parandab asendusravi kasutamine ARV-ravi tulemuslikkust, suurendades

ARV-raviga alustamise tõenäosust, ARV-ravi hõlmatust ja ravijärgimust ning HI-viiruskoormuse supressiooni. Samas ei mõjuta asendusravi opioidsõltlaste kriminaalset tegevust ning sel ei ole statistiliselt olulist mõju üld- või HIViga seotud suremuse vähendamisele. Pole ka tõendatud, et täiendavad psühhosotsiaalsed sekkumised suurendaks asendusravi efektiivsust tavapärast nõustamisteenust hõlmava farmakoloogilise asendusraviga võrreldes. Läbilõikeliste uuringuandmete põhjal on integreeritud teenuse saajatel parem ARV-ravi järgimus ning ravis osalemise määr kui neil, kes saavad kas ainult asendusravi või ainult ARV-ravi. Jälgimisandmetele tuginevat tõendust integreeritud teenuse efektiivsuse kohta teadaolevalt ei ole.

Senistes kulutõhususe uuringutes on täiendkulu tõhususe määr (ICER) vahemikus 3705–7000 USA dollarit HIVi ärahoitud juhu kohta ning 17 898–34 368 USA dollarit QALY kohta. Erinevaid toimeaineid võrdlevates analüüsides on meta-dooniga saavutatud suurem tervisevõit väiksemate kuludega kui buprenorfiiniga. Asendusravi täiendkulutõhususe määr jääb HIV-positiivsete sihtrühma hindavates uuringutes vahemikku 530–3551 eurot QALY kohta. Ainsas integreeritud teenust käsitlevas uuringus on integreeritud teenuse ICER võrreldes ARV-raviga 1228 ja eraldi teenustega 569 USA dollarit QALY kohta.

Kulutõhususe analüüsiks koostati teaduskirjanduse eeskujul kaks Markovi kohordimudelit, millega analüüsiti hüpoteetilisel opioidsõltuvate NSIde kohordil ( $n = 1000$ ) eri stsenaariumite korral esinevaid tervisetulemeid ja kulusid. Asendusravi praegust olukorda võrreldi kahe hüpoteetilise teenusekorraldusliku stsenaariumiga. N-ö kõrge lävendi sekkumise stsenaarium tähistab haiglates ambulatoorse asendusravina pakutavat efektiivsusele orienteeritud teenust, millega paraneb eeldatavalt ravi kvaliteet, kuid teenus on kallim ning suurema järelevalve ning ka füüsilise kauguse tõttu sihtrühmale vähem atraktiivne. Selle alternatiiviks on n-ö madala lävendi sekkumine, mis on orienteeritud kahjude vähendamisele. See teenus on vähem efektiivne, kuid odavam ja suurema hõlmatusega. Baasstsenaariumi tingimustel on praeguse olukorra puhul kulu ühe NSI kohta 1904 eurot aastas ning elatakse 0,73 kvaliteediga kohandatud eluaastat (QALY). Kõrge lävendi teenuse korral on kulu inimese kohta 80 eurot väiksem, kuid stsenaarium on vähem efektiivne kui asendusravi praegune korraldus. Madala lävendi teenuse korral on kulu inimese kohta 26 eurot suurem, kuid lisandub ka 0,002 QALYt, st ICER on 15 074 eurot QALY kohta. Tundlikkuse analüüsis mõjutas tulemit enim hõlmatuse muutus – samaväärse hõlmatuse korral ei osutu alternatiivsed stsenaariumid asendusravi praegusest korraldusest kulutõhusamaks.

MMTga integreeritud ARV-ravi võrreldi a) eraldi pakutavate MMT ja ARV-ravi teenustega ning b) ilma ta teostatava ARV-raviga. Integreeritud teenuse korral on

võrreldes ARV-raviga lisakulu inimese kohta 2101 eurot ja lisandub 0,054 QALYt, eraldi teenuste korral on lisakulu 2077 eurot ning lisandub 0,049 QALYt. Baasstenaariumi tingimustel on integreeritud teenuse ICER 38 904 eurot QALY kohta ning eraldi teenuste korral 42 307 eurot QALY kohta võrreldes ARV-raviga. Tundlikkuse analüüsis mõjutasid ICERit eelkõige ARV-ravi järgimuse ja elukvaliteedi sisendite varieerimine.

Asendusravi (610 kohta) kogumaksumus on 2017. aastal arvestuslikult 1,29 mln eurot ning integreeritud teenusel (125 kohta) 0,74 mln eurot. Kui ravikulu väheneks 20% või suureneks kuni 50%, jääks praeguste teenusemahtude juures asendusravi aastane kogukulu vahemikku 1,03–1,94 mln eurot ning integreeritud teenuse kogukulu vahemikku 0,59–1,11 mln eurot. Teenuse mahu võimalik suurenemine 100 ravikoha võrra kasvataks kogukulusid vastavalt 14% ja 44%.

Nii asendusravi kui ka HIV-positiivsetele opioidsõltlastele mõeldud integreeritud ravi on Eesti narkomaania ja HIV-nakkuse epidemioloogilist olukorda arvestades vajalikud. Asendusravi tulemuslikkust rahvastiku tasemel aitab parandada eelkõige sihtrühma suurem hõlmatus, mis tähendab teenuse kättesaadavuse parandamist ravikohtade arvu suurendamise ja teenuse sihtrühmale atraktiivsemaks ja paindlikumaks muutmise kaudu. Kuigi praegu nii asendusravi kui ka ARV-ravi saavate (eraldi teenustena) HIV-positiivsete NSIde arv ei ole teada, on nii asendusravi kui ka integreeritud teenuse mahud eeldatavalt väiksemad kui teenuse vajadus. Analüüsi tulemuste põhjal võib soovitada integreeritud teenusemahu vajaduspõhist suurendamist.

# 1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Raporti eesmärk on hinnata opioidsõltuvuse asendusraviga (OAR) integreeritud antiretroviirusravi (ARV-ravi) efektiivsust ja kulutõhusust Eestis.

Opioidsõltuvus on opioidide tarvitamisest põhjustatud psüühikahäire, mis on seotud sotsiaalsed, psühholoogilised kui ka bioloogiliste teguritega. Metadoonasendus-ravi (MMT), kus opioidsõltlastele pakutakse igapäevaselt otseselt kontrollitava ravi (OKR) tingimustes raviainet metadooni, on üks uimastitarvitamise ja sellega kaasnevate kahjude vähendamise tegevusi Eestis. Arvestades suurt HIVi levimust narkootikumide süstivate inimeste (NSI) seas, on HIV-positiivsetele opioidsõltlastele soovitud senisest enam rakendada MMTga integreeritud ARV-ravi teenust. Praegu on integreeritud teenus Eestis kasutusel piiratud mahu.

Analüüsis hinnatakse: a) MMTga integreeritud ARV-ravi kulutõhusust ja b) MMT ja ARV-ravi eraldiseisvate teenuste kulutõhusust võrreldes asendusravita ARV-raviga. Täiendavalt koostatakse maksja perspektiivist lähtuv kulutõhususe analüüs, mis võrdleb MMT praegust korraldust teenuse erinevate stsenaariumitega.

Raportis otsitakse vastuseid järgmistele uurimisküsimustele:

1. Millised on OAR teenuse korralduse ja kvaliteedi nõuded?
2. Milline on OAR teenuse korraldus ja kvaliteedinõuded rahvusvahelises praktikas?
3. Milline on integreeritud teenuse efektiivsus ja kulutõhusus teaduskirjanduse põhjal?
4. Milline on MMT kulutõhusus ja eelarvemõju Eestis?
5. Milline on integreeritud teenuse kulutõhusus ja eelarvemõju Eestis?

## 2. Raporti metoodika

### Taust

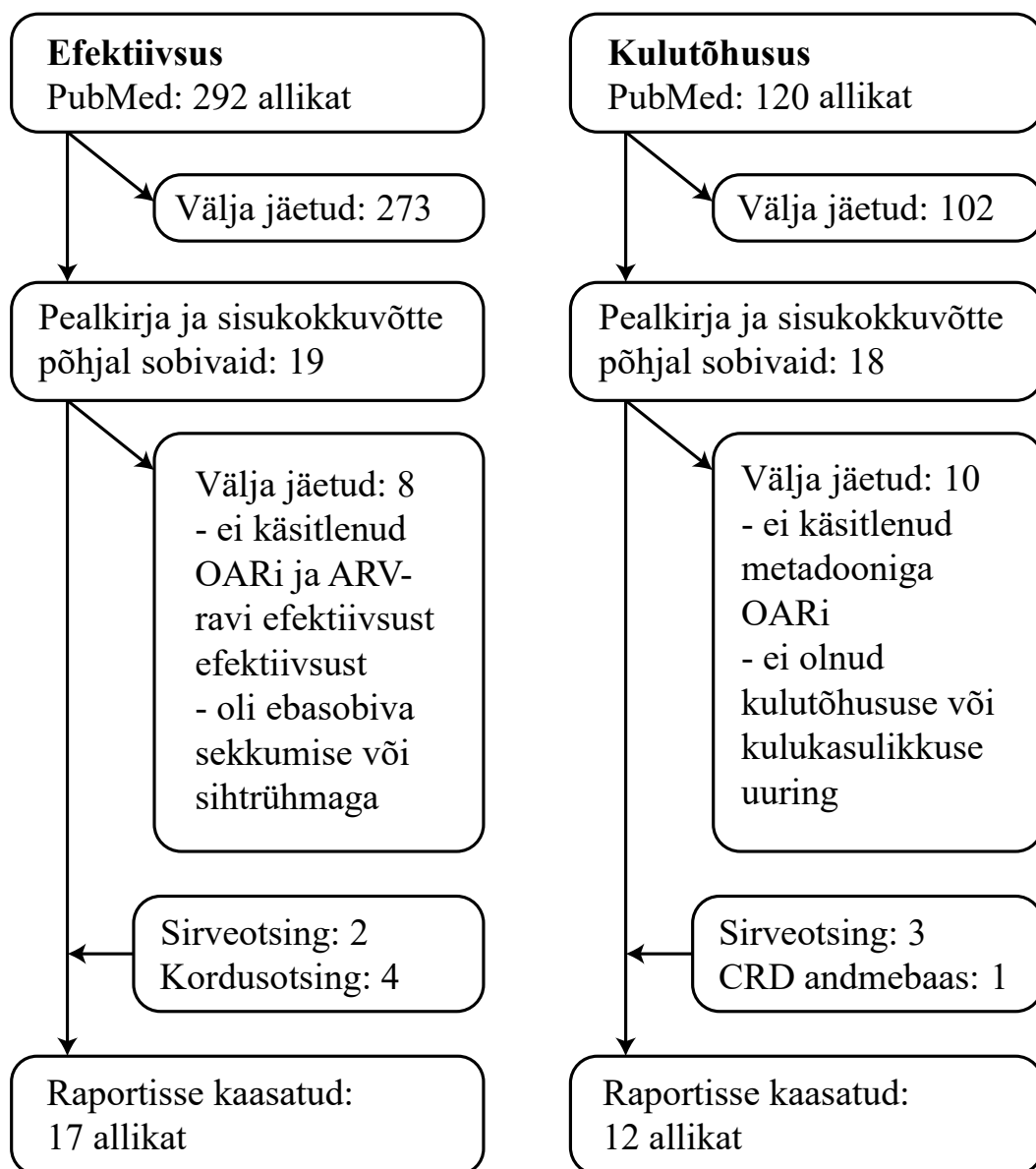
Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*, HTA) eesmärk on toetada põhjendatud otsuste tegemist, et viia ellu ohutut ja efektiivset tervisepoliitikat, mis oleks patsiendikeskne ja taotleks parimat väärtust ühiskonnale.

TTH väljundiks on raport, milles süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil sünteesitakse tõenduspõhist informatsiooni tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta. Analüüsi ülesehituse ja probleemipüstituse aluseks on raporti lähteülesanne (vt lisa 1) ja selles sisalduv sihtrühma, sekkumise, võrdlusrühma ja tulemusnäitajate määratlus.

### Kirjanduse otsing: efektiivsus ja elukvaliteet

Raporti 3. uurimisküsimusest lähtudes keskendus süstemaatiline otsing OARi efektiivsusele ARV-ravi kontekstis. Seda täiendab süstemaatilistele ülevaadetele ja meta-analüüsidele tuginev ülevaade OARi efektiivsusest NSIdel võrreldes ravi puudumisega (vt ptk 5). Teaduskirjanduse otsing andmebaasis PubMed viidi läbi vahemikus juuli–august 2017; kasutatud päring on esitatud lisas 2.

Esmane päring andis 6309 vastet. Otsingutulemuse täpsustamiseks piirati tulemusi uuringukavandiga (inimestel läbiviidud kliinilised uuringud, RCTd, jälgimisuuringud, meta-analüüsid ja süstemaatilised ülevaated) ning ilmumisajaga (1. jaanuar 2007 – 31. detsember 2017). Filtrite kasutamise tulemusena jäi järgi 292 vastet (vt joonis 1), mis töötati läbi pealkirja ja abstrakti tasandil. Välja jäeti artiklid, mis ei vastanud sihtrühma (samaaegselt nii ARV-ravi kui ka OARi saavad HIV-positiivsed patsiendid) või uuringukavandi kriteeriumitele (välja jäeti läbilõikelised uuringud, narratiivsed ülevaated jms), samuti allikad, mis ei käsitlenud asendusravi efektiivsust; välja jäeti ka muus keeles kui inglise keeles avaldatud põhitekstiga ning puuduva abstraktiga kirjed. Valitud 19 artikli täistekstide läbivaatusel osutus neist sobilikuks 11. Ülejäänud 8 artikli puhul ei olnud kasutatud sihtrühm või võrdlus relevantne ja/või ei hinnatud asendusravi efektiivsust. Sirveotsinguga (st ülevaadete ja teiste uuringute kasutatud allikate loetelu läbitöötamisega) leiti veel 2 sobilikku artiklit. Oktoobris 2017 viidi läbi täiendav päring PubMedi andmebaasis (vt lisa 2) asendusraviga seotud elukvaliteeti käsitleva tõenduse leidmiseks; saadud 198 kirje läbivaatusel lisandus 4 relevantset elukvaliteeti käsitlevat uuringut. Opioidsõltuvuse asendusravi ja ARV-ravi efektiivsuse ülevaatesse kaasati seega kokku 17 allikat.



**Joonis 1.** Asendusravi efektiivsust ja kulutõhusust käsitleva teaduskirjanduse kaasamine

### Kirjanduse otsing: kulutõhusus

Opioidsõltuvuse asendusravi kulutõhusust käsitlevate uuringute leidmiseks tehti 2017. aasta augustis päring andmebaasis PubMed; kasutatud päring on esitatud lisas 2. Viimase 10 aasta jooksul (1. jaanuar 2007 – 31. detsember 2017) avaldatud allikatele piiratud päring andis 120 vastet, mis töötati läbi pealkirja ja abstrakti tasandil (vt joonis 1). Välja jäeti 102 kirjet, mis ei käsitletud opioidsõltuvuse asendusravi ja/või ei olnud kulutõhususe uuringud.

Ülevaatesse kaasatud 18 artikli täistekstide läbivaatusel jäeti täiendavalt kõrvale 9 artiklit, kus ei olnud kas hinnatud asendusravi kulutõhusust või ei olnud selleks kasutatud kuluefektiivsuse (tulem naturaalühikutes) või kulukasulikkuse (tulem kvaliteediga kohandatud eluaastates) analüüsi. Samuti ei kaasatud ülevaatesse neid uuringuid, kus vähemalt ühe võrdlusena ei olnud kaasatud Eesti praktika seisukohalt olulist MMTd. Sirveotsinguga (st ülevaadete ja teiste uuringute kasutatud allikate loetelu läbitöötamisega) leiti veel 3 sobilikku artiklit ning otsing CRD andmebaasis (Centre for Reviews and Dissemination) lisas ühe allika. Kokku kaasati kulutõhususe kirjanduse ülevaatesse 11 kulutõhususe artiklit ja 1 TTH raport.

## 3. Opioidsõltuvus ja selle põhjustatud tervisekahju

### 3.1. Opioidsõltuvus

Opioidsõltuvus (RHK-10 diagnoosikood F11.2) on opioidide tarvitamisest põhjustatud psüühiline ja käitumuslik häire, mis põhjustab tõsist tervisekadu nii haigele, tema lähikondsetele kui ka ühiskonnale tervikuna. Opioidsõltuvuse sündroom diagnoositakse anamneesi ning füüsiliste tundemärkide järgi siis, kui viimase 12 kuu jooksul on järgnevatest kriteeriumitest esinenud vähemalt kolm [1]:

- tugev soov või kompulsiiivne vajadus opioide tarvitada;
- raskused opioidide tarvitamisele omase käitumise kontrollimisel;
- opioidide tarvitamise lõpetamisel või vähendamisel esinevad füsioloogilised võõrutusnähud;
- opioidide suurema taluvuse tundemärgid;
- teiste tegevuste või huvide järjest enam kõrvale jätmine opioidide tarvitamise tõttu;
- pidev opioidide tarvitamine; üha suurenev ajakulu opioidide hankimisele ja nende mõjudest taastumisele.

Opioidsõltuvust põhjustavad opioidid on narkootiliste ja psühhotroopsete ainete nimekirja kuuluvad tugevat psüühilist ja füüsilist sõltuvust tekitavad erineva keemilise koostisega ühendid [2]. Opioidid jagunevad looduslikeks (morfiin, kodeiin), poolsünteetilisteks (heroiin) ja sünteetilisteks (metadoon, fentanüül, buprenorfiin) aineteks [3]. Eestis on levinumateks opioidsõltuvusega seotud narkootikumideks fentanüül ja selle analoogid, samuti heroiin ja metadoon [4].

Opioide manustatakse süstides, suukaudselt, suitsetades ja ka inhaleerides. Opioidide toime on eelkõige valuvaigistav ja sedatiivne [5]. Opioidjoobe füüsilisteks tunnusteks on ahenenud pupillid ja klaasistunud pilk, motoorsed häired, aeglane pulss ja hingamine ning madal vererõhk. Käitumuslikult väljendub opioidjoove ükskõiksuses, unisuses, valutundlikkuse vähenemises ja kõnehäiretes [6]. Opioidide kasutamise kõrvaltoimeteks on respiratoorne depressioon, iiveldus ja oksendamine, seedetrakti motoorika halvenemine ja hüpotermia. Opioididest põhjustatud üledoosi sümptomiteks on ahenenud pupillid, teadvusetus ja hingamispeetus; hingamispeetus võib lõppeda surmaga. [3, 7]

## 3.2. Narkomaaniaga seonduv terviseprobleem Eestis

### 3.2.1. Levik ja riskirühm

Narkootikumide süstivate inimeste (NSI) täpne arv Eestis on teadmata. Globaalse haiguskoormuse uuringu („Global Burden of Disease“) [8] andmetel (vt tabel 1) oli Eestis opioidsõltuvushäire hinnanguline levimus 2016. aastal 0,48% kogurahvastikust ehk 6317 (95% CI 5527–7369) juhtu. Narkosõltuvusega inimeste levimuspõhine koguarv jääb vahemikku 14 700 – 17 400, kuid see kajastab lisaks narkootikumide süstimisele ka teisi manustamisviise. Varasema hinnangu [9] põhjal oli 2009. aastal Eestis hinnanguliselt 5362 (95% CI 3906–9837) NSId, kuid Tervise Arengu Instituudi (TAI) eksperdihinnangute põhjal võiks NSIde koguarv Eestis vastata pigem usaldusvahemiku ülemisele piirväärtusele [10]. Kuna 2017. aasta oktoobri seisuga uuemaid uuringuandmeid avalikustatud ei olnud, on siinses analüüsis eeldatud, et Eestis on hinnanguliselt 9000 NSId, kellest 2/3 moodustavad opioidsõltlased.

**Tabel 1.** Narkosõltuvuse ja opioidsõltuvuse esmasjuhud ja levimus Eestis 2016 [8]

	Esmahaigestumus % (95% CI)	Uute juhtude arv*	Levimus % (95% CI)	Hinnanguline juhtude arv*
Narkosõltuvus	0,02 (0,02–0,02)	263	1,21 (1,12–1,32)	15 923 (14 739 – 17 370)
Opioidsõltuvus	0,01 (0,01–0,01)	132	0,48 (0,42–0,56)	6317 (5527–7369)

\* Aluseks Eesti rahvaarv 2016. aasta alguses

Osalise ülevaate NSIde kui sihtrühma kohta saab 2008. aastal asutatud narkomaaniaravi andmekogu andmetest [11]. Ravile pöördujate keskmine vanus oli 2015. aastal 32,6 eluaastat. Keskmine vanus on aasta-aastalt suurenenud. Noorim ravile pöörduja oli 2015. aastal 14-aastane ja vanim 58-aastane. Ligi 77% ravile pöördujatest olid mehed ja 80% vene rahvusest. 2015. aastal oli ravi alustanute seas 47% töötuid, üle 50% oli põhiharidusega. Pooled ravi alustajatest olid pärit Tallinnast või Ida-Virumaalt. [11]

Enamik NSIsid on pikaajalised sõltlased. 2016. aasta uuringu [12] andmetel oli keskmine narkootikumide kasutamise kestus 16 aastat, kusjuures 80% oli süstinud 11 aastat ja kauem. Keskmine vanus süstimisega alustamisel oli 18 eluaastat. Peamiseks narkootikumiks viimasel kuul oli 65%-l fentanüül. 2015. aastal oli 96% ravile pöördujatest opioidide tarvitamisest tingitud käitumis- ja psüühikahäire diagnoosiga (RHK-10 F11) [11].

Kui kuni 2001. aastani olid levinumateks süstitavateks narkootikumideks heroiin ja moonivedelik, siis 2005. aastal hakkas Eestis levima fentanüül [4, 13]. Suur fentanüüli osakaal eristab Eesti uimastitarvitamise olukorda teistest Euroopa Liidu riikidest [14]. Narkomaaniaravi andmekogu andmetel [11] on fentanüüli/trimetüülfentanüüli tarvitajate osakaal perioodil 2008–2013 stabiilselt kasvanud, jõudes 81%-ni 2013. aastal; 2014. ja 2015. aastal on fentanüüli tarvitajate osakaal mõnevõrra vähenenud (vastavalt 76,5% ja 68,3%).

Võrreldes fentanüüli ja amfetamiini tarvitajaid, võib välja tuua, et fentanüüli tarvitajad olid mõnevõrra vanemad, pikema süstimisstaažiga, nooremalt süstimist alustanud ning nende hulgas oli rohkem HIV-positiivseid (69% vs. 51%). Samuti süstisid fentanüüli tarvitajad sagedamini igapäevaselt [15]. Fentanüüli kasutamine on Eestis geograafiliselt piiritletud ning on levinud peamiselt Tallinnas ja Kirde-Eestis [16].

### 3.2.2. Tervisekadu

Narkootikumide tarvitamisega seotud tervisekadu on seotud tõsiste nakkushaiguste (sh HIV, hepatiit C) riskiga, samuti tuleneb tervisekadu enneaegselt suremusest, milles domineerivad välised surmapõhjused (mürgistused, enesevigastamised ja vägivaldsed surmad) [5, 17]. Globaalse haiguskoormuse uuringu [8] andmetel oli uimastitega seonduv tervisekaotus Eestis 2016. aastal kokku 6840 DALYt, millest 6042 DALYt moodustas tervisekaotus 15–49-aastaste meeste seas. Uimastitarvitamisega seotud põhjustel (RHK-10 koodid F11-F16, F18-F19e, X41-X42, X44e) suri hinnanguliselt 83 inimest (sh 83% surmadest 15–49 a meestel). Võrreldes 2006. aastaga on vähenenud nii opioidsõltuvuse (38%) kui ka uimastitarvitamise (38%) põhjustatud tervisekadu, samuti on vähenenud vastav surmade arv (40% ja 38%) [8]. Opioidsõltuvuse tervisekahju perioodil 2012–2016 on esitatud tabelis 2.

**Tabel 2.** Opioidsõltuvusega (RHK-10 koodid F11, X42, X44e) seotud hinnanguline tervisekahju Eestis 2012–2016 [8]

Aasta	Surmade arv	Haiguse tõttu kaotatud aastad (YLD)	Surma tõttu kaotatud aastad (YLL)	Tervisekaotus (DALY)
2012	62	2438	3061	5807
2013	68	2479	3377	5497
2014	61	2467	3000	5465
2015	60	2431	2889	5388
2016	60	2500	2937	5413

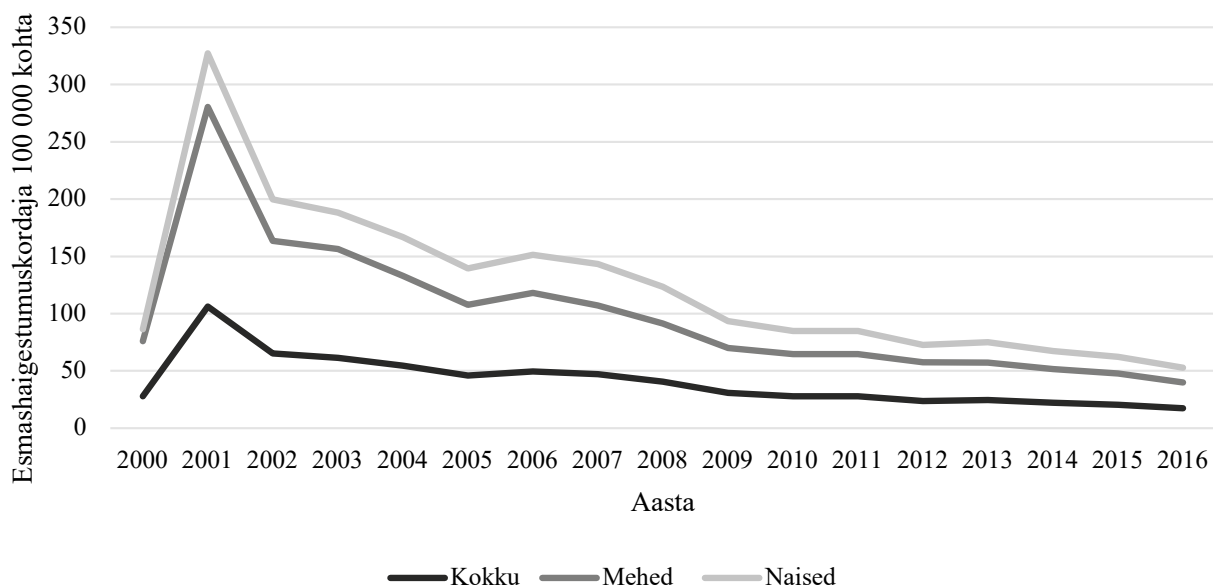
Seni viimases terviklikus haigus- ja riskikoormuse uuringus [18] 2004. aastal oli narkootikumide tarvitamine seotud 1% rahvastiku tervisekaoga. Narkootikumidest tingitud tervisekaotuse moodustas meestel 73% ja naistel 69% 20–44-aastaste vanuserühmas kaotatud eluaastatest. Narkootikumidega seotud mürgistussurmade tõttu kaotati 2485 eluaastat. Narkootikumide tarvitamisega seotud haigestumise osas kaotati enim eluaastaid (992) HIVi/AIDSi tõttu, moodustades narkootikumide tarbimisega seotud tervisekao tõttu kaotatud eluaastatest (YLDst) 88%. [18]

Otsest suremuskaotust saab hinnata narkootikumide kasutamisest põhjustatud surmade põhjal. Aastatel 1999–2016 on Eestis narkootikumide tarvitamise tagajärjel surnud kokku 1209 inimest [10]. Üledoosist põhjustatud surmasid esineb Eestis ligi viis korda sagedamini kui Euroopa Liidus keskmiselt: 2016. aastal oli Eestis 15–64-aastaste seas 103 ja Euroopa Liidus 21 üledoosi surmajuhtu miljoni elaniku kohta [14]. Ligi 90% narkootikumide tarvitamise tõttu surnutest olid mehed, kellest 80% oli vanuses 20–34 eluaastat [4]. Narkootikumidega seotud mürgistussurmade suur arv Harjumaal ja Ida-Virumaal on seletatav asjaoluga, et mõlemas maakonnas on NSIde arv suur [19]. Hiljutises Kohtla-Järve NSIde seas läbiviidud uuringus [12] oli 58% kogenud üledoosi, sh viimase aasta jooksul oli üledoosi (keskmiselt 2 korda) saanud 15% uuritavatest. Mõnevõrra suuremat üledooside esinemissagedust näitavad Tallinna uimastisõitlaste 2013. aasta uuringu andmed [4], kus 68% osalenutest oli kogenud elu jooksul üledoosi ning 30% olid seda kogenud viimase aasta jooksul. Fentanüüli ja selle derivaatide kasutamisega oli seotud 80% surmadest [4].

