

Tartu Ülikool

Peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut

**HIV KOKKUPUUTE-EELSE PROFÜLAKTIKA KASUTAMINE EESTIS
AASTATEL 2018–2022**

Magistritöö rahvatervishoius

Gertrud Pleksner

**Juhendajad: Sigrid Vorobjov, MSc, PhD, Tervise Arengu
Instituudi riskikäitumise uuringute osakonna
juhataja**

**Kristi Rüütel, MD, PhD, Tervise Arengu
Instituudi riskikäitumise uuringute osakonna
vanemteadur**

Tartu 2024

Magistritöö tehti Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudis.

Tartu Ülikooli rahvatervishoiu magistritööde kaitsmiskomisjon otsustas 24.05.2024 lubada väitekirja terviseteaduse magistrikraadi kaitsmisele.

Retsensent: Aana-Liisa Kaste, MD, MSc, Kivimäe Perearstikeskus, üldarst

Kaitsmine: 05.06.2024

Sisukord

Kasutatud lühendid.....	4
Lühikokkuvõte.....	5
1. Sissejuhatus	6
2. Kirjanduse ülevaade	7
2.1 HIV	7
2.1.1 HIV Eestis	7
2.1.2 HIV riskirühmad.....	8
2.1.3 HIV leviku vähendamine.....	8
2.2 HIV kokkupuute-eelse profülaktika (PrEP).....	9
2.2.1 HIV kokkupuute-eelse profülaktika efektiivsus	10
2.2.2 HIV kokkupuute-eelse profülaktika kasutamine maailmas.....	12
2.2.3 HIV kokkupuute-eelse profülaktika kasutamine Eestis.....	14
2.2.4 Teised seksuaalsel teel levivad infektsioonid PrEP kasutajate seas	14
3. Eesmärgid	16
4. Materjal ja metoodika.....	17
4.1 Andmeallikad	17
4.2 Valim	18
4.3 Andmetöötlus	18
4.4 Eetika ja andmekaitse	19
5. Tulemused	20
5.1 PrEP-i saanud isikud.....	20
5.2 Väljakirjutatud ja väljaostetud PrEP retseptid.....	22
5.3 PrEP-iga seotud raviarved ja ravijuhendi soovitude rakendamine	25
5.4 Seksuaalsel ja vere teel levivad infektsioonid PrEP kasutajate seas	28
6. Arutelu	29
7. Järeldused ja ettepanekud	36
8. Kasutatud kirjandus	37
9. Summary.....	41
Tänuavaldus.....	43
<i>Curriculum vitae</i>	44

Kasutatud lühendid

AIDS	omandatud immuunpuudulikkuse sündroom (ingl <i>acquired immunodeficiency syndrome</i>)
ARR	Absoluutne riskierinevus (ingl <i>absolute risk reduction</i>)
ARV	antiretroviirusravi
CI	usaldusvahemik (ingl <i>confidence interval</i>)
HIV	inimese immuunpuudulikkuse viirus (ingl <i>human immunodeficiency virus</i>)
IQR	kvartillide vahe (ingl <i>interquartile range</i>)
ITK	Ida-Tallinna Keskhaigla
LTKH	Lääne-Tallinna Keskhaigla
MSM	meestega seksivad mehed
NSI	narkootikume süstivad inimesed
PA	perearstid ja perearstikeskused
PK	prostitutsiooni kaasatud
PnR	PrEP-i koguarvu suhe uutele HIV juhtudele samal ajaperioodil (ingl <i>PrEP-to-need-ratio</i>)
PrEP	kokkupuute-eelne profülaktika (ingl <i>pre-exposure prophylaxis</i>)
RHK	rahvusvaheline haiguste klassifikatsioon (ingl <i>international classification of diseases</i>)
RR	riskide suhe (ingl <i>risk ratio</i>)
SD	valimi standardhälve (ingl <i>standard deviation</i>)
STLI	seksuaalsel teel levivad infektsioonid
TDF/FTC	tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiini
TÜK	Tartu Ülikooli Kliinikum

Lühikokkuvõte

Magistritöös uuriti aastatel 2018–2022 Eestis HIV kokkupuute-eelse profülaktika kasutamist. Töö eesmärgid olid 1) kirjeldada PrEP retsepti saanud vanuse, soo, elukoha ja ravimi väljaostmiskoha alusel, 2) kirjeldada PrEP-i väljastamist erialade ja ravisutuste lõikes, 3) analüüsida ravimi väljaostmise määra ning PrEP-i kasutamist, 4) kirjeldada raviarvete põhjal patsientidele teostatud analüüse ning 5) hinnata kokkupuute-eelset profülaktikat saanutel diagnoositud seksuaalsel ja vere teel levivaid infektsioone.

Analüüsiks vajalikud andmed saadi Tervisekassa retseptikeskuse ja raviarvete andmebaasist ning Terviseameti nakkushaiguste infosüsteemist NAKIS. PrEP-i saanuks loeti kõik isikud, kellele oli ajavahemikul 01.01.2018–31.12.2022 väljastatud ravimit tenofoviirdisoproksiil koos emitritsitabiiniga RHK-10 (rahvusvaheline haiguste klassifikatsioon) diagnoosikoodi Z29.2 alusel. Tunnuste kirjeldamiseks kasutati sagedustabeleid ja kordajaid, mediaani, miinimumi ja maksimumi ning visualiseerimiseks jooniseid.

Uuringuperioodil määrati PrEP-i 179 isikule, kasutatud päringu alusel väljastati esimene retsept 2020. aasta mais ja viimane 2022. aasta detsembris. 2020. aastal said retsepti 23 inimest, 2021. aastal 93 ja 2022. aastal 156. PrEP-i saanud isikud olid valdavalt meessoost ja keskmine vanus oli 33,9 aastat. PrEP-i saanud elasid valdavalt Harju- ja Tartumaal, suurem osa retsepte osteti välja samades maakondades. Enim raviarveid väljastas Lääne-Tallinna Keskhaigla ning seejärel Tartu Ülikooli Kliinikum. Kõige rohkem kirjutasid PrEP-i välja infektsioonhaiguste arstid, nende kirjutatud retseptide väljaostmisprotsent oli ka suurim. Kõikidest uuringuperioodil välja kirjutatud retseptidest osteti välja 85,3%. Üheksa isikut ei ostnud välja ühtegi neile määratud retsepti. 34,7% PrEP-i kasutajatest olid tõenäoliselt profülaktika igapäevased tarvitajad, ülejäänud vajaduspõhised. Maksimaalselt osteti välja kahe aasta ja kümne kuu jagu ravimit. Ühelgi isikul ei olnud raviarvete põhjal teostatud kõiki ravijuhendis ette nähtud analüüse, kõige rohkematele isikutele oli teostatud HIV test ja neerufunktsiooni hindav analüüs, teenuskoodi koguarvu poolest oli kõige rohkem tehtud analüüse, millega testitakse muuhulgas STLI-de suhtes. Valimis oli 28% uuritavatest aastatel 2018–2022 diagnoositud mõni STLI.

Magistritöö tulemustest saab järeldada, et PrEP-i välja kirjutamine on Eestis alates 2020. aastast kasvutrendis, kuid siiski madal. Valdavalt saavad PrEP-i kolmekümnendates eluaastates isikud ning PrEP retsepte kirjutavad peamiselt välja infektsioonhaiguste arstid. Enamus profülaktika kasutajaid elab kahes Eesti suurima elanike arvuga piirkonnas, valdavalt määratakse PrEP-i samade piirkondade tervishoiuasutustes. Eestis kasutatakse PrEP-i valdavalt vajaduspõhiselt. Profülaktika saajate seas on kõrge STLI haigestumus.

1. Sissejuhatus

Maailmas elas 2022. aastal 39 miljonit inimest HIV nakkusega (1). Samal aastal nakatus HIV-sse hinnanguliselt 1,3 miljonit inimest, veel paarkümmend aastat tagasi nakatus iga-aastaselt ligikaudu 2,5 miljonit inimest üle maailma (1). Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO, ingl *World Health Organization*) Euroopa regioonis diagnoositi HIV 2022. aastal 110 486 inimesel, sellest 22 995 Euroopa Liidu ja Euroopa Majanduspiirkonna riikides (EU/EEA, ingl *European Union/European Economic Area*) (2). WHO hinnangul kasvab Euroopas diagnoosimata HIV infektsiooniga elavate inimeste arv (2).

HIV infektsiooni ei ole võimalik välja ravida (3), mistõttu pööratakse suurt tähelepanu nakkuse ennetamisele (4). Üheks ennetusmeetmeks on HIV kokkupuute-eelne profülaktika (PrEP, ingl *pre-exposure prophylaxis*) (4), mis tähendab antiretroviirusravimite (ARV) võtmist enne HIV nakkusega kokkupuutumist (5). Selline profülaktika on suunatud HIV riskirühmadele, eeskätt meestega seksivatele meestele (MSM), prostitutsiooni kaastatutele (PK), narkootikumide süstivatele inimestele (NSI), aga ka HIV-sse nakatunud inimeste seksuaalpartneritele (6).

PrEP vähendab tõenäosust HIV nakkuse omandamiseks (5) ning seda on kinnitatud korduvate uuringutega (7–10). PrEP-i efektiivsus erineb siiski riskirühmade lõikes ning oluline mõju on ravisoostumusel (8–10). Palju uuringuid on tehtud meestega seksivate meeste hulgas, aga ka heteroseksuaalsete inimeste ja teiste HIV riskirühmade seas (8–12). Uuritud on valdavalt toimeainet tenofoviir sisaldavate preparaatide efektiivsust (7–10), Eestis on PrEP-ina kasutusel tenofoviirdisoproksiili ja emitritsitaabiini (TDF/FTC) sisaldav preparaat (13,14).

HIV kokkupuute-eelse profülaktika ravijuhend on Eestis avaldatud 2019. aasta lõpus (13), TDF/FTC sisaldavad geneerilised ehk odavamad ravimid tulid turule 2020. aastal ja sama aasta aprillist rakendus ravimile soodushind ka juhul, kui seda kasutatakse HIV kokkupuute-eelseks profülaktikaks (15). Euroopa Liidu Haiguste Ennetamise ja Tõrje Euroopa Keskus (ECDC, ingl *European Centre for Disease Prevention and Control*) soovitab riiklikult seirata PrEP-i sihtrühmi, kasutuselevõttu, kestust ja tulemusi ning andmeid järjepidevalt koguda (16).

2021. aastal on Eestis avaldatud artikkel, mis kirjeldab, et 2020. aastal väljastati Eestis HIV kokkupuute-eelset ja -järgset profülaktikat 28 inimesele, töös ei täpsustata kui paljud neist olid HIV kokkupuute-eelse profülaktika saajad (17). Kuigi artiklis ei kirjeldata meetodikat, siis on see teadaolevalt ainuke avaldatud hinnang PrEP-i kasutanud inimeste arvule Eestis, rohkem analüüse PrEP-i kasutamise kohta tehtud ei ole. Käesoleva tööga soovitakse anda hinnang PrEP-i kasutamisele Eestis.

2. Kirjanduse ülevaade

2.1 HIV

HIV on retroviirus, mis põhjustab inimese immuunpuudulikkuse. Viirus levib nakatunult inimeselt teisele verega, aga ka muude kehavedelike nagu seemnevedeliku, tupeeritise ja rinnapiima kaudu. Olles nakkuse omandanud, ei ole seda võimalik välja ravida. Nakkus kulgeb faasidena, kahjustades järk-järgult immuunsüsteemi ning ravita kujuneb välja omandatud immuunpuudulikkuse sündroom ehk AIDS. (3)

Hinnanguliselt elas 2022. aastal maailmas umbes 39 miljonit inimest HIV nakkusega (18, 19), samal aastal nakatus HIV-sse 1,3 miljonit inimest (18). Enamik (~70%) HIV-ga isikuid elab Sahara-aluses Aafrikas (18). Nakkus ohustab nii mehi kui ka naisi, olles tugevalt mõjutatud elupiirkonnast – Sahara-aluses Aafrikas mõjutab see rohkem naisi, parema rahvastiku tervisenäitajatega regioonides aga nakatuvad HIV-sse ja surevad seetõttu enam mehed (19). Ülemaailmselt on HIV-sse nakatumine langustrendis, seda mõjutab kõige rohkem Sahara-aluse Aafrika uute juhtude langustrend (-16,1% aastatel 2010–2019 võrreldes varasema kümnendiga), Kesk- ja Ida-Euroopas ning Kesk-Aasias ja laiemalt kõrge sissetulekuga regioonides kirjeldatakse uute juhtude samaväärset kasvu võrreldes varasema kümnendiga või lausa tõusutrendi (Kesk- ja Ida-Euroopas +107,45%, kõrge sissetulekuga regioonides keskmiselt +35,65%) (19).