Lisaks otsestele üledoosist põhjustatud surmadele esineb NSIdel HIVi, B- ja C-hepatiiti ning tuberkuloosi. 2016. aastal Kohtla-Järve NSIde seas läbiviidud uuringus [12] leiti, et 81% uuritavatest olid positiivsed C-hepatiidi antikehade suhtes; sarnast hepatiiti haigestumust on leitud ka varasemates Kohtla-Järvel [15] ja Tallinnas [20] läbiviidud uuringutes. HapatSamuti on suur koinfektsioonide osakaal: uuringuanalüüside põhjal oli hepatiiti nakatunutest 80% nakatunud ka HIVi ning 98% HIV-positiivsetest nakatunud ka hepatiiti.

### **3.2.3. Opioidsõltuvus ja HIV**

Euroopa majanduspiirkonnas oli 2016. aastal keskmine HIVi esmahaigestumus 5,9 juhtu 100 000 kohta. Haigestumus on suurim Lätis (18,5 juhtu 100 000 kohta, 365 esmasjuhtu), järgnevad Eesti (17,4 juhtu 100 000 kohta, 229 esmasjuhtu) ja Malta (14,5 juhtu 100 000 kohta, 63 esmasjuhtu) [21]. Kuigi HIVi haigestumus on alates 2002. aastast vähenenud nii meestel kui ka naistel (vt joonis 2), on see endiselt suurem kui naaberriigis Soomes (3,2 juhtu 100 000 kohta) [22].



**Joonis 2.** HIV-nakkuse esmashaigestumuskindaja Eestis vanuserühmas 15–49 eluaastat 2000.–2016. aastal [23, 24]

Alates 2000. aastate algusest on NSId olnud Eestis HIV-nakkuse peamiseks riskirühmaks. 2012. aastal diagnoositi Eestis NSIde seas 53,7 HIVi juhtu miljoni elaniku kohta, Euroopa Liidus on vastav näitaja keskmiselt 3,5 [25]. Kokku oli 2016. aasta lõpuks Eestis registreeritud HIV 9492 inimesel, neist 6353 mehel ja 3139 naisel. Samas ei ole teada, kui suur on topeltregistreerimiste osakaal kuni 2009. aastani, mil HIVi diagnoositi anonüümselt. Samal põhjusel pole ka kuni 2009. aastani teada surnud nakkuskandjate osakaal. [24]

Ravimiameti andmetel on HIV-nakkuse ravimite kasutus perioodil 2011–2016 suurenenud keskmiselt 1,57 päevadoosilt 2,79 doosini 1000 inimese kohta ööpäevas [26], samas HIVi suremuses perioodil 2010–2015 olulisi muutusi ei ole olnud (vt tabel 3).

**Tabel 3.** HIVi (B20-B24) põhjustatud suremus 2010-2016, standarditud suremuskordaja 100 000 elaniku kohta [27]

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<b>Mehed</b>	4,74	7,19	5,91	5,90	5,38	4,94	3,64
<b>Naised</b>	1,52	1,81	2,26	2,00	1,67	1,60	2,78

Surma põhjuste registri andmetel suri 2016. aastal HIVi põhjustatud haigustesse (RHK-10 B20-24) 36 meest ja 11 naist [28]. Ligi pooled (n = 21) surnutest olid

30–39-aastased. HIVi suremuskordaja oli 2015. aastal meestel 4,94 ja naistel 1,6 juhtu 100 000 kohta [27].

### **3.3. Narkomaaniaga toimetuleku meetmed Eestis ja ressursikulu**

Eesti uimastitarvitamise vähendamise poliitika valge raamat [29] jagab narkomaaniaga toimetuleku meetmed ennetamise, pakkumise vähendamise ja uimastisõltlaste tervenemisega seotud tegevusteks. Uimastisõltlaste tervenemise suund hõlmab ühelt poolt ravi ja rehabilitatsiooni ning teiselt poolt kahjude vähendamise seonduvaid meetmeid. Siinse raporti fookuses on opioidsõltuvuse asendusravi, mida käsitletakse detailselt järgmistes peatükkides.

Kahjude vähendamise seonduvad tegevused on suunatud narkootikumide tarvitamisest ühiskonnale ja indiviidile tekitatud psühholoogiliste, sotsiaalsete ja füüsiliste kahjude ning kõrvalmõjude piiramiseks [29]. Eestis pakutakse järgmisi kahjude vähendamise teenuseid [10]:

- kogemusnõustamine, psühholoogiline ja sotsiaalne nõustamine, õigusabi;
- turvalisema narkootikumide kasutamise ja üledooside vältimise nõustamine;
- naloksooni jagamine ja koolitus;
- puhaste süstalde ja nõelte jagamine;
- kasutatud süstalde ja nõelte kogumine ning hävitamine;
- kondoomide jagamine;
- pesemisvõimaluste ja riideabi pakkumine;
- infektsioonide ennetamine, varane infektsioonide avastamine ning suunamine arsti vastuvõtule;
- motiveerimine ja suunamine sõltuvushäirete ravile/rehabilitatsiooniteenustele;
- soovimatute raseduste vältimine sõltuvusprobleemidega naiste seas.

Narkomaaniaga seotud kahjude vähendamiseks mõeldud tegevustega alustati Eestis 1990. aastate lõpul. Eesti esimene NSIde nõustamise ja süstalde vahetamisega tegelev (mobiilne) teenus alustas tegevust Tallinnas 1997. aasta mais. 2000. aastaks oli süstlavahetusteenus laienenud Narva jt Ida-Virumaa linnadesse [30]; asendusravi pakkumist alustati 2001. aastal.

Kahjude vähendamise teenuseid pakkus Eestis 2016. aastal 9 organisatsiooni [31]. Teenuseid osutati Eesti eri piirkondades kokku 37 kohas, millest 15 olid statsio-

naarsed keskused ja 22 põhinesid väljatööl. Lisaks Harjumaale ja Ida-Virumaale pakuti teenuseid Tapal, Pärnus ja Paldiskis [10, 32].

Narkomaania ravi ning kahjude vähendamise ja inimese taasühiskonnastamisega seotud tegevused on integreeritud „Rahvastiku tervise arengukavasse“ (allosa „Narkootiliste ainete tarbimise ennetamine, vähendamine ning kahjude vähendamine tervisele ja ühiskonnale“). Neid tegevusi rahastatakse riigieelarvest TAI kaudu. Tegevuste eelarveline maht 2017. aastal TAI eelarves on esitatud tabelis 4.

**Tabel 4.** Narkomaania ravi ja ennetuse ning HIVi leviku peatamiseks tehtavate tegevuste eelarveline maht 2017. aastal Eestis [33]

Teenus	2017. aasta eelarve, eurot	Osakaal kogukulus, %
Narkomaania- ja narkootikumidealase teadlikkuse suurendamine ühiskonnas tervikuna ja riskirühmades	65 000	1,1
Narkomaania ravi-, taastusabi- ja järelteenuste (sh kahjude vähendamise) ning nõustamisteenuste väljaarendamine ja pakkumine	1 990 000	33,7
Koolitusvajaduse kaardistamine; narkomaania ennetamise, kahjude vähendamise, ravi ja sõltuvusvastase taastusabiga seotud spetsialistide (sh vanglate ja arestimajade personali) koolitamine	35 000	0,6
Narkomaania valdkonnas hindamise, seire ja teadusuuringute läbiviimine	3000 <sup>1</sup>	0,1
Elanikkonna teadmiste suurendamine HIV-nakkusest ja selle levikuteedest; turvalist seksuaalkäitumist soodustavate teadmiste, eluoskuste ja hoiakute parandamine	118 500	2,0
HIV-nakkuse leviku peatamiseks kahjude vähendamise teenuste (st nõustamis-, testimis- ja raviteenuste) pakkumine, sh kinnipeetutele; ohutumale uimastitarvitamisele ja turvalisele seksuaalkäitumisele suunatud tegevused	3 631 000	61,6
sh süstlavahetusteenus ja nõustamine	1 450 000	24,6
sh üledoosidest tingitud surmade ennetamine	30 000	0,5
sh MMT	1 295 000	22,0
HIV-nakkuse ja kaasuvate infektsioonide seire ja sekkumiste hindamine	56 500	1,0
<b>KOKKU</b>	<b>5 899 000</b>	<b>100,0</b>

<sup>1</sup> Lisaks Euroopa Komisjoni vahendid summas 117 328 eurot

Narkomaania ravi-, taastusabi- ja järelteenustele kulub 2017. aastal ligi 2 mln eurot (sh 1,2 mln eurot kahjude vähendamise teenustele). HIV-nakkuse peatamisega seotud tegevusteks on ette nähtud 3,6 mln eurot (sh 1,3 mln eurot opioidsõltuvuse asendusraviks). Narkomaania ravi ja ennetuse ning HIVi leviku peatamisega seotud tegevuste planeeritav kogukulu on 2017. aastal 5,9 mln eurot.

## 4. Opioidsõltuvuse asendusravi

Opioidsõltuvuse ravi- ja rehabilitatsiooniteenuste keskmes on farmakoloogiline, opiaatagoniste kasutatav asendusravi (OAR). Järgnevalt kirjeldatakse OARi ravi-standardeid, kasutatavaid toimeaineid ning teenuse korraldust Eestis ja teistes riikides.

### 4.1. Opioidsõltuvuse asendusravi korralduse põhimõtted ja standardid

Opioidsõltuvuse asendusravi on ravikokkuleppe alusel toimuv ravi, mille eesmärk on opiaatsõltuvusest vabanemine või sõltlase vaevuste leevendamine ja ühiskonna kahjude vähendamine. Asendusraviga püütakse vähendada illegaalsete uimastite tarvitamist, ohtlikke nakkushaiguseid, eluohtlikke intoksikatsioone ja suremust ning motiveerida asendusravil viibivat isikut loobuma illegaalse aine tarbimisest pikema aja jooksul. [1]

Asendusravis võib eristada kahte lähenemist. **Võõrutusravis** toimub igapäevase asendusravimi doosi järkjärguline alandamine eesmärgiga opioididest võõrutada. Kiiret võõrutusravi teostatakse ainult statsionaarravina. Aeglast võõrutusravi, mis kestab vähemalt 6 kuud, võib läbi viia ka ambulatoorse ravina. **Säilitusravi** eesmärk on patsiendi stabiliseerimine ning tervise ja psühhosotsiaalse seisundi parandamine; selleks manustatakse asendusravimit ilma kindla ravilõpu tähtajata. Lisaks farmakoloogilisele ravile on sõltuvusest vabanemiseks oluline opiaatsõltlase psühhosotsiaalne rehabilitatsioon ja rehabilitatsiooni pakkuvad teenused. [1]

Täiskasvanute asendusravis kasutatakse opiaatagonistliku toimega metadooni, alaealiste valikravimiks on buprenorfiin või sama toimega kombineeritud toimeained (buprenorfiin-naloksoon); ravimeid on kirjeldatud detailsemalt peatükis 4.2.

Asendusravi efektiivsuse jaoks on oluline, et teenus oleks kättesaadav, tasuta ning normeerimata kestuseta. Ravi aluseks on patsiendi seisundi ja vajaduste hindamiseks tuginev individuaalne raviplaan, mis seab kindlad sihid mh patsiendi tervise edendamise, sotsialiseerumise ja taasühiskonnastamise osas. Ravi alustamine eeldab patsiendi informeeritud nõusolekut. Kõik patsiente puudutavad toimingud peavad olema dokumenteeritud ning konfidentsiaalsed.

Euroopa Liidu Nõukogu kiitis 14. septembril 2015 heaks miinimumnõuded narkootikumide nõudluse vähendamise tegevustele [34]. Ravi, sotsiaalse integratsiooni ja rehabilitatsiooni osas toob määrus esile järgmised nõuded:

1. Asjakohane tõenduspõhine ravi kohandatakse teenusekasutajate eripäradele ja vajadustele, võttes arvesse inimese inimväärikust, vastutust ja valmisolekut muutuda.
2. Juurdepääs ravile on kättesaadav kõigile soovijatele. Ligipääs ravile ei sõltu teenusekasutajate isiklikest või sotsiaalsetest eripäradest ega ka rahalistest vahenditest. Ravi antakse mõistliku aja jooksul ning ravi järjepidevust silmas pidades.
3. Ravi ja sotsiaalse integratsiooni jaoks seatakse järkjärgulised eesmärgid, mida vaadatakse korrapäraselt läbi. Võimalike ravirežiimi rikkumistega tegeletakse asjakohaselt.
4. Ravi ning sotsiaalse integratsiooniga seotud teenused tuginevad patsiendi teadlikule nõusolekule, on patsiendile suunatud ning toetavad tema õigusi.
5. Ravi annavad kvalifitseeritud spetsialistid ja koolitatud töötajad, kes tegelevad pidevalt enda kutsealase arendamisega.
6. Ravialased sekkumised ja teenused on ühendatud pideva hoolekandega, st vajadusel kaasatakse sotsiaalseid tugiteenuseid (sh haridus-, eluaseme- ja hoolekandeteenuseid); ravi- ning tugiteenused on suunatud inimese sotsiaalsele integratsioonile.
7. Raviteenuste raames pakutakse vere kaudu levivate nakkushaiguste analüüsi tegemise võimalust, riskikäitumisest hoidumise nõustamist ja abi haigusega toimetulekuks.
8. Raviteenuste üle viiakse läbi järelevalvet ning tegevuste ja tulemuste kohta tehakse korrapäraselt sise- ja/või välishindamisi.

Loetletud nõuded tuginevad EQUSe [35] projekti tulemustele ja on soovituslikuks normiks Euroopa Liidus narkootikumide nõudluse vähendamise programmide planeerimisel. Nõuded tähistavad kvaliteedi miinimumnormi. Nende rakendamine ei tohiks piirata suuremate ja kaugemale ulatuvate kvaliteedinõuete rakendamist ega takistada uuenduslike sekkumiste ja programmide kasutuselevõttu. Samas märgitakse määruandes, et kõnealuste nõuete kohandamisel ja rakendamisel tuleb täielikult arvestada liikmesriikide vastutust oma tervishoiupoliitika määratlemisel [34]. Asendusravi teenuste praktikate varieeruvust käsitletakse detailselt peatükis 4.4.

Kehtiv WHO asendusravi ravijuhend [36] on aastast 2009. Ravijuhendi järgi on opioidsõltuvuse raviks kõige efektiivsem meetod farmakoloogiline asendusravi

metadooni või buprenorfiiniga koos psühhosotsiaalse abiga. Mõlemad asendusravi toimeained vähendavad võrreldes detoksifikatsiooni või ravi puudumisega narkootikumide kasutamist ja soodustavad ravil püsimist. Mõlemaid toimeaineid võib asendusravis kasutada, kuid buprenorfiinile eelistatakse metadooni selle parema efektiivsuse ja madalama hinna tõttu. Tabelis 5 on esitatud ravijuhendis toodud minimaalsed nõuded ja parima praktika soovitused.

**Tabel 5.** WHO soovitused asendusravi korraldamiseks [36]

	<b>Minimaalsed nõuded</b>	<b>Parima praktika soovitused</b>
Õiguslik raamistik	Asendusravi ei tohi olla kohustuslik.	NA
Ravi rahastamine ja kättesaadavus	Ravi, mis sisaldab vähemalt metadooni või buprenorfiini ja võõrutusnähtudega toimetulekut toetavaid teenuseid, peab olema kättesaadav.	Ravi on kasutajale tasuta. Ravi on kättesaadav ka kinnipidamisasutustes. Asendusravis kasutatakse metadooni ja buprenorfiini. Lisaks on ravi võõrutusnähtudeks, tagasilangusteks ja üledoosideks.
Kliiniline järelvalve	Olemas on ravijuhend ja kliiniline järelvalve.	Olemas on detailne, riiklikke tingimusi arvestav ravijuhend; asendusravi on korraldatud osana tervishoiusüsteemist.
Ravi- ja ravimiandmete kogumine	Patsientide kohta peetakse haiguslugu, mis on konfidentsiaalne, kuid ligipääsetav kõigile ravisse kaasatud osapooltele. Raviinfot ei edastata korrakaitseasutustele. Ravimite säilitamise ja väljastamise protseduure dokumenteeritakse.	
Asendusravimi doosid	Annustamine on paindlik, ravidoosile ja ravi kestusele piiranguid ei seata.	Võõrutusravi on osa ravivalikutest. Hea ravisoostumuse ja ravimite vähese väärkasutamise korral on ravimite kojukasutusse andmise võimalus. Ohutuse kaalutlustel võib ravi lõpetada, kuid halb ravijärgimus ei tohi olla selle põhjuseks.
Ravivajaduse hindamine	Ravivajaduste hindamiseks lähenetakse patsiendile individuaalselt. Patsiendi läbivaatus on põhjalik, ravijärgimuse hindamiseks ja opioidide kasutamise tõendamiseks peab olema võimalik kasutada uriinianalüüsi.	Ravivalik peab tuginema individuaalsetele vajadustele. Ravivajaduste hindamisel peab lähtuma ka võimalikest kaasuvatest psühhiaatrilistest haigustest, nakkushaigustest ning hiljutisest uimastikasutusest. Raviplaan peab seadma pikaajalised ravieesmärgid.

	<b>Minimaalsed nõuded</b>	<b>Parima praktika soovitus</b>
Osutatavad teenused	Pakutakse farmakoloogilist asendusravi ning ravivõimalusi võõrutussümptomite ja üledooside jaoks. Hinnatakse patsiendi psühhosotsiaalseid vajadusi ja pakutakse toetavat nõustamist. Kaasuvate haigustega (C-hepatiit, HIV jne) patsient tuleb suunata edasisele ravile.	Farmakoloogilist asendusravi pakutakse nii metadooni kui ka buprenorfiiniga, olemas on võõrutussümptomite ja üledooside ravivõimalused. Erinevad psühhosotsiaalsed sekkumised vastavad patsiendi vajadustele. Kaasuvate psühhiaatriliste haiguste korral tuleb samas pakkuda ka sobivat psühhosotsiaalset ja psühhiaatrilist ravi. Kui olulisel osal patsientidest esineb tuberkuloos, C-hepatiit või HIV, tuleb nende haiguste ravi integreerida asendusraviga. Opioidsõltuvatel patsientidel ei tohi olla takistusi sobiva ravi saamisega.
Ravi hindamine	Loodud on ravi ohutuse jälgimise süsteem koos ravimite väärkasutuse info kogumisega.	Raviprotsessi ja -tulemuste jälgimine ja hindamine on pidev.

## 4.2. Asendusravi korraldus ja kasutus Eestis

### 4.2.1. Asendusravi korraldus Eestis

Asendusravi korraldust ja nõudeid Eestis käsitleb opioidsõltuvuse asendusravi kliiniline protokoll [1], mis pärineb 2013. aastast. Juhis on loodud TAI, Eesti Psühhiaatrite Seltsi, Eesti Infektsioonhaiguste Seltsi, Eesti Kopsuarstide Seltsi ning teenusepakkujate koostöös.

Asendusravi metadooniga on näidustatud opioidsõltuvuse korral alates 18. eluaastast. Alaealistele alates 14. eluaastast on valikravimiks buprenorfiin. Ravile eelneb patsiendi hindamine. Hindamisel arvestatakse järgmiste aspektidega: opioidide ning teiste psühhotropsete ja narkootiliste ainete tarvitamine; tervislik ja psühhosotsiaalne olukord; eelnevad ravikatsed ja motivatsioon. Lisaks viiakse läbi patsiendi väline vaatlus. Esmane hindamine on soovitatav läbi viia ühe päevaga ning see peab lõppema esmase dokumenteeritud raviplaani koostamisega, et oleks võimalik kohe ravi alustada. Raviplaan koostatakse standardvormi alusel ja

seada tuleb regulaarselt, vähemalt iga kolme kuu tagant üle vaadata ning vajadusel kohandada. Patsiendiga sõlmitakse ravileping. [1]

Asendusravis rakendatakse otseselt kontrollitava ravi (OKR) põhimõtteid. Asendusravi on soovitatav alustada patsiendi jälgimist võimaldavas keskkonnas. Algdoosi valikul võetakse arvesse sõltuvuse raskust ja tolerantsuse määra. Kahel esimesel ravinädalal on eesmärgiks patsiendi seisundi stabiliseerimine. Enne koduse ravi võimaldamist peab ravi toimuma OKRi tingimustes vähemalt 6 kuud. Patsiendi motiveerimise eesmärgil võib 1–2 päeval nädalas võimaldada patsiendile metadooni manustamist kodus, erandjuhtudel (nt pikaajalise ravistabiilsusega patsientidele) võib metadooni manustamist kodus lubada ka pikemaks ajaks. Kõrvaltoimete esinemisel või ebapiisava ravivastuse korral võib olla vajalik üleminek metadoonilt buprenorfiinile või vastupidi. [1]

Farmakoloogilist ravi toetab psühhosotsiaalne abi, mis peab olema tagatud kõikidele asendusravi saavatele patsientidele. Psühhosotsiaalne abi hõlmab endas erinevaid psühholoogilisi ja sotsiaalseid sekkumisi. Sotsiaalsed sekkumised võivad sisaldada nõustamist ja abi sellistes esmavajalikes küsimustes, nagu toit ja riided, majutus ja elukoht, töötamise ja õppimise võimalused, kuid ka nõustamist esmatasandi arstiabis, sotsiaalse võrgustiku korraldamises ja sõprussuhetes. Psühholoogilised meetodid on kognitiivkäitumuslik teraapia, motiveeriv intervjuerimine ning situatsiooni juhtimine. Opioidsõltuvuse asendusravi teenust pakkuvad tervishoiuasutused ei pea suutma pakkuda kõiki eelnevalt loetletud tegevusi ja teenuseid, kuid peavad koostöös kohalike omavalitsuste ja teiste asutustega leidma patsiendi vajadustele vastava lahenduse. [1]

Asendusravi kestvus sõltub patsiendi eelnevast opioidide tarvitamise pikkusest, tervislikust ja psühholoogilisest seisundist ning sotsiaalsest olukorrast. Asendusravi programm ei tohi kehtestada kohustuslikku ravikestvust ega maksimaalset ravipikkust. Ravidooside vähendamine on ravi lõpul astmeline, kuid peab arvestama võimalike võõrutusnähtudega; vajadusel tuleb dooside vähendamine peatada. [1]

Opioidsõltuvusega HIV-nakatanud patsientidele peab võimaldama eelisjärjekorras MMTle saamist, vältimaks HIV-nakkuse edasikandumist nakkusohtliku süstimisvarustuse kaudu. [1]

#### **4.2.2. Opioidsõltuvuse asendusravis kasutatavad ravimid**

**Metadoon** (Methadone; G.L.Pharma) on saadaval metadoonvesinikkloriidi lahuse kontsentraadina, mille 1 ml vastab 8,95 mg metadoonile. Ravim on mõeldud

suukaudseks tarvitamiseks ning on näidustatud täiskasvanutele opioidsõltuvuse säilitusraviks (st asendusraviks). Metadooni tuleb kasutada koos meditsiinilise jälgimise ja sobiva psühhosotsiaalse abiga. Metadooni ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole piisavalt tõestatud. [37]

Annustamine põhineb võõrutusnähtude avaldumisel. Annustamist peab kohandama iga patsiendi individuaalse olukorra ja vajaduste järgi. Tavaliselt on algselt 20–30 mg, kuid suure tolerantsuse korral võib algselt olla ka 25–40 mg. Metadoonvesinikkloriidi mõju kestab vähemalt 24 tundi, ravimit peab manustama iga päev samal kellaajal. [37]

Metadoon on tugev opioidagonist, mis tekitab sõltuvust. Esineda võivad nii füüsilised kui ka vaimne sõltuvus. Metadoon võib põhjustada unisust ja teadvusehäireid. Korraldusel kasutamisel võib tekkida ravimi toimetes tolerantsus. Metadooni kõrvaltoimed sarnanevad üldiselt teiste opioidide kõrvaltoimetega. Kõige sagedamini on kirjeldatud iiveldust ja oksendamist. Selliseid kõrvaltoimeid on täheldatud ligikaudu 20%-l patsientidest, kes saavad ambulatoorset ravi metadooniga. Ambulatoorse ravi puhul ei ole manustamise järelevalve sageli piisav. Pikaajalisel kasutamisel vähenevad kõrvaltoimed mõne nädala jooksul. Kõrvaltoimetena esinevad kõhukinnisus ja suurenenud higistamine jäävad sageli püsivaks. [37]

**Buprenorfiin** on opioidi osaline agonist/antagonist. Buprenorfiini kasutatakse opioidsõltuvuse asendusraviks, olles kättesaadav kahe ravimina. Buprenorfiini (G.L. Pharma GmbH) 2 mg, 4 mg ja 8 mg keelealused tabletid on näidustatud 18-aastastele ja vanematele patsientidele kasutamiseks opioidsõltuvuse asendusraviks koos meditsiinilise jälgimise ning sotsiaalse ja psühholoogilise abiga [38]. Suboxone (Indivior UK Limited) sisaldab lisaks buprenorfiinile ka naloksooni, mis on mõeldud intravenoosse väärkasutuse takistamiseks. Ravim on saadaval 2 mg, 8 mg ja 16 mg doosis ning on mõeldud kasutamiseks täiskasvanute ja üle 15-aastaste noorukite opioidsõltuvuse raviks. [39]

Ravi peab toimuma arsti järelevalve all. Arstil peab olema kogemus sõltuvushäirega patsientide ravi ja jälgimisega. Algselt on 0,8–4 mg manustatuna ühekordse ööpäevase doosina. Buprenorfiini doosi tuleb progresseeruvalt suurendada vastavalt patsiendi kliinilisele ravivastusele; maksimaalne lubatud ühekordne doos on 24 mg ööpäevas. Ravimit on soovitatav määrata ainult piiratud ajavahemikuks. See lihtsustab doosi kohaldamist ja vähendab ravimi kuritarvitamise või väärkasutamise riski. [38]

Buprenorfiin võib põhjustada uimasust, eriti koos alkoholiga või kesknärvisüsteemi mõjutavate depressantidega. Sagedasemateks raviga seotud kõrvaltoimeteks on kõhukinnisus ja ravimi ärajätunähud (st unetus, peavalu, iiveldus, hüperhidroos ja valu). Samuti võib esineda krambihooge, oksendamist ja kõhulahtisust. Üleannustamise korral on põhiliseks sekkumist vajavaks sümptomiks kesknärvisüsteemi depressiooni tagajärjel tekkiv respiratoorne depressioon, kuna see võib viia hingamise seiskumiseni ja põhjustada surma. [38, 39]

### 4.2.3. Asendusravi teenuse kasutamine ja ressursikulu

Alates 2007. aastast on opioidsõltuvuse asendusravi saanud umbes 1000 inimest aastas, kuid viimastel aastatel on ravi saajate arv mõnevõrra suurenenud. 2016. aastal sai asendusravi 1248 opioidsõltlast. Statsionaarse rehabilitatsiooni ja võõrutusravi mahud on ambulatoorsest asendusravist oluliselt väiksemad (vt tabel 6).