EU/EEA keskmine HIV haigestumuskordaja oli 2022. aastal 5,1 juhtu 100 000 elaniku kohta (2). EU/EEA piirkonnas oli 2022. aastal kõrgeim HIV haigestumus Küprosel (kordaja 24,1) (2) ning seejärel Eestis (kordaja 18,8) (2,20). HIV haigestumus on madalaim Sloveenias, kus diagnoositi 100 000 inimese kohta 2 HIV-ga nakatunut (2). Eesti viimaste aastate kõrgem haigestumuskordaja on seotud positiivsete testitulemustega migrantide seas (eeskätt Ukraina sõjapõgenikud), kelle puhul ei ole üldjuhul tegemist esmase diagnoosiga (21). EU/EEA-s oli 2022. aastal keskmiselt 16,1% raporteeritud HIV juhtudest varasema HIV diagnoosiga (2).

2.1.1 HIV Eestis

HIV levik on Eestis küll viimasel kümnendil langenud, aga on siiski jätkuvalt kõrgel tasemel (22). 2022. aastal avastati HIV 250 inimesel (haigestumuskordaja 18,8 100 000 inimese kohta), 2018. aastal 190 (kordaja 14,4) ja 2014. aastal 291 inimesel (kordaja 22,6) (20). Ühest küljest kirjeldatakse, et rohkemate positiivsete testide põhjus võib olla võrreldes koroonapandeemia ajaga taas suurenev testitute arv ja parem tervishoiuteenuste kättesaadavus (21), kuigi öeldakse, et testimiste arv ei ole jõudnud koroonaeelsele tasemele (22). Teisalt diagnoositi 2022. aastal

146 juhtu 250-st migrantidel, kellest suurema osa jaoks ei olnud tegemist esmase HIV diagnoosiga (22). Kui arvestada 2022. aastal diagnoositud juhtudest maha migrandid, siis registreeriti 2022. aastal 104 uut HIV juhtu (kordaja 7,8 100 000 inimese kohta) (22).

2022. aasta andmetel on üle poole HIV-sse nakatunustest mehed (64%). Suurem osa juhte diagnoositi Tallinnas ja Ida-Virumaal (vastavalt 61% ja 21%). 80% uutest HIV juhtudest diagnoositi 2022. aastal 30. aastaste ja vanemate seas, uute juhtude keskmine vanus oli 39,6 aastat, 2013. aastal 34,5 aastat. Vaid kolmandikul Eestis diagnoositud HIV juhtudest on teada nakkuse levikutee. Teadaolevatest juhtudest on enamus heteroseksuaalse levikuteega (66%), seejärel on homoseksuaalne levik (19%), emalt-lapsele levik (9%) ning narkootikumide süstimisega seotud nakatumine (6%). (22)

2.1.2 HIV riskirühmad

Ühinenud Rahvaste Organisatsiooni HIV/AIDS-ile suunatud programmi (UNAIDS) hinnangul oli ülemaailmselt 2022. aastal täiskasvanud rahvastikus HIV mediaanlevimus 0,7%, oluliselt kõrgem aga prostitutsiooni kaastatute (2,5%), MSM-ide (7,5%), NSI-de (5,0%), transsooliste inimeste (10,3%) ja kinnipeetavate seas (1,4%) (18), mistõttu peetakse eeskätt neid grupe HIV riskirühmadeks (6, 13, 18). HIV nakkusest on rohkem ohustatud need, kelle seksuaalpartneritel on diagnoosimata või ravimata HIV infektsioon (6, 13) ning need, kellel on hiljutine (bakteriaalne) seksuaalsel teel leviv infektsioon (STLI), suur seksuaalpartnerite arv ning kes kasutavad kondoomi ebajärjekindlalt või üldse mitte (13). Kõrgem risk HIV nakkuseks on samuti viirust kandva ema lootel ja vastsündinul ning ohustatumad on ka tervishoiutöötajad (3).

2023. aastal avaldatud analüüsi tulemusel hinnati Eestis MSM-ide arvuks 9909 (95% usaldusvahemik (CI) 6279–14 243) (23). NSI-de arvuks on 2015. aastal hinnatud 8600 (95% CI 7700–9700) (24). PK-te arv arvatakse Eestis olevat 700–1000 naist 2016. aastal avaldatud uuringu põhjal (25). Transsooliste inimeste arvule hinnangut Eesti andmetel ei ole.

2.1.3 HIV leviku vähendamine

Ühinenud Rahvaste Organisatsioon (ÜRO) on seadunud 2030. aasta säästva arengu eesmärgiks (SDG, ingl *Sustainable Development Goal*), et AIDS ei ole enam rahvatervise oht (1). Selle saavutamiseks on vajalik kombinatsioon erinevatest tegevustest, mis on seotud HIV ennetusega, nakkusteadlikkuse suurendamise ja infektsiooni ravi hõlmatuses (1). Selleni jõudmiseks on 2025. aasta üheks suunaks seatud riskirühmades 95% hõlmatus eritavate HIV ennetusmeetmetega (4).

Ennetusmeetmed on ühest küljest käitumuslikud sekkumised nagu teadlikkuse tõstmine, stigma ja riskikäitumise vähendamine (4, 26), aga teisalt meditsiinilised lähenemised nagu kondoomi kasutamine, eesnaha ümberlõikus, NSI-de sõltuvusravi ja kahjude vähendamiste teenuste pakkumine ning HIV kokkupuute-eelse profülaktika kasutamine (4).

HIV leviku piiramiseks on Eestis riiklikult rahastatud HIV testimine ja HIV positiivsetele võimaldatakse tasuta ARV sõltumata ravikindlustuse olemasolust (26). ARV-l on HIV ennetusel oluline roll HIV positiivsetel viiruse supressiooniks (6), pidurdades organismis viiruse paljunemist (13) ning seeläbi vähendades tõenäosust viiruse ülekandmiseks (6). HIV negatiivsetel kasutatakse ARV ravimeid kokkupuute-eelseks ja -järgseks profülaktikaks (6).

Eesti riik rahastab kahjude vähendamise teenuseid, mis on mõeldud eelkõige narkootikume kasutavatele inimestele, opioidisõltuvusravi (peamiselt metadoonravi) ja kokkupuute-järgset profülaktikat tööülesannetega seotult HIV-ga kokkupuutunutele ning seksuaalvägivalla ohvritele (26). Tervise Arengu Instituut on korraldanud koolitusi näiteks HIV testimise ja sõltuvusravi teemadel, Politsei- ja Piirivalveamet on koostanud ametnikele juhendid ja läbi viinud koolitusi HIV üldist teadlikkust tõstvatel teemadel ning Haridus- ja Teadusministeerium on pakkunud noorte valdkonna töötajatele riskikäitumise teemalisi koolitusi (26).

2.2 HIV kokkupuute-eelne profülaktika (PrEP)

Kokkupuute-eelne profülaktika (ingl *pre-exposure prophylaxis*, PrEP) on ARV kasutamine HIV-negatiivsetel inimestel, et vähendada tõenäosust nakatuda HIV-iga (5). PrEP-i peetakse oluliseks meetmeks, et liikuda HIV/AIDS-i pandeemia vähendamise suunas (16). WHO 2021. aastal avaldatud juhiste järgi tuleks PrEP-i lisameetmena rakendada inimestel, kellel on oluline risk HIV-ga nakatumiseks (6). WHO järgi on oluline risk HIV nakkuseks siis, kui HIV haigestumus PrEP-ita on rohkem kui 3 juhtu 100 inimaasta kohta (6).

2015. aastal andis WHO soovitus kasutada tenofoviiri sisaldavat ravimit HIV kokkupuute-eelse profülaktikana, ravimit tuleb tablettina võtta igapäevaselt (27). PrEP TDF/FTC kombinatsioonina on kasutusel EU/EEA piirkonnas 2016. aastast (16). 2022. aastal lisas WHO soovitus kasutada pikatoimelist süstitavat kabotegraviiri (CAB-LA) HIV kokkupuute-eelse profülaktikana (28), millele Euroopa Komisjon andis loa 2023. aasta sügisel (29).

Riigid rakendavad järjest enam HIV kokkupuute-eelse profülaktika kasutamist – kui 2022. aastal oli 17 Euroopa ja Kesk-Aasia riiki 55-st, kus PrEP ei olnud kättesaadav (16), siis 2023. aastal oli neid 13 (29). Suuremas osas Euroopa ja Kesk-Aasia riikides määratakse PrEP-i üksnes

infektsioon- ja seksuaaltervise kliinikutes nende erialaarstide poolt (16, 29). Profülaktikaga hõlmatusel mängib olulist rolli sihtrühmade määratlemine, sageli ei ole PrEP kättesaadav teatud riskirühma inimestele (nt sisserännanud, kinnipeetavad, NSI) (16, 29). Lisaks mõjutab profülaktika kasutamist rahastus – on kirjeldatud, et täielik riiklik rahastus tagab sihtrühmades suurema kasutuse (16). 2016. aastal alustasid PrEP-i täieliku riikliku rahastusega vaid Prantsusmaa ja Norra (30). 2021. aasta seisuga on HIV PrEP täies ulatuses riiklikult rahastatud 22 Euroopa ja Kesk-Aasia riigis, Eesti naaberriikidest näiteks Soomes ja Rootsis (16).

PrEP-i kasutuselevõtu piiranguks peetakse ohtu, et see vähendab kondoomi kasutamist ja suurendab STLI-desse nakatumist (29). Profülaktika määramise piiravaks teguriks peetakse võimalikku ravimresistentsust ja kehva ravisoostumust (29, 31). PrEP-i saavad patsiendid vajavad pidevat jälgimist ja sellega seotud tervishoiuteenuste osutamist, milles on Ameerika Ühendriikide (USA) uuringu näitel tervishoiutöötajad näinud lisakoormust (31). Tervishoiutöötajate seas on kirjeldatud ka vähest teadlikust PrEP-i olemasolust ning veendumuste lahknevust selle osas, kas profülaktikat peaks määrama HIV ravile spetsialiseerunud arstid või esmatasandi arstid (31). Lisaks mõjutavad PrEP-i rakendamist juriidilised ja riiklikud piirangud, PrEP-i saamiseks kvalifitseerumine (nt kuulumine loetletud riskirühma) ning koroona pandeemia järelmõjud (29).

Barjääriks on ka PrEP-iga seotud teenuste (sh ravimi) maksumus (29, 31). PrEP-i kasutamise peamise piiranguna ongi 2019. avaldatud artikkel toonud välja ravimi hinna (32). Sama töö on andnud varasema MSM-ide seas läbi viidud küsitluse põhjal hinnangu sellele, kui suur on nn PrEP-i lõhe (ingl *PrEP gap*) ehk on võrreldud MSM-e, kes parasjagu PrEP-i saavad ning neid, kes seda väga tõenäoliselt kasutaks kui see oleks kergemini kättesaadav (32). Uuringu põhjal varieerusid tulemused 44,8%-lt 4,3%-ni, tol hetkel oli Eestis lõhe PrEP-i saajate ja PrEP-i tõenäoliselt kasutavate MSM-ide hulgas 25% (32).

2.2.1 HIV kokkupuute-eelse profülaktika efektiivsus

2014. aastal avaldatud artiklis leiti, et neist, kes HIV PrEP-i said, nakatus HIV-sse 2%, kuid ravimi mittesaajate hulgas nakatus 4% (7). Meta-analüüsis, mis avaldati 2016. aastal ja kuhu kaasati kõik PrEP-i sihtrühmad näitas, et PrEP-i saajate seas oli risk nakkus saada poole väiksem kui platseebot saanute seas ($RR = 0,49$, 95% CI 0,33–0,73) (8). Sarnast tulemust kinnitas ka 2019. aastal avaldatud uurimus, kuhu kaasati kõik kõrgema HIV riskiga rühmad ning leiti, et PrEP vähendas platseebogrupiga võrreldes HIV nakkuse saamist ($RR = 0,46$, 95% CI 0,33–0,66, ARR (absoluutne riskierinevus, ingl *absolute risk reduction*)= -2,0%, 95% CI -2,8– -1,2) (9).

On leitud, et PrEP vähendab HIV nakkuse saamist kõikides peamistest riskirühmades (heteroseksuaalne kontakt, MSM ja NSI) (9). 2022. aastal avaldatud analüüsis leiti, et MSM hulgas vähendab PrEP HIV-sse nakatumist hea ravisoostumuse korral kuni 86% ($RR = 0,14$, 95% CI 0,06–0,35, $ARR = -0,06\%$, 95% CI -0,04– -0,09) (10). Samas uuringus leiti, et madala ravisoostumusega vähendab PrEP HIV-sse nakatumist MSM-ide seas kuni 45% ($RR = 0,55$, 95% CI 0,37–0,81, $ARR = -0,01\%$, 95% CI -0,00– -0,02) (10). Kui meta-analüüsis võrreldi uuringuid, mis käsitlesid igapäevast (ingl *daily*) ja vajaduspõhist (ingl *on-demand*) PrEP-i kasutamist, saadi efektiivsusele sarnased tulemused ($RR = 0,14$, 95% CI 0,04–0,47 ja $RR = 0,14$, 95% CI 0,03–0,6) (10). Meta-analüüs leidis, et serodiskordantsetes¹ heteroseksuaalsetes paarisuhetes on TDF/FTC kombinatsiooniga 75% väiksem ($RR = 0,25$, 95% CI 0,14–0,46, $ARR = -0,01$, 95% CI -0,01– -0,02) ja ainult tenofoviiriga 67% väiksem ($RR = 0,33$, 95% CI 0,19–0,56, $ARR = -0,01$, 95% CI -0,01– -0,02) risk nakatuda HIV-sse (10). Serodiskordantsetel heteroseksuaalsetel paaridel tehtud uuringutes oli rohkem kui 60% juhtudest PrEP-i saajaks mees (10). Hea ravisoostumusega heteroseksuaalsetel inimestel kõrge HIV levimusega piirkondades leiti 61% ($RR = 0,39$, 95% CI 0,18–0,83, $ARR = -0,02\%$, 95% CI -0,01– -0,04) väiksem risk nakatuda, samas kui tulemust analüüsiti soopõhiselt, leiti, et ravim on efektiivne ainult meestel ($RR = 0,2$, 95% CI 0,04–0,91) (10).

2016. aastal avaldatud analüüsi kaasati ravisoostumuse komponent, leiti et hea n-ö raviplaani järgimine võib HIV nakkust võrdlusrühmaga võrreldes vähendada kui 70%, ka mõõdukas ravisoostumus vähendas suhtelist riski HIV nakkuseks, aga kehvasti ravisoostumuse korral PrEP-il efekti ei olnud ($p = 0,70$) (8). 2019. aasta meta-analüüsis leidis kinnitust, et hea ravisoostumusega uuringutes on suhteline risk nakkuse saamiseks väiksem ($RR = 0,27$, 95% CI 0,19–0,39) (9). Murchu et al 2022. aasta uurimuses leiti, et hea ravisoostumuse korral vähenes PrEP-i saajate grupis risk HIV nakkuseks 86% ($RR = 0,14$, 95% CI 0,06–0,35), madalama ravisoostumuse korral 45% ($RR = 0,55$, 95% CI 0,37–0,81) (10). Ravisoostumuse hindamiseks on mitmeid meetodeid, ka eelpool loetletud töödes on mõõdikud varieerunud. Täpsemaks peetakse ravimi kontsentratsiooni määramist plasmast (10).

Kui valdav osa uuringuid on keskendunud toimeainete TDF/FTC uurimisele, siis 2023. aastal avaldatud tööga leiti, et pikatoimeline kabotegraviir vähendab suhtelist riski HIV nakkuseks võrreldes TDF/FCT-iga 79% ($RR = 0,21$, 95% CI 0,07–0,61) (11). Teises varasema meta-analüüsi uuenduses leiti, et pikatoimeline süstitav kabotegraviir on HIV ennetusel efektiivsem kui suukaudne TDF/FCT (ühes uuringus $RR = 0,33$, 95% CI 0,18–0,62, teises uuringus $RR = 0,11$, 95% CI 0,04–0,31). Selles töös öeldakse ka, et kabotegraviiri

¹ Paarisuhted, kus üks partner on HIV-positiivne ja teine HIV-negatiivne

ravisoostumus on parem (12). Uurimuses kirjeldati, et ravisoostumus oli ühes uuringus kabotegraviiriga 91,5% ja TDF-FCT puhul 74%, teises uuringus vastavalt 93% ja 41,9% (12).

2.2.2 HIV kokkupuute-eelse profülaktika kasutamine maailmas

Prantsusmaal 2022. aastal avaldatud läbilõikelise uuringu tulemusena selgus, et 97,5% PrEP-i kasutajatest olid mehed, keskmiselt 36 aastat vanad, kellest 73,8% elas suure asustustihedusega piirkondades. Kõrge HIV haigestumusega piirkondades oli PrEP-i määramine väike (1,3% kõikidest välja kirjutatud retseptidest). Kuni 2021. aasta juunini oli HIV PrEP retseptide väljastamise õigus vaid HIV raviga tegelevatel, infektsioonhaiguste arstidel, kuid 2021. aasta suvest laiendati see õigus kõikidele retsepti kirjutamise õigust omavatele arstidele, sh üldarstidele. (33)

Prantsusmaal on 2016. aasta jaanuarist, alates ravimikombinatsiooni kasutuselevõtust, ennetusravimi kasutamine tõusutrendis, vähenedes oluliselt koroonaviiruse pandeemia esimese laine ajal, kuid tõustes 2020. aasta juuniks piirangute-eelsele tasemele. 2020. aasta juunist on PrEP-i kasutamine taas tõusutrendis. Vaadeldes esmakordset ja korduvat PrEP-i määramist, mis mõlemad olid vaadeldud aja jooksul kasvutrendis, langes pandeemia esimese laine ajal esmaste retseptide väljastamine, kuid korduvate retseptide väljastamine pandeemia ajal ei vähenenud. 2021. aasta esimeses pooles oli 64% profülaktilise ravimi võtmist alustanutest endiselt profülaktika tarvitajad. PrEP-il püsimine oli uuringu näitel 80–90% (ehk retseptide uuendamine iga kuue kuu järel), samas 20% oli neid, kes peale esmase retsepti väljastamist kuue kuu jooksul korduvretsepti ei taotlenud. (33)

Kanadas on PrEP-i saajate arv ajavahemikul 2014–2018 olulise kasvutrendiga (21 kordne, 460 kasutajalt 9657-le). Enamik PrEP-i kasutajatest olid mehed, 2014. aastal moodustasid mehed 89,5%, 2018. aastal 97,6% ravimi saajatest. Kui aastatel 2014–2016 olid valdavalt ravimi saajad mehed vanuses 36–45, siis 2016–2018 moodustasid enamiku mehed vanuses 25–35 aastat. 2018. aastal määrasid Kanadas PrEP-i kõige sagedamini pere- ja üldarstid (75,5%), vaadeldava aja jooksul vähenes infektsioonhaiguste arstide poolt kirjutatud retseptide osakaal 30%, esmatasandi (st pere- ja üldarstid) arstide poolt ravimi määramine tõusis 10%. 61,3–73,2% protsendil tasus ravimi eest erakindlustus, 23,2–34,6% riiklik ravikindlustus, vaid 2,7–4,1% PrEP-i saajatest maksid ravimi eest ise. Oluline on märkida, et ravikindlustusega kaetus ei pruugi Kanada näitel tähendada täieliku rahastust, esineb erinevusi provintside vahel, mida artiklis ei täpsustata. (34)

Kanadas Ontarios tehtud uuringuga vaadeldi poliitikate mõju HIV PrEP-i määramisele ajavahemikul 2015–2018. 2016. aastal andis riiklik tervishoiu asutus *Health Canada* ametliku loa PrEP-i kasutamiseks. 2017. aasta teises pooles lisandus turule kolm TDF/FTC geneerilist

ravimit ning sama aasta sügisel lisati PrEP Ontario provintsis programmi *Ontario Drug Benefit*, mis sellesse programmi kuuluvatele inimestele katab suurema osa ravimi maksumusest. 2018. aastal laiendati eelnimetatud rahastus kõikidele Ontario elanikele, kes on vanemad kui 25 aastat (OHIP+, ingl *Ontario Health Insurance Plan*). Leiti statistiliselt olulised seosed *Health Canada* ametliku loa, geneeriliste ravimite kättesaadavuse ning OHIP programmi kaasamise ja PrEP-i suureneva kasutuse vahel. Uuring toob välja, et vaadeldava aja jooksul kasvas PrEP-i kasutavate isikute hulk 713% (374-lt 2015. aasta kolmandas kvartalis 3041 inimeseni 2018. aasta teises kvartalis) ning igakuiselt retsepti saavate isikute hulk kasvas 219 inimeselt 2015. aasta juulis 1735 inimeseni 2018. aasta juulis (kasv 692%). (35)

Ameerika Ühendriikides on sarnaselt teistele kirjeldatud riikidele nähtud PrEP-i määramise kasvu. 2012. aastal oli ravimit määratud 8768 isikule ning 2017. aastal juba 100 282. Suurema osa kasvust moodustasid mehed – kui 2012. aastal moodustasid nad kõikidest PrEP ravimi saajatest 55%, siis 2017. aastal 94%. Uuringus arvutati ka PrEP kasutajate suhe uutele HIV juhtudele aastate kaupa (PnR, ingl *PrEP-to-need ratio*). Mida suurem on PnR, seda rohkem HIV nakkuse riskirühmas olevaid inimesi saavad PrEP-i. Leiti, et oluliselt vähem naisi saab PrEP-i kui oleks vajadus (PnR naistel 0,8, meestel 2,9). Kõige sagedamini tarvitasid ravimit isikud vanuses 25–34 eluaastat (32% 2012. aastal ja 39% 2017. aastal). 60–66% (vastavalt 2017. ja 2012. aastal) PrEP-i saajatest elas USA kirde- ja lõunaosariikides. Lõunaosariikides on kõige rohkem uusi HIV nakatumisi, kuid kõige väiksema väärtusega PnR (1,5, samal ajal lääneosariikides 3, kesk-lääneosariikides ~3,5 ja kaguosariikides ~4,7). (36)

2018. aastal USA-s läbi viidud uuringuga leiti, et PrEP-i kättesaadavus on riskirühmade siseselt ebavõrdne. Leiti, et piirkondades, kus elas rohkem kõrgharidusega inimesi (määratleti kui vähemalt bakalaureuse kraadi olemasolu) oli PnR 7,6, samal ajal kohtades, kus elab vähem kõrgharidusega inimesi oli PnR 3,6. Samamoodi oli PrEP-i kasutamine seotud sissetulekuga – kõrgeima mediaanpalgaga piirkondades oli PnR 8,6 ning madalaima palgaga kohtades 3,0. Nendes piirkondades, kus elab rohkem ravikindlustuseta isikuid oli PrEP-i vajajatest tarvitajaid vähem (PnR 3,1) kui piirkondades, kus oli kõige vähem ravikindlustuseta isikuid (PnR 10,2). Tulemused kinnitasid, et PrEP-i kasutamine on mõjutatud juba eksisteerivast ebavõrdsusest – vähemkindlustatud, väiksema sissetulekuga ja madalama haridustasemega piirkondades elavad inimeste jaoks ei ole PrEP teiste piirkondadega samaväärselt kättesaadav, olgu põhjuseks siis ressurssi puudumine, vastavate kliinikute ja spetsialistide, teadmiste või kommunikatsiooni puudumine. (37)

2.2.3 HIV kokkupuute-eelse profülaktika kasutamine Eestis

Eestis kasutatakse kokkupuute-eelseks profülaktikaks TDF/FTC kombinatsiooni (13, 14). Ravijuhendi järgi tuleb profülaktikaga alustada seitse päeva enne esimest kokkupuudet ja ravimi tarvitamise võib lõpetada seitse päeva pärast viimast kokkupuudet (13). HIV kokkupuute-eelse profülaktika ravijuhend avaldati Eestis 2019. aasta lõpus (13). PrEP on osaliselt Tervisekassa rahastatud 2020. aasta aprillist (15). Seda saavad 50% soodustusega välja kirjutada üksnes infektsioonhaiguste arstid (13, 14) ravikindlustatutele kuni kolmeks kuuks (14). Täishinnaga maksab tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiini preparaat (30 tabletti) Eestis Ravimregistri alusel ligikaudu 50 eurot (38). Veel 2018. aastal oli Eestis selle ravimpreparaadi hind geneeriliste ravimite puudumise tõttu ligikaudu 700 eurot (39).

Rahastus hõlmab endas ka arstivisiiti ning PrEP-iga seotud tervishoiuteenuseid nagu PrEP-iga alustamiseks vajalikke analüüse, uuringuid ja nõustamist. PrEP-iga alustamise eelduseks on negatiivne HIV test ning ägedate HIV infektsiooni sümptomite puudumine. Lisaks peab patsiendi neerufunktsioon (kreatiniin ja eGFR) jääma normi piiridesse ning seda tuleb hinnata kolme kuu möödudes ning edaspidi iga kuue kuu tagant. B-hepatiidi staatus, sh vaksineerimise staatus peab olema dokumenteeritud. PrEP-i määramisel näeb ravijuhend ette regulaarseid kordusvisiite vähemalt iga kolme kuu tagant, mille käigus tuleb patsiente testida HIV suhtes ja iga 3–6 kuu järel testida (bakteriaalsete) STLI-de suhtes. Lisaks on protsessi pidev osa on nõustamine ja kõrvaltoimete esinemise hindamine. (13)

2018. avaldatud „Antiretroviirusravimite kasutamise kulutõhusus HIV-negatiivsetel isikutel“ eelarvemõju analüüsis on eksperthinnangu alusel hinnatud, et 2019. aastal võinuks PrEP kasutajate arv olla 500 inimest ning see võiks igal aastal kasvada 125 isiku võrra (39). 2021. aastal avaldatud artikkel, mis analüüsis 2020. aasta andmeid on saanud tulemuseks, et kokkupuute-eelse ja -järgse profülaktika kasutajaid oli tol aastal 28 (17). Tervise Arengu Instituut avaldas 2022. aastal uuringu „HIVI levimus ja riskikäitumine meestega seksivate meeste hulgas Tallinnas ja Harjumaal“ kus muuhulgas küsiti PrEP-i teadlikkuse ja kasutamise kohta (40). Uuringu tulemusena selgus, et küsitletutest (n = 163) ei olnud PrEP-is midagi kuulnud 24,5% ning seda oli saanud vaid 3,7% (40).