**Tabel 6.** Narkomaania ravi- ja rehabilitatsiooni teenuste mahud ja patsiendid 2014–2016 [40]

Teenus	2014		2015		2016	
	Kohtade arv	Patsientide arv aastas	Kohtade arv	Patsientide arv aastas	Kohtade arv	Patsientide arv aastas
Ambulatoorne asendusravi	685	919	683	1116	610	1248
Statsionaarne rehabilitatsioon	62	204	63	171	63	137
Statsionaarne võõrutusravi	9	195	9	180	9	186
<b>Kokku</b>		<b>1318</b>		<b>1467</b>		<b>1571</b>

Eestis pakutakse ambulatoorse opioidsõltuvuse asendusravi teenuseid Tallinnas, Kiviõlis, Jõhvis, Sillamäel, Narvas ja Tartus. Suurimad teenusemahud olid 2016. aastal tervisekeskusel Elulootus (raviga 150 patsienti kuus), osahingul Corrigo (128 patsienti), Wismari haiglal (107 patsienti) ja osahingul Narva Sõltuvuste Ravikeskus (103 patsienti).

Asendusravi teenusepakkujate aruannete põhjal sai 2016. aastal OARi keskmiselt 611 patsienti kuus (vt tabel 7). Ravi saajatest oli HIV-positiivseid 62,3%, õppis või käis palgatööl 42%. 2016. aastal katkestas ravi kokku 287 patsienti ehk keskmiselt 25 patsienti kalendrikuus. Ravi katkestamise peamisteks põhjusteks olid ravirežiimi rikkumine (31%), lahkumine omal soovil (30%) või kinnipidamisasutusse sattumine

(26%); suri 4 ravil olnud patsienti. Ravi lõpetas edukalt 53 patsienti, st igakuisele alla 1% ravil olevatest patsientidest. Ravi alustas ravi katkestajatega samas mahus patsiente (n = 298), st keskmiselt 25 patsienti kuus. Keskmise metadoonidoos kliendi kohta aruandekuul oli 58,6 mg, maksimaalne doos 310 mg.

**Tabel 7.** Opioidsõltuvuse asendusravi kasutusstatistika 2016. aastal opioidsõltuvuse asendusravi tegevusaruannete põhjal

Raviasutus	Patsientide keskmine arv kuus	Programmi-ga liitunute arv	Ravi lõpetanute arv	Ravi katkestanute arv
OÜ Narva Sõltuvuste Ravikeskus	103	77	19	79
OÜ Corrigo, Jõhvi	110	35	17	42
OÜ Corrigo, Kiviõli	18	7	1	9
Lääne-Tallinna Keskhaigla integreeritud teenus	45	11	0	16
Lääne-Tallinna Keskhaigla <sup>1</sup>	39	7	2	7
Tartu Ülikooli Kliinikum	5	1	0	1
Tervisekeskus Elulootus	150	95	10	83
Wismari Haigla	107	50	4	36
Aasa Kliinik	35	15	0	14
<b>Kokku</b>	<b>611</b>	<b>298</b>	<b>53</b>	<b>287</b>

<sup>1</sup> Tallinna linn on täiendavalt rahastanud võõrutus- ja asendusravi Lääne-Tallinna Keskhaiglas (70 kohta 2017. aastal)

HIVI nakatunud opioidsõltlastele mõeldud integreeritud OARi ja ARV-ravi on Lääne-Tallinna Keskhaigla Nakkuskliiniku polikliinikus toimunud alates 2010. aastast. Algusaastatel oli programmi kaasatud paarkümmend patsienti, 2017. aastaks oli ravikohtade arv kasvanud 65-ni. Teenuse senise kasutamisstatistika põhjal (vt tabel 8) oli aastaks keskmiselt ravil 48 patsienti. Raviprogrammi katkestas aastaks keskmiselt 18 inimest, samas mahus alustas raviga uusi patsiente. Keskmise metadooni ravimidoos patsiendi kohta oli 77 mg. TAI 2017. aasta eelarves on kavandatud vahendid integreeritud teenuse laiendamiseks Ida-Viru Keskhaiglasse ja Narva Haiglasse; mõlemal juhul on arvestatud 30 ravikohaga.

**Tabel 8.** Integreeritud teenuse kasutusstatistika Lääne-Tallinna keskhaiglas 2014–2016

Indikaator	2014	2015	2016	2014–2016, keskmine
Keskmine ravil osalevate patsientide arv	49	49	45	48
Raviprogrammiga liitunud patsientide arv	26	16	11	18
Raviprogrammi katkestanute arv	25	17	16	19
Keskmine ravimidoos kliendi kohta (mg)	70	80	80	77
Psühhiaatri vastuvõttude arv	30	16	122	56
Psühholoogi vastuvõttude arv	677	653	704	678
Sotsiaaltöötaja vastuvõttude arv	358	404	340	367
Arsti vastuvõttude arv	619	862	771	751
Rühmateraapias osalenud patsientide arv	43	48	45	45

## Ressursikulu

OARi rahastatakse riigieelarvest Tervise Arengu Instituudi kaudu; piiratud mahus (ca 120 patsienti aastas) on opioidsõltuvuse ravi toetanud ka Tallinna linn. Asendusravi pakkumiseks on 2017. aastal sõlmitud lepingud 8 teenusepakkujaga, kogumahus 1 175 170 eurot. Lepingud näevad ette 677 ravikohta (sh 65 kohta asendusravi ja ARV-ravi integreeritud teenusele). Keskmiselt kulub patsiendile 161,44 eurot kuus, ravipäeva arvestuslik keskmine maksumus on 6,2 eurot. Sellele lisandub metadooni maksumus, mille kulu keskmise päevadoosi (77 mg<sup>1</sup>) korral on ligikaudu 0,5 eurot päevas ehk 15 eurot kuus.

Integreeritud teenuse ravikoha keskmiseks maksumuseks on 2017. aasta lepinguandmete põhjal 1447 eurot patsiendi kohta aastas ehk 121 eurot kuus. Sellele lisandub metadooni kulu (15 eurot kuus) ning ARV-ravimi kulu, mis oli 2015. aasta näitel 312,98 eurot kuus patsiendi kohta [41]. Seega on integreeritud teenuse kogukulu patsiendi kohta hinnanguliselt 434 eurot kuus. Teenustega seotud kulu on täpsemalt käsitletud eelarvemõju analüüsis (vt ptk 8).

<sup>1</sup> Metadooni keskmine päevadoos Lääne-Tallinna Keskhaigla integreeritud ravis 2014.–2016. a.

### 4.3. HIVi ravi ja ressursikulu Eestis

HIVi nakatunutele mõeldud ARV-ravi saajate arv on Eestis aasta-aastalt suurenenud (vt tabel 9). 2017. aasta esimese poolaasta põhjal sai ARV-ravi 4039 inimest. HIVi ravi pakutakse suuremates linnades asuva viie haigla nakkuskliinikutes/-osakondades ning vanglates. Kaks kolmandikku ravijuhtudest jagunevad Ida-Viru Keskhaigla ja Lääne-Tallinna Keskhaigla vahel.

**Tabel 9.** ARV-ravi saajate arv ja jaotus raviasutuste vahel 2015-2017 Sotsiaalministeeriumi andmetel

	2015 <sup>1</sup>		2016		2017 <sup>2</sup>	
	Patsiente	Osakaal	Patsiente	Osakaal	Patsiente	Osakaal
Ida-Viru Keskhaigla	833	26%	1062	29%	1195	30%
Lääne-Tallinna Keskhaigla	1422	44%	1636	44%	1805	45%
Pärnu Haigla	12	0%	15	0%	22	1%
Vanglad	298	9%	323	9%	312	8%
Tartu Ülikooli Kliinikum	121	4%	153	4%	166	4%
Narva Haigla	518	16%	532	14%	538	13%
<b>Kokku</b>	<b>3203</b>	<b>100%</b>	<b>3722</b>	<b>100%</b>	<b>4039</b>	<b>100%</b>

<sup>1</sup> 6 kuu andmete põhjal

<sup>2</sup> 7 kuu andmete põhjal

HIVi ravi hõlmatuse hindamise aluseks on HIV-positiivsete koguarv. Viimase osas on senised hinnangud varieerunud suurel määral. WHO Eesti HIVi/AIDSi ravi hindamisaruande [42] põhjal oli 2012. aasta HIV-positiivsete koguarv Eestis 13 500. Hilisem mudelprognoos [41] hindas HIVi nakatunute mediaanarvuks 2016. aasta lõpu seisuga 7646 inimest. Kokku oli 2016. aasta lõpuks Eestis registreeritud 9492 HIVi juhtu [24], kuid see sisaldab ka kuni 2008. aastani topeltregistreeritud ning surmaga lõppenud juhtumeid. Sotsiaalministeeriumi andmetel oli 2017. aasta I poolaastal ravil 4039 patsienti.

### Ressursikulu

Eestis on ARV-ravi haigetele (k.a ravikindlustuseta inimestele) tasuta. Ravimeid hangib Sotsiaalministeerium, ravimeid rahastatakse riigieelarvest. Rahvastiku Tervise Arengukava rakendusplaanis [43] oli 2013.–2016. aastal ARV-ravimitele ette

nähtud kokku 57,7 mln eurot. Rakendusplaanis suurenesid ARV-ravi eelarvelised kulud 11,6 mln eurolt 2013. aastal 17,3 mln euron 2016. aastal.

Sotsiaalministeeriumi väljastatud ARV-ravimite kasutusstatistika põhjal alustatakse mittenukleosiidsetel pöördtranskriptaasi inhibiitoritel (NNRTI) põhineva skeemiga ravi 47%-l, proteaasi inhibiitorite (PI) põhise skeemiga 46%-l ja integraasi inhibiitoritel põhineva skeemiga 7%-l juhtudest. Enim kasutatavad esmavaliku raviskeemid nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite (NRTI) rühmas on tenofoviiri ja emtritsitabiini kombinatsioon ning abakaviiri ja lamivudiini kombinatsioon. PIde rühmas on kõige rohkem patsiente ravi alustanud darunaviiriga. Integraasi inhibiitori skeemi põhiselt kasutatakse enim raltegraviiri ja sellele järgneb dolutegraviir (Sotsiaalministeeriumi info). ARV-ravi kulu patsiendi kohta oli 2015. aastal NNRTI rühmas 149,44 eurot, PI rühmas 205,85 eurot ja integraasi inhibiitorite rühmas 572,53 eurot kuus. Keskmise kulu ühe ARV-ravi saaja kohta oli 2015. aastal 312,98 eurot kuus<sup>2</sup>. ARV-ravi kulu oli 2015. aastal kokku 12 012 623 eurot. [41] CentARi raporti [41] tulused ja kulusid arvestavate arvutuste järgi on ühe HIV-positiivsega kaasnev aastane kulu riigieelarvele 2467 eurot, ARV-ravil oleva HIV-positiivse kohta aga 4916 eurot.

#### **4.4. Opioidsõltuvuse asendusravi praktikad teistes riikides**

Opioidsõltuvuse asendusravi on Euroopas olnud kasutusel üle 40 aasta. Esimesena hakati MMTd pakkuma Rootsis (1967) ja Hollandis (1968) (vt tabel 10); Eesti (2001) oli üks viimastest asendusravi kasutusele võtnud riikidest Euroopas. Euroopa Narkootikumide ja Narkomaania Seirekeskuse andmete [44] järgi kasutatakse asendusravis peamiselt metadooni ja buprenorfiini, kuid Saksamaal, Hispaanias, Austrias ka teisi toimeaineid. Seejuures on Tšehhis, Prantsusmaal, Austrias ja Norras buprenorfiini kasutajaid enam kui metadooni saajaid.

Asendusravi määramist käsitlevad regulatsioonid on erinevad. Lääne-Euroopa riikides on ravi määrajaks sageli pere- või üldarst, samas kui mitmetes Kesk- ja Ida-Euroopa riikides (nt Leedus, Poolas, Ungaris, Slovakkias) on ravi alustamine kas asendusravi pakkuva keskuse ravikomisjoni või sealse arsti korraldada. Ravi on näidustatud kas diagnoositud või tõendatud opioidsõltuvusega isikutele, kelle varasem (võõrutus)ravi on ebaõnnestunud. Vanusepiiri on tavapäraselt seotud ravimite kliinilise näidustusega, kuid Kreeka, Rootsi ja Norra kasutavad täiendavaid vanusepiiranguid.

<sup>2</sup> 2017. aastal oli Sotsiaalministeeriumi andmetel ARV-ravi kulu 315 eurot kuus.

**Tabel 10.** Asendusravi praktikad Euroopas [44, 45]

<b>Riik, OARi alustamise aasta</b>	<b>Kasutatavad toimeained ja nende osakaal</b>	<b>Ravi ordineerija; näidustus</b>	<b>Maksimaalne doos; kojuvõetavad doosid</b>
Belgia, 1994	Metadoon (86%) ja buprenorfiin (14%)	Arst; määratlemata	Määratlemata
Tšehhi, 1998	Metadoon (20%) ja buprenorfiin (80%)	Üldarst, OARi keskus; pikaajaline opioidsõltuvus, ebaõnnestunud võõrutusravi	Määratlemata
Taani, 1970	Metadoon (82%) ja buprenorfiin (18%)	Arst; diagnoositud opioidsõltuvus	Ei; 1 nädala doosid
Saksamaa, 1992	Erinevad toimeained, sh metadoon (78%) ja buprenorfiin (21%)	Üldarst; diagnoositud opioidsõltuvus	Retsepti kestus kuni 30 päeva; 1 nädala doosid
Kreeka, 1993	Metadoon (25%), buprenorfiin, naltreksoon	Arstid OARi keskustes; diagnoositud opioidsõltuvus, vanus 20–35 a, ebaõnnestunud võõrutusravi	Ei; määratlemata
Hispaania, 1990	Erinevad toimeained, sh metadoon (97%) ja buprenorfiin (3%)	Arstid OARi keskustes; diagnoositud opioidsõltuvus (pole näidustatud rasedatele ja HIV-positiivsetele)	Ei; määratlemata
Prantsusmaa, 1995	Metadoon (34%) ja buprenorfiin (66%)	Üldarst; ravimi näidustus	100 mg metadooni, 16 mg buprenorfiini; 7–14 päeva metadooni, 7–28 päeva buprenorfiini
Iirimaa, 1992	Metadoon (99,5%) ja buprenorfiin	Üldarst, psühhiaater; diagnoositud opioidsõltuvus	Ei; ei
Itaalia, 1975	Metadoon (74%) ja buprenorfiin (15%)	Ravikomisjon; ravikomisjoni otsus	120 mg metadooni, 32 mg buprenorfiini; määratlemata
Leedu, 1995	Metadoon (88%) ja buprenorfiin (13%)	Ravikomisjon; opioidide kasutus vähemalt 2 aastat, ebaõnnestunud võõrutusravi	Ei; nädalavahetuse doos
Luksemburg, 1989	Metadoon (95%) ja buprenorfiin (4%)	Arstid; diagnoositud opioidsõltuvus	Ei; individuaalne vajadus
Ungari, 1995	Metadoon (78%) ja buprenorfiin (22%)	Arstid OARi keskustes; diagnoositud opioidsõltuvus, vanus vähemalt 18 a	Individuaalne; kodukasutusse ei anta

Riik, OARi alustamise aasta	Kasutatavad toimeained ja nende osakaal	Ravi ordineerija; näidustus	Maksimaalne doos; kojuvõetavad doosid
Holland, 1968	Metadoon (100%)	Arstid; vanus vähemalt 18 a	määratlemata; määratlemata
Austria, 1987	Erinevad toimeained, sh metadoon (15%) ja buprenorfiin (22%)	Arstid, kel varasem kogemus / teadmised; vähemalt 1 a opioidsõltuvust, ebaõnnestunud võõrutusravi, HIV-nakkus või rasedus, elukaaslane HIV-positiivne või rase	Ei; nädalavahetuse doos
Poola, 1992	Metadoon (98%) ja metadooni soolad	Ravikeskuse juht; opioidsõltuvust 3 a, vähemalt 18 a vana, ebaõnnestunud võõrutusravi	Ei; ravikomisjoni otsus
Portugal, 1977	Metadoon (67%) ja buprenorfiin (33%)	Arstid; opioidsõltuvus, täisealine, teistes raviprogrammides mitteosalemine	Määratlemata; määratlemata
Sloveenia, 1990	Metadoon, buprenorfiin ja aeglase vabanemisega morfiin	Esmane retsept OARi keskusest, edasine ka üldarstidelt/apteegist; diagnoositud opioidsõltuvus, vanus vähemalt 15 a	Individuaalne; 7 päeva doos
Slovakkia, 1997	Metadoon (100%)	Arstid, OARi keskused; diagnoositud opioidsõltuvus, vanus vähemalt 18 a	Individuaalne; 3 päeva doos
Rootsi, 1967	Metadoon ja buprenorfiin	Arstid, kel varasem kogemus / teadmised; diagnoositud opioidsõltuvus, 2-aastane kasutusstaaž, vanus vähemalt 20 a	Ei; määratlemata
Norra, 1998	Metadoon (43%) ja buprenorfiin (56%)	Üldarstid; pikaajaline opioidsõltuvus, vanus vähemalt 25 a, ebaõnnestunud võõrutusravi	Soovituslikult 100 ml; määratlemata

Üheski käsitletud riigis ei ole asendusravi maksimaalsele kestusele piiranguid, kuid ravimiretsepti kestust on nt Saksamaal piiratud 30 päevale. Ravimi maksimaalne päevadoos on reeglina individuaalne või piiratud toimeaine kliiniliste kriteeriumitega. Metadoonil ei ületa päevane soovituslik määr 120 ml ja buprenorfiinil 32 mg. Kõikjal kohaldatakse asendusravile (vähemalt ravi alustamise perioodil) OKRi põhimõtteid, kuid enamikel juhtudel võimaldatakse asendusravimit ka kodukasutusse võtta. Reeglina on kaasa antav kogus piiritletud nädalavahetusega, kuid Taanis, Saksamaal, Prantsusmaal ja Sloveenias väljastatakse korraga kuni 1 nädala doosid. Ungaris asendusravimit kodukasutusse ei anta. [44]

Asendusravi teenuse saajate koguarv sõltub riigi suuruselt. Teenuse saajate arv on suurim Ühendkuningriigis (172 512 inimest 2015. aastal) ja Prantsusmaal (163 000 inimest 2012. aastal). Eesti lähiriikidest sai Lätis asendusravi 2015. aastal 328 inimest ja Leedus 592 inimest.

#### **4.5. Asendusravi sihtrühma suurus ja hõlmatus**

OARi teenuse sihtrühmaks on opioidsõltuvad NSId, keda on hinnanguliselt 6000 [42]. Arvestades 2017. aastal asendusraviks ettenähtud ravikohtade arvu ( $n = 677$ ), oleks asendusravisse kaasatud vaid 11% potentsiaalsest 6000-st opioide kasutavast NSIst. Kui arvestada TAI prognoositava ravisaajate arvuga 2017. aastal ( $n = 1050$ ), oleks hõlmatus ligi 18%. Seega jõuab MMT praegu vaid piiratud osale sihtrühmast. Kui sihtrühma suuruse hinnang – 6000 opioidsõltuvat NSId – on korrektne, võiks Eestis asendusravi vajada kuni 4950 inimest ja vajalike ravikohtade maksimaalne arv võiks olla kuni 3200. Reaalne teenusevajadus on eeldatavalt oluliselt väiksem, kuna sihtrühma täielik hõlmatus ei ole realistlik ning kõik opioidsõltuvad NSId ei vaja või ei soovi asendusravi.

Integreeritud asendusravi ja ARV-ravi teenus on mõeldud HIV-positiivsetele opioidsõltlastest NSIdele. HIVi levimus on NSIde seas suur, jäädes seniste läbi-  
lõikeliste uuringute põhjal vahemikku 50–70%; 2016. aastal oli asendusravi teenust kasutanutest HIV-positiivseid 62,3%. Seega võiks HIVi nakatunud opioidsõltlastest NSIid olla arvestuslikult ligikaudu 3700. 2016. aastal sai asendusravi kokku 1248 sõltlast. Arvestades HIVi levimust asendusravi saajate seas, võiks praegustest teenusekasutajatest ligi 780 vajada ka ARV-ravi. Kuigi asendusravi ja ka ARV-ravi saavate NSIde arv ei ole teada, on integreeritud teenuse ravikohtade praegune arv (127 kohta 2017. aastal) eeldatavalt väiksem kui teenuse vajadus.

## 5. Opioidsõltuvuse asendusravi efektiivsus

Opioidsõltuvusega inimestele mõeldud farmakoloogiline ravi on olnud kasutusel üle 40 aasta ning on hiljutise ülevaateuringu [46] põhjal (koos süstlavahetusprogrammiga) enim tõendust kogunud sekkumine, mis vähendab opioidsõltuvusega seotud kahjusid.

Cochrane'i süstemaatilise ülevaate [47] järgi parandab metadoon võrreldes farmakoloogilise ravi puudumisega opioidsõltuvusega patsientide ravist kinnipidamist ning vähendab illegaalsete opioidide (heroiini) kasutust (RR 0,66; 95% CI 0,56–0,78). Sarnaselt metadooniga on tõendatud ka buprenorfiini efektiivsus ravijärgimuse parandamisel võrreldes farmakoloogilise ravi puudumisega [48], kuid väikeste dooside ( $\leq 40$  mg metadooni või 2–6 mg buprenorfiini) korral on metadooni saavate patsientide ravijärgimus parem (RR 0,67; 95% CI 0,52–0,87). Suuremate dooside korral ei erine ravijärgimus ja illegaalsete opioidide tarvitamine metadooni ja buprenorfiini võrdluses statistiliselt oluliselt [48]. Suuremate dooside ja individuaalse annustamise positiivset mõju asendusravi ravijärgimusele on näidanud ka teised meta-analüüsid [49, 50].

Cochrane'i süstemaatilise ülevaate [51] järgi vähendab OAR illegaalsete narkootikumide süstimist ja riskeerivat süstekäitumist, st süstalde jagamist ning seeläbi HIVi nakatumist. HIVi nakatumise vähenemist asendusravi saajatel (RR 0,46; 95% 0,32–0,67) on näidatud ka MacArthuri *et al.* [52] meta-analüüsis. Asendusravi mõju HCV nakkusriski vähendamisele ei ole senistes süstemaatilistes ülevaadetes käsitletud [46]. Tõendus senistest jälgimisuuringutest ei kinnita üheselt väiksemat HCV nakkusriski asendusravi saajatel. Samuti ei ole MMT mõju opioidsõltlaste kriminaalsele tegevusele või suremusele statistiliselt oluline [47]. Hiljutine Cochrane'i süstemaatiline ülevaade [53] järeltas 35 uuringu andmete meta-analüüsi põhjal, et täiendavad psühhosotsiaalsed sekkumised ei mõjuta farmakoloogilise asendusravi (ja rutiinse nõustamisteenuse) efektiivsust.

Järgnevalt kirjeldatakse detailselt siinse raporti fookuses oleva ARV-raviga integreeritud asendusravi efektiivsust käsitlevate uuringute metoodikat ja tulemusi.

### 5.1. Uuringute metoodika

Ülevaatesse kaasati kokku 13 uuringut, mis käsitlesid OARi efektiivsust HIVi nakatunud opioidsõltuvatel NSIdel; kirjanduse otsingu ja valiku protsess on kirjeldatud

joonisel 1. Enamik uuringutest olid kohortuuringud, mis olid läbi viidud USAs [54-58] või Kanadas [59-61]. Lisaks on relevantseid uuringuid avaldatud Prantsusmaal [62], Hiinas [63], Šveitsis [64] ja Indoneesias [65]. Ülevaatesse kaasati ka üks meta- analüüs [66]. Integreeritud teenuse efektiivsust võrreldes eraldiseisvalt korraldatud asendusravi ja ARV-ravi teenustega käsitles vaid üks läbilõikeline uuring [67].

Uuringute keskne võrdlus oli metadoon- või buprenorfiinasendusravi ja ARV-ravi efektiivsus vaid ARV-ravi saajatega võrreldes. Olulistest tulemitest on siinses ülevaates käsitletud asendusravi mõju ARV-ravi alustamisele ning hõlmatusel, HI-viiruse supressioonile ja opioidsõltlaste suremusele. Uuringutes on tulemusnäitajaid jälgitud alates 6 kuust kuni 5,8 aastani, erandiks on integreeritud teenuse efektiivsust käsitlev läbilõikeline uuring [67]. Täiendava päringuga lisati ülevaatesse 4 uuringut, mis käsitlesid sihtrühma tervisega seotud elukvaliteeti (vt ptk 5.2.5). Kaasatud uuringute metoodikat on kirjeldatud lisa 3.

## 5.2. Asendusravi efektiivsus HIV-positiivsetel

### 5.2.1. Ravi alustamine ja hõlmatus

Asendusravi saajatel on avaldatud uuringute põhjal suurem ARV-raviga hõlmatus [55, 64], sama tulemust kinnitab Low *et al.* [66] meta-analüüsis. Asendusravi korral on asendusravi puudumisega võrreldes suurem suhteline tõenäosus, et alustatakse ka ARV-ravi (vt tabel 11).

**Tabel 11.** Asendusravi mõju ARV-ravi hõlmatusel ja ravi alustamisele

Uuring; riik	Võrdlus	ARV-raviga hõlmatus; ARV-raviga alustamine %	Seosekordaja <sup>1</sup> (95% CI)
Knowlton <i>et al.</i> , 2010 [55]; USA	MMT vs. asendusravita	60; 50	OR <b>1,52</b> (1,13–2,04)
Altice <i>et al.</i> , 2011 [54]; USA	Buprenorfiin 4 kvartalis vs. asendusravi 1 kvartalis	31; 36	OR 1,21 (0,68–2,13)
Weber <i>et al.</i> , 2009 [64]; Šveits	OAR eelneval 6 kuul vs. asendusravita	47; 33	OR <b>1,79</b> (1,24–2,57)

Uuring; riik	Võrdlus	ARV-raviga hõlmatus; ARV-raviga alustamine %	Seosekordaja <sup>1</sup> (95% CI)
Uhlmann <i>et al.</i> , 2010 [59]; Kanada	MMT eelneval 6 kuul vs. asendusravita	63; 41	HR <b>1,62</b> (1,15–2,28)
Low <i>et al.</i> , 2016 [66]; meta-analüüs	OAR vs. asendusravita	NA	OR <b>1,54</b> (1,17–2,03)

<sup>1</sup> Šansside suhe (OR) või riskitiheduste suhe (HR), statistiliselt oluline erinevus esitatud rasvases kirjas

### 5.2.2. ARV-ravi järgimus

Uuringute põhjal on asendusravi saajatel ARV-ravi järgimus parem kui asendusravi mittesaajatel (vt tabel 12). Näiteks Low *et al.* 2016 [66] meta-analüüsi põhjal on asendusravi korral ligi 50% suurem šanss raviga alustamiseks ja ligi 2 korda suurem šanss heaks ARV-ravi järgimuseks.