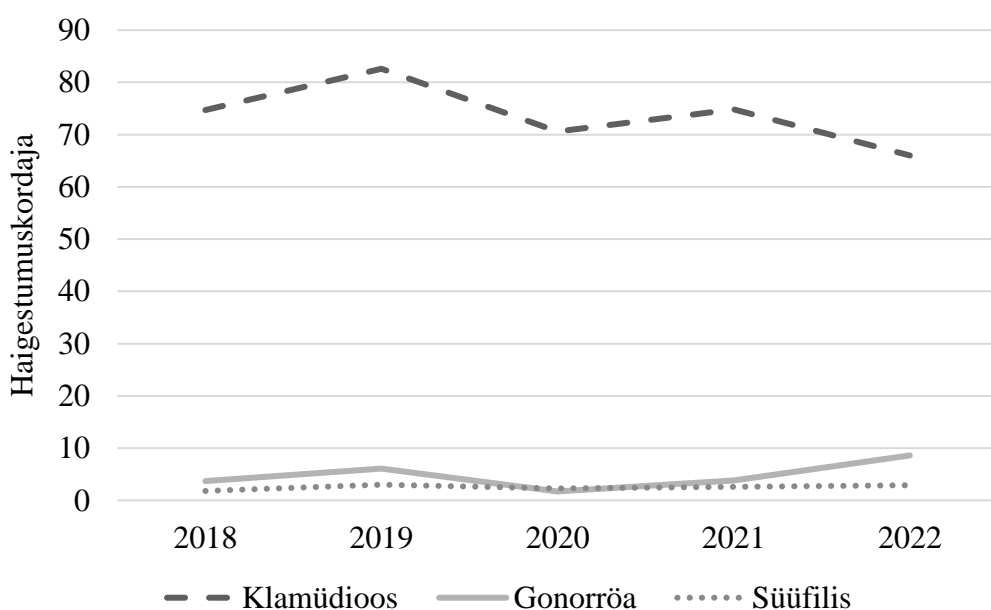
2.2.4 Teised seksuaalsel teel levivad infektsioonid PrEP kasutajate seas

PrEP ei kaitse teiste seksuaalsel teel levivate infektsioonide (STLI) eest (13). PrEP-i kasutajate seas on aga kirjeldatud suuremat seksuaalsel teel levivate nakkuste esinemist (41). 2019. aastal avaldatud analüüsis on kirjeldanud, et klamüdioosi, gonorröa ja süüfilise koondatud keskmine levimus PrEP-i saanute seas on 23,9% (41). Tekitajapõhiselt on samas meta-analüüsis

klamüdioosi keskmiseks levimuseks saadud 10,8%, gonorröal 11,6% ja süüfilisel 5% (41). Kõrge on ka STLI haigestumus, mis koondatult on keskmiselt 72,2 100 inimaasta kohta (41). Traeger jt on 2019. aastal avaldatud artikliks kirjeldanud, et PrEP tarvitajate seas oli STLI haigestumine 91,9 100 inimaasta kohta (42). Lisaks on nad leidnud STLI kasvu peale PrEP-iga alustamist – kui PrEP-i varasemalt kasutanute seas tõusis STLI haigestumus uuringuperioodil 92,4 juhult 100 inimaasta kohta 104,1-le, siis varasemalt PrEP-i mittekasutanute seas tõusis raviga alustamise järgselt juhtude arv 100 inimaasta kohta 55,1-lt 94,2-le (42).

HIV riskirühmades tehtud uurimustest leiti 2018. aastal avaldatud meta-analüüsiga, et MSM-ide seas on STLI-de haigestumus kõrge – 84 juhtu 100 inimaasta kohta (43). Süüfilise haigestumus 9,5 (95% CI 7,5–12,1), klamüdioosil 30,2 (95% CI 21,4–42,5) ning gonorröal 27,1 100 inimaasta kohta (95% CI 19,1–38,4) (43). WHO hinnangul on PK-l suur STLI koormus (44). Suurbritannias läbi viidud uuring võrdles prostitutsiooni kaasatud ja mitte-kaasatud naiste STLI haigestumust (45). Leiti, et PK-l on kaks korda suurem tõenäosus saada klamüdioos ning kolm korda suurem tõenäosus saada gonorröoa, süüfilise nakatumise osas ei leitud statistilist erinevust (45).

Võrdluseks oli EU/EEA täiskasvanud rahvastiku keskmine klamüdioosi haigestumuskordaja 2022. aastal 88 juhtu 100 000 inimese kohta (46), gonorröal 17,9 (47) ning süüfilisel 8,5 (48). STLI levimus Eesti täiskasvanud rahvastikus varieerub oluliselt olenevalt nakkusest – klamüdioosi haigestumuskordaja 100 000 inimese kohta on aastatel 2018–2022 olnud vahemikus 70,9–80,3, gonokokk nakkusel 1,7–8,6 ning süüfilisel 2–2,9 (46–49) (Joonis nr 1). Selle kohta andmeid ei ole, kui suur on Eestis STLI-de levimus ja/või haigestumus PrEP kasutajate seas.



Joonis 1. STLI haigestumuskordaja Eestis 100 000 inimese kohta Terviseameti andmetel (49)

3. Eesmärgid

Magistritöö eesmärk oli analüüsida aastatel 2018–2022 HIV kokkupuute-eelse profülaktika kasutamist Eestis.

Töö alaeesmärgid:

1. kirjeldada PrEP retsepti saanud vanuse, soo, elukoha ja ravimi väljaostmiskoha alusel;
2. kirjeldada PrEP-i väljastamist arsti erialade ja raviasutuste lõikes;
3. analüüsida ravimi väljaostmise määra ning PrEP-i kasutamist;
4. kirjeldada raviarvete põhjal patsientidele teostatud analüüse;
5. hinnata kokkupuute-eelset profülaktikat saanutel diagnoositud seksuaalsel ja vere teel levivaid infektsioone.

4. Materjal ja meetodika

4.1 Andmeallikad

Magistritöö on läbilõikeline uuring HIV kokkupuute-eelse profülaktika kasutamisest Eestis aastatel 2018–2022. Töö koostamiseks päriti Tervisekassa retseptikeskuse ja raviarvete andmeid ning Terviseameti nakkushaiguste teatiste infosüsteemi NAKIS andmeid ajaperioodi 01.01.2018–31.12.2022 kohta.

Retseptikeskusest päriti retsepte, millel oli toimeaineks märgitud tenofoviirdisoproksiil koos emtritsitabiiniga (ATC² J05AR03) ning retseptil oli diagnoosiks RHK-10 järgi Z29.2 (muu profülaktiline kemoteraapia, kemoprofülaktika, profülaktiline antibiootikumravi). Päriti retseptid, mis olid välja kirjutatud ajavahemikul 01.01.2018–31.12.2022. Retseptidelt päriti Tervisekassa poolt patsiendile määratud unikaalne kood, retsepti väljastamise ja väljaostmise kuupäev, väljastanud arsti eriala, ravimi toimeaine ja selle kogus, väljakirjutatud ravimpakendite arv, uuritava sugu, vanus (retsepti väljastamise hetkel), elukoht (maakonna täpsusega) ja retsepti väljaostmise piirkond (maakonna täpsusega). Koostöös Tervisekassaga selgus, et väljakirjutatud ravimpakendite arv võib anda ebatäpse hinnangu, kuna välja on kirjutatud sageli vähem pakendeid kui neid on välja ostetud, mistõttu muudeti päringus väljakirjutatud pakendite arv väljaostetud pakendite arvuks.

Tervisekassa infosüsteemist saadi unikaalsete koodide alusel HIV kokkupuute-eelse ravimretsepti saanute raviarved, millele oli põhi- või kaasuvdiagnoosiks märgitud Z29.2. Raviarved pidid olema väljastatud ajavahemikul 01.01.2018–31.12.2022. Päriti raviarvel osutatud teenuste loetelu, määratud põhidiagnoos ja kaasuvad diagnoosid, raviarve alguse ja lõpu kuupäev, raviarve väljastanud arsti eriala ja raviarve väljastanud tervishoiuasutuse nimetus.

Terviseameti nakkushaiguste infosüsteemist päriti uuritavatel diagnoositud seksuaalsel ja vere teel levivad infektsioone. Päriti need nakkushaiguste teatised, mis olid esitatud ajavahemikul 01.01.2018–31.12.2022. Küsiti järgmiste nakkuste andmeid: gonorröa, klamüdioos, süüfilis, HIV, B- ja C-hepatiit, teatise esitamise kuupäev ning isiku unikaalne kood. Tervisekassa edastas Terviseametile retsepti saanud isikute isikukoodid koos unikaalsete koodidega, Terviseamet lisas isikukoodide alusel päritud andmed, kustutas isikukoodi ja edastas andmed vaid unikaalsete koodide alusel.

² Anatomilis-terapeutilis-keemilise klassifikatsiooni kood (ingl *Anatomical Therapeutic Chemical classification system*)

Lisaks andmebaasidest saadule konsulteeriti kahe infektsioonhaiguste arstiga, kes andsid tulemuste interpreteerimiseks sisulist infot PrEP-i määramise osas, mida varasemate uuringute puudumise tõttu ei olnud võimalik mujalt saada. Ühtlasi konsulteeriti lisaks Tervisekassaga, et täpsustada puuduvate andmete võimalikud põhjused.

4.2 Valim

Uuritavad on kõik 2018.–2022. aastal Tervisekassa andmetel RHK-10 diagnoosikoodi Z29.2 alusel PrEP ravimretsepti (ATC J05AR03) saanud isikud ja nendest sama diagnoosikoodi põhjal raviarve saanud isikud.

4.3 Andmetöötlus

Andmeanalüüsiks ühendati Tervisekassast ja Terviseametist saadud andmed Tervisekassa poolt uuritavatele loodud unikaalsete koodide alusel. Tervisekassa edastas retseptikeskuse andmed ühe ja raviarvete andmed nelja eraldi andmefailina. Raviarvete dokumendinumbrid, väljastanud eriala ning raviarve algus ja lõpukuupäevad olid ühes andmefailis koos unikaalsete koodidega (nn raviarve põhiandmefail). Raviarvetel kajastuvaid teenuseid, diagnoose ja raviasutusi oli võimalik raviarve põhiandmefailile liita dokumendinumbriga alusel. Terviseamet edastas STLI andmed kahe eraldi päringu alusel kahe andmefailina.

Andmeanalüüsiks kasutati kirjeldavat statistikat esitades absoluutset ja suhtelist sagedust kasutades tabeleid ja jooniseid. Tulemused esitati vastavalt vanusele ja retsepti väljastamise aastale, et hinnata ravimi kasutamise jaotust eri vanusrühmades ja aastatel. Samuti kirjeldati ravimi saamise trendi vaadeldava aja jooksul. Profülaktika kasutamise kordaja arvestamisel oli nimetajaks vaadeldava aasta Eesti täiskasvanute (15 eluaastat ja vanemad) keskmine rahvastik Statistikaameti andmetel. Lisaks kirjeldati PrEP-i saamist vastavalt profülaktikat saanute elukoha ja retsepti väljaostmise asukohale ning tervishoiuasutusele. Kirjeldati retsepte ja raviarveid väljastanud erialade jaotust. Raviarvete põhjal selgitati välja kui suurel osal raviarvetest kajastuvad erinevad teenused (neerufunktsiooni hindamine (teenusekood 66102), testimine STLI-de (teenusekoodid 66706, 66708, 66608), sh HIV (teenusekood 66719) suhtes. Lisaks hinnati, kui suurel osal neist, kellele määrati PrEP oli diagnoositud mõni NAKIS teatist esitama kohustav STLI.

Seda, kas ravimit võetakse igapäevaselt või vajaduspõhiselt hinnati esimese ja viimase väljaostu vahele jäänud ajaperioodi ning sellel perioodil välja ostetud pakendite arvu järgi. Eelduseks oli, et pakendis on 30 tabletti, sest Eestis on müügil vaid sellised pakendid. Kuu pikkuseks loeti 30 päeva. Igapäevaseks kasutajaks defineeriti need, kelle esimese ja viimase

väljaostu vahele jäi sama palju kuid kui oli vahemikus välja ostetud pakendeid. Arvestamaks väljaostmise kuupäevade varieerumist (kuu lõpp vs kuu algus), kaasati igapäevaste kasutajate analüüsi ka need, kellel oli välja ostetud üks pakend vähem kui väljaostmiste vahele jäävaid kuid. Neid kriteeriume mitte täitvad isikud loeti vajaduspõhiseks kasutajaks, sh ei arvestatud igapäevasteks kasutajateks neid, kes olid ostnud ravimit välja ühel korral.

Andmeanalüüsiks kasutati statistikaprogrammi Stata 14.2, jooniste tegemiseks tabelarvutusprogrammi Microsoft Excel.

4.4 Eetika ja andmekaitse

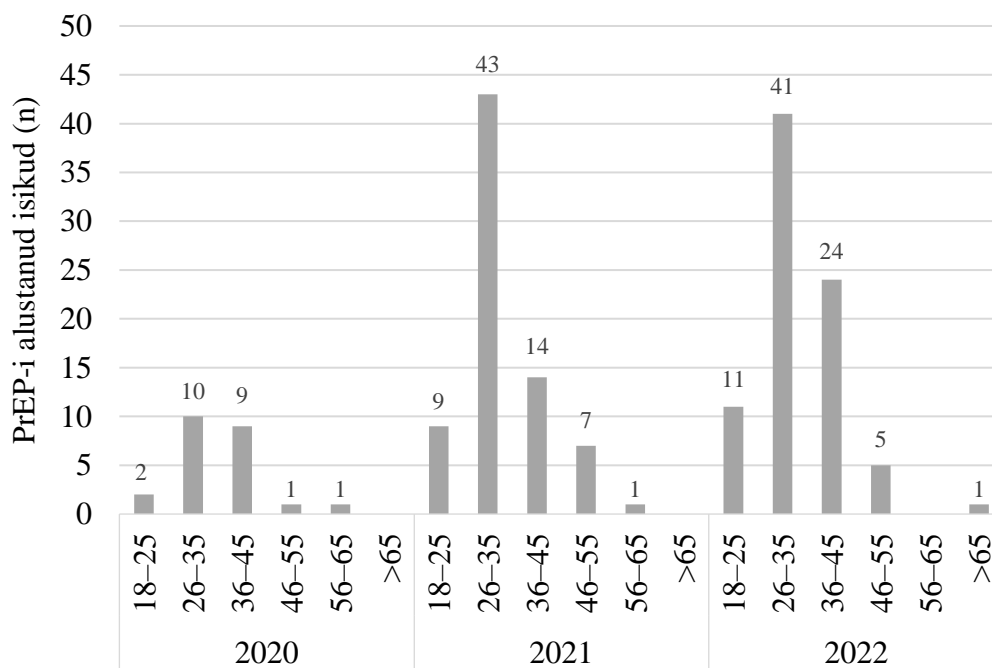
Tegemist on retrospektiivse andmebaaside põhise uuringuga, kus uuritavate inimestega ühendust ei võetud ja nõusolekut ei küsitud. Uuritavad andmed pseudonüümiti Tervisekassas, Tervisekassa edastas Terviseametile isikukoodid koos unikaalsete koodidega. Uurijatele edastati andmed üksnes unikaalsete koodidega, isikukoodi ja muid uuritavaid otseselt tuvastada võimaldavaid andmeid ei edastatud. Eetikakomitee taotluse alusel kustutatakse Tervisekassas ja Terviseametis andmete edastamise järgselt uuritava isikuandmeid tuvastada võimaldav kodeerimisfail. Magistritöö andmebaas kustutakse hiljemalt 2024. aasta lõpuks. Töö autor koostas uuringukavandi ja taotluse eetikakomiteele. Samuti esitas taotlused andmete saamiseks Tervisekassale ja Terviseametile ja suhtles andmepäringu täpsustamiseks. Uurimistöö kavand on saanud kooskõlastuse Tervise Arengu Instituudi inimuuringu eetikakomiteelt (otsus nr 1241, väljastatud 12.10.2023).

5. Tulemused

5.1 PrEP-i saanud isikud

Aastatel 2018–2022 määrati PrEP ravimit 179 isikule. Nendest 173 olid mehed (96,6%) ja 6 naised (3,4%). Retsepti saanud isikud olid ravimi esmasel määramisel keskmiselt 33,9 aastat vanad (SD 8.21), mediaanvanus oli 33 aastat (IQR 11). 2020. aastal oli profülaktikat alustanute keskmine vanus 35,1 (SD 9,5, med 35, IQR 12). 2021. aastal oli keskmine vanus 33,5 (SD 8,9, med 33, IQR 8) ja 2022. aastal 34,0 aastat (SD 8,1, med 33, IQR 10).

Noorim PrEP retsepti saanu oli 18 ja vanim 69 aastat vana. Suurem osa profülaktikat kasutanud inimestest olid vanusevahemikus 26–35 aastat (Joonis nr 2). Selles vanuses inimesed moodustasid 2020. aastal 43,5% , 2021. aastal 58,1% ja 2022. aastal 48,8% esmakordselt PrEP-i saanutest (Joonis nr 2). Meeste keskmine vanus oli 33,8 aastat (mediaan 33, IQR 10), noorim PrEP-i saanud mees oli 18-aastane ning vanim 69-aastane. Naiste keskmine vanus oli 37,8 aastat, noorim naine oli 33-aastane ning vanim 43-aastane.



Joonis 2. PrEP-i esmakordselt saanud isikute vanusjaotused aastatel 2020, 2021 ja 2022

Retsepti saanute elukohaks retseptil määratu alusel oli valdavalt Harju maakond ning seejärel Tartu maakond. Ühel isikul ei olnud elukoha maakonda retseptile märgitud. Hiiu, Järva, Lääne ja Lääne-Viru maakonnast ei olnud ühtegi PrEP retsepti saajat. (Tabel nr 1)

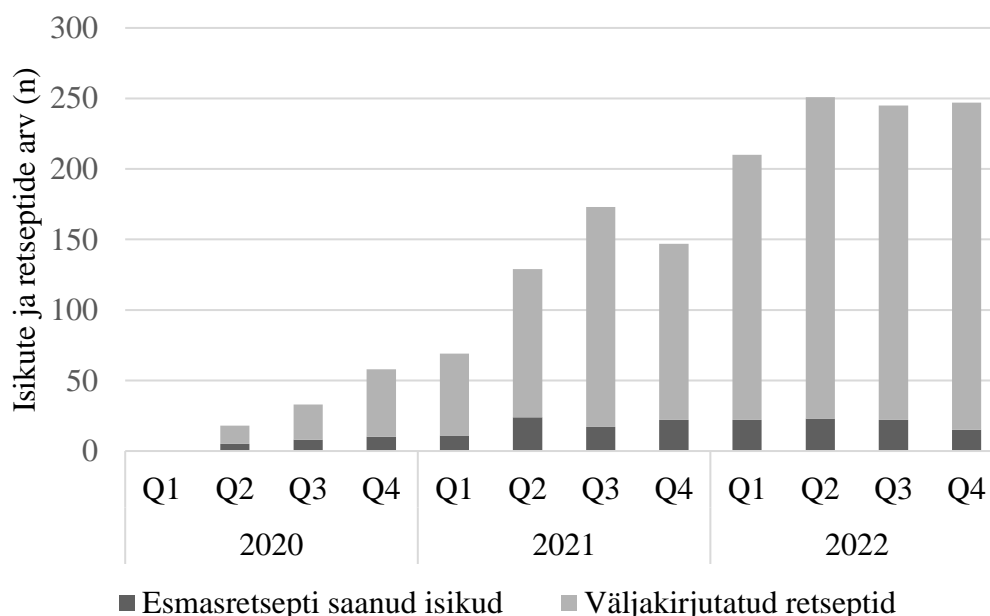
Tabel 1. Isiku elukohamaakond esimese retsepti väljastamise hetkel

Isiku elukoha maakond					
	n	%		n	%
Harju maakond	140	78,2	Saare maakond	2	1,1
Ida-Viru maakond	6	3,4	Tartu maakond	17	9,5
Jõgeva maakond	3	1,7	Valga maakond	1	0,6
Pärnu maakond	5	2,8	Viljandi maakond	1	0,6
Põlva maakond	1	0,6	Võru maakond	1	0,6
Rapla maakond	1	0,6	Maakond ei ole märgitud	1	0,6
Kokku				179	100,0

5.2 Väljakirjutatud ja väljaostetud PrEP retseptid

Välja kirjutatud retsepte, millel oli toimeaineks tenofoviirdisoproksiil koos emtritsitabiiniga ning millel oli põhihaiguse diagnoosiks Z29.2, oli kokku 1401, väljaostetud retseptide koguarv oli 1195 (85,3%). Sellise päringu alusel oli esimene PrEP retsept välja kirjutatud 18.05.2020 ja viimane 29.12.2022, esimene retsept osteti välja 21.05.2020 ning viimane 25.04.2023.

2020. aastal kirjutati välja 86 retsepti 23 isikule (Joonis nr 3). Järgmisel, 2021. aastal kirjutati välja 444 retsepti 93 inimesele, kellest 74 puhul oli tegemist esmakordse retseptiga (Joonis nr 3). 2022. aastal määrati 871 retsepti 156 isikule, kellest 82 jaoks oli see esmakordne retsept (Joonis nr 3). Kõigil kolmel aastal said PrEP-i 18 isikut (10,1%). PrEP-i alustanud isikuid oli 100 000 täiskasvanud³ inimese kohta 2020. aastal 2,1, 2021. aastal 6,7 ning 2022. aastal 7,4.



Joonis 3. Aastatel 2020-2022 väljakirjutatud retseptide koguarv kvartaalselt ning nendest esmakordselt ravimit saanud isikute arv

Keskmiselt kirjutati välja seitse retsepti isiku kohta (SD 5,7, mediaan 5, IQR 7), väiksem väljakirjutatud retseptide arv oli üks, suurim 31. 1401-st väljakirjutatud retseptist jäeti välja ostmata 206 (14,7%) retsepti. Retsepti saanutest üheksa (5%) isikut ei ostnud välja ühtegi neile määratud retsepti, neile oli kirjutatud välja keskmiselt kaks retsepti (min 1, max 3) ning neile kõigile oli ravimit määratud vaid ühel korral. Seega oli ravimi kasutajaid retsepti väljaostmise

³ Statistikaameti aastakeskmine meeste ja naiste rahvastik vanuses 15 eluaastat ja vanemad, aastatel 2020, 2021 ja 2022.

alusel kokku 170. Keskmiselt osteti välja 6,6 (SD 5,6, mediaan 5, IQR 7) retsepti, minimaalne väljaostetud retseptide arv oli üks, kõige rohkem osteti välja 30 retsepti.