**Tabel 12.** Asendusravi mõju ARV-ravi järgimusele

Uuring; riik	Võrdlus	Ravijärgijate osakaal uuringurühmades%	Seosekordaja (95% CI) <sup>1</sup>
Kapadia <i>et al.</i> , 2008 [56]; USA	MMT vs. asendusravita	78; 52	OR <b>3,40</b> (1,61–7,16)
Uhlmann <i>et al.</i> , 2010 [68]; Kanada	OAR ja ARV-ravi vs. asendusravita	64; 55	OR <b>1,49</b> (1,07–2,08)
Low <i>et al.</i> , 2016 [66]; meta-analüüs	OAR vs. asendusravita	Ravijärgimus Raviga alustamine	OR <b>2,14</b> (1,41–3,26) OR <b>1,54</b> (1,17–2,03)

<sup>1</sup> Šansside suhe (OR), statistiliselt oluline erinevus esitatud rasvases kirjas

### 5.2.3. Viiruse supressioon

Uuringutes on tuvastamatu viiruskoormusega patsiente enam asendusravi rühmades kui asendusravi mittesaajate hulgas, samas on seos statistiliselt oluline vaid kahes uuringus (vt tabel 13). Low *et al.* 2016 [66] meta-analüüs, mis hindas viiruse supressiooni (sõltuvalt uuringust < 500, < 400 või < 50 HIVi RNA koopia/mL veres) 10 uuringu põhjal, näitab, et asendusravi korral on šanss tuvastamatuks viiruskoormuseks 45% suurem kui asendusravi puudumisel.

**Tabel 13.** Asendusravi mõju viiruskoormusele

Uuring; riik	Võrdlus	Viiruse supressioon ravi-rühmades%	Seosekordaja (95% CI) <sup>1</sup>
Ti <i>et al.</i> , 2014 [60]; Kanada	MMT 6 kuud vs. asendusravita	50 / 45	OR <b>2,14</b> (1,53–3,00)
Altice <i>et al.</i> , 2011 [54]; USA	Buprenorfiin 4 kvartalit vs. 1 kvartal	NA	OR 1,32 (0,67–2,59)
Westergaard <i>et al.</i> , 2013 [57]; USA	MMT 6 kuud vs. asendusravita	76 / 69	OR 1,42 (0,95–2,11)
Springer <i>et al.</i> , 2012 [58]; USA	OAR 24 nädalat vs. asendusravita	59 / 51	OR 1,36 (0,59–3,15)
Achmad <i>et al.</i> , 2009 [65]; Indoneesia	MMT vs. asendusravita	96 / 90	OR 2,80 (0,35–22,59)
Weber <i>et al.</i> , 2009 [64], Šveits	OAR 6 kuud vs. asendusravita	74 / 71	OR 1,13 (0,77–1,66)
Roux <i>et al.</i> , 2009 [62], Prantsusmaa	OAR 6 kuud vs. asendusravita	75 / 56	OR <b>2,34</b> (1,11–4,93)
Low <i>et al.</i> , 2016 [66] meta-analüüs	OAR vs. asendusravita	NA	OR <b>1,45</b> (1,21–1,73)

<sup>1</sup> Šansside suhe (OR), statistiliselt oluline erinevus esitatud rasvases kirjas

#### 5.2.4. Suremus

Asendusravi mõju suremusele on käsitletud viies ülevaatesse kaasatud uuringus (vt tabel 14). Vaid Nosyki *et al.* [61] Kanada kohortuuringus, milles jälgiti retrospektiivselt 1727 HIV-positiivset NSId, näidati statistiliselt olulist erinevust asendusravi, ARV-ravi ning asendusravi ja ARV-ravi saanutel võrreldes nendega, kes olid asendusravi ja ARV-ravita. Samas erinesid ARV-ravi ning OARi ja ARV-ravi kombinatsiooni vahel oluliselt ka standarditud suremuskordajad (vastavalt 16,1 juhtu (95% CI 13,6–19,0) vs. 8,3 juhtu (95% CI 6,0–11,3) 1000 inimese kohta). Low *et al.* 2016 [66] kuue uuringu andmetel põhinev meta-analüüs asendusravi statistiliselt olulist efekti üld- või HIViga seotud suremusele ei kinnitanud.

**Tabel 14.** Asendusravi mõju suremusele

Uuring; riik	Võrdlus	Suremus uuringu-rühmades %	Seosekordaja (95% CI) <sup>1</sup>
Achmad <i>et al.</i> , 2009 [65]; Indoneesia	MMT vs. asendusravita	0,3; 1,0	HR 0,80 (0,20–3,20)

Uuring; riik	Võrdlus	Suremus uuringu- rühmades %	Seosekordaja (95% CI) <sup>1</sup>
Zhao <i>et al.</i> , 2013 [63]; Hiina	MMT vs. asendusravita	10; 14	HR 0,63 (0,57–0,70)
Weber <i>et al.</i> , 2009 [64]; Šveits	OAR 6 kuul vs. asendusravita	20; 15	HR 1,36 (0,87–2,12)
Nosyk <i>et al.</i> , 2015 [61]; Kanada	OAR ja ARV-ravi vs. ilma OARi ja ARV- ravita	18; 29	HR <b>0,16</b> (0,10–0,26) <sup>2</sup>
Low <i>et al.</i> , 2016 [66]; meta-analüüs	OAR vs. asendusravita	NA	HR 0,91 (0,65–1,25)

<sup>1</sup> Šansside suhe (OR) või riskitiheduste suhe (HR), statistiliselt oluline erinevus esitatud rasvases kirjas

<sup>2</sup> Üldsuremus võrreldes OARi ja ARV-ravi mittedaava rühmaga

### 5.2.5. Tervisega seotud elukvaliteet

Taivanis läbiviidud jälgimisuuringus [69] jälgiti MMTI olijate tervisega seotud elukvaliteeti, kasutades WHOQOL-BREFi mõõdikut. Asendusravi alustamise järel paranes elukvaliteet oluliselt 3. kuu mõõtmise ajaks, hilisem muutus oli väike. Suurem metadoonidoos ja pikem raviaeg prognoosisid paremat elukvaliteeti. Teises Taivani uuringus [70] näidati statistiliselt olulist elukvaliteedi paranemist 6. kuu mõõtmistes elukvaliteedi psühholoogilise (6%) ja keskkonna (5%) alamskaaladel ning 12. kuu mõõtmisel psühholoogilise (8%) ja sotsiaalsete suhete (6%) alamskaalal. Asendusravi mõju peamiselt elukvaliteedi psühholoogilistele aspektidele kinnitab ka Vietnamis läbiviidud uuring [71], kus HIVi nakatunud NSIdel jälgiti elukvaliteedi muutust kvartaalselt 9 kuu jooksul. Uuringus leiti, et MMTd saavate patsientide üldise elukvaliteedi keskmine skoor (WHOQOL-BREFi mõõdikul) paranes esimese 3 kuuga 46,5 punktilt 76,4 punktini ja stabiliseerus seejärel. Ponizovsky *et al.* [72] võrdlesid tervisega seotud elukvaliteeti metadooni ja buprenorfiini saavatel asendus-ravi patsientidel 1., 4. ja 8. ravikuul. Ravile jäänud patsientidel paranes elukvaliteet 4. ja 8. kuuks, metadoonipatsientidel ilmnes elukvaliteedi paranemine ka 1. ravikuul.

Tabelis 15 on esitatud valitud kulutõhususe uuringutes kasutatud asendusravi ja ARV-raviga seotud seisundite elukvaliteedi väärtused.

**Tabel 15.** Kulutõhususe uuringutes kasutatud elukvaliteedi hinnangu väärtused

Seisund	Elukvaliteedi väärtus <sup>1</sup>	Viide
Ilma asendusravita NSI	0,53	Zaric <i>et al.</i> , 2000; Barnett <i>et al.</i> , 2001 [73, 74]
	0,68	Li <i>et al.</i> , 2012 [75]
	0,72	Drabo <i>et al.</i> , 2016 [76]
	0,70	Bernard <i>et al.</i> , 2016 [77]
	0,80	Barnett <i>et al.</i> , 2001 [73]
Asendusravi	0,59	Harris <i>et al.</i> , 2005 [78]
	0,74	Dijkgraaf <i>et al.</i> , 2005 [79]
	0,73	Dijkgraaf <i>et al.</i> , 2005 [79]
	0,90	Barnett <i>et al.</i> , 2001 [73]
ARV-ravi	0,67	Tran <i>et al.</i> , 2005 [80]
	0,68	Connock <i>et al.</i> , 2007 [50]
	0,82	Li <i>et al.</i> , 2012 [75]
	0,88	Drabo <i>et al.</i> , 2016 [76]
	0,94	Ying <i>et al.</i> , [81]
	0,95	Bernard <i>et al.</i> , 2016 [77]
Asendusravi koos ARV-raviga endistel NSIdel	0,75	Tran <i>et al.</i> , 2005 [80]
	0,77	Nosyk <i>et al.</i> , 2012 [82]
Asendusravi koos ARV-raviga NSIdel	0,73	Tran <i>et al.</i> , 2005 [80]
HIV, asümptomaatiline	0,91	Zaric <i>et al.</i> , 2001; Drabo <i>et al.</i> , 2016 [74, 76]
	0,90	Barnett <i>et al.</i> , 2001 [73]
HIV, sümptomaatiline	0,72	Drabo <i>et al.</i> , 2016 [76]
	0,81	Bernard <i>et al.</i> , 2016 [77]

<sup>1</sup> Väärtused ümardatud sajandikeni

### 5.2.6. Integreeritud teenuse efektiivsus

Integreeritud teenuse (st asendusravi ja ARV-ravi kombinatsiooni) efektiivsust on hinnatud vaid ühes uuringus. Ukraina läbilõikeline uuring [67] hindas eri teenusekorralduslike mudelite, sh integreeritud teenuse, enesehinnangulist tulemuslikkust. Integreeritud teenusel, kus nii metadooni kui ka ARV-ravimeid manustati iga päev OKRi tingimustes, märgiti paremat ARV-ravi järgimust (50% vs. 19%) ning

kõrgemat ARV-ravis osalemise määra (94% vs. 63%, kui CD4 rakkude arv  $\leq 200$ ) kui asendusravi ja ARV-ravi eraldi teenustel. Tervisega seotud elukvaliteet integreeritud ja eraldiseisvatel teenustel ei erinenud.

### **5.3. Kokkuvõtte asendusravi efektiivsusest**

Teaduskirjanduse põhjal parandab farmakoloogiline asendusravi (võrrelduna mittefarmakoloogiliste sekkumistega) opioidsõltuvusega patsientide ravist kinnipidamist, lisaks väheneb illegaalsete narkootikumide süstimine ning riskeeriv süstimiskäitumine (süstalde jagamine) ja seeläbi HIVi nakatumine. Tõendus asendusravi mõjust HCVsse nakatumisele on vähene. Piisava doosi korral on nii metadoon kui ka buprenorfiin ravijärgimuse ja illegaalsete opioidide tarvitajate osakaalu osas samaväärsed. Asendusravi ei mõjuta opioidsõltlaste suremust ega kriminaalset tegevust.

HIVI nakatunud opioidsõltlastel parandab asendusravi kasutamine ARV-ravi tulemuslikkust, suurendades ARV-ravi alustamise tõenäosust, ARV-raviga hõlmatust ja ravijärgimust ning HI-viiruskoormuse supressiooni. Asendusravi alustamise järel paraneb patsientide elukvaliteet; muutus on suurim psühholoogilise tervise alamskaalal. Praegune tõendus ei kinnita asendusravi statistiliselt olulist mõju üld- või HIViga seotud suremuse vähendamisele.

Asendusravi ja ARV-ravi integreeritud teenuse efektiivsuse kohta on tõendust vähe. Seniste uuringute põhjal soodustab integreeritud teenus asendusravi kiiremat alustamist, kuid ARV-ravi järgimuse ja ravi tulemuslikkuse osas on tulemused vastakad, näidates nii paranenud ravijärgimust ja väiksemat viiruskoormust [67] kui ka statistiliselt olulise erinevuse puudumist [83].

## 6. Asendusravi kulutõhusus

### 6.1. Uuringute metoodika

Ülevaatesse kaasati 12 kulutõhususe uuringut, mis käsitlesid opioidsõltuvuse asendusravi, olid avaldatud viimase 10 aasta jooksul, olid metoodikalt kas kulutõhususe või kulukasulikkuse uuringud ning kaasasid vähemalt ühe võrdlusrühmana MMT. Asendusravi võrreldi asendusravi puudumisega 4 uuringus [84-87], 4 uuringus [50, 82, 88, 89] võrreldi erinevaid asendusravimeid ning 4 uuringus [80, 90-92] hinnati asendusravi HIV-positiivsete patsientide ARV-ravi kontekstis. Vaid üks uuring [80] hindas raporti ülesandepüstitusega sobivalt ARV-raviga integreeritud asendusravi, võrreldes seda eraldiseisvate asendusravi ja ARV-ravi teenustega.

Analüüsid kasutati kulutõhususe hindamiseks reaalse kohordi kulude ja elukvaliteedi või teiste tulemite jälgimisandmeid või hinnati kulutõhusust epidemiooloogiliste levimuspõhiste mudelitega. Markovi mudelit või otsustusanalüüsi kasutati 5 uuringus [50, 80, 82, 88, 92]. Kuigi tulemeid modelleeriti ka kuni 20 aasta perspektiivis [90], oli enamikes uuringutes kasutatud lühiajalist perspektiivi. Analüüsi lähtekohaks oli valdavalt tervishoiu rahastaja või pakkuja perspektiiv, kuid kasutati ka ühiskonna perspektiivi [82, 86, 89].

Tulemitena hinnati kulu ning erinevaid tervisetulemeid (nt ärahoitud HIVi juhud, saavutatud opioidivaba päevad) või tervisega seonduvat elukvaliteeti. Kulutõhususe uuringute ülevaattetabel on esitatud lisa 3.

### 6.2. Tõendus asendusravi kulutõhususe kohta

#### 6.2.1. Asendusravi võrreldes ravi puudumisega

Vanagase *et al.* [85] Leedus läbiviidud kohortuuringus hinnati 6-kuulise MMT programmi kulutõhusust. Uuringusse kaasati 102 opioidsõltuvat patsienti, kes polnud varem asendusravi saanud. Kulused hinnati patsiendi ja teenusepakkuja perspektiivist. Tervisega seotud elukvaliteeti hinnati WHQOL-BREFi mõõdikut kasutades. Uuringus oli 6-kuulise perioodi jooksul MMT rühmas 0,21 kvaliteediga kohandatud kuud patsiendi kohta enam. Jälgimisperioodil olid teenusega seotud kulud patsiendi kohta 18 857,51 eurot ja metadooni kulud 184,88 eurot. ICER (2004. aasta vääringus) oli 34 368 eurot lisandunud QALY kohta.

Xing *et al.* [84] hindasid Hiinas 5 eri piirkonnas retrospektiivselt MMT programmi kulutõhusust, võrreldes seda MMTd mitte saanud NSIdega. Analüüs koostati tervishoiu rahastaja perspektiivist ning jälgimisaeg oli 30 kuud. Kulutõhusust hinnati kuluna ühe ärahoitud HIV-nakkusjuhu kohta. Kulu (2007. aasta USA dollari vääringus) patsiendi kohta ravikuus oli 13,4 USA dollarit. Keskmise kulu HIVi ühe ärahoitud juhu kohta oli 3705 USA dollarit.

Wammes *et al.* [86] hindasid MMT kulutõhusust võrreldes senise teenusepraktikaga (kahjude vähendamise teenused ilma MMTta) Indoneesias. Kulutõhusust hinnati 10-aastaselt perioodil epidemioloogilise mudeliga. Ühiskonna perspektiivist lähtuv analüüs kaasas sekkumise kulud ja esitas ICERi HIVi ühe ärahoitud juhu kohta. MMT programmi lisakulu (2010. aasta USA dollari vääringus) oli ligikaudu 7000 USA dollarit ärahoitud HIVi juhu kohta.

Idrisovi *et al.* [87] uuringus hinnati MMT kulutõhusust võrreldes asendusravi puudumisega Venemaal, kus seni pole metadooni kasutusele võetud. Epidemioloogilist mudelit kasutavas analüüsis hinnati teenuse kulu (2015. aasta USA dollari vääringus) ning tervisetulemeid (DALY) 10 aasta jooksul. Analüüs lähtus tervishoiu rahastaja perspektiivist ja kasutas 3% diskonteerimismäära. Sõltuvalt hõlmatusel lisandus MMT korral 50 000 – 900 000 DALYt, teenusekulu jäi vahemikku 17–308 mln USA dollarit. Täiendkulutõhususe määr DALY kohta oli 343 USA dollarit.

### **6.2.2. Asendusravi efektiivsus HIV-positiivsetel patsientidel**

Alistar *et al.* [90] hindasid MMT programmi laienemise, ARV-ravi teenuse ligipääsu suurenemise või mõlema kulutõhusust Ukrainas võrreldes senise teenusemahuga. Epidemioloogilist mudelit kasutav analüüs lähtus teenusepakkuja perspektiivist ja hindas kulutõhusust NSIdel ja mittesüstivatel HIV-positiivsetel opioidsõltlastel. Analüüsis hinnati tervishoiu kulusid (2007. aasta USA dollari vääringus), tervisega seotud elukvaliteeti ja ärahoitud HIVi nakatumisi. MMT programmi laiendamise (hõlmatus 25%) osutus kõige kulutõhusamaks sekkumiseks. Selle ICER oli 530 USA dollarit lisandunud QALY kohta võrreldes senise teenusepraktikaga (hõlmatus 3,1% NSIdest).

Tran *et al.* [91] hindasid MMT kulutõhusust HIV-positiivsetel patsientidel Vietnamis võrreldes teenuse puudumisega. Retrospektiivsel kohortuuringul (9 kuud) hinnati teenusepakkuja perspektiivist MMTga kaasnevat lisakulu (2009. aasta USA dollari vääringus) ja tervisega seotud elukvaliteeti. MMTga lisandus jälgimisperioodil keskmiselt 0,076 QALYt, täiendkulu tõhususe määr QALY kohta oli 3551 USA dollarit. Teises samade autorite uuringus [92] kasutati MMT kulutõhususe hindamiseks

otsustusanalüüsi. Teenusepakkuja perspektiivist lähtuv analüüs võrdles MMT ravi HIV-positiivsetel opioidsõltlastel Vietnamis MMT puudumisega 1 aasta jooksul. Analüüsis kasutati MMT ja ARV-ravi kulusid ning hinnati ennetatud HIVi nakatumisi ja tervisega seotud elukvaliteeti. Võrreldes asendusravi puudumisega oli ICER ühe ennetatud HIVi juhu kohta 3324 USA dollarit ja lisandunud QALY kohta 964 USA dollarit.

ARV-raviga integreeritud MMT kulutõhusust on hinnatud vaid ühes uuringus. Tran *et al.* [80] kasutasid otsustusanalüüsi, et võrrelda Vietnami HIV-positiivsetel opioidsõltlastel integreeritud teenust (asendusravi ja ARV-ravi koos, OKRi tingimustes) ja eraldi pakutavat teenust ARV-raviga. Teenusepakkuja perspektiivist lähtuv analüüs hindas teenuse kulu (2009. aasta USA dollari väärings) ja elukvaliteeti ning ICERit. Võrreldes ARV-raviga olid integreeritud teenuse ja MMT eraldiseisva teenuse ICER lisandunud QALY kohta vastavalt 1227,8 ja 569,4 USA dollarit. Integreeritud teenusega lisandus 0,047 QALYt ning säästeti 56,2 dollarit võrreldes eraldi asendusravi ja ARV-ravi teenustega, st integreeritud teenusega saavutati suurem tervisevõit väiksema kuluga.

### **6.2.3. Asendusravi võrreldes teiste sekkumistega**

Nosyk *et al.* [82] hindasid MMT kulutõhusust võrreldes diatsetüülmorfiini kasutava heroinasendusraviga Kanadas. Ühiskonna perspektiivist lähtuv otsustusanalüüs kaasas nii tervishoiukulud kui ka kaudsed (sh õigusrikkumistega kaasnevad) kulud (2009. aasta Kanada dollari väärings). Tulemusi modelleeriti 1, 5 ja 10 aasta perspektiivis. Diatsetüülmorfiini stsenaarium oli efektiivsem ja odavam kui MMT stsenaarium, kulusääst tulenes peamiselt õigusrikkumistega seotud kulude vähenemisest. Tõenäosuslikus tundlikkuse analüüsis (maksevalmiduse nivoo 100 000 Kanada dollarit) oli diatsetüülmorfiin kulutõhus 95% tõenäosusega.

Byfordi *et al.* [89] uuringus võrreldi diatsetüülmorfiiniga heroinasendusravi kulutõhusust süstitava MMT ja suukaudse MMTga Inglismaal. Kasutati süstitava heroini efektiivsust hindava randomiseeritud kontrollitud uuringu andmeid. Analüüsis hinnati kulu ja tervisega seotud elukvaliteeti nii ühiskonna kui ka teenusepakkuja perspektiivist. Ühiskonna perspektiivist domineerisid mõlemad süstitavad ravimid suukaudse MMT üle. Lähtudes Ühendkuningriigi maksevalmiduse nivoost (30 000 naela), oli tõenäosuslikus tundlikkuse analüüsis süstitav MMT kulutõhusam kui süstitav heroin (75% vs. 70%). Tervishoiu rahastaja perspektiivist ei osutunud kumbki süstitavatest sekkumistest kulutõhusaks.

NICE'i 2007. aastal avaldatud TTH raportis [50] hinnati buprenorfiini kulutõhusust võrreldes MMTga ja ravi puudumisega. Inglismaa tervishoiusüsteemi perspektiivist lähtuv analüüs kasutas otsustusanalüüsi, et modelleerida opioidsõltuvusega patsientide ravikulu (2004. aasta Inglise naela vääringus) ja elukvaliteeti. Analüüsis leiti, et nii buprenorfiin kui ka MMT on (maksevalmiduse nivool 30 000 naela) kulutõhusad sekkumised võrreldes ravi puudumisega. ICERid lisandunud QALY kohta olid vastavalt 26 429 ja 13 697 Inglise naela (34 535 ja 17 898 USA dollarit); MMT domineeris (suurem tervisevõit väiksema kuluga) buprenorfiini stsenaariumi üle.

Jacksoni *et al.* [88] uuringus hinnati USAs asendusravis kasutatava naltreksooni kulutõhusust buprenorfiini ja MMTga võrreldes. Teenuse rahastaja perspektiivist lähtuv analüüs kasutas Markovi mudelit. Kulu (2014. aasta USA dollari vääringus) opioidivaba päeva kohta hinnati 6 kuu perspektiivis. MMTga oli lisakulu 25 dollarit ning naltreksooniga 72 dollarit opioidivaba päeva kohta. Metadoon osutus odavamaks ja efektiivsemaks kui buprenorfiin.

### 6.3. Kokkuvõte

MMT võimaldab võrreldes ravi puudumisega ennetada HIVi haigestumist ja/või parandab elukvaliteeti. Täiendkulu tõhususe määr (ICER) oli uuringutes 3705–7000 USA dollarit HIVi ühe ärahoitud juhu kohta [84, 86] ning 17 898 – 34 368 USA dollarit QALY kohta [50, 85]. Erinevaid asendusravimeid võrdlevates analüüsides saavutati metadooniga suurem tervisevõit väiksemate kuludega kui buprenorfiiniga [50, 88]. Süstitav heroiin (diatsetüülmorfiin) asendusravimina osutus võrreldes MMTga kulutõhusaks vaid ühiskondlikust perspektiivist läbiviidud analüüsides [82, 89].

HIVi nakatunud patsientidel parandab asendusravi ARV-ravi järgimust ja sellest tulenevalt ka tervisega seotud elukvaliteeti. Ühtlasi väheneb HIVi edasikandumine. Asendusravi täiendkulutõhususe määr jäi HIV-positiivsetel uuringutes vahemikku 530–3551 eurot QALY kohta [80, 90, 91]. Ainsas integreeritud teenuse kulutõhusust käsitlevas uuringus [80] oli ICER võrrelduna ARV-raviga 1228 USA dollarit QALY kohta.

## **7. Opioidsõltuvuse asendusravi ja ARV-raviga integreeritud asendusravi kulutõhusus**

### **7.1. Kulutõhususe hindamise eesmärgid**

Siinses kulutõhususe analüüsis hinnatakse järgmisi aspekte:

- MMT erinevate teenusekorralduslike stsenaariumite kulutõhusus võrreldes asendusravi praeguse korraldusega (vt ptk 7.2);
- MMTga integreeritud ARV-ravi ning eraldi pakutava MMT ja ARV-ravi teenuse kulutõhusus võrreldes ainult ARV-raviga (vt ptk 7.3).

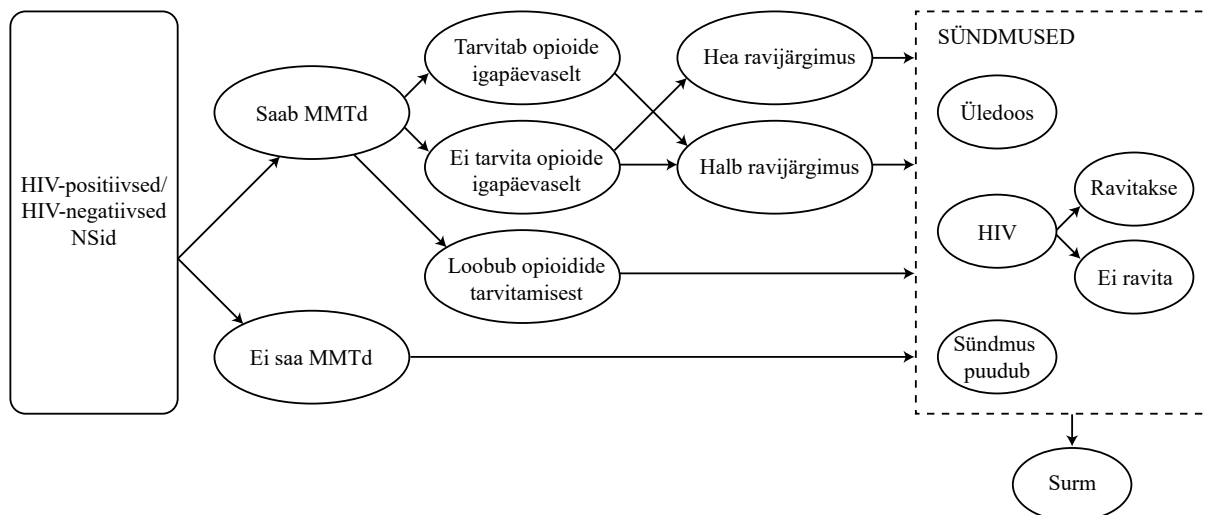
Kulutõhususe analüüsi aluseks on vaatlusaluse perspektiivi ja ajaperspektiivi, võimalike kliiniliselt oluliste sündmuste ja nende vaheliste üleminekutõenäosuste ning kaasnevate kulude ja tulemite kindlaksmääramine ning vajalike eelduste püstitamine. Alternatiivsete strateegiatega kaasnevate kulude ja tervisetulemite modelleerimine Markovi mudeli abil võimaldab seostada tehtavad kulutused saavutatava tulemiga. Siinses analüüsis lähtutakse teenuse rahastaja perspektiivist, käsitledes vaid teenuse otseseid kulusid ja tervisega seotud elukvaliteeti.

Võrreldavate strateegiatega puhul hinnatakse nende rakendamise kaasnevaid kulusid, kvaliteetseid eluaastaid, surmajuhtumeid ning kliiniliselt olulisi sündmusi. Kulutõhusust hinnatakse täiendkulu tõhususe määrana (ICER) kvaliteetse eluaasta (QALY) kohta. Mudeli sisendid ja eeldused on täpsemalt kirjeldatud järgnevas alapeatükis.

### **7.2. Metadoonasendusravi kulutõhusus**

#### **7.2.1. Mudeli kirjeldus**

Kulutõhususe hindamiseks kasutati Markovi kohordimudelit, mille koostamisel on lähtutud teaduskirjanduse ülevaates esitatud kulutõhususe analüüsides. Kulutõhususe mudel konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2017 (TreeAge Software Inc). Mudeli lihtsustatud struktuur on esitatud joonisel 3.



**Joonis 3.** Metadoonasendusravi strateegiaid võrdleva kulutõhususe mudeli struktuur

Markovi simulatsiooni alguses on hüpoteetiline rühm opioidsõltuvaid NSIsid (kohort), kes etteantud tõenäosuste järgi kas alustavad MMTga või mitte. Asendusravi alustanud jagunevad illegaalsete opioide igapäevasteks tarvitajateks, juhurtarvitajateks ja illegaalsete opioide tarvitamisest loobujateks. MMT mittesaajate puhul on eeldatud, et kõik jätkavad illegaalsete narkootikumide tarvitamist. Mudeli sündmuste (üledoos ja HIV) esinemine sõltub patsientide ravijärgimusest. MMTd saavad HIV-negatiivsed patsiendid võivad vastavalt etteantud tõenäosustele nakatuda HIVi või saada üledoosi. Opioide tarvitamisest loobunud HIV-negatiivsetel patsientidel säilib HIVi nakatumise tõenäosus rahvastiku tasemel. HIVi diagnoosi saanud patsientidest osa alustab ravi esimesel ravikuul. HIV-positiivsetel patsientidel saab esineda vaid üledoos. Kõigi sündmuste tagajärjel võib kohordi liige surra.

Markovi analüüs lõpeb kindlaks määratud ajaperioodi (st 1 aasta) möödumisel. Varasemate kulutõhususe uuringute eeskujul (vt ptk 6.2) on kasutatud lühikest ajaperspektiivi. See on tingitud sihtrühma riskeerivast tervisekäitumisest ja väiksest ravijärgimusest, mistõttu ei ole realistlik hinnata asendusravi kulutõhusust pikema aja vältel.

## 7.2.2. Mudeli eeldused ja sisendid

### Võrreldavad stsenaariumid

Analüüsi aluseks on asendusravi praegune korraldus, mis on määratletud teenusemahtude, tulemuslikkuse ja kulude kaudu. Analüüsis võrreldakse asendusravi praegust korraldust allkirjeldatud hüpoteetiliste stsenaariumitega.

**Kõrge lävendi sekkumine** tähistab olukorda, kus asendusravi pakutaks üksnes haiglate juures ambulatoorse teenusena. Kvalifitseeritum personal ja vahetum ravi kulu jälgimine (sh asendusravimi doosi kohaldamine, psühhosotsiaalne nõustamisteenus, illegaalsete narkootikumide tarvitamise kontrollimine jne) tagaks eeldatavalt parema ravijärgimuse (+20%) ja seega tulemuslikuma ravi (narkootikumide tarvitamisest loobujaid +20%). Selliselt korraldatud teenus oleks kallim - intensiivsem kontakt asendusravil olijatega tingib eeldatavalt 20% suurema teenusekulu. Samuti oleks haiglates pakutav teenus sihtrühmast eeldatavalt kaugel (ebamugavam igapäevaselt kasutada võrreldes praeguste asendusravi punktidega), mis koos rangema ravijärgimuse kontrolliga viiks teenusekasutuse languseni (eeldame, et hõlmatus langeb 50%).

**Madala lävendi sekkumine** tähistab tinglikult kahjude vähendamise keskuste poolt pakutavat asendusravi (vastandina haiglapõhisele korraldusmudelile). Kahjude vähendamise suunitlus tähendab leebemaid nõudeid ravi alustamisele ja ravijärgimusele. Seega on sekkumine vähem efektiivne. Mudelis eeldame, et ravijärgimus on 20% väiksem ja narkootikumide tarvitamisest loobujaid on 20% vähem praegusest. Samas on selline teenus atraktiivsem suuremale hulgale sihtrühmast ja ka kliendile kättesaadavam, mistõttu võiks hõlmatus suureneda 50%. Samuti on eeldatud, et sellise lähenemise korral suunatakse kliendid psühhosotsiaalse abi saamiseks edasi teistesse tervishoiuasutustesse ja kohapeal pakutakse vaid minimaalset nõustamist. Seeläbi on teenuse kulud ka 20% väiksemad.

Need hüpoteetilised kõrge ja madala lävendi stsenaariumid kirjeldavad olukordi, kus varieeritakse korruga mitut eeldust ja sisendit võrreldes asendusravi tänase korraldusega. Tabelis 16 on kirjeldatud võrdlevalt stsenaariumite eelduskomplekte.

**Tabel 16.** Eeldatud sisendparameetrite variatsioon võrreldavate hüpoteetiliste korraldusmudelite puhul

Eeldused	Asendusravi praegune korraldus	Kõrge lävendi sekkumine	Madala lävendi sekkumine
Asendusravi ravijärgimus, % (3.–12. kuu) <sup>1</sup>	69–55	82–66 (+20%)	52–42 (+20%)
Narkootikumide tarvitamisest loobumise tõenäosus, %	56	67,2 (+20%)	44,8 (–20%)
Teenuse maksumus, eurot	176,44	211,73 (+20%)	122,68 (–20%)
Sihtrühma hõlmatus, %	10	5,2 (–50%)	15,5 (+50%)

<sup>1</sup> Esimesel kuul on ravijärgimus eeldatud võrdselt 89%-le

## Populatsioon ja ajaperspektiiv

Analüüsis modelleeritakse asendusravi tulemuslikkust ja kulu hüpoteetilisel 30-aastaste opioidsõltuvate NSIde kohordil (n = 1000). Eesti opioidsõltuvushäire hinnanguline levimus oli 2016. aastal 0,48% kogurahvastikust ehk 6317 juhtu (vt ptk 3.2.1). Teenusepakkujate aruandluse põhjal oli 2016. aastal 610 asendusravi ravikohta (vt ptk 4.2.3). Seega on analüüsis eeldatud, et praegu on raviga hõlmatud 10% sihtrühmast.

Samuti eeldatakse, et osa ravi alustajatest on juba HIViga nakatunud. Asendusravi teenusepakkujate aruannete põhjal oli 2016. aastal MMT saajatest 62,3% HIV-positiivseid (vt ptk 4.2.3). Sama HIV-positiivsete proportsiooni on eeldatud ka analüüsis.

Varasemate kulutõhususe uuringute (vt ptk 6) eeskujul on analüüsis kasutatud lühiajalist (st 1-aastast) ajaperspektiivi, mis jaotatakse mudelis 1-kuulisteks tsüklikeks.

## Efektiivsus

Mudelis kasutatakse MMT stsenaariumite efektiivsuse kirjeldamiseks nii Eesti kui ka teaduskirjanduse andmeid. MMT tulemuslikkus üledooside ja HIVi nakatumise ärahoidmisel sõltub lisaks raviga hõlmatusel ka illegaalsete narkootikumide süstitamise staatusest ja ravijärgimusest.

Eesti 2016. aasta asendusravi lepingute aruandluse põhjal on leitud, et MMTd saades loobub 56% NSIdest igapäevasest illegaalsete narkootikumide kasutamisest, neist 1% loobub narkootikumide kasutamisest lõplikult ehk ravi loetakse edukaks. 44% MMTl olijatest jätkab lisaks metadoonile ka illegaalsete narkootikumide tarvitamist. Mudelis eeldatakse, et kõik MMTd mittesaavad NSId jätkavad illegaalsete narkootikumide tarvitamist.

Teaduskirjanduse andmete põhjal on leitud, et MMTl olevate patsientide ravijärgimus väheneb aja jooksul. Tabelis 17 on esitatud kuised asendusravil olemise tõenäosused esimesel raviaastal.

**Tabel 17.** Ravijärgimuse määrad Zhang *et al.* (2013) meta-analüüsi [63] järgi

Jälgimisaeg	Ravijärgimuse tõenäosus
1 kuu	0,894
3 kuud	0,690
6 kuud	0,629
12 kuud	0,552

Illegaalsete opioidide tarvitamisega kaasnev üledoosirisk sõltub mudelis asendusravi saamisest ning illegaalsete narkootikumide tarvitamisest. Kohtla-Järve NSIde seas 2012. aastal läbiviidud uuringuandmete põhjal arvutati välja, et aastas saab üledoosi MMTd saavatest narkootikumide igapäevastest tarvitajatest 43,8% ning juhutarvitajatest 29,5%. Metadooni mittesaavatest igapäevastest tarvitajatest saab üledoosi 39,3% ja juhutarvitajatest 22,8% aastas.

Mudelis on teaduskirjandusele tuginedes eeldatud, et HIV-negatiivsed NSId võivad nakatuda HIVi, kuid aastane nakatumisrisk on asendusravi saajatel kümme korda väiksem kui asendusravi mittesaajatel (vt tabel 18). Eesti HIV andmekogu andmete põhjal alustas HIVi haigestunutest 30 päeva jooksul pärast diagnoosi saamist ARV-raviga ligikaudu 67%. Sama eeldatakse ka mudelis. Lisaks on eeldatud, et aasta lõikes on püsivalt ARV-ravil 64,6% HIV-positiivsetest, mis põhineb HIV-positiivsete koguarvul (n = 6251) [93] ning 2017. aastal ARV-ravil oleval patsientide arvul (n = 4039).

**Tabel 18.** Sündmuste aastased esinemistõenäosused

Tunnus	Sündmuse aastane esinemistõenäosus	Viide
Üledoos asendusravi saaval igapäevasel opioidide tarvitajal	0,438	Arvutuslik, Kohtla-Järve 2012 NSIde uuringuandmed
Üledoos asendusravi mittesaaval igapäevasel narkootikumide tarvitajal	0,393	Arvutuslik, Kohtla-Järve 2012 NSIde uuringuandmed
Üledoos asendusravi saaval narkootikumide juhutarvitajal	0,295	Arvutuslik, Kohtla-Järve 2012 NSIde uuringuandmed
Üledoos asendusravi mittesaaval narkootikumide juhutarvitajal	0,228	Arvutuslik, Kohtla-Järve 2012 NSIde uuringuandmed
HIVi nakatumisrisk asendusravi mittesaajal	0,0446	Kim <i>et al.</i> , 2014 [94]
HIVi nakatumisrisk asendusravil olijatel	0,0045	Eksperdi hinnang
Rahvastiku nakatumisrisk HIVi	0,0005	Eksperdi hinnang
ARV-raviga alustamine	0,670 <sup>1</sup>	E-HIVi andmekogu
ARV-ravil olemine	0,639	Laisaar <i>et al.</i> , 2016 [93], Sotsiaalministeeriumi statistika

<sup>1</sup> 30 päeva kohta

## Suremus

Mudelis kasutatud suremustõenäosused on esitatud tabelis 19. Eestis on NSIde hinnanguline üldsuremus 54 juhtu 1000 kohta (Uusküla 2017, publitseerimata uuringuandmed). Hickmani *et al.* [95] uuringus on leitud, et ligikaudu poole (52%) NSIde suremusest moodustavad üledoosid. Seega on mudelis eeldatud, et NSIde, kes aasta jooksul ei nakatu HIVi ega saa üledoosi, aastane üldsuremus on 26,1%. Vastavalt nimetatud publitseerimata uuringu andmetele on ARV-ravi saavate HIV-positiivsete narkomaanide suremus NSIde üldsuremusest 2 korda väiksem. Seevastu ARV-ravi mittesaavate HIV-positiivsete NSIde suremus on NSIde üldsuremusest 2 korda suurem. HIV-positiivsete patsientide rühmas on suremuse arvutamisel arvestatud ARV-ravi saavate patsientide proportsiooniga (63,9%), mis teeb HIV-positiivsete patsientide aasta keskmiseks suremuseks 5,65%. Mudelis sureb üledoosi 5,43% üledoosi saanutest.

**Tabel 19.** Mudelis kasutatud aastased suremistõenäosused

Tunnus	Aastane suremistõenäosus	Viide
30-aastaste meeste üldsuremus	0,00131	Statistikaamet
HIV-negatiivsete NSIde üldsuremus	0,0261	Arvutuslik, Uusküla 2017, publitseerimata uuringuandmed
HIV-positiivsete NSIde üldsuremus	0,0565	Arvutuslik, Uusküla 2017, publitseerimata uuringuandmed
ARV-ravi saavate HIV-positiivsete suremus	0,0272	Arvutuslik, Uusküla 2017, publitseerimata uuringuandmed
ARV-ravi mittesaavate HIV-positiivsete suremus	0,1086	Arvutuslik, Uusküla 2017, publitseerimata uuringuandmed

## Elukvaliteedi hinnangud

Mudelis sõltub elukvaliteet saadavast ravist ja HIVi ning süstimise staatusest. 2013. aastal Kohtla-Järve NSIde kohordil läbiviidud uuringus leiti, et HIV-negatiivsete NSIde elukvaliteedi väärtus hinnatuna EQ-5D mõõdikuga on 0,820. HIV-positiivsete narkomaanide elukvaliteedi hinnang põhineb teaduskirjanduse andmetel ning on mudelis 0,720 [76]. Kirjeldatud elukvaliteedi hinnangutele ja teaduskirjanduse andmetele tuginedes arvutati välja HIVi diagnoosiga kaasnev elukvaliteedi kadu ning MMT ja ARV-ravi rakendamisega seotud elukvaliteedi võidud. Mudelis eeldati, et NSIdel, kes loobuvad lõplikult illegaalsete narkootikumide tarvitamisest, jääb püsima MMT tulemusena saavutatud parem elukvaliteet

(HIV-negatiivsetel 0,867 ja HIV-positiivsetel 0,767). Mudelis kasutatud elukvaliteedi hinnangute aastased väärtused on esitatud tabelis 20.

**Tabel 20.** Analüüsis kasutatud elukvaliteedi väärtused

Tunnus	Elukvaliteedi aastane hinnang	Viide
HIV-negatiivsed NSId	0,820	Reile & Uusküla, 2013 [96]
HIV-positiivsed NSId, kes ei saa ARV-ravi	0,720	Drabo <i>et al.</i> , [76]
MMTga seotud elukvaliteedi kasv igapäevastel opioidide tarvitajatel	0,027	Reile & Uusküla, 2013; Schackman <i>et al.</i> , 2012 [96, 97]
MMTga seotud elukvaliteedi kasv opioidide juhutarvitajatel	0,047	Reile & Uusküla, 2013; Schackman <i>et al.</i> , 2012 [96, 97]
HIV-nakkusega kaasnev elukvaliteedi kadu	-0,1	Reile & Uusküla, 2013 [96]
ARV-raviga seotud elukvaliteedi kasv igapäevastel opioididetarvitajatel	0,006	Tran <i>et al.</i> , 2012; Drabo <i>et al.</i> , 2016 [76, 80]
ARV-raviga seotud elukvaliteedi kasv opioidide juhutarvitajatel	0,026	Tran <i>et al.</i> , 2012; Drabo <i>et al.</i> , 2016 [76, 80]

## Kulud

Asendusravi kulu põhineb teenusepakkujatega sõlmitud lepingutel, mille järgi kulub ühele patsiendile keskmiselt 161,44 eurot kuus (vt ptk 4.2). Sellele lisandub metadooni maksumus, mis keskmise päevadoosi (77 mg<sup>3</sup>) korral on ligikaudu 0,5 eurot päevas ehk 15 eurot kuus. Keskmise ARV-ravi kulu ühe ravisaaja kohta on 2017. aastal Sotsiaalministeeriumi statistika järgi 315 eurot kuus, mis teeb ARV-ravi saava MMT patsiendi kuluks keskmiselt 491 eurot kuus.

Üledoosi kulu on arvestatud sarnaselt varasemas TTH raportis [98] avaldatud kulu arvutustega. Üledoosi kohta eeldatakse, et kiirabi kutsutakse 40%-l juhtudest. Eksperdi hinnangute põhjal on väljasõidu ja naloksooni manustamise kulu umbes 100 eurot. Saabunud kiirabi viib eeldatavalt 14% üledoosi saanutest haiglasse jälgimisele (EMO 70%; statsionaar 30%) Haiglaravi keskmiseks maksumuseks, arvestades EMO ja II astme intensiivravi hindadega, on 122,39 eurot. Seega on ühe üledoosi juhu keskmine kulu 41,25 eurot.

<sup>3</sup> Integreeritud teenuse keskmine päevadoos 2016. aastal.

Kuna mudeli ajaperspektiiv on 1 aasta, siis diskonteerimist mudeli baasstsenaariumis ei rakendata.

### 7.2.3. Baasstsenaariumi tulemused

Kulutõhususe analüüsis modelleeriti tervisetulemeid ja kulu hüpoteetilisel opioid-sõltuvate NSIde kohordil (n = 1000) 1 aasta jooksul. Eesti andmete, teaduskirjanduse ning eksperdi hinnangute alusel määratletud asendusravi praeguse korralduse stsenaariumi võrreldi eelnevalt kirjeldatud hüpoteetiliste kõrge ja madala lävendi teenuste stsenaariumitega.

Baasstsenaariumis on eeldatud, et 62,3% kohordist on simulatsiooni alguses HIVi nakatunud ja MMTd saab 10% kohordist. Tabelis 21 on esitatud sündmuste arv aasta (analüüsi) lõpus. Kõigi stsenaariumite korral suureneb HIV-positiivsete osakaal, st sõltuvalt variandist lisandub 148–152 HIVi juhtu. Kohordis esineb aasta jooksul 463–468 üledoosi ning 70 surma, neist omakorda 35% on tingitud üledoosidest.

**Tabel 21.** Aastased baasstsenaariumi tulemused 1000 NSI kohta

	HIV-positiivseid	Surmasid	Üledoose	Lisandunud HIVi nakatumisi
Praegune olukord	709	70	463	148
Kõrge lävendi teenus	715	70	468	153
Madala lävendi teenus	705	70	464	147

Tabelis 22 on esitatud kulud, kvaliteetsed eluaastad ning ICER ühe inimese kohta eri strateegiate võrdluses. Modelleeritud kulu kohordi ühe liikme kohta on praeguses olukorras 1904 eurot ning kõrge ja madala lävendi teenuse korral vastavalt 1825 ja 1930 eurot aastas. Seejuures on vahetult asendusraviga (ilma ARV-ravi ja üledooside kuluta) seotud kulud kohordi liikme kohta praeguse asendusravi ning kõrge ja madala lävendi teenuse stsenaariumites vastavalt 211, 127 ja 241 eurot aastas. Üledoosidega seonduv kulu on keskmiselt 19 eurot.

Praeguses olukorras on kulu ühe NSI kohta aastas 1904 eurot ning elatakse 0,732 kvaliteediga kohandatud eluaastat. Kõrge lävendi teenuse korral on kulu inimese kohta 79 eurot väiksem, kuid saavutatakse ka väiksem tervisetulem kui praeguse asendusraviga. Kuna kõrge lävendi teenus on odavam, kuid vähem efektiivne kui praegune praktika, siis sellele ICERit ei arvutata. Madala lävendi teenuse korral on kulu inimese kohta praegusest 26 euro võrra suurem, kuid lisandub ka 0,002

kvaliteetsed eluaastat. Seega on madala lävendi teenuse ICER 15 075 eurot QALY kohta.

**Tabel 22.** Strateegiatega kaasnevad modelleeritud kulud ja kvaliteetsed eluaastad (QALY) inimese kohta ning täiendkulu tõhususe määr (ICER)

	Kulu, eurot	QALY	Lisakulu	Lisanduv QALY	ICER/QALY
Praegune olukord	1904	0,7317	–	–	–
Kõrge lävendi teenus	1825	0,7295	–79	–0,002	Odavam, kuid vähem efektiivne
Madala lävendi teenus	1929	0,7334	26	0,002	15 075

#### 7.2.4. Tundlikkuse analüüs

Mudeli eeldused ja sisendid on suures osas hinnangulised ja võivad aja jooksul muutuda, mistõttu on erinevate parameetrite muudatustega arvestamiseks läbi viidud tundlikkuse analüüs. Järgnevates tundlikkuse analüüsi stsenaariumites muudetakse sisendparameetreid vastavalt tõenäolistele muutumise suundadele ja ulatustele ning võrreldakse tulemuste muutust (lisanduvat kulu ja QALY inimese kohta) asendusravi praeguse korralduse stsenaariumiga. Tegelikus elus võivad sisendid muutuda ka üheskoos ning erinevates kombinatsioonides. Tundlikkuse analüüsis hinnatakse järgmisi olukordi:

- asendusravi ravijärgimus on 20% väiksem või suurem (variant 1);
- asendusravi hõlmatus on 100%, st kogu kohort saab ravi (variant 2);
- asendusravi hõlmatus on stsenaariumites võrdne, st ravil on 10% või 100% kohordist (variant 3);
- metadoonravil olijatest on narkootikumide tarvitamisest loobujaid 20% enam (variant 4);
- metadoon ei suurenda üledoosi riski (variant 5);
- asendusravi saamine ei mõjuta elukvaliteeti (variant 6);
- asendusravi kulu on 20% suurem või väiksem (variant 7).

#### Asendusravi ravijärgimus

Baasstsenaariumis võeti asendusravi ravijärgimuse sisendid teaduskirjandusest, Zhang *et al.* [63] meta-analüüsist, kus ravijärgimus varieerus sõltuvalt ravi kestusest (vt tabel 16). Tundlikkuse analüüsis (vt tabel 23) on hinnatud olukorda, kus

esimese ravikuu ravijärgimus jääb samaks (89,4%), kuid 3., 6. ja 12. kuu väärtusi varieeritakse, nii et ravijärgimus on kas 20% suurem või väiksem.

**Tabel 23.** Ravijärgimuse mõju analüüsi tulemustele, tulemid inimese kohta

	Kulu, eurot	QALY
<b>Baasstsenaarium</b>	1904	0,7317
Variant 1a – ravijärgimus on 20% väiksem	1906	0,7316
Variant 1b – ravijärgimus on 20% suurem	1902	0,7317

Tulemustest selgub, et 20% muutus ravijärgimuses ei avalda sisulist mõju analüüsi tulemustele. Kohordi kohta on üledooside, surmade ja HIVi juhtude arv sarnane, inimese kohta arvestatud kulu ja elukvaliteet ei varieeru.

## Hõlmatus

Mudeli baasstsenaariumis on ravikohtade arvu ja sihtrühma suuruse põhjal eeldatud, et praegu jõuab asendusravile hinnanguliselt 10% sihtrühmast. Et hinnata asendusravi tulemuslikkust tervikuna, mitte selle hõlmatuses sõltuvat panusosist, on koostatud analüüsi stsenaarium, kus asendusravi saab kogu kohort (hõlmatus 100%) (vt tabel 24).

**Tabel 24.** Hõlmatus mõju analüüsi tulemustele

	Kulu, eurot	QALY
<b>Baasstsenaarium</b>	1904	0,7317
Variant 2 – hõlmatus on 100%	3553	0,7716

MMT 100% hõlmatus (st asendusravi saaks kogu kohort) vähendab uusi HIVi nakatumisi poole võrra (71 vs. 148 juhtu), samuti on 83 üledoosi ning 9 surma vähem. Ühe kohordi liikme kohta saavutatakse mõnevõrra parem tervisetulem, kuid ka kogukulu on ligi kaks korda suurem.

Kui tundlikkuse analüüsis on hinnatud sisendite mõju baasstsenaariumis võrdluskategooriaks oleva asendusravi praeguse korraldusega, siis hõlmatus mõjutab eeldatavalt oluliselt ka võrdluseks olevate kõrge ja madala lävendi teenuste (vt ptk 7.2.2) tulemeid. Seega on järgnevalt hinnatud olukordi, kus võrreldavates teenusekorralduslikes stsenaariumites on hõlmatus võrdne (10% ja 100%, vt tabel 25).

**Tabel 25.** Stsenaariumite kulu ja QALY inimese kohta võrdse hõlmatuse tingimustes (variant 3)

	Hõlmatuse 10%		Hõlmatuse 100%	
	Kulu, eurot	QALY	Kulu, eurot	QALY
Praegune olukord	1904	0,7317	3553	0,7716
Kõrge lävendi teenus	1945	0,7320	3936	0,7752
Madala lävendi teenus	1855	0,7313	3098	0,7678

Kui hõlmatuse oleks stsenaariumites võrdselt 10% sihtrühmast, siis oleks kõrge lävendi teenus 41 eurot kallim ja madala lävendi teenus 49 eurot odavam kui teenuse praegune korraldus. Tervisetulemi erinevus on marginaalne ja seega oleks kõrge lävendi teenuse ICER 136 766 eurot. Madala lävendi teenus oleks odavam, kuid ka vähem efektiivne kui praegune asendusravi. Täieliku hõlmatuse korral suureneb kulude erinevus oluliselt – kõrge lävendi teenuse lisakulu on 383 eurot, samas kui madala lävendi teenusega säästetaks 838 eurot kohordi liikme kohta aastas. Kõrge lävendi teenus on praegusest asendusravist efektiivsem, kuid ICER on 100% hõlmatuse juures 106 348 eurot. Madala lävendi teenus on odavam kui praegune asendusravi, kuid saavutatakse ka väiksem tervisevõit.

### Asendusravi efektiivsus

Mudeli baasstsenaariumis on 2016. aasta asendusravi kasutusstatistika põhjal leitud, et asendusravi saajatest 56% loobub illegaalsete narkootikumide kasutamisest (illegaalsete narkootikumide (v.a metadooni) suhtes osutus 2016. aastal positiivseks 44% uriinianalüüsides). Kuna olemasolevad andmed ei võimalda valikunihke veata hinnata narkootikumide tarvitamise osakaalu, on tundlikkuse analüüsis eeldatud, et asendusravi efektiivsus (st mittetarvitajate osakaal) on baasstsenaariumist 20% suurem (vt tabel 26).

**Tabel 26.** Illegaalsete narkootikumide mittetarvitajate osakaalu muutuse mõju analüüsi tulemustele

	Kulu, eurot	QALY
<b>Baasstsenaarium</b>	1904	0,7317
Variant 4 – mittetarvitajate osakaal on 20% suurem	1904	0,7319

Asendusravi suurem efektiivsus võrreldes baasstsenaariumiga ei mõjuta oluliselt üledooside, HIVi juhtude ja surmade arvu. Samuti on kulu ja elukvaliteet inimese kohta olulise erinevusega.

## Metadooni mõju üledoosi riskile

Baasstsenaariumis on NSIde aastast üledoosi riski hinnatud 2016. aasta Kohtla-Järve NSIde kohordi andmetel (vt ptk 7.2.2). Selle järgi on illegaalseid narkootikume tarvitavatel asendusravi saajatel mõnevõrra suurem üledoosi saamise tõenäosus kui asendusravi mittesaajatel. Tundlikkuse analüüsis on hinnatud stsenaariumi, kus asendusravi saamine üledoosi riski ei mõjuta ning diferentseeritakse vaid illegaalsete narkootikumide tarvitajate (39,3% aastas) ja mittetarvitajate (22,8% aastas) üledoosi tõenäosust (vt tabel 27).