Suurem osa retseptidest osteti välja Harju maakonnast, teisel kohal oli Tartu maakond, retseptil oli elukoha maakonnaks ka Jõgeva, Põlva, Rapla ja Võru, aga nendest maakondadest ei ostetud välja ühtegi retsepti. Elukoha maakonda ei olnud märgitud ühel (0,1%) retseptil, väljaostetud retseptidest ei olnud ligi 9% apteegi maakonda. (Tabel nr 2)

Tabel 2. Väljaostetud retseptide arv vastavalt retseptil märgitud elukoha ja ravimi väljastanud apteegi maakonnale

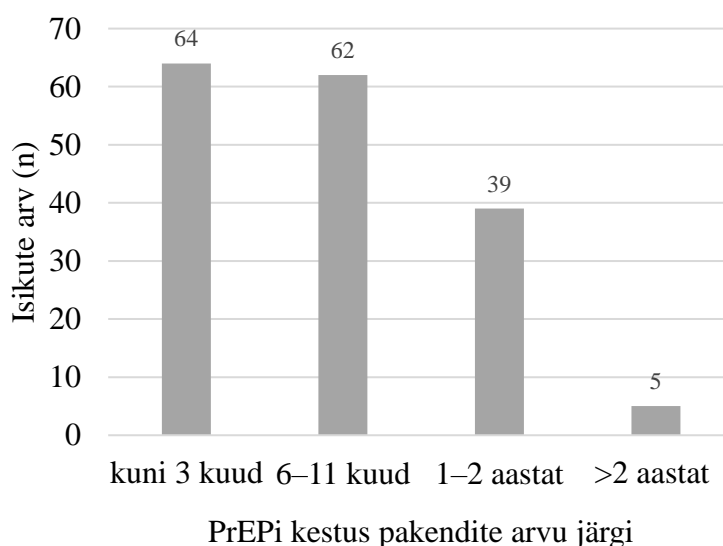
Elukoha maakond	n	%	Apteegi maakond	n	%
Harju maakond	940	78,7	Harju maakond	927	77,6
Ida-Viru maakond	17	1,4	Ida-Viru maakond	3	0,3
Jõgeva maakond	16	1,3	Pärnu maakond	21	1,8
Pärnu maakond	39	3,2	Saare maakond	1	0,1
Põlva maakond	1	0,1	Tartu maakond	125	10,5
Rapla maakond	9	0,8	Valga maakond	10	0,8
Saare maakond	21	1,8	Viljandi maakond	4	0,3
Tartu maakond	116	9,7	Maakond ei ole märgitud	104	8,7
Valga maakond	12	1,0	Kokku	1195	100,0
Viljandi maakond	3	0,3			
Võru maakond	20	1,7			
Maakond ei ole märgitud	1	0,1			
Kokku	1195	100,0			

Retsepte väljastasid enim infektsioonhaiguste arstid (sh pediaatria infektsioonhaiguste arstid). Aga retsepte oli välja kirjutanud ka perearst, üldarst, oftalmoloog ja erakorralise meditsiini arst. Väljaostmata retsepte olid kõige rohkem väljastanud infektsioonhaiguste arstid, aga kõikidest infektsioonhaiguste arstide väljastatud retseptidest moodustas see 13,6%. Perearstide väljastatud retseptidest jäeti välja ostmata 31,1% ja üldarstide väljastatud retseptidest 85,7%. Mitte ühtegi erakorralise meditsiini arsti ega oftalmoloogi väljakirjutatud retsepti ei ostetud välja. (Tabel nr 3)

Tabel 3. Välja kirjutatud retseptide ja välja ostmata retseptide arv arsti eriala järgi

Arsti eriala	Väljaostmata retseptide				
	Väljakirjutatud		Väljaostmata		osakaal
	n	%	n	%	%
Infektsioonhaigused	1346	96,1	183	88,8	13,6
Peremeditsiin	45	3,2	14	6,8	31,1
Üldarstiabi	7	0,5	6	2,9	85,7
Oftalmoloogia	2	0,1	2	1,0	100,0
Erakorraline meditsiin	1	0,1	1	0,5	100,0
Kokku	1401	100,0	206	100,0	

Retsepti väljaostmise alusel oli valimis PrEP-i kasutajaid 170. Kokku osteti välja 1375 ravimpakendit. Keskmiselt osteti isiku kohta välja kaheksa pakendit (SD 6,8, min 1, max 34, med 6, IQR 9). Nendest 64 (38,9%) olid kogu perioodi jooksul ostnud välja 1–3 pakendit ehk ravimit jagub ligikaudu üheks kuni kolmeks kuuks (Joonis nr 4). 62 inimest (36,5%) olid välja ostnud 4–11 pakendit, selle kogusega jätkub ravimit ligikaudu neljaks kuni üheteistkümneks kuuks (Joonis nr 4). Ravimi kasutajatest 39 (22,9%) inimest olid ostnud välja aasta kuni kahe aasta jagu ravimeid ehk 12–24 pakendit ning viis (2,9%) inimest olid ostnud välja sellises koguses ravimeid, millest jagub rohkem kui kahe aasta järjepidevaks profülaktikaks (Joonis nr 4).

**Joonis 4.** PrEP-i kestus väljaostetud pakendite arvu põhjal aastatel 2020–2021

Ravimi väljaostnutest 59 (34,7%) olid tõenäoliselt ravimi igapäevased tarvitajad, need isikud olid profülaktikat kasutanud esimesest kuni viimase väljaostuni keskmiselt seitse kuud (SD 6,7, mediaan 6, IQR 8), minimaalselt üks kuu ja maksimaalselt kaks aastat ja kuus kuud. Kui nendest jätta välja need, kes olid ravimit kasutanud kolm kuud või vähem, oli isikuid kokku 39 (22,9% kõikidest kasutajatest). Nemad olid ravimit kasutanud järjepidevalt keskmiselt kümne kuu jooksul (SD 6,5, med 7, IQR 9), minimaalselt neli ja maksimaalselt kaks aastat ja kuus kuud.

Need, kes igapäevase PrEP-i tarvitamise kriteeriume ei täitnud, ehk nn vajaduspõhised tarvitajad, olid esimese ja viimase väljaostu vahel ostnud välja keskmiselt kaheksa pakendit (SD 6,3, mediaan 6,5, IQR 9), minimaalselt ühe ja maksimaalselt 26 pakendit. Ajavahemik, mille jooksul vajaduspõhised kasutajad profülaktikat esimest ja viimast korda välja ostsid varieerus kolmest kuust kuni kahe aasta ja kaheksa kuuni. Vajaduspõhistel kasutajatel oli keskmine ajavahemik esimese ja viimase väljaostu vahel üks aasta ja kaks kuud (SD 7,5, mediaan 13 IQR 10). 37 isikut, 33% vajaduspõhistest kasutajatest ja 21,8% kõikidest kasutajatest, olid teinud ainult ühe väljaostu.

5.3 PrEP-iga seotud raviarved ja ravijuhendi soovitude rakendamine

Perioodil 2018 kuni 2022 sai PrEP-iga seotud tervishoiuteenuseid, kus raviarvel oli põhi- või kaasuva haigusena märgitud Z29.2, 159 inimest. Ehk 20 inimese kohta, kellele antud ajavahemikul oli PrEP ravimeid määratud, ei olnud ühtegi raviarvet, millel oleks olnud Z29.2 kood. Isikule, kellele oli välja kirjutatud PrEP, avati esimene raviarve 18.05.2020, viimane 22.12.2022. Raviarveid oli kokku 479, nendest 92,5% oli Z29.2 põhidiagnoosiks. Raviarveid oli inimese kohta keskmiselt 2,7 (min 1, max 10, mediaan 2, IQR 3).

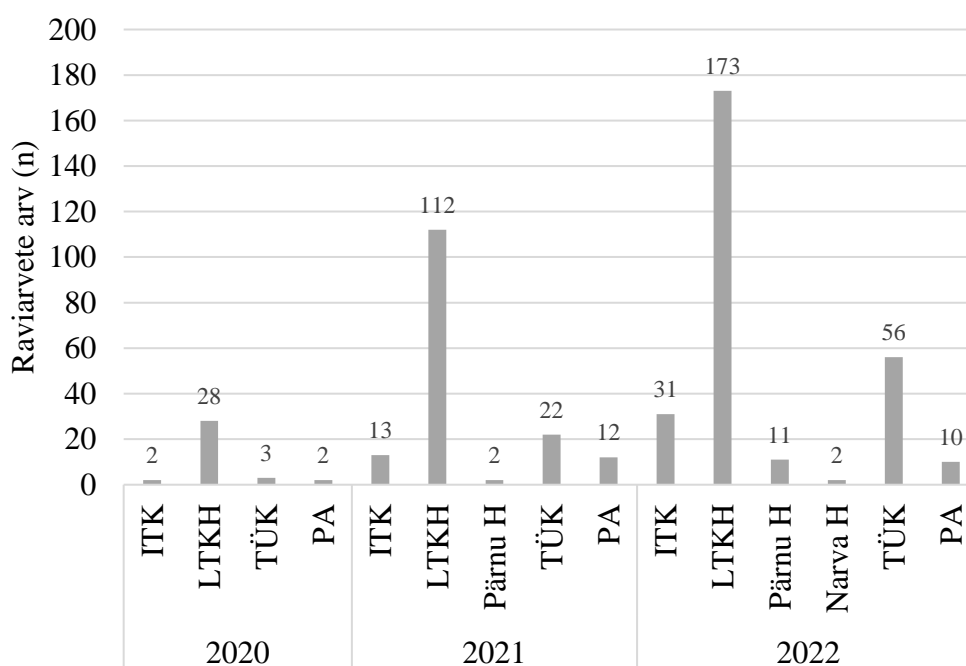
Neist kahekümnest inimesest, kellele töös kasutatud päringu alusel raviarveid ei leitud, olid seitse (35%) saanud retsepti 2022. aasta lõpus (alates septembrist). Töös kasutatud päringu alusel raviarveteta isikutele oli esimene retsept välja kirjutatud 16.06.2020 ja viimane 28.12.2022. Nendest isikutest kaks (10%) ei olnud välja ostnud ühtegi ravimpakendit. Üks raviarveta isik oli PrEP retsepte saanud järjepidevalt alates 2020. aasta suvest. Raviarve mittesaanute seast neli olid naised (20%), kes kõik olid saanud retsepti ajavahemikul mai 2021–august 2022. Kõigile olid retseptid välja kirjutatud infektsioonhaiguste arstid.

Suurem osa raviarvetest oli aastate lõikes väljastanud infektsioonhaiguste arstid, aga ravirveid olid 19 korral väljastanud ka perearstid, neljal korral õed ning kahel korral üldarstid (Tabel nr 4).

Tabel 4. Raviarvete arv vastavalt väljastanud tervishoiutöötaja erialale ja aastale

Väljastanud eriala	2020		2021		2022		Kokku	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Infektsioonhaigused	33	94,3	148	91,9	273	96,5	454	94,8
Peremeditsiin	2	5,7	9	5,6	8	2,8	19	4,0
Õde			2	1,2	2	0,7	4	0,8
Üldarstiabi			2	1,2			2	0,4
Kokku	35	100,0	161	100,0	283	100,0	479	100,0

Raviarveid on väljastatud kõige rohkem Lääne-Tallinna Keskhaigla (LTKH) (65,3%), seejärel Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK) (16,9%) ning Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK) (9,6%). Perearstid ja perearstikeskused (PA) olid väljastanud 5% raviarvetest, Pärnu haigla 2,7% ja Narva haigla 0,4%. (Joonis nr 5).

**Joonis 5.** Raviarvete arv vastavalt väljastanud raviasutustele aastatel 2020, 2021 ja 2022

Neerufunktsiooni hindav analüüs (66102) oli teostatud 134 (87,5%) raviarve saanud isikule, ehk 25 (15,7%) vähemalt ühe raviarve saanud isikul ei olnud raviarvete põhjal seda analüüsi tehtud. Neid raviarveid, millel oli see teenusekood märgitud oli kokku 295 (61,6%). Seda analüüsi oli teostatud 388 korral, isiku kohta keskmiselt 2,9 korda ja raviarve kohta 0,8 korda. HIV 1,2 antigeeni ja/või antikehade analüüsi (66719) oli tehtud 136 (85,5%) raviarvega

isikule, seega HIV testita oli 23 (14,5%) isikut. HIV testi oli 333 (69,5%) raviarvel ja seda oli märgitud 359 korda. Keskmiselt 2,6 korda isiku kohta ja 0,7 korda raviarve kohta.

Analüüsi, millega testitakse muuhulgas klamüdioosi, gonorröa, mükoplasma, veneerilise lümfogranuloomi ja trihhomoniasia osas (66608), oli tehtud 111 (69,8%) isikule 159-st, ehk 48 (30,2%) inimest töös kasutatud päringuga seotult seda analüüsi ei saanud. Seda oli märgitud 246 (51,4%) raviarvele ja kokku 2275 korda. Teenust saanud isiku kohta oli seda keskmiselt 20,5 korda ja 4,7 raviarve kohta. Analüüsi, millega testitakse muuhulgas B-, C- hepatiite ja süüfilist (66706) oli tehtud 135 (84,9%) isikule 159st, 24 (15,1%) isiku raviarvele seda teenust ei olnud märgitud. Seda teenusekoodi oli märgitud 275 (57,4%) raviarvele ja kokku 415 korda. Seda analüüsi oli tehtud keskmiselt 3,1 korda isiku ja 1,5 korda raviarve kohta. Kuni 2024. aasta märtsi lõpuni kasutati C-hepatiidi jaoks raviarvelduses ka teist koodi (66708), seda oli tehtud 125 (78,6%) isikule. Seda oli märgitud 185 (38,6%) raviarvel ja 361 korral. Seda analüüsi oli tehtud keskmiselt 2,3 korda isiku ja 0,8 raviarve kohta. (Tabel nr 5)

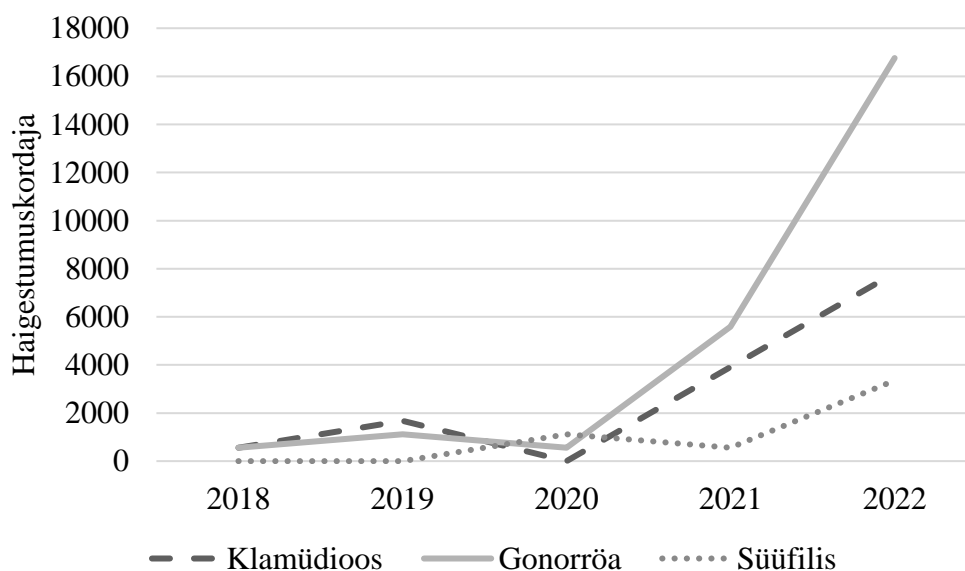
Tabel 5. Raviteenused PrEP retsepti saanute raviarvetel

Teenuse nimetus	Teenuse kood	Mitu korda esines	Mitmel raviarvel	Mitmel unikaalsel isikul
HIV1,2 antigeeni ja/või antikehade määramine	66719	359	333	136
Sõeluuringud, hormoonuuringud, haigus- tekitajate uuringud immuunmeetodil (sh B- ja C-hepatiit, süüfilis)	66706	415	275	135
Kreatiniin, urea, kusihape	66102	388	295	134
Tsütokiinide, allergeenipaneelide, spetsiifiliste markerite määramine ja haigus- tekitajate uuringud immuunmeetodil (sh C- hepatiit kuni 29.03.2024)	66708	361	185	125
DNA analüüs PCR-meetodil (sh klamüdioos, gonorröa, mükoplasma, veneeriline lümfogranuloom, trihho- moniaas)	66608	2275	246	111

5.4 Seksuaalsel ja vere teel levivad infektsioonid PrEP kasutajate seas

Uuritaval ajavahemikul (01.01.2018–31.12.2022) vormistati PrEP retsepti saanutest mõni STLI teatis 79 korral 50 (28%) erineval isikul. Kõik diagnoosi saanud olid meessoost. STLI diagnoosi saanutest oli noorim 20-aastane ja vanim 69-aastane, keskmine vanus oli 33,2 aastat (SD 7,9, mediaan 33, IQR 11). Nendest suurema osa elukohaks oli Harjumaa (82%), neljal Tartumaa (8%), kahel Ida-Virumaa (4%), kahel Pärnumaa (4%) ning ühel Saaremaa (1%).

STLI teatisi oli isiku kohta esitatud keskmiselt 1,6 (min 1, max 5, mediaan 1, IQR 1). Teatisi oli nii klamüdioosi, gonorröa, süüfilise kui ka kroonilise C-viirushepatiidi kohta. STLI teatisi oli 2018. aastal 2, 2019. aastal 5, 2020. aastal 3, 2021. aastal 18 ja 2022. aastal 51. Uuritud ajavahemikul diagnoositi klamüdioosi kokku 25 korral ja 21 isikul, nendest ühel isikul kolmel korral ja kahel isikul kahel korral. Klamüdioosi kordaja 100 000 inimese kohta oli vahemikus 0–7821 (Joonis nr 6). Gonorröad diagnoositi kokku 44 korral ja 33 isikul, nendest ühel isikul kolmel korral ja üheksal isikul kahel korral, kordaja 100 000 inimese kohta oli vahemikus 559–16760 (Joonis nr 6). Süüfilist diagnoositi üheksal korral üheksal isikul, kordaja 100 000 inimese kohta oli vahemikus 0–3352 (Joonis nr 6). Kroonilist C-viirushepatiiti diagnoositi üks kord ühel inimesel. Uuritaval ajavahemikul ei teatatud valimis mitte ühestki HIV nakkusest.



Joonis 6. STLI haigestumuskindaja valimis STLI teatiste alusel 100 000 inimese kohta

6. Arutelu

Magistritöö eesmärgiks oli anda ülevaade HIV kokkupuute-eelse profülaktika kasutamisest Eestis aastatel 2018–2022. Kokkupuute-eelse profülaktika kasutamist kirjeldati soo, vanuse ja elupiirkonna järgi, arsti eriala, väljaostmiskoha ja väljaostmismäära alusel. Profülaktika kasutamist kirjeldati väljaostmise, ajaperioodi ja ostetud pakendite arvu järgi. Raviarvete alusel kirjeldati HIV kokkupuute-eelse profülaktikaga seotud analüüside teostamist, raviarveid väljastanud tervishoiutöötajaid ja asutusi. Nakkusteatiste alusel kirjeldati PrEP-i saanud isikutel uuringuperioodil esinenud seksuaalsel ja vere teel levivate infektsioonide esinemist.

HIV kokkupuute-eelse profülaktika kasutajad

PrEP-i saajaid oli kolmel uuritavaal (2020–2022) aastal kokku vähem kui kakssada. 2018. aastal avaldatud raportis „Antiretroviirusravimite kasutamise kulutõhusus HIV-negatiivsetel isikutel“ on samal aastal PrEP saajate arvu ekspertarvamusele tuginedes hinnatud 500 isikule ning igaaastaseks kasvuks 125 inimest (39). Kui võtta aluseks kulutõhususe analüüsi eksperthinnang, siis on käesoleva töö tulemuste alusel PrEP-i saanuid vähem kui neid, kes võiksid seda vajada. Olles Euroopa näitel üks kõrgeima HIV haigestumusega riike (2), siis võiks eeldada, et HIV ennetusmeetmete rakendamine on suurem. Eestis ei ole kahel kolmandikul registreeritud HIV juhtudest tead levikutee (22), mis raskendab ennetusmeetmete rakendamist ja nende sihtrühmale suunamist. See töö ei võimalda anda hinnangut sellele, mis põhjustel on PrEP-i määramine ja kasutamine võrdlemisi väike.

Varasemalt on leitud, et peamiseks takistuseks on ravimi hind (32), kuid see uuring tuli välja enne kui Eestis tulid turule geneerilised ehk odavamad ravimid. Tervise Arengu Instituudi 2022. aastal avaldatud MSM-ide seas tehtud uuringu tulemus oli, et ligi kolmandik vastanutest ei olnud PrEP-ist teadlikud (40). Selle uuringu tulemusi laiendades võib arvata, et sellise ennetusmeetme olemasolust ei pruugi sihtrühma kuuluvad inimesed teadlikud olla. Arvestades seda, et riskirühmad nagu prostitutsiooni kaasatud ja narkootikume süstivad inimesed on tugevalt stigmatiseeritud, võib nendes PrEP-i sihtrühmades teadlikkus sellisest HIV ennetusmeetmest olla veelgi madalam.

PrEP-i saajatest oli valdav osa meessoost. Samamoodi on Prantsusmaa, Kanada ja Ameerika Ühendriikide näitel suurem osa profülaktika kasutajatest meessoost (33, 34, 36). Eesti näitel haigestuvad HIV-sse küll valdavalt mehed, samas meeste ja naiste suhe HIV-nakkuse saanute seas (2022. aastal vastavalt 64% ja 36%) (22) ei ole nii drastiline kui nende meeste ja naiste vahel, kellele on PrEP määratud (96,6% vs 3,4%). Ka Ameerika Ühendriikides avaldatud uuring on leidnud, et naissoost isikud saavad PrEP-i vähem kui oleks vajadus (36).

Kõige rohkem on PrEP-i kasutajaid vanusevahemikus 26–35 eluaastat, keskmine vanus aastate üleselt on 33,9 eluaastat. Prantsusmaa uurimuses oli keskmine vanus 36 eluaastat (33), Kanadas aastatel 2014–2016 36–45 eluaastat ja aastatel 2016–2018 25–34 eluaastat (34) ning Ameerika Ühendriikides 25–34 eluaastat (36). Saab üldistada, et sarnaselt muu maailma uuringutega on peamised PrEP-i kasutajad kahekümnendate teises ja kolmekümnendate esimeses pooles. Samal aja oli aga 2022. aastal esmakordselt HIV nakkuse saanute inimeste keskmine vanus 39,6 aastat (22). Kuigi käesolev töö PrEP-i kasutajate ja uute HIV juhtude suhet ei arvatud (PnR), saab siiski anda hinnangu, et vanemates vanusrühmades (eelkõige 36–45 eluaastat) võiks PrEP-i kasutajaid olla rohkem.

Valdavalt oli PrEP-i saajate elukohaks Harju maakond (78,2%), seejärel Tartu maakond (9,5%) ja Ida-Viru maakond (3,4%). Ka Prantsusmaa uurimus on näidanud, et valdav osa profülaktika saajaid elab suure asustustihedusega piirkondades (33), nagu selle töö näitel on Harju- ja Tartumaa. Enamus 2022. aastal Eestis HIV diagnoosi saanud olid Tallinnast (61%), järgmisel kohal oli Ida-Viru maakond (21%) (22). Ehk Ida-Virumaal elavad moodustavad oluliselt väiksema osakaalu PrEP-i saajatest kui nad moodustavad uutest HIV juhtudest. Ka siin on võimalik anda hinnang sellele, et Ida-Virumaal on vajadus PrEP-i järgi suurem võrreldes sellega, kui palju on selle töö tulemuste põhjal seal piirkonnas elavaid profülaktika kasutajaid. Võib arvata, et Harju ja Tartu maakonnas elab rohkem riskirühma kuuluvaid inimesi, sh MSM-e, kellele on PrEP valdavalt suunatud, mistõttu on kasutajaid nendes piirkondades rohkem.

HIV kokkupuute-eelse profülaktika väljakirjutamine ja väljaostmine

Prantsusmaal on uuritud seda, kui järjepidevalt PrEP-i võetakse retseptide kuue kuu tagant uuendamise alusel (33), Eesti ravijuhend ütleb, et ravimi võtmist tuleb alustada seitse päeva enne riski tekkimist ning võib lõpetada seitse päeva pärast (13). Tõenäolisi igapäevaseid PrEP-i kasutajaid oli kolmandik, kui nendest jätta välja kuni kolm kuud kasutanud isikud, siis viiendik. Saab järeldada, et valdav enamus PrEP-i saajaid kasutavad seda vajaduspõhiselt. Küll aga oli nende seas märgata varieeruvust, oli selgelt ühekordseid kasutajaid, aga ka neid, kelle PrEP-i kasutamine on üsna pidev, väljaostu põhjal lihtsalt mitte selgelt igapäevane.

Valdavalt osteti ravim välja Harju maakonnast, seejärel Tartu maakonnast. Kuigi valdav osa PrEP-i saajatest ka elab nendes piirkondades, siis võib mõjutada nendest piirkondadest suuremat ravimi väljaostmist see, et need on peamised piirkonnad, kus raviarveid väljastati, ehk kus inimesed käivad infektsioonhaiguste arsti vastuvõtul. PrEP-iks kasutatav ravim tenofoviirdisoproksiili emtritsitabiiniga on koheselt kättesaadav suurema elanike arvuga piirkondades (50). Tõenäoliselt võib see olla väiksemates piirkondades elavatele inimestele takistuseks. Küll aga on ravimit võimalik soetada e-apteegist (50), mis võiks toetada ravimi

laialdasemat kättesaadavust. Ühtlasi ei ole TDF/FTC preparaatide valik Eesti turul väga lai ning Ravimregistris oleva informatsiooni põhjal saab väita, et maale toodavatele ravimitele esineb tarneraskusi (38). Ka sellised kitsendavad tingimused võivad mõjutada seda, kas inimesed ravimit välja ostavad ja millistes kogustes.

Retsepte olid kõige enam väljastanud infektsioonhaiguste arstid. ECDC 2023. aasta raporti kohaselt kirjutatakse PrEP-i Euroopas ja Kesk-Aasias välja valdavalt seksuaaltervise ja infektsioonhaiguste kliinikutes arsti poolt (29). Prantsusmaa laiendas 2021. aastal PrEP retsepti kirjutamise õigust kõikidele arstidele (33). Kanadas võivad PrEP-i määrata ka esmatasandi arstid (pere- ja üldarstid) ning seal tehtud uurimuse tulemusel on leitud, et valdavalt määravadki PrEP-i esmatasandi arstid ning see trend on ajas kasvav (34). PrEP-i määramisega on seotud mitmed võimalikud ohud, nt ravimresistentsus (29), mistõttu on ilmselt ühe põhjusena ka Eesti ravijuhendis välja toodud, et PrEP-i alustaval arstil peavad olema PrEP-iga seonduvast põhjalikud teadmised (13).