**Tabel 27.** Asendusraviga seotud täiendava üledoosiriski mõju analüüsi tulemustele

	Kulu, eurot	QALY
<b>Baasstsenaarium</b>	1904	0,7317
Variant 5 – asendusravi ei suurenda üledoosiriski	1904	0,7317

Kui üledoosi risk asendusravi saajatel ja mittesaajatel ei erineks (küll aga sõltuks risk illegaalsete narkootikumide tarvitamisest), siis oleks kohordi kohta 2 üledoosi vähem kui baasstsenaariumis. Kulud ja elukvaliteet inimese kohta baasstsenaariumist ei erineks.

## Asendusravi saamine ei mõjuta elukvaliteeti

Elukvaliteedi sisenditega kaasneb arvestatav ebakindlus, mis tuleneb erinevate uuringuandmete kasutamisest ning sihtrühmade varieeruvusest. Tundlikkuse analüüsis hinnati stsenaariumi, milles eeldati, et asendusravi saamine ei paranda elukvaliteeti (vt tabel 28).

**Tabel 28.** Asendusraviga seotud elukvaliteedi mõju analüüsi tulemustele

	Kulu, eurot	QALY
<b>Baasstsenaarium</b>	1904	0,7317
Variant 6 – asendusravi ei paranda elukvaliteeti	1904	0,7279

Tulemustest järeldub, et elukvaliteet kohordi liikme kohta ei erineks baasstsenaariumist oluliselt (vahe 0,004 QALYt).

## Asendusravi kulu

Asendusravi ravikoha maksumus baasstsenaariumis tuleneb teenuse osutajate lepingutest 2017. aastal. Tundlikkuse analüüsis on hinnatud MMT kulu 20% muutuse mõju analüüsi tulemustele (vt tabel 29).

**Tabel 29.** Asendusravi kulude muutuse mõju analüüsi tulemustele

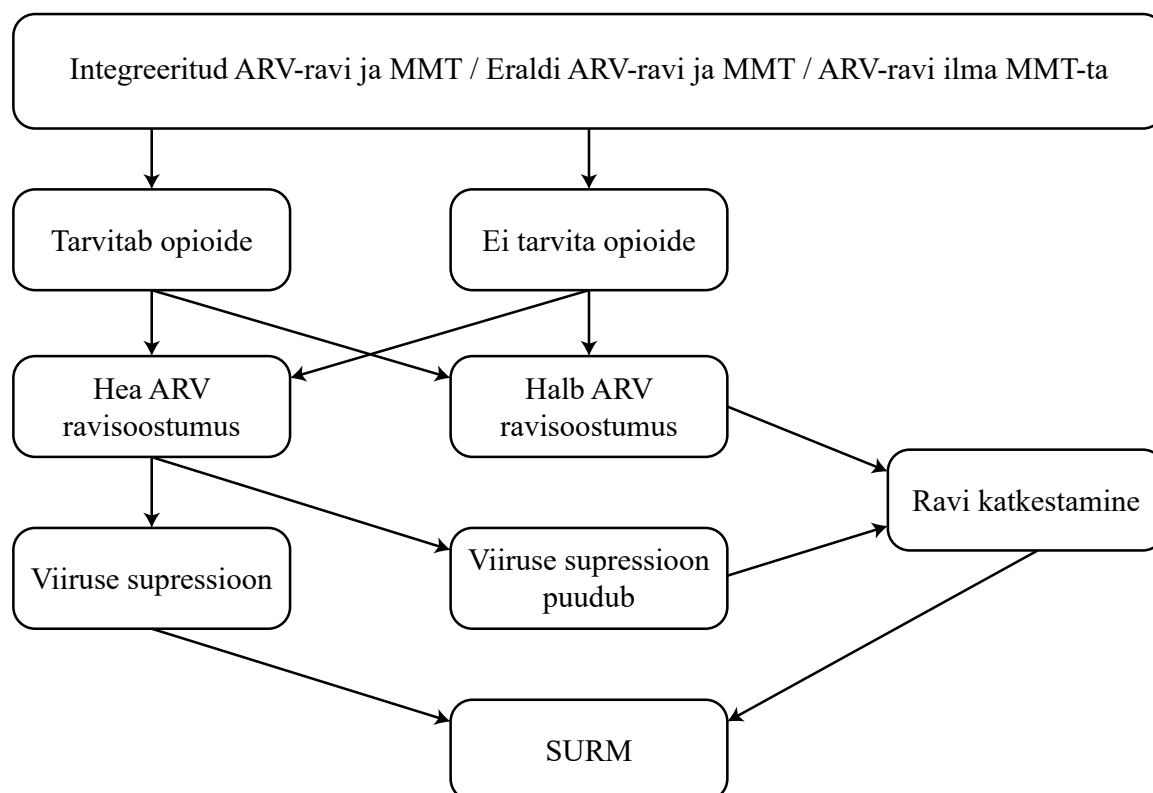
	Kulu, eurot	QALY
<b>Baasstsenaarium</b>	1904	0,7317
Variant 7a – asendusravi on 20% kallim	1946	0,7317
Variant 7b – asendusravi on 20% odavam	1853	0,7317

Tulemustest järeldub, et asendusravi kulude 20% muutusel ei ole olulist mõju kogukuludele kohordi liikme kohta. Kulude muutus sekkumise tulemuslikkust ei mõjuta.

### 7.3. ARV-raviga integreeritud asendusravi kulutõhusus

#### 7.3.1. Mudeli kirjeldus

ARV-ravi strateegiate kulutõhususe hindamiseks kasutatakse varem avaldatud kulutõhususe analüüside näitel koostatud Markovi kohordimudelit. Kulutõhususe mudel konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2017 (TreeAge Software Inc). Mudeli lihtsustatud struktuur on esitatud joonisel 4.



**Joonis 4.** ARV-ravi strateegiaid võrdleva kulutõhususe mudeli struktuur

Markovi simulatsiooni alguses on hüpoteetiline rühm HIV-positiivseid NSIid (kohort), kes alustavad ARV-raviga. Kohort liigub mudelis edasi vastavalt tõenäosusele, et asendusravi tulemusena loobutakse illegaalsetest narkootikumidest. ARV-ravi järgimus sõltub mudelis sellest, kas illegaalseid narkootikume kasutatakse või mitte. ARV-ravi järgivatel patsientidel on võimalik saavutada viiruse supressioon, mille tõenäosus sõltub nii illegaalsete narkootikumide samaaegsest kasutamisest kui ka ravistrateegia valikust. Markovi analüüs lõpeb kindlaks määratud ajaperioodi (1 aasta) möödumisel.

### **7.3.2. Mudeli eeldused ja sisendid**

#### **Võrreldavad stsenaariumid**

Opioidsõltuvate NSIde arv Eestis oli globaalse haiguskoormuse uuringu [99] andmetel 2016. aastal 6317. Hinnanguliselt on 62% neist HIV-positiivsed ning vajavad ARV-ravi (vt ptk 4.2.3). Analüüsis võrreldakse ilma OARita teostatavat ARV-ravi kahe ravistrateegiaga:

- OARiga integreeritud ARV-ravi;
- eraldi pakutavad asendusravi ja ARV-ravi.

#### **Ajaperspektiiv ja populatsioon**

Hüpoteetilist 30-aastaste NSIde kohorti ( $n = 1000$ ) jälgitakse baasstsenaariumis 1 aasta jooksul. Teaduskirjanduse eeskujul on kasutatud lühiajalist ajaperspektiivi, et vähendada ravikatkestustest tulenevat määramatust asendusravi ja ARV-ravi pikaajalise efektiivsuse osas. Analüüsitav ajaperiood jaotatakse mudelis võrdseteks kliiniliselt olulise kestusega tsükliteks, mille pikkus on 1 kuu.

#### **Efektiivsus**

Mudelis kasutatakse ARV-ravi strateegiate efektiivsuse kirjeldamiseks nii Eesti kui ka teaduskirjanduse andmeid. ARV-ravi tulemuslikkus sõltub lisaks valitud ravistrateegia efektiivsusele oluliselt ka illegaalsete narkootikumide süstimisest ning ravi järgimisest. Eesti asendusravi 2016. aasta statistika [100] põhjal loobub MMT saajatest 56% illegaalsete narkootikumide kasutamisest. Mudelis eeldatakse, et MMT mittesaajad jätkavad ARV-ravi ajal illegaalsete narkootikumide tarvitamist.

2017. aastal koostatud magistritöös [101] leiti, et Eestis on HIV-positiivsete narkomaanide enesehinnanguline ARV-ravi soostumus 75%. Mudelis eeldatakse, et 75% ravisoostumus saavutatakse narkomaanide seas, kes jätkavad MMT ajal illegaalsete narkootikumide kasutamist. Eksperdi hinnangu põhjal eeldatakse mudelis, et illegaalsetest narkootikumidest loobujate ravisoostumus on 95%.

Low *et al.* [66] meta-analüüsi tulemuste põhjal leiti, et viiruse supressiooni saavutab 57,5% ARV-ravi saavatest narkootikumide tarvitajatest. Sama meta-analüüs näitas ka, et ARV- ja asendusravi samaaegne kasutamine parandab viiruse supressiooni (OR 1,45; 95% CI 1,21–1,73). Neile andmetele tuginedes on mudelis eeldatud, et viiruse supressiooni saavutab samaaegse ARV-ravi ja MMT korral 66,3% narkootikumide tarvitajatest. Lucase *et al.* 2006 [102] uuringus hinnati integreeritud MMT ja ARV-ravi mõju viiruse supressioonile, võrreldes integreeritud teenust eraldi teenuste osutamisega. Uuringus leiti, et integreeritud teenuse rühmas saavutas viiruse supressiooni 68% patsientidest, samas kui võrdlusaluses rühmas oli vastav näitaja 50%. Seda arvesse võttes saavutab integreeritud teenuse korral viiruse supressiooni 78,2% NSIdest. Weberi *et al.* [64] uuringu järgi on viiruskoormuse vähenemine narkootikumide mittetarvitajatel 2,3% suurem kui narkootikumide tarvitajatel. Seega saavutab mudelis viiruse supressiooni 58,9% ainult ARV-ravi, 67,8% eraldi ARV- ja opiodasendusravi ja 80% integreeritult ARV-ravi ja opiodasendusravi saavatest narkootikumide kasutamisest loobujatest.

## **Suremus**

Eestis on NSIde hinnanguline üldsuresus 54 juhtu 1000 kohta. HIV-positiivsetel NSidel, kes saavad ARV-ravi, on suremus sellest hinnanguliselt 2 korda väiksem, ning nendel, kes ARV-ravi ei saa, 2 korda suurem (Uusküla 2017, publitseerimata uuringuandmed). Seega on analüüsis eeldatud, et ARV-ravi saajate üldine suremus on 2,72% aastas ning ARV-ravi mittesaajate suremus 10,86% aastas.

## **Elukvaliteedi hinnangud**

Elukvaliteet sõltub mudelis nii saadavast ravist kui ka illegaalsete narkootikumide süstimise staatusest. Sarnaselt MMT kulutõhususe analüüsiga (vt ptk 7.2.2) on HIV-positiivsete narkomaanide elukvaliteedi hinnang mudelis 0,720 [76]. ARV-ravi ja MMT rakendamine parandavad elukvaliteeti, ent nende mõju elukvaliteedile sõltub illegaalsete narkootikumide samaaegsest süstimisest. Mudelis kasutatud elukvaliteedi hinnangud on esitatud tabelis 30.

**Tabel 30.** Analüüsis kasutatud elukvaliteedi väärtused

Tunnus	Elukvaliteedi aastane hinnang	Viide
Elukvaliteedi hinnang HIV-positiivsetel NSIdel, kes ei saa ARV-ravi	0,720	[102]
ARV-raviga seotud elukvaliteedi kasv illegaalsete narkootikumide tarvitajatel	0,006	[76, 80]
ARV-raviga seotud elukvaliteedi kasv illegaalsete narkootikumide mittetarvitajatel	0,026	[76, 80]
MMTga seotud elukvaliteedi kasv illegaalsete narkootikumide tarvitajatel	0,027	[96, 97]
MMTga seotud elukvaliteedi kasv illegaalsete narkootikumide mittetarvitajatel	0,047	[96, 97]

## Kulud

ARV-ravi strateegiate kulud on esitatud tabelis 31. Keskmise ARV-ravi kulu ühe ravisaaja kohta on 2017. aastal Sotsiaalministeeriumi andmete järgi 315 eurot kuus. Integreeritud teenuse ravikoha keskmine maksumus on 2017. aastal TAI ja teenusepakkujate vaheliste lepingute järgi 121 eurot patsiendi kohta kuus (vt ptk 4.4). Siiski on oluline märkida, et nendes lepingutes pole arvestatud tegevuseks vajalike üldkuludega. Kuna osutatava asendusravi teenuse sisu on sama, siis kasutatakse kõigi kolme (integreeritud ravi, ainult asendusravi, ainult ARV-ravi) teenuses sama kuluväärtust. MMT keskmine ravikuu kulu patsiendi kohta on keskmiselt 161,44 eurot kuus (vt ptk 4.2). Sellele lisandub metadooni maksumus, mis keskmise päevadoosi (77 mg<sup>4</sup>) korral on ligikaudu 0,5 eurot päevas ehk 15 eurot kuus.

**Tabel 31.** ARV-ravi strateegiate kulud

	ARV-ravi kulu	MMT kulu	Kogukulu
ARV-ravi ilma MMTta	315	—	315,00
ARV-ravi ja MMT integreeritult	315	161,44 + 15	481,44
ARV-ravi ja MMT eraldi	315	161,44 + 15	481,44

Kuna mudeli ajaperspektiiv on 1 aasta, siis diskonteerimist mudeli baasstsenaariumis ei rakendata.

<sup>4</sup> Integreeritud teenuse keskmine päevadoos 2016. aastal.

### 7.3.3. Baasstsenaariumi tulemused

Kulutõhususe analüüsis modelleeriti ARV-ravi, ARV-raviga integreeritud asendus-ravi ning eraldi ARV-ravi ja asendusravi tervisetulemeid ja kulu hüpoteetilisel HIV-positiivsete NSIde kohordil (n = 1000) 1 aasta jooksul.

Analüüsis on eeldatud, et vaid ARV-ravi saades ei loobu NSId illegaalsete narkootikumide kasutamisest, samas kui MMTd saades loobub 56% kohordist illegaalsete narkootikumide samaaegsest tarvitamisest. Tabelis 32 on esitatud aastane surmade arv ning QALYd ja kulu kohordi ühe liikme kohta. Sõltuvalt variandist esineb kohordis 54–75 surma aastas. ARV-ravil on kulu ühe inimese kohta aastas 3649 eurot ning elatakse 0,698 kvaliteediga kohandatud eluaastat. Saades lisaks ka asendusravi, on ravikulud ligikaudu 50% suuremad, kuid kaasneb ka täiendav tervisevõit.

**Tabel 32.** Aastased baasstsenaariumi tulemused

	Surmasid kohordis	Inimese kohta	
		QALY	Kulu, eurot
ARV-ravi ilma MMTta	75	0,698	3649
ARV-ravi ja MMT integreeritult	54	0,752	5750
ARV-ravi ja MMT eraldi	63	0,747	5726

Tabelis 33 on esitatud kulud, kvaliteetsed eluaastad (QALY) ning täiendkulu tõhususe määr (ICER) ühe inimese kohta eri strateegiate võrdluses. Integreeritud teenuse korral on kulu inimese kohta 2101 eurot suurem, kuid lisandub 0,054 QALYt võrreldes ainult ARV-raviga. Kui ARV-ravi ja asendusravi on eraldiseisvad teenused, on lisakulu 2077 eurot ning lisandub 0,049 QALYt. Baasstsenaariumi tingimustel ning ARV-raviga võrreldes on integreeritud teenuse ICER 38 904 eurot QALY kohta ning eraldi teenuste korral 42 307 eurot QALY kohta.

**Tabel 33.** Lisakulu ja tervisevõit inimese kohta ning täiendkulu tõhususe määr (ICER) võrreldes ARV-raviga

	Lisakulu	Lisanduv QALY	ICER/QALY
ARV-ravi ja MMT integreeritult	2101	0,0540	38 904
ARV-ravi ja MMT eraldi	2077	0,0491	42 307

Kui võrrelda integreeritud teenust eraldi pakutavate teenustega, siis lisandub 0,005 QALYt lisakuluga 24 eurot, st vastav ICER on 4805 eurot QALY kohta.

### 7.3.4. Tundlikkuse analüüs

Mudeli eeldused ja sisendid on suures osas hinnangulised ja võivad aja jooksul muutuda, mistõttu on erinevate parameetrite muudatustega arvestamiseks tehtud tundlikkuse analüüs. Järgnevates tundlikkuse analüüsi stsenaariumites muudetakse sisendparameetreid vastavalt tõenäolistele muutumise suundadele ja ulatustele ning võrreldakse olukorda baasstsenaariumiga. Tegelikus elus võivad sisendid muutuda ka üheskoos ning erinevates kombinatsioonides. Tundlikkuse analüüsis hinnatakse järgmisi olukordi:

- viiruse supressiooni tõenäosus eraldi ja integreeritud teenuste puhul on võrdne (variant 1);
- MMTI on narkootikumide tarvitamisest loobujaid 20% enam (variant 2);
- illegaalsete narkootikumide süstimise staatus ei mõjuta ARV-ravi järgimust (variant 3);
- asendusravi saamine ei mõjuta elukvaliteeti (variant 4);
- ARV-ravi kulu on 20% suurem või väiksem (variant 5).

### Viiruse supressiooni tõenäosus

Baasstsenaariumis eeldati, et HI-viiruse supressiooni tõenäosus on integreeritud teenuse korral (narkootikumide süstijatel 78,2% ja süstimisest loobujatel 80,0%) mõnevõrra suurem kui ARV-ravi ja asendusravi eraldi teenuste korral (süstijatel 66,3% ja süstimisest loobujatel 67,8%). Tundlikkuse analüüsis (vt tabel 34) on hinnatud olukorda, kus integreeritud teenuse viiruse supressiooni tõenäosused on võrdsed eraldi teenuste omadega.

**Tabel 34.** Viiruse supressiooni mõju täiendkulu tõhususe määrale (ICER/QALY)

	ARV-ravi ja MMT integreeritult	ARV-ravi ja MMT eraldi
<b>Baasstsenaarium</b>	38 904	42 307
Variant 1 – viiruse supressioon on võrdne	42 307	42 307

Tulemustest selgub, et viiruse supressiooni tõenäosuse muutmisel alaneb integreeritud teenusega saavutatav elukvaliteet ja suureneb suremus (63 surma vs. 54 surma

baasstsenaariumis). Samade kulude ning olematu efektiivsuse vahe tõttu muutub mõlema asendusravi strateegia ICER võrdseks.

### Metadoonasendusravi efektiivsus

MMT ravijärgimus mõjutab ARV-ravi tulemuslikkust, kuid Eesti asendusravi 2016. aasta statistika [100] järgi oli vaid 56% uriinianalüüsides ilma illegaalsete narkootikumide tarvitamise jälgedeta. Tabelis 35 on hinnatud MMT efektiivsuse mõju tulemustele olukorras, kus MMT korral on illegaalsete narkootikumide mitte-tarvitamise tõenäosus võrreldes baasstsenaariumiga 20% suurem.

**Tabel 35.** Metadoonasendusravi ajal illegaalsete narkootikumide tarvitamise muutuse mõju täiendkulu tõhususe määrale (ICER/QALY)

	ARV-ravi ja MMT integreeritult	ARV-ravi ja MMT eraldi
<b>Baasstsenaarium</b>	38 904	42 307
Variant 2 – narkootikumidest loobujaid on 20% rohkem	35 987	39 116

Kui MMT korral oleks illegaalsete narkootikumide tarvitajaid 20% vähem, kui baasstsenaariumis eeldati, siis väheneks mudeli surmajuhtude arv nii integreeritud kui ka eraldi teenuste korral kahe võrra. Muudatuse mõju kuludele ja elukvaliteedile on vähene, kuid mõlema strateegia ICER võrreldes ARV-raviga langeb.

### Illegaalsete narkootikumide süstimise staatus ei mõjuta ARV-ravi järgimust

Hindamiseks illegaalsete narkootikumide tarvitamise mõju ARV-ravi järgimusele, on järgnevalt eeldatud, et nii nende tarvitajatel kui ka mittetarvitajatel on ARV-ravi järgimus võrdne ehk 75% (vt tabel 36).

**Tabel 36.** ARV-ravi järgimuse muutuse mõju täiendkulu tõhususe määrale (ICER/QALY)

	ARV-ravi ja MMT integreeritult	ARV-ravi ja MMT eraldi
<b>Baasstsenaarium</b>	38 904	42 307
Variant 3 – illegaalsete narkootikumide süstimine ei mõjuta ravijärgimust	42 460	45 883

Tulemustest nähtub, et muudatuse mõju kuludele on väike, kuid QALYdele olulisem. Võrreldes baasstsenaariumiga lisandub integreeritud teenuse korral 0,049 QALYt ning eraldi teenuse korral 0,045 QALYt. ICER on vastavalt 42 460 ja 45 883 eurot QALY kohta. Samuti lisanduks asendusravi rühmades 6–7 surmajuhtu.

### Asendusravi saamine ei mõjuta elukvaliteeti

Tundlikkuse analüüsis on hinnatud stsenaariumi, kus asendusravi saamine ei mõjuta elukvaliteeti, st narkootikumide mittetarvitajate elukvaliteedi hinnangu väärtus on mudelis 0,746 ja tarvitajate elukvaliteedi väärtus 0,726 (vt tabel 37).

**Tabel 37.** Asendusravist oleneva elukvaliteedi mõju täiendkulu tõhususe määrale (ICER/QALY)

	ARV-ravi ja MMT integreeritult	ARV-ravi ja MMT eraldi
<b>Baasstsenaarium</b>	38 904	42 307
Variant 4 – asendusravi ei mõjuta elukvaliteeti	125 797	174 560

Kui asendusravi saajate elukvaliteet ei erineks asendusravi mittesaajatest, siis lisanduks integreeritud teenusega vaid 0,017 ning eraldi teenusega 0,012 QALYt. Elukvaliteedi diferentseerimisel on oluline mõju analüüsi tulemustele.

### ARV-ravi kulu

ARV-ravimite maksumus on Sotsiaalministeeriumi andmetel 315 eurot kuus patsiendi kohta. Kuna nii kasutatavate ARV-ravimite skeemide osakaal kui ka hangitavate ravimite maksumus võib muutuda, on tabelis 38 hinnatud olukorda, kus ARV-ravimid on 20% kallimad või odavamad.

**Tabel 38.** Asendusravi kulude muutuse mõju täiendkulu tõhususe määrale (ICER/QALY)

	ARV-ravi ja MMT integreeritult	ARV-ravi ja MMT eraldi
<b>Baasstsenaarium</b>	38 904	42 307
Variant 5a – ARV-ravimite kulu on 20% suurem	39 039	42 394
Variant 5b – ARV-ravimite kulu on 20% väiksem	38 769	42 220

ARV-ravi kallinemisel suureneks märgatavalt kulu ühe inimese kohta, kuid kuna kõigis stsenaariumites on ARV-ravi võrdse maksumusega, siis on muutus kuludes üsna proportsionaalne.

#### **7.4. Kokkuvõtte kulutõhususe analüüsi tulemustest**

Kulutõhususe analüüsis võrreldi asendusravi praegust olukorda hüpoteetiliste kõrge lävendi ja madala lävendi sekkumistega. Baasstsenaariumi tingimustel on praegune kulu ühe NSI kohta 1904 eurot aastas; elatakse 0,74 kvaliteediga kohandatud eluaastat. Kõrge lävendi teenuse korral on kulu inimese kohta 80 eurot väiksem, kuid teenus on vähem efektiivne kui asendusravi praegune korraldus. Madala lävendi teenuse korral on kulu inimese kohta 26 eurot praegusest suurem, kuid lisandub ka 0,002 kvaliteetset eluaastat, st ICER on 15 075 eurot QALY kohta. Tundlikkuse analüüsis mõjutas tulemit enim hõlmatuse muutus. Eeldades, et kõigis asendusravi stsenaariumites on ravile kaasatud 10% sihtrühmast, osutub madala lävendi teenus odavamaks, kuid vähem efektiivseks kui asendusravi praegune korraldus.

Teises, HIVi nakatunud opioidsõitlastele keskenduvast kulutõhususe analüüsis võrreldi ARV-ravi integreeritud teenusega ja eraldi pakutavate MMT ja ARV-ravi teenustega. Integreeritud teenuse korral on võrreldes ARV-raviga lisakulu inimese kohta 2101 eurot ja lisandub 0,054 QALYt, eraldi teenuste korral on lisakulu 2077 eurot ning lisandub 0,049 QALYt. Baasstsenaariumi tingimustel on integreeritud teenuse ICER 38 904 eurot QALY kohta ning eraldi teenuste korral 42 307 eurot QALY kohta võrreldes ARV-raviga. Integreeritud teenuse ICER on võrreldes eraldi pakutavate teenustega 4805 eurot QALY kohta. Tundlikkuse analüüsis mõjutasid ICERit eelkõige ARV-ravi järgimuse ja elukvaliteedi sisendite varieerimine.

## 8. Eelarvemõju analüüs

Järgnevalt hinnatakse asendusravi ja asendusraviga integreeritud ARV-ravi kulusid võimaliku ravikohtade arvu kasvu kontekstis. Kuna asendusravi rahastatakse valdavalt riigieelarvest Tervise Arengu Instituudi kaudu, on eelarvemõju analüüsis arvestatud otseselt raviga seonduva eelarvekuluga, st analüüs on läbi viidud riiklikust perspektiivist lähtuvalt.

### 8.1. Asendusravi eelarvemõju

2017. aastal oli asendusravi teenuse ostmiseks sõlmitud leping 8 teenusepakkujaga. Lepingud näevad ette kokku 677 ravikohta kogumahuga 1 175 170 eurot (vt tabel 39). Ravikohtade ja patsiendi ravipäevade eeldatava arvu põhjal saab leida keskmise kulu ravikoha kohta, mis on 161,44 eurot kuus (ravipäeva arvestuslik keskmine maksumus on 6,2 eurot). Sellele lisandub metadooni maksumus ravipäeva kohta, mis arvestusliku päevadoosi 77 mg<sup>5</sup> korral on ravipäeva kohta ligikaudu 0,5 eurot ja ravikuus vastavalt 15 eurot. Seega on ühe ravikoha maksumus aastas ( $12 \times 61,44$  eurot) + ( $12 \times 15$  eurot) = 2117 eurot.

**Tabel 39.** Asendusravi teenusepakkujate patsientide arvud ja ravikulu 2017. aastal TAI ja teenuseosutajate vahel sõlmitud opioidisõltuvuse asendusravi teenuse ostmise lepingute alusel

Teenusepakkuja	Patsientide arv	Eelarve kokku, eurot	Kulu patsiendi kohta, eurot kuus	Ravipäeva arvestuslik maksumus, eurot
OÜ Narva Sõltuvuste Ravikeskus	110	182 102	138,0	4,5
OÜ Corrigo, Jõhvi	130	259 521	166,4	5,5
OÜ Corrigo, Kiviõli	20			
Lääne-Tallinna Keskhaigla (integreeritud teenus)	65	75 902	97,3	4,6
Lääne-Tallinna Keskhaigla	40	105 768	220,4	7,2
Tartu Ülikooli Kliinikum	7	17 102	203,6	10,9

<sup>5</sup> Lääne-Tallinna Keskhaigla integreeritud teenuse saajate keskmine päevadoos 2014.–2016. aastal.

Teenusepakkuja	Patsientide arv	Eelarve kokku, eurot	Kulu patsiendi kohta, eurot kuus	Ravipäeva arvestuslik maksumus, eurot
Tervisekeskus Elulootus	170	232 807	114,1	4,6
Wismari Haigla	100	237 250	197,7	6,5
Aasa Kliinik	35	64 719	154,1	5,5
<b>Kokku</b>	<b>677</b>	<b>1 175 170</b>	<b>Keskmine 161,4</b>	<b>Keskmine 6,2</b>

<sup>1</sup> Tallinna Sotsiaal- ja Tervishoiuamet rahastatab 2017. aastal täiendavalt 45 inimese pikaajast võõrutusravi ja 18 inimese asendusravi säilitusravina kogusummas 189 770 eurot.

Teenusepakkujate ja TAI vahel sõlmitud lepinguandmete põhjal moodustab kogukuludest ligi 90% personali tööjõukulu. Osaihingute Narva Sõltuvuste Ravikeskus ja Corrigo ning tervisekeskuse Elulootus lepinguandmete põhjal on patsiendi kohta arvestatud keskmiselt 27 öe vastuvõttu kuus, üks arsti, psühhiaatri ning psühholoogi vastuvõtt ning 0,5 sotsiaaltöötaja konsultatsiooni. Praeguse töökoormuse alusel saab hinnata võimaliku teenusemahu suurendamisega kaasnevat personalivajadust. Eeldades, et töökoormuse kasv nõuab samas mahus täiendavat personali, oleks 100 lisanduva patsiendi kohta vaja täistööaja ekvivalendis 4 öe, 1 sotsiaaltöötaja ning 0,9 psühholoogi ametikohta, samuti 0,4 arsti ning 0,25 psühhiaatri kohta. Kuna personalikulu on arvestatud ravikoha kulu hulka, siis seda eelarve mõju analüüsis eraldi ei käsitleta.

**Tabel 40.** Asendusravi kulud vastavalt kohtade arvu ja maksumuse muutusele

	Ravikohtade arv	Lisanduvate ravikohtade arv		
	610	100 (kokku 710)	250 (kokku 860)	500 (kokku 1110)
Kogukulu aastas	1 291 541	1 503 269	1 820 861	2 350 181
Kulu 20% väiksem	1 033 233	1 202 615	1 456 689	1 880 145
Kulu 20% suurem	1 549 849	1 803 923	2 185 033	2 820 217
Kulu 50% suurem	1 937 311	2 254 903	2 731 291	3 525 271

Asendusravi kogumaksumus on 2017. aasta lepingumahtude põhjal 1,29 mln eurot aastas (vt tabel 40). Teenuse mahu võimaliku suurenemisega 100, 250 või 500 ravikoha võrra kasvaksid kogukulud vastavalt 14%, 29% või 45%. Lisakulu

100 ravikoha kohta on 211 728 eurot aastas. Kui ravikoha kulu väheneks 20% või suureneks 50%, jääks praeguse mahu korral (610 ravikohta) asendusravi aastane kogukulu vahemikku 1,03–1,94 mln eurot.

## 8.2. ARV-raviga integreeritud asendusravi eelarvemõju

Kui seni toimus ARV-raviga integreeritud asendusravi vaid Lääne-Tallinna Keskhaigla Nakkuskliinikus (2017. aastal 65 ravikohta kogumaksumusega 75 901,59 eurot), siis TAI 2017. aasta eelarves on kavandatud vahendid integreeritud teenuse laiendamiseks ka Ida-Viru keskhaiglasse ja Narva haiglasse. Seega oleks ARV-raviga integreeritud asendusravi jaoks planeeritud Eestis kokku 125 ravikohta.

Lähtuvalt ptk-s 7.3.2 kirjeldatud eeldustest on asendusravi maksumuseks integreeritud teenuses arvestatud 161,44 eurot patsiendi kohta kuus. Sellele lisandub metadooni maksumus (15 eurot kuus) ning ARV-ravi maksumus (315 eurot kuus); kokku on integreeritud teenuse ravikoha kulu arvestuslikult 491,44 eurot kuus.

**Tabel 41.** Integreeritud teenuse kulud vastavalt kohtade arvu ja maksumuse muutusele

	Ravikohtade arv	Lisanduvate kohtade arv		
	125	100 (kokku 225)	250 (kokku 375)	500 (kokku 625)
Kogukulu aastas	737 160	1 326 888	2 211 480	3 685 800
Kulu 20% väiksem	589 728	1 061 510	1 769 184	2 948 640
Kulu 20% suurem	884 592	1 592 266	2 653 776	4 422 960
Kulu 50% suurem	1 105 740	1 990 332	3 317 220	5 528 700

Integreeritud teenuse kogumaksumus on 125 ravikoha korral 0,74 mln eurot aastas (vt tabel 41), sellest vaid MMTga seonduv kulu on 242 160 eurot (33%). Teenusemahu võimaliku suurenemisega 100, 250 või 500 ravikoha võrra kasvaksid kogukulud vastavalt 44%, 67% või 80%. Lisakulu 100 ravikoha kohta on 589 728 eurot aastas. Kui ravikoha kulu väheneks 20% või suureneks kuni 50%, jääks praeguse mahu korral (610 ravikohta) asendusravi aastane kogukulu vahemikku 0,54–1,11 mln eurot.

### **8.3. Eelarvemõju analüüsi kokkuvõte**

Eelarvemõju analüüsis eeldati, et 2017. aastal on asendusraviks kavandatud 610 ravikohta ning ARV-raviga integreeritud asendusraviks 125 ravikohta, ravikoha aastane kogukulu on vastavalt 2117 ja 5898 eurot. Integreeritud teenuse puhul moodustab asendusravi 33% kogukuludest.

Asendusravi kogumaksumus on 2017. aastal arvestuslikult 1,29 mln eurot, sh integreeritud teenusel 0,74 mln aastas. Teenuse mahu võimalikul suurenemisel 100 ravikoha võrra kasvaksid kogukulud vastavalt 14% ja 44%. Kui ravikulu varieeruks vahemikus -20%...+50%, jääks praeguste teenusemahtude korral asendusravi aastane kogukulu vahemikku 1,03–1,94 mln eurot ning integreeritud teenuse kogukulu vahemikku 0,60–1,11 mln eurot.

## 9. Järeldused

Raporti eesmärk oli analüüsida opioidsõltuvuse asendusravi ning integreeritud asendusravi ja ARV-ravi efektiivsust ja kulutõhusust Eestis. Esitatavad järeldused tuginevad teaduskirjanduse ülevaatele ja Eesti andmete põhjal teostatud kulutõhususe ja eelarvemõju analüüsile.

Narkootikumide süstivate inimeste täpne arv Eestis on teadmata, kuid hinnanguliselt on neid 9000. Narkootikumide tarvitamisega kaasneb ulatuslik tervisekadu – aastatel 1999–2016 on Eestis narkootikumidega seotud põhjustel surnud kokku 1209 inimest, ligi 60% NSIdest on HIV-positiivsed.

Opioidsõltuvuse asendusravi on Euroopas laialdaselt kasutusel, kuid ravipraktikad varieeruvad sõltuvalt riikide seadusandlusest, regulatsioonidest ning kohalikest ravijuhenditest. Euroopa Liidus on kehtestatud vastavate sekkumiste soovituslikud miinimumstandardid, samuti on WHO määratlenud asendusravi minimaalsed nõuded ja parima praktika tavad [36]. Eesti ravijuhendina käsitletava opioidsõltuvuse asendusravi kliinilises protokollis kajastatud protseduurireeglid ja põhimõtted vastavad enamikel juhtudel (v.a buprenorfiin, mis pole võrdse ravivalikuna kättesaadav) WHO parima praktika tavadele.

Teaduskirjanduse põhjal suurendab asendusravi ARV-raviga alustamise tõenäosust. Nii asendusravil kui ka ARV-ravil olevate patsientide viroloogilised näitajad on keskmiselt paremad kui vaid ARV-ravil olevatel. Avaldatud kulutõhususe uuringute põhjal kaasneb nii asendusravi kui ka integreeritud teenusega täiendav tervisevõit aktsepteeritavate lisakuludega.

Asendusravi sihtrühmaks on opioidsõltuvusega NSId, keda on ligi 6000. Arvestades 2017. aastaks asendusraviks ettenähtud ravikohtade arvu ( $n = 610$ ), jõuab MMT praegu vaid piiratud osani sihtrühmast. Integreeritud asendusravi ja ARV-ravi teenust vajavad HIV-positiivsed opioide tarvitavad NSId, keda võiks Eestis olla ligikaudu 3700.

Kulutõhususe analüüsis võrreldi asendusravi tänast korraldust hüpoteetiliste teenuse stsenaariumitega. Haiglate juures korraldatud ja ravi efektiivsusele panustav kõrge lävendi teenus osutus odavamaks, kuid ka vähem efektiivseks kui asendusravi praegune korraldus. Kahjude vähendamisele orienteeritud n-ö madala lävendi teenuse kulu oli inimese kohta 27 eurot suurem, kuid lisandus ka 0,002 kvaliteetset eluaastat, st täiendkulu tõhususe määr oli 15 075 eurot QALY kohta. Tundlikkuse analüüsis mõjutas tulemit enim hõlmatuse muutus. Analüüs näitas, et sihtrühma

samaväärse hõlmatuse tingimustes ei ole stsenaariumitel asendusravi praeguse korralduse ees eeliseid.

HIV-positiivsetele opioidsõltlastele mõeldud integreeritud MMT ja ARV-ravi võrreldi eraldi korraldatud MMT ja ARV-raviga ning ilma opioidasendusravita teostava ARV-raviga. Analüüs näitas, et integreeritud teenuse korral on võrreldes ARV-raviga lisakulu inimese kohta 2101 eurot ja lisandub 0,054 QALYt, st täiendkulu tõhususe määr on 38 904 eurot QALY kohta. Kui võrrelda integreeritud teenust eraldi pakutavate asendusravi ja ARV-ravi teenustega, siis on vastav täiendkulutõhususe määr 4805 eurot QALY kohta. Tundlikkuse analüüsis mõjutasid tulemust eelkõige ARV-ravi järgimuse ja elukvaliteedi sisendite varieerimine.

Asendusravi kogumaksumus on 2017. aastal arvestuslikult 1,29 mln eurot aastas, sh integreeritud teenusel 0,74 mln eurot aastas. Kui ravikulu odavneks 20% võrra või kallineks kuni 50%, jääks praeguste teenusemahtude juures asendusravi aastane kogukulu vahemikku 1,03–1,94 mln eurot ning integreeritud teenuse kogukulu vahemikku 0,59–1,11 mln eurot. Teenuse mahu võimalik suurenemine 100 ravikoha võrra kasvataks kogukulusid vastavalt 14% ja 44%.

Kulutõhususe analüüsi tulemustest järeldub, et asendusravi tulemuslikkust rahvastiku tasemel aitab parandada eelkõige sihtrühma suurem hõlmatuse. Korralduslikult tähendab see teenuse kättesaadavuse parandamist ravikohtade arvu suurendamise ja teenuse sihtrühmale atraktiivsemaks ja paindlikumaks muutmise kaudu. Üheks lahenduseks on asendusravi pakkumine nii kahjude vähendamisele orienteeritud madala lävendi teenusena kui ka motiveeritumatele patsientidele suunatud intensiivsema sekkumisena. Asendusravi teenuse võimalike organisatoorsete muudatuste jaoks ei piisa siiski vaid kulutõhususel põhinevast tõendusest. Teenuse korralduse muutmisel on vaja kaaluda lisaks kuludele ka selleks vajalike eelduste (nt kvalifitseeritud personali) piisavust.

HIV-positiivsetele opioidsõltlastele mõeldud integreeritud teenus aitab parandada ARV-ravi tulemuslikkust ja on Eesti narkomaania ja HIV-nakkuse epidemioloogilist olukorda arvestades vajalik. Praegu nii asendusravi kui ka ARV-ravi saavate NSIde arv ei ole teada, kuid sellest hoolimata on integreeritud teenuse täiendkulu tõhususe määr võrreldes asendusravi ja ARV-ravi eraldi pakutavate teenustega aktsepteeritav. Eeldatavalt on praegune ravimaht oluliselt väiksem kui teenuse vajadus, mistõttu saab soovitada integreeritud teenuse ravimahu suurendamist.

## Kasutatud kirjandus

1. Tervise Arengu Instituut. Opioidsõltuvuse asendusravi: kliiniline protokoll. Tallinn; 2013. ([https://www.psy.ee/files/filemanager/files/Opioidsoltuvuse\\_asendusravi\\_kliiniline\\_protokoll.pdf](https://www.psy.ee/files/filemanager/files/Opioidsoltuvuse_asendusravi_kliiniline_protokoll.pdf)).
2. Siseministeerium. Eesti uimastitarvitamise vähendamise poliitika valge raamat. Tallinn; 2014. ([https://www.siseministeerium.ee/sites/default/files/dokumendid/valge\\_raamat.pdf](https://www.siseministeerium.ee/sites/default/files/dokumendid/valge_raamat.pdf)).
3. United Nations Office on Drugs and Crime, World Health Organisation. Opioid overdose: preventing and reducing opioid overdose mortality. Discussion paper. Vienna: UNODC; 2013. (<https://www.unodc.org/docs/treatment/overdose.pdf>).
4. Vorobjov S, Vals K, Salekešin M, et al. 2013. aasta riiklik raport (2012. aasta andmed) EMCDDAle REITOXi riiklikult narkoteabekeskuselt. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2013. ([https://intra.tai.ee/images/prints/documents/139090448256\\_Raport\\_narkoolukorrašt\\_%20Eeštis\\_2013.pdf](https://intra.tai.ee/images/prints/documents/139090448256_Raport_narkoolukorrašt_%20Eeštis_2013.pdf)).
5. World Health Organisation. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: WHO; 2009. ([http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/opioid\\_dependence\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf)).
6. BalticHealthTrain. Uimastisõltuvusešt. Tartu Ülikool; 2007. (<http://www.baltichealthtrain.ut.ee/orb.aw/class=file/action=preview/id=231706/in+Estonian.pdf>).
7. Karch SB. Drug abuse handbook. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2006.
8. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global burden of disease results tool. 2016: (<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>).
9. Uusküla A, Rajaleid K, Talu A, et al. A decline in the prevalence of injecting drug users in Estonia, 2005–2009. Int J Drug Policy 2013;24(4):312–8.
10. Tervise Arengu Instituut. Narkomaania olukord Eeštis. Tallinn; 2017. ([https://intra.tai.ee/images/prints/documents/150407878967\\_Narkomaania%20olukord.pdf](https://intra.tai.ee/images/prints/documents/150407878967_Narkomaania%20olukord.pdf)).
11. Tervise Arengu Instituut, Eeštis Uimastiseire Keskus. Narkomaaniaravi andmekogu 2014–2015. aastate aruanne. Tallinn: 2016. ([https://intra.tai.ee/images/prints/documents/148707526966\\_Narkomaaniaravi\\_andmekogu\\_aastaaruanne\\_2014\\_2015.pdf](https://intra.tai.ee/images/prints/documents/148707526966_Narkomaaniaravi_andmekogu_aastaaruanne_2014_2015.pdf)).
12. Vorobjov S, Salekešin M. HIVi levimus ja riskikäitumine narkootikumide süstivate inimeste hulgas, Kohtla-Järve 2016: uuringu kokkuvõte. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2017. ([https://intra.tai.ee/images/prints/documents/149873685947\\_KJ\\_SN\\_2016\\_raport.pdf](https://intra.tai.ee/images/prints/documents/149873685947_KJ_SN_2016_raport.pdf)).
13. Talu A, Abel-Ollo K, Vals K, Ahven A. Raport narkoolukorrašt Eeštis 2008. aastal (2007 aasta andmeil). Tallinn: Tervise Arengu Instituut, 2008.
14. Euroopa Narkootikumide ja Narkomaania Seirekeskus (EMCDDA). Euroopa uimastiprobleemide aruanne 2016: suundumused ja arengud. Luxemburg: Euroopa Liidu Väljaannete Talitus; 2016.
15. Vorobjov S. HIVi levimuse ja riskikäitumise uuring Kohtla-Järve süstivate narkomaanide seas 2012: uuringu kokkuvõte. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2014.

16. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Fentanyl in Europe: EMCDDA trendspotter study. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2012.
17. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Harm reduction: evidence, impact and challenges. Luksemburg: Publications Office of the European Union; 2010.
18. Lai T, Vals K, Kiiwet R-A. Haiguskoormuse tõttu kaotatud eluaastad Eestis: seosed riskifaktoritega ja riskide vähendamise kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2004.
19. Uusküla A, Rajaleid K, Talu A, et al. Estimating injection drug use prevalence using state wide administrative data sources: Estonia, 2004. *Addict Res Theory* 2007;15(4):411–24.
20. Vorobjov S. HIVi levimuse ja riskikäitumise uuring Tallinna süstivate narkomaanide seas 2013: uuringu kokkuvõte. Tallinn: Tervise Arengu Instituut, Tartu Ülikool; 2014.
21. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). HIV/AIDS surveillance in Europe 2016–2017 data. 2017. ([https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/20171127-Annual\\_HIV\\_Report\\_Cover%2BInner.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/20171127-Annual_HIV_Report_Cover%2BInner.pdf))
22. European Centre for Disease Prevention and Control (EMCDDA)/WHO Regional Office for Europe (WHO). HIV/AIDS surveillance in Europe 2015. 2016. ([http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0019/324370/HIV-AIDS-surveillance-Europe-2015.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/324370/HIV-AIDS-surveillance-Europe-2015.pdf))
23. Tervise Arengu Instituut, Terviseamet. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel NH02: valitud nakkushaiguste registreeritud juhtude arv ja kordaja 100 000 elaniku kohta soo ja vanuserühma järgi. [25.08.2017].
24. Tervise Arengu Instituut. HIV nakkuse ja kaasuvate infektsioonide epidemioloogiline olukord Eestis, 2000–2016. Tallinn: TAI; 2017.
25. Euroopa Narkootikumide ja Narkomaania Seirekeskus. Euroopa uimastiprobleemide aruanne: suundumused ja arengud 2014. Luksemburg: Euroopa Liidu Väljaannete Talitus; 2014.
26. Tervise Arengu Instituut, Ravimiamet. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel ATC-J: infektsioonivastased ained süsteemseks kasutamiseks (J-rühm; DPD/1000/ööpäevas). [25.08.2017].
27. Tervise Arengu Instituut, Surma põhjuste register. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel SD22: surmad 100 000 elaniku kohta põhjuse, soo ja vanuserühma järgi. [25.08.2017].
28. Tervise Arengu Instituut, Surma põhjuste register. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel SD60: välditavad surmad surma põhjuse, soo ja vanuserühma järgi. [25.08.2017].
29. Siseministeerium. Eesti uimastitarvitamise vähendamise poliitika valge raamat. Tallinn; 2014.
30. Kurbatova A. Kahjude vähendamise teenused Eestis. Ettekanne tuberkuloosiasutuste meditsiinitöötajate õppepäeval 20. mail 2015.
31. Tervise Arengu Instituut. Riskianalüüs: kahjude vähendamise keskustega kaasnevad riskid Tallinna näitel. Tallinn; 2016.

32. Abel-Ollo K. Kahjude vähendamine [infoleht]. TAI; 2017.
33. Tervise Arengu Instituut. 2017. aasta rahvatervise programmide tegevuste ja riigieelarveliste vahendite planeerimine (käskkirja 4-1/8 lisa 1). Tallinn; 2017.
34. Euroopa Liidu Nõukogu märkus 11985/15. Nõukogu järeldused ELi narkootikumidealase tegevuskava (2013–2016) rakendamise kohta seoses narkootikumide nõudluse vähendamise kvaliteedi miinimumnõuetega Euroopa Liidus, (2015). <http://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-11985-2015-INIT/et/pdf>
35. Uchtenhagen A, Schaub M. Minimum Quality Standards in Drug Demand Reduction EQUUS: final report. Zurich University; 2011. (<http://prevention-standards.eu/council-of-european-union-endorses-minimum-quality-standards-for-drug-demand-reduction-interventions-in-the-eu/>)
36. World Health Organization. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: WHO; 2009.
37. Eesti Ravimiregister. Methadone G.L.Pharma. Ravimi omaduste kokkuvõte; 2017. ([http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/SPC/SPC\\_1739954.pdf](http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/SPC/SPC_1739954.pdf)).
38. Eesti Ravimiregister. Bupensan. Ravimi omaduste kokkuvõte; 2017. ([http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/SPC/SPC\\_1713709.pdf](http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/SPC/SPC_1713709.pdf)).
39. Eesti Ravimiregister. Subuxone; 2017. (<http://ravimiregister.ravimiamet.ee/default.aspx?pv=HumRavimid.Ravim&vid=8204a201-ada9-4295-bf31-ff74bc63ee96>).
40. Tervise Arengu Instituut. Narkomaania ravi ja rehabilitatsioon. Tallinn; 2017. ([https://intra.tai.ee/images/prints/documents/150407882863\\_Narkomaania%20ravi.pdf](https://intra.tai.ee/images/prints/documents/150407882863_Narkomaania%20ravi.pdf)).
41. Sandre S, Kallaste E, Anspal S, et al. HIV leviku prognoos lähiaastateks ja kaasnev kulu riigile. Tallinn; Eesti Rakendusuuringu Keskus CENTAR; 2017.
42. Raben D, Jakobsen SF, Nakagawa F, et al. HIVi/AIDSi ravi ja hooldus Eestis: hindamisaruanne: juuni 2014. WHO; 2014.
43. Sotsiaalministeerium. Rahvastiku tervise arengukava 2009–2020 rakendusplaan 2013–2016. ([https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid\\_ja\\_tegevused/Tervis/rta\\_taiendatud\\_rakendusplaan\\_2013-2016p.pdf](https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/rta_taiendatud_rakendusplaan_2013-2016p.pdf)).
44. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Legal frameworks of opioid substitution treatment. Lisbon; 2008. (<http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index41823EN.html>).
45. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Opioid substitution treatment clients 2015. ([www.emcdda.europa.eu/data/stats2015#displayTable:HSR-3-1](http://www.emcdda.europa.eu/data/stats2015#displayTable:HSR-3-1)).
46. MacArthur GJ, van Velzen E, Palmateer N, et al. Interventions to prevent HIV and hepatitis c in people who inject drugs: a review of reviews to assess evidence of effectiveness. *Int J Drug Policy* 2014;25(1):34–52.
47. Mattick RP, Breen C, Kimber J, et al. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CD002209.

48. Mattick RP, Breen C, Kimber J, et al. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD002207.
49. Bao Y-p, Liu Z-m, Epstein DH, et al. A meta-analysis of retention in methadone maintenance by dose and dosing strategy. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2009;35(1):28–33.
50. Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, et al. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11(9):1–171.
51. Gowing L, Farrell M, Bornemann R, et al. Substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD004145.
52. MacArthur GJ, Minozzi S, Martin N, et al. Opiate substitution treatment and HIV transmission in people who inject drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e5945.
53. Amato L, Minozzi S, Davoli M, et al. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD004147.
54. Altice FL, Bruce RD, Lucas GM, et al. HIV treatment outcomes among HIV-infected, opioid-dependent patients receiving buprenorphine/naloxone treatment within HIV clinical care settings: results from a multisite study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;56:S22–S32.
55. Knowlton AR, Arnsten JH, Eldred LJ, et al. Antiretroviral use among active injection-drug users: The role of patient-provider engagement and structural factors. *AIDS Patient Care STDS* 2010;24(7):421–8.
56. Kapadia F, Vlahov D, Wu Y, et al. Impact of drug abuse treatment modalities on adherence to ART/HAART among a cohort of HIV seropositive women. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2008;34(2):161–70.
57. Westergaard RP, Hess T, Astemborski J, et al. Longitudinal changes in engagement in care and viral suppression for HIV-infected injection drug users. *AIDS* 2013;27(16):2559–66.
58. Springer SA, Qiu J, Saber-Tehrani AS, et al. Retention on buprenorphine is associated with high levels of maximal viral suppression among HIV-infected opioid dependent released prisoners. *PLoS One* 2012;7(5):e38335.
59. Uhlmann S, Milloy MJ, Kerr T, et al. Methadone maintenance therapy promotes initiation of antiretroviral therapy among injection drug users. *Addiction* 2010;105(5):907–13.
60. Ti LP, Milloy MJ, Shannon K, et al. Suboptimal plasma HIV-1 rna suppression and adherence among sex workers who use illicit drugs in a Canadian setting: an observational cohort study. *Sex Transm Infect* 2014;90(5):418–22.
61. Nosyk B, Min JE, Evans E, et al. The effects of opioid substitution treatment and highly active antiretroviral therapy on the cause-specific risk of mortality among HIV-positive people who inject drugs. *Clin Infect Dis* 2015;61(7):1157–65.
62. Roux P, Carrieri MP, Cohen J, et al. Retention in opioid substitution treatment: a major predictor of long-term virological success for HIV-infected injection drug users receiving antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis* 2009;49(9):1433–40.

63. Zhao Y, Shi CX, McGoogan JM, et al. Methadone maintenance treatment and mortality in HIV-positive people who inject opioids in China. *Bull World Health Organ* 2013;91(2):93–101.
64. Weber R, Huber M, Rickenbach M, et al. Uptake of and virological response to antiretroviral therapy among HIV-infected former and current injecting drug users and persons in an opiate substitution treatment programme: the Swiss HIV cohort study. *HIV Med* 2009;10(7):407–16.
65. Achmad YM, Istiqomah AN, Iskandar S, et al. Integration of methadone maintenance treatment and HIV care for injecting drug users: a cohort study in Bandung, Indonesia. *Acta Medica Indonesiana*. 2009;41(suppl 1):23–7.
66. Low AJ, Mburu G, Welton NJ, et al. Impact of opioid substitution therapy on antiretroviral therapy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016;63(8):1094–104.
67. Bachireddy C, Soule MC, Izenberg JM, et al. Integration of health services improves multiple healthcare outcomes among HIV-infected people who inject drugs in Ukraine. *Drug Alcohol Depend* 2014;134:106–14.
68. Uhlmann S, Milloy MJ, Kerr T, et al. Methadone maintenance therapy promotes initiation of antiretroviral therapy among injection drug users. *Addiction* 2010;105(5):907–13.
69. Wang PW, Wu HC, Yen CN, et al. Change in quality of life and its predictors in heroin users receiving methadone maintenance treatment in Taiwan: an 18-month follow-up study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2012;38(3):213–9.
70. Chou YC, Shih SF, Tsai WD, et al. Improvement of quality of life in methadone treatment patients in northern Taiwan: a follow-up study. *BMC Psychiatry* 2013;13:190.
71. Tran BX, Ohinmaa A, Duong AT, et al. Changes in drug use are associated with health-related quality of life improvements among methadone maintenance patients with HIV/AIDS. *Qual Life Res* 2012;21(4):613–23.
72. Ponizovsky AM, Grinshpoon A. Quality of life among heroin users on buprenorphine versus methadone maintenance. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2007;33(5):631–42.
73. Barnett PG, Zaric GS, Brandeau ML. The cost-effectiveness of buprenorphine maintenance therapy for opiate addiction in the United States. *Addiction* 2001;96(9):1267–78.
74. Zaric GS, Barnett PG, Brandeau ML. HIV transmission and the cost-effectiveness of methadone maintenance. *Am J Public Health* 2000;90(7):1100–11.
75. Li J, Gilmour S, Zhang H, et al. The epidemiological impact and cost-effectiveness of HIV testing, antiretroviral treatment and harm reduction programs. *AIDS* 2012;26(16):2069–78.
76. Drabo EF, Hay JW, Vardavas R, et al. A cost-effectiveness analysis of preexposure prophylaxis for the prevention of HIV among Los Angeles county men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2016;63(11):1495–504.
77. Bernard CL, Brandeau ML, Humphreys K, et al. Cost-effectiveness of HIV preexposure prophylaxis for people who inject drugs in the United States. *Ann Intern Med* 2016;165(1):10–9.
78. Harris AH, Gospodarevskaya E, Ritter AJ. A randomised trial of the cost effectiveness of buprenorphine as an alternative to methadone maintenance treatment for heroin dependence in a primary care setting. *Pharmacoeconomics* 2005;23(1):77–91.

79. Dijkgraaf MG, van der Zanden BP, de Borgie CA, et al. Cost utility analysis of co-prescribed heroin compared with methadone maintenance treatment in heroin addicts in two randomised trials. *BMJ* 2005;330(7503):1297.
80. Tran BX, Ohinmaa A, Duong AT, et al. Cost-effectiveness of integrating methadone maintenance and antiretroviral treatment for HIV-positive drug users in Vietnam's injection-driven HIV epidemics. *Drug Alcohol Depend* 2012;125(3):260–6.
81. Ying R, Sharma M, Celum C, et al. Home testing and counselling to reduce HIV incidence in a generalised epidemic setting: a mathematical modelling analysis. *Lancet HIV* 2016;3(6):e275–82.
82. Nosyk B, Guh DP, Bansback NJ, et al. Cost-effectiveness of diacetylmorphine versus methadone for chronic opioid dependence refractory to treatment. *CMAJ* 2012;184(6):E317–28.
83. Lucas GM. Clinic-based treatment of opioid-dependent HIV-infected patients versus referral to an opioid treatment program. *Ann Intern Med* 2010;152(11):704.
84. Xing Y, Sun J, Cao W, et al. Economic evaluation of methadone maintenance treatment in HIV/AIDS control among injecting drug users in Dehong, China. *AIDS care* 2012;24(6):756–62.
85. Vanagas G, Padaiga Z, Bagdonas E. Cost-utility analysis of methadone maintenance treatment in Lithuania. *Medicina (Kaunas)* 2010;46(4):286–92.
86. Wammes JJG, Siregar AY, Hidayat T, et al. Cost-effectiveness of methadone maintenance therapy as HIV prevention in an Indonesian high-prevalence setting: a mathematical modeling study. *Int J Drug Policy* 2012;23(5):358–64.
87. Idrisov B, Murphy SM, Morrill T, et al. Implementation of methadone therapy for opioid use disorder in Russia – a modeled cost-effectiveness analysis. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2017;12:4.
88. Jackson H, Mandell K, Johnson K, et al. Cost-effectiveness of injectable extended-release naltrexone compared with methadone maintenance and buprenorphine maintenance treatment for opioid dependence. *Subst Abuse* 2015;36(2):226–31.
89. Byford S, Barrett B, Metrebian N, et al. Cost-effectiveness of injectable opioid treatment v. oral methadone for chronic heroin addiction. *Br J Psychiatry* 2013;203(5):341–9.
90. Alistar SS, Owens DK, Brandeau ML. Effectiveness and cost effectiveness of expanding harm reduction and antiretroviral therapy in a mixed HIV epidemic: a modeling analysis for Ukraine. *PLoS Med* 2011;8(3):e1000423.
91. Tran BX, Ohinmaa A, Duong AT, et al. Cost-effectiveness of methadone maintenance treatment for HIV-positive drug users in Vietnam. *AIDS Care* 2012;24(3):283–90.
92. Tran BX, Ohinmaa A, Duong AT, et al. The cost-effectiveness and budget impact of Vietnam's methadone maintenance treatment programme in HIV prevention and treatment among injection drug users. *Glob Public Health* 2012;7(10):1080–94.
93. Laisaar KT, Raag M, Lutsar I, et al. People living with HIV in Estonia: engagement in HIV care in 2013. *Euro Surveill* 2016;21(43).

94. Kim SW, Pulkki-Brannstrom AM, Skordis-Worrall J. Comparing the cost effectiveness of harm reduction strategies: a case study of the Ukraine. *Cost Eff Resour Alloc* 2014;12:25.
95. Hickman M, Carnwath Z, Madden P, et al. Drug-related mortality and fatal overdose risk: pilot cohort study of heroin users recruited from specialist drug treatment sites in London. *J Urban Health* 2003;80(2):274-87.
96. Reile R, Uusküla A. Tervisega seotud elukvaliteet süstivate narkomaanide ja tavarahvastiku hulgas. Posterettekannet Eesti Käitumis-, sotsiaal ja terviseteaduste doktorikooli aastakonverentsil, Lapanina, 2013.
97. Schackman BR, Leff JA, Polsky D, et al. Cost-effectiveness of long-term outpatient buprenorphine-naloxone treatment for opioid dependence in primary care. *J Gen Intern Med* 2012;27(6):669-76.
98. Männisalu A, Nikitina N, Võrno T, et al. Naloksooniprogramm üledoosidest põhjustatud surmade ennetamiseks. Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2015.
99. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global health data exchange. 2017: (<http://ghdx.healthdata.org/>).
100. Tervise Arengu Instituut. Asendusravi lepingute täitmise aruanne 2016. Tallinn; 2016.
101. Kallavus K. HIV-positiivsete inimeste antiretroviirusravi soostumus ja seda mõjutavad tegurid [magistritöö]. Tartu: TÜ peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2017.
102. Lucas GM, Griswold M, Gebo KA, et al. Illicit drug use and HIV-1 disease progression: a longitudinal study in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Epidemiol* 2006;163(5):412-20.
103. Nosyk B, Min JE, Colley G, et al. The causal effect of opioid substitution treatment on HAART medication refill adherence. *AIDS* 2015;29(8):965-73.

# Lisa 1. Lähteülesanne

TTH29 raporti lähteülesanne

## Opioidsõltuvuse asendusraviga integreeritud antiretroviirusravi efektiivsus ja kulud Eestis

### Eesmärk

Hinnata opioidsõltuvuse asendusraviga integreeritud antiretroviirusravi (ARV-ravi) efektiivsust ja kulutõhusust Eestis.

### Taust

Opioidsõltuvuse näol on tegemist psüühikahäirega, millel on nii sotsiaalsed, psühholoogilised kui ka bioloogilised põhjused. Kahjude vähendamise teenused aitavad vähendada opioidsõltuvusega kaasnevat negatiivset tagajärki tervisele, samuti kontrollida illegaalsete narkootiliste ainete seotud sotsiaalseid ja majanduslikke tagajärgi ühiskonnas.

Üheks Eestis kasutatavaks kahjude vähendamise teenuseks on metadoonasendusravi, kus opioidsõltlastele pakutakse igapäevaselt otseselt kontrollitava ravi tingimustes raviainet metadooni. Ravi alustamisel on esmaseks eesmärgiks leevendada võõrutusnähtusid ja vähendada illegaalsete narkootikumide tarvitamist, olles aluseks seisundi stabiliseerumisele ja elukvaliteedi paranemisele. Arvestades, et suur osa narkootikumide süstivatest inimestest on HIV-positiivsed ning narkootikumide süstimine on endiselt üheks peamiseks HIVi levikuteeks<sup>6</sup>, on Eestis piiratud mahus kasutusel ka HIV-positiivsetele opioidsõltlastele mõeldud metadoonasendusraviga integreeritud antiretroviirusravi.

### Teema olulisus

Eestis on hinnanguliselt umbes 9000 – 10 000 narkootikumide süstivat inimest<sup>7</sup>;

<sup>6</sup> Vorobjov *et al.*, 2015. HIVi levimuse ja riskikäitumise uuring Narva süstivate narkomaanide seas 2014. Uuringu kokkuvõte. Tervise Arengu Instituut [https://intra.tai.ee/images/prints/documents/142660133274\\_HiVi\\_levimuse\\_ja\\_riskikaitumise\\_uuring\\_Narva\\_systivate\\_narkomaanide\\_seas\\_2014.pdf](https://intra.tai.ee/images/prints/documents/142660133274_HiVi_levimuse_ja_riskikaitumise_uuring_Narva_systivate_narkomaanide_seas_2014.pdf)

<sup>7</sup> Sotsiaalministeerium. Riiklik HIV ja AIDSi strateegia aastateks 2006–2015:2009- 2012. aasta tegevuste hindamine. Tallinn; 2013 [http://www.tai.ee/images/PDF/HIV\\_AIDS\\_strateegia\\_2009\\_2012\\_hindamine.pdf](http://www.tai.ee/images/PDF/HIV_AIDS_strateegia_2009_2012_hindamine.pdf)

HIV-positiivsete koguarv (arvestades ka diagnoosimata juhte) võib olla 7000–9000<sup>8</sup>. Seega on opioidsõltuvus Eestis üheks olulisemaks rahvatervise probleemiks ja põhjustab lisaks tervisekaole ka arvestatavat ressursikulu ühiskonnale.

Metadoonasendusravi on Lääne-Euroopas kasutatud üle 40 aasta. Efektiivselt korraldatud asendusravi võib parandada nii sõtlaste elukvaliteeti kui ka ühiskonna turvalisust, samuti on sel positiivne mõju HIV-nakkuse leviku vähenemisele.

## **Tehnoloogiad**

Enamkasutatud metadoon on sünteetiline opiaatagonist, mis vähendab opiaatvõõrutuse vaevusi, tungi uimasti tarvitamise järele ja blokeerib teiste opiaatide toimet. Valikravimivorm on suukaudselt manustatav metadooni mikstuur. Eestis võetakse ravile pikaajalises opiaatsõltuvuses olevaid üle 18-aastaseid uimastisõtlasi. Metadoonasendusravi on patsiendile tasuta ja seda rahastatakse Sotsiaalministeeriumi eelarvest.

ARV-ravi on otseselt kontrollitud ravina kättesaadav viies nakkuskliinikus Eestis ning kinnipeetavatele vanglates. Metadoonasendusraviga integreeritud ARV-ravi on Eestis kasutusel piiratud mahus.

## **Sihtrühm ja võrdlus**

Opioidasendusraviga integreeritud ARV-ravi on mõeldud HIV-positiivsetele opioidnarkootikumide süstivatele inimestele. Analüüsis hinnatakse ARV-ravi tulemuslikkust maksja ja ühiskonna perspektiivist järgmiste stsenaariumite võrdluses: a) opioidasendusraviga integreeritud ARV-ravi; b) asendusravi ja ARV-ravi eraldi teenustena; c) ARV-ravi ilma asendusravita.

## **Uurimisküsimused ja lahendused**

### **1. Millised on opioidasendusravi teenuse korralduse ja kvaliteedi nõuded?**

*Lahendus:* Koostatakse ülevaade opioidasendusravi teenuse korraldusest Euroopas ja Põhja-Ameerikas ja hinnatakse teistes riikides rakendatavate kvaliteedi tagamise mehhanismide kohaldatavust Eesti oludesse.

---

<sup>8</sup> Tervise Arengu Instituut. HIV in Estonia. Situation, prevention, treatment, and care. Narrative report for GARPR2015 [http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/EST\\_narrative\\_report\\_2015.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/EST_narrative_report_2015.pdf)

## **2. Milline on asendusraviga integreeritud ARV-ravi teenuse korraldus ja kvaliteedinõuded rahvusvahelises praktikas?**

*Lahendus:* Koostatakse kirjanduse ülevaade Euroopas ja Põhja-Ameerikas kasutatavate integreeritud ARV-ravi teenuste korralduse, kvaliteedinõuete ja mõõdikute kohta.

## **3. Milline on integreeritud teenuse efektiivsus ja kulutõhusus?**

*Lahendus:* Koostatakse teaduskirjanduse ülevaated asendusravi ja ARV-ravi erinevate mudelite efektiivsuse ja kulutõhususe kohta.

## **4. Milline on metadoonasendusravi kulutõhusus ja eelarvemõju Eestis?**

*Lahendus:* Koostatakse kulutõhususe analüüs, kus nii maksja kui ka ühiskonna perspektiivist võrreldakse teenuse praegust korraldust teenusemahu, kättesaadavuse ning kvaliteedi osas optimeeritud teenusega. Koostatakse eelarve mõju analüüs, milles hinnatakse asendusravi korralduse võimalike muutustega kaasnevat ressursikulu.

## **5. Milline on integreeritud ARV-ravi teenuse kulutõhusus ja eelarvemõju Eestis?**

*Lahendus:* Koostatakse kulutõhususe analüüs, kus hinnatakse ARV-ravi tulemuslikust nii maksja kui ka ühiskonna perspektiivist järgmiste stsenaariumite võrdluses: a) opioidasendusraviga integreeritud ARV-ravi; b) asendusravi ja ARV-ravi eraldi teenustena; c) ARV-ravi ilma asendusravita. Eelarve mõju analüüsis hinnatakse integreeritud ARV-ravi optimaalset teenusemahtu ning teenuse korralduse muutustega kaasnevat ressursikulu.

### **Oodatavad tulemused**

Analüüsi tulemusena antakse hinnang teenuste praegusele korraldusele ning esitatakse ettepanekud opioidsõltuvuse asendusraviga integreeritud ARV-ravi teenuste võimalikuks parendamiseks Eestis.

### **Töörühm**

Kai Zilmer, Lääne-Tallinna Keskhaigla nakkuskliiniku juhataja

Andres Lehtmets, Lääne-Tallinna Keskhaigla psühhiaatriakeskuse juhataja

Rainer Reile, TÜ terviseinfo analüüsigrupi analüütik

Katrin Lutsar, TÜ terviseinfo analüüsigrupi analüütik

## **Lisa 2. Teaduskirjanduse otsing**

### **Efektiivsust käsitleva teaduskirjanduse otsing andmebaasis PubMed:**

((("antiretroviral therapy, highly active"[MeSH Terms] OR highly active antiretroviral therapy [Text Word])) AND (((((((opioid OR opiate)) AND (maintenance OR replacement OR substitution)) AND (therapy OR treatment))) OR "Opiate Substitution Treatment"[Mesh])) OR opioid agonist treatment))))))

### **Elukvaliteeti käsitleva teaduskirjanduse otsing andmebaasis PubMed:**

("antiretroviral therapy, highly active"[MeSH Terms] OR highly active antiretroviral therapy [Text Word])) AND (((((((opioid OR opiate)) AND (maintenance OR replacement OR substitution)) AND (therapy OR treatment))) OR "Opiate Substitution Treatment"[Mesh])) OR opioid agonist treatment AND (quality of life OR health-related quality of life OR EQ5D OR SF-36 OR who qol OR utility)

### **Kulutõhusust käsitleva teaduskirjanduse otsing andmebaasis PubMed:**

((((((((((opioid OR opiate)) AND (maintenance OR replacement OR substitution)) AND (therapy OR treatment))) OR "Opiate Substitution Treatment"[Mesh])) OR opioid agonist treatment)))) AND (((("cost effectiveness") OR cost-effectiveness OR ((cost AND effectiveness)) OR ("cost utility") OR (cost AND utility) OR cost-utility OR (cost AND benefit) OR (cost-benefit) OR cost-benefit OR (cost AND efficiency))))))

## Lisa 3. Asendusravi efektiivsust ja kulutõhusust käsitlevate uuringute metoodika

Lisatabel 1. OARi ja ARV-ravi efektiivsust käsitlevate uuringute metoodika

Uuring; riik	Uuringukavand; võrdlus	Uuritavad	Asendusravi; jälgimisaeg	Tulemusnäitajad
Weber <i>et al.</i> , 2009 [64]; Šveits	Kohortuuring; OAR (tarvitajad ja mittetarvitajad) vs. kontrollrühm	2569 HIV-positiivset	Metadoon, buprenorfiin, seaduslik heroiin; keskmiselt 5,8 a	ARV-ravi staatus (alustas, jätkab, katkestas); virol näitajad (HIV-1 RNA supressioon)
Knowlton <i>et al.</i> , 2010 [55]; USA	Kohortuuring; OAR ja ARV-ravi vs. ARV-ravi	1225 HIV-positiivset NSId	Metadoon; 12 kuud	ARV-ravi järgimus
Uhlmann <i>et al.</i> , 2010 [68]; Kanada	Kohortuuring; OAR ja ARV-ravi vs. ARV-ravi	231 HIV-positiivset NSId	Metadoon; NA	ARV-ravi järgimus
Altice <i>et al.</i> , 2011 [54]; USA	Kohortuuring; OAR ja ARV-ravi vs. OAR	295 HIV-positiivset NSId; neist 176 sai OARi ja ARV-ravi ja 119 OARi	Buprenorfiin/naloksoon; 12 kuud	ARV-ravi alustamine; viroloogilised näitajad (HIV-1 RNA supressioon, CD4 arv)
Achmad <i>et al.</i> , 2009 [65]; Indoneesia	Kohortuuring; OAR ja ARV-ravi vs. ARV-ravi	210 HIV-positiivset NSId; neist 35 sai OARi ja ARV-ravi ning 175 ARV-ravi	Metadoon; keskmiselt 1,2 a	Ravijärgimus, suremus; virol ja immunol näitajad
Roux <i>et al.</i> , 2009 [62]; Prantsusmaa	Kohortuuring; OAR (buprenorfiin) ja ARV-ravi vs. MMT ja ARV-ravi vs. kontrollrühm	113 HIV-positiivset NSId	Metadoon, buprenorfiin; 5 a	Ravijärgimus; virol näitajad (CD4 arv, OST)
Westergaard <i>et al.</i> , 2013 [57]; USA	Kohortuuring; ARV-ravi	790 HIV-positiivset NSId	Metadoon; mediaan 8,7 a	ARV-ravi staatus; virol näitajad (HIV-1 RNA supressioon)
Springer <i>et al.</i> , 2012 [58]; USA	RCT; OAR ja ARV-ravi vs. ARV-ravi	94 HIV-positiivset kinnipeetavat	Buprenorfiin/naloksoon	Virol näitajad (HIV-1 RNA supressioon)

Uuring; riik	Uuringukavand; võrdlus	Uuritavad	Asendusravi; jälgimisaeg	Tulemusnäitajad
Ti <i>et al.</i> , 2014 [60]; Kanada	Kohortuuring; OAR ja ARV-ravi vs. ARV-ravi	587 HIV- positiivset	Metadoon	Virol näitajad (HIV-1 RNA supressioon)
Nosyk <i>et al.</i> , 2015a [103]; Kanada	Kohortuuring; OAR ja ARV-ravi (OKRi tingimustel)	1852 HIV- positiivset NSId	Metadoon, buprenorfiin; keskmiselt 5,5 a	HAARTist kinnipidamine
Zhao <i>et al.</i> , 2013 [63]; Hiina	Kohortuuring; OAR ja ARV-ravi vs. ARV-ravi	23 813 HIV- positiivset NSId	Metadoon; 12 kuud	Suremus
Bachireddy <i>et al.</i> , 2014 [67]; Ukraina	Läbilõikeline uuring; integreeri- tud OAR ja ARV-ravi vs. OAR ja ARV-ravi vs. kahjude vähenda- mise teenused	296 HIV- positiivset NSId	Metadoon, buprenorfiin	ARV-ravi järgimus; tervisega seotud elukvaliteet
Nosyk <i>et al.</i> , 2015b [61]; Kanada	Retrospekt. kohort- uuring; OAR vs. ARV-ravi (OKR) vs. OAR ja ARV- ravi vs. ravita	1727 HIV- positiivset NSId	Metadoon, buprenorfiin; keskmiselt 5,1 a	Suremus

**Lisatabel 2.** OARi ja ARV-ravi kulutõhususe uuringute metoodika

Uuring; riik	Võrdlus	Meetod	Perspektiiv; ajahorisont	Diskon- teeri- mis- määr	Tulemusnäi- tajad	Täiendkulutõhuse määr
<b>Asendusravi ravi puudumisega võrdlevad uuringud</b>						
Vanagas <i>et al.</i> , 2010 [85]; Leedu	MMT vs. asendusravi puudumine	Prospektiivne jälgimisuuring	Patsient, haigla; 6 kuud	NA	Elukvaliteet, kulu QALY kohta	34 368 eurot QALY kohta
Xing <i>et al.</i> , 2012 [84]; Hiina	MMT vs. asendusravi puudumine	Retrospektiivsed jälgimisandmed	Tervishoiu rahastaja; 30 kuud	NA	Kulud, HIVi juhtude arv	3705 USA dollarit HIVi ühe ennetatud juhu kohta
Idrisov <i>et al.</i> , 2017 [87]; Venemaa	MMT vs. asendusravi puudumine	Epidemioloogiline mudel	NA; 10 aastat	3%	Kulud, DALY	343 USA dollarit DALY kohta
Wammes <i>et al.</i> , 2012 [86]; Indoneesia	OAR vs. asendusravi puudumine	Epidemioloogiline mudel	Ühiskond; 10 aastat	3%	Kulud, HIVi juhtude arv	7000 USA dollarit HIVi ühe ärahoitud juhu kohta.
<b>Metadoonasendusravi võrreldes teiste sekkumistega</b>						
Connock <i>et al.</i> , 2007 [50]; Ühendkuningriik	MMT vs. asen- dusravi puudu- mine; buprenorfiinravi vs. asendusravi puudumine; MMT vs. bupre- norfiinravi	Markovi mudel	Tervishoiu rahastaja; 1 aasta	NA	Kulud, QALY, ICER	13 697 naela QALY kohta (metadoon vs. ravi puudumine); 26 429 naela QALY kohta (buprenorfiin vs. ravi puudumine)

Uuring; riik	Võrdlus	Meetod	Perspektiiv; ajahorisont	Diskon-teeri-mis-määr	Tulemusnäi-tajad	Täiendkulutõhuse määr
Jackson <i>et al.</i> , 2015 [88]; USA	Naltreksoonravi vs. metadoon- ja buprenorfiinravi	Markovi mudel	Tervishoiu rahastaja; 6 kuud	NA	Kulud, ICER opioidivaba päeva kohta	MMT: 25 USA dollarit opioidivaba päeva kohta; naltreksoon: 72 dollarit USA dollarit opioidivaba päeva kohta
Nosyk <i>et al.</i> , 2012 [82]; Kanada	Diatsetüülmorfiinravi vs. suukaudne MMT	Semi-Markovi mudel	Ühiskond/ tervishoiu rahastaja; 1,5 ja 10 aastat	NA	Kulud, QALY, ICER	Diatsetüülmorfiin kulusäästev. Ühiskonna ja tervishoiu rahastaja perspektiivist pole kumbki süstitavatest sekkumistest kulutõhus (ICER > 100 000 Kanada dollarit QALY kohta)
Byford <i>et al.</i> [89]; Ühendkuningriik	Diatsetüülmorfiinravi vs. süstitav MMT vs. suukaudne MMT	RCT	Tervishoiu rahastaja, ühiskond; 6 kuud	NA	Kulud, QALY, ICER	Diatsetüülmorfiin (vs. suukaudne MMT) kulusäästev ühiskonna perspektiivist; tervishoiu rahastaja perspektiivist pole kumbki süstitavatest sekkumistest kulutõhus
<b>Asendusravi efektiivsus HIV-positiivsetel patsientidel</b>						
Tran <i>et al.</i> , 2012 [80]; Vietnam	ARV-ravi vs. integreeritud ARV-ravi ja OAR vs. ARV-ravi ja OAR eraldi	Otsustuspuu, Monte Carlo simulatsioon	Tervishoiu-üsteem; 1 aasta	Info puudub	Ärahoitud nakatumised HIVi, QALY	1228 USA dollarit QALY kohta (integreeritud teenus); 569 USA dollarit QALY kohta (eraldi OAR ja ARV)
Alistar <i>et al.</i> , 2011 [90]; Ukraina	OAR vs. OAR ja ARV-ravi	Epidemioloogiline mudel	Terviseteenuste pakkuja; 20 aastat	3% aastas	Tervishoiukulud, QALY, ICER	530 USA dollarit QALY kohta (MMT hõlmatus 3,1%-lt 25%-le)

Uuring; riik	Võrdlus	Meetod	Perspektiiv; ajahorisont	Diskon- teeri- mis- määr	Tulemusnäi- tajad	Täiendkulutõhuse määr
Tran <i>et al.</i> , 2012 [92]; Vietnam	OAR vs. asendusravi puudumine	Otsustuspuu mudel	Info puudub	Info puudub	Eelarve mõju, kulutõhususe analüüsi näitajad	964 USA dollarit QALY kohta
Tran <i>et al.</i> , 2012 [91]; Vietnam	OST vs. asendusravi puudumine	Reaalse kohordi andmed	Tervisetee- nuste pakku- ja; 9 kuud	Info puudub	QALY	3551 USA dollarit QALY kohta

## Combining antiretroviral treatments with methadone maintenance in HIV-positive drug users in Estonia

### Summary

**Objectives:** To evaluate the cost-effectiveness of methadone maintenance therapy (MMT) scenarios and to integrate antiretroviral therapy (ART) with MMT in HIV-positive opioid-dependent injection drug users in Estonia.

**Methodology:** A review of the literature described European opioid substitution therapy practices and quality standards, and the evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of MMT in patients undergoing ART provision scenarios. The cost-effectiveness analysis was based on two Markov models that compared a) the current MMT practice to alternative high- and low-threshold service scenarios, and b) integrated MMT and ART with both separately administered services and provision of ART alone. In both cases the base-case analyses included a hypothetical cohort of 1,000 30-year-old injection drug users (IDUs) who were followed in monthly cycles for one year. Treatment effectiveness and quality of life data were derived from published literature. Drug use parameters, costs and mortality were based on available Estonian data. In order to reflect parameter uncertainty a one-way sensitivity analysis was performed. Budget-impact analyses was carried out for both models from the healthcare payers' perspective.

**Results:** Compared to the overall costs of €1,904 and 0.732 QALYs per IDU in the current MMT practice, a hypothetical high-threshold MMT scenario would be less costly (-€79) but also less effective (-0.002 QALYs), whereas a low-threshold MMT scenario would result in an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of €15,075 per QALY. The provision of integrated MMT and ART results in 0.054 additional QALYs with an added cost of €2,101 per person compared to ART alone. Providing ART and MMT in separate locations enables 0.049 QALYs to be gained with an added cost of €2,077 compared to ART alone. Deterministic ICER per QALY is €38,904 for integrated ART and MMT and €42,307 for ART and MMT provided in separate facilities compared to ART alone. In the sensitivity analysis the ICER was most influenced by ART treatment retention and variation in quality of life parameters.

**Conclusions:** Based on the results, a hypothetical low- or high-threshold MMT service is not likely to have substantial benefits over the current MMT practice, especially when equal treatment coverage is assumed. The integrated MMT and ART treatments – already available in Estonia – would have an advantage over the provision of ART alone as well as separately provided ART and MMT treatments.

**Citation:** Reile R, Lutsar K, Zilmer K, Lehtmets A. *Opioidsõltuvuse asendusravi ja antiretroviirus-raviga integreeritud asendusravi Eestis*. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2017.