Uuritaval ajavahemikul kirjutati välja 1401 retsepti, millest osteti välja 85%. Üheksa retsepti saanud isikut ei ostnud välja mitte ühtegi neile määratud retsepti, seega saab öelda, et PrEP-i tegelikke kasutajaid oli 170. Lisaks leidis magistritöö, et kõikidest väljakirjutatud retseptidest väljaostmata retseptide osakaal on madalaim just infektsionarstide välja kirjutatutest. Teiste erialade väljastatud ravimretseptidest oli väljaostmata retseptide osakaal oluliselt suurem. Üheks võimalikuks põhjuseks võib pidada seda, et teiste erialade väljastatud retseptidele ei ole võimalik rakendada 50% ravimsoodustust. Arvestades võimalikke ravijärjekordi eriarstile pääsemiseks ning seda, et vastavad erialaarstid on kergemini kättesaadavad suuremates piirkondades, siis tasub ravimi kättesaadavuse lihtsustamiseks teiste riikide näitel kaaluda soodustusega retsepti väljakirjutamise õiguse laiendamist suuremale rühmale erialadele nt androloogidele, günekoloogidele, dermatoveneroloogidele, aga ka perearstidele ja üldarstidele. See võib aidata kaasa PrEP-i paremale kättesaadavusele. Laiem soodustusega profülaktikat määrata saavate erialade valik annab patsiendile võimaluse pöörduda sellele arstile, kellega tuntakse end turvalisemalt ning kes patsiendi anamneesiga on juba tuttavad. Ühtlasi on võimalik, et sellisel juhul vähenevad elukohast või vastuvõtuaegadest tulenevad PrEP-i saamise ja määramise piiranguid.

Raviarveid oli kõige rohkem väljastanud Lääne-Tallinna Keskhaigla ning seejärel Tartu Ülikooli Kliinikum. Need on kaks regionaalset keskust, kuhu on valdavalt koondunud HIV-ga seotud spetsialistid, seetõttu ei ole see tulemus ootamatu. Küll aga kinnitab see asjaolu, et PrEP-iga seonduv on koondunud suurematesse keskustesse ning võib seeläbi olla PrEP-ile ligipääsule piiranguks

HIV kokkupuute-eelse profülaktika ravijuhendi jälgimine raviarvete põhjal

Raviarvetel analüüsiti HIV ja neerufunktsiooni analüüs olemasolu, need peavad ravijuhendi järgi olema tehtud enne PrEP-iga alustamist (13). Lisaks analüüsiti seksuaalsel ja vere teel levivate infektsioonide analüüse, mida tuleb ravijuhendi järgi teostada kolm kuud peale profülaktikaga alustamist (13). Ei olnud ühtegi raviarvega isikut, kellel oleks olnud raviarvetel kõik nõutud analüüsid. Kõige rohkem isikuid oli aga testitud HIV ja neerufunktsiooni osas. Mahuliselt oli kõige rohkem tehtud analüüsi, millega testitakse muuhulgas klamüdioosi, gonorröa ja teiste enamlevinud STLI-de osas. Kasutatud teenuskoodid aga ei ole sageli tekitajaspetsiifilised, mistõttu ei saa olla täiesti kindel, et uuritud oli just STLI-de osas. Lisaks on aruteludest ekspertidega tulnud välja, et osad patsiendid käivad ravijuhendis nõutud analüüse tegemas mujal (nt erakliinikutes), mistõttu ei kajastu teostatud analüüsид profülaktikaga seotud raviarvel.

STLI-d HIV kokkupuute-eelset profülaktikat saanute seas

Uuritaval ajaperioodil diagnoositi STLI 28% uuritavatest. Teatise oli eri STLIdel kohta, kõige enam klamüüdia, aga ka gonorröa, süüfilise ja kroonilise C-viirushepatiidi kohta. Antud tulemuste põhjal on näha STLI nakkusteaste kasvu peale 2020. aastat, olles viimasel uuritaval aastal perioodi kõrgeim. Käesoleva töö põhjal ei saa järeldada, kas kasvutrend on antud valimi suurema testimise tagajärg või põhjustatud sagedasemast riskikäitumisest ning mil määral on tulemus mõjutatud nt koroonapandeemiaga seotud vastumeetmete rakendamisest. Küll aga on muu maailma näitel sarnaselt täheldatud STLI-de kasvu PrEP-iga alustamise järgselt (42).

PrEP-i kasutajate seas on kirjeldatud suuremat STLI levimust ja haigestumust (41, 42), samas ongi PrEP-i sihtrühmades (nt MSM, PK jne) suurem STLI-de haigestumine ja levimus (43–45). Käesoleva töö tulemusena saadud haigestumuskordajad olid oluliselt suuremad kui tavarahvastikus. See näitab vajadust PrEP-i saajate püsivale nõustamisele ning teiste võimalike riskikäitumist vähendavate meetmete rakendamisele ja propageerimisele (nt kondoomide kasutamine). Võrreldes aga varasemate PrEP kasutajate seas tehtud STLI uuringutega olid selles töös haigestumuskordajad madalamad. Seda võib kirjeldada sellega, et võrreldes Euroopa keskmisega on Eesti klamüüdia, gonorröa ja süüfilise haigestumuskordajad madalamad. Samas näitas raviarvete STLI testide analüüs, et testimine ei ole täielik, mis võib tähendada, et osad haigusjuhud võivad olla jäänud avastamata.

Magistritöö peamised puudused ja tugevused

Tervisekassa andmete kasutamise tugevuseks on tulemuste üldistatavus PrEP-i saanutele. Andmebaas katab kõik ravikindlustatule osutatud teenused ehk see võimaldas analüüsi kaasata suurem osa PrEP-i saanud isikuid. Käesolev töö analüüsis Tervisekassa retseptikeskuse ja raviarvete andmekogu andmeid. Nende andmete puuduseks on nende sihipärasus – neid kogutakse raviteenuste eest tasumise, mitte niivõrd uuringute tegemise eesmärgil. Selliste andmebaasidel põhineva uuringu nõrkuseks on ka ebatäpsused andmetes, sh puudulikud andmed.

Kuigi ravijuhend on kasutusel 2019. aasta lõpust ning ravimsoodustus alates 2020. aastast, siis 2018. ja 2019. aastate kaasamisega andmeanalüüsi sooviti hinnata ravijuhendi kasutuselevõtu ja ravimsoodustuse mõju ravimi määramisele. Töös kasutatud andmepäringuga varasemaid kui 2020. aasta mais välja kirjutatud retsepte ei saanud. Suheldes PrEP-i määranud infektsioonhaiguste arstidega, määrati PrEP-i ka enne ravijuhendit (ja geneeriliste ravimite turule tulemist), kuid minimaalselt (hinnanguliselt ligikaudu kümnele inimesele) ning sel perioodil ei olnud kasutusel ühtset diagnoosi.

Käesoleva töö alusel on PrEP retsepte väljastatud 179 isikule, kuid 20 puhul (11%) ei olnud andmebaasis töös kasutatud päringu alusel infot nende raviarvete kohta. On võimalik, et osade isikute kohta ei ole raviarveid, kuna need on lõpetamata, mistõttu Tervisekassa andmetes ei kajastu. Raviarve päringu kitsenduseks oli, et raviarvel peab olema põhi- või kaasuvaks diagnoosiks Z29.2, seega kui retsept väljastati diagnoosiga Z29.2, aga raviarvele seda diagnoosi ei lisatud, siis sellised raviarveid käesolevas andmebaasis ei kajastu. PrEP-i määramisega seotud asutuste analüüs põhineb üksnes raviarvetel, seega võib tegelik asutuste jaotus olla erinev käesoleva töö tulemustest, lisaks võib profülaktikaga olla seotud ravisutusi, mida sellise päringu alusel tehtud töö ei kajasta. PrEP-i määramist erialapõhiselt sai hinnata nii retseptikeskuse andmete kui ka raviarvete põhjal.

Ühtlasi selgus arutelus infektsioonhaiguste arstidega, et patsiendid käivad raviarvel nõutud teste sageli tegemas mujal, PrEP-iga seotud raviarvest eraldi. Et saada ravijuhendis esitatud testimisnõuete järgimise kohta täpsem hinnang, oleks vaja analüüsida PrEP-i määratud isikute haiguslugusid, kuid see on kindlasti oluliselt ressursikulukam nii aja kui tööjõu osas võrreldes andmebaasipõhise päringuga. Seega võib antud analüüs raviarvete osas alahinnata, kui paljudel PrEP-i saajatel tegelikult ravijuhendis ettenähtud analüüse teostati. Lisaks kuna STLI analüüsimisel kasutatavad teenuse koodid ei ole uuritud nakkuste spetsiifilised, st ühe koodiga saab määrata palju erinevaid tekitajaid, siis võib see vajalike analüüside teostamist ülehinnata.

Käesolevas töös ei ole kasutatud väljakirjutatud pakendite arvu, nii nagu algses uuringukavandis ning eetikakomitee taotluses, vaid väljaostetud pakendite arvu. Nimelt selgus

andmepäringu käigus suhtluses Tervisekassaga, et välja on ostetud sageli rohkem pakendeid kui välja on kirjutatud. Täpsemate tulemuste saamiseks otsustati seetõttu kasutada väljaostetud pakendite arvu. Saab ainult spekuloida, et välja kirjutatakse 90 tabletti sisaldavat pakend ning sellise pakendi puudumise tõttu väljastatakse näiteks kolm pakendit, mis igaüks sisaldab 30 tabletti. Ravimiameti hallatava ravimregistri andmetel ei ole Eestisse kunagi toodud pakendit, mis sisaldab 90 tabletti (38). Mis aga ei välista, et need isikud, kes on ravimi välja ostnud välismaal, on saanud pakendi, milles on näiteks 90 tabletti. See on ka käesoleva töö puudus, sest profülaktika kasutamise ajalisel kestusel on arvestatud, et pakend sisaldab ühe kuu jagu ravimit, mistõttu võib see osadel juhtudel olla alahinnatud.

Töö autorile teadaolevalt on see esimene suurem PrEP kasutamist analüüsiv uurimus Eestis. PrEP on Eestis kasutusel aastaid ning osaliselt Tervisekassa rahastatud, kuid seni ei ole teada, kui paljud inimesed PrEP-i on saanud. Käesolev töö annab esmakordselt sellise hinnangu, kirjeldab neid inimesi, PrEP-i kasutamist, profülaktika määramist, väljaostmist ja kasutamist. Selline töö on toeks PrEP-i praegu ja tulevikus määravatele spetsialistidele ning rahvatervishoiu spetsialistidele HIV ennetuse edasiseks arendamiseks ja tegevuste suunamiseks. Töö tulemuste alusel on võimalikud edasised uuringud PrEP-i kasutamise kohta Eestis. Ühest küljest on töö aluseks PrEP-i kasutamisele jälgimisele ajas, teisest küljest PrEP-i määramise sisuliste küsimuste (nt kättesaadavuse piirangute) uurimisele.

Edasised uurimused

Edasiseks võiks seada prioriteetiks PrEP-i saamise piirangute uurimise. Oluline oleks PrEP-i saavate riskirühmade kaardistamine – millised praegu riskirühma loetutest on PrEP-i kasutajatena esindatud. See annaks lisaväärtuse hindamaks seda, milliste sihtrühmadeni on jõutud ning millisteni mitte. Eestis tehtud uuringus leiti, et MSM-ide seas on teadlikkus PrEP-ist puudulik ning selle kasutamine minimaalne (40). Tasub edasi uurida, kuidas sihtrühmadeni jõuda ning millised on nende hoiakuid PrEP-iga seoses. Sealhulgas uurida seda, mida riskirühma kuuluvad isikud peavad profülaktikaga alustamise takistuseks. Sellise analüüsi tulemuste põhjal oleks võimalik otsida sihtrühmani jõudmiseks sobilikke meetmeid, seeläbi suurendada profülaktika kasutamist ning vähendada HIV-sse nakatumist.

Sarnaselt profülaktika kasutajate piirangutele oleks vajalik analüüsida PrEP-i määramisega seotud piiranguid. PrEP-i määramine on Eestis koondunud kahte suuremasse keskusesse ning ennetusmeetme iseloomust lähtuvalt ühele erialale. Oluline on kaasata hetkel profülaktikat määravad erialaspetsialistid ning teised huvitatud osapooled, et leida mooduseid, kuidas

lihtsustada ja parandada PrEP-i kättesaadavust, aga selliselt, et kaasnevad riskid oleksid maandatud.

Arvestades, et nii Eestis kui mujal Euroopas on palju HIV juhte migrantide seas, siis tõenäoliselt on suurem risk HIV nakkuseks nendel migrantidel, kes veel HIV nakkust ei ole saanud. PrEP ei ole aga tõenäoliselt kättesaadav neile, kellel puudub ravikindlustus. Edasist uurimist vajaks, kui paljud Eestis HIV positiivse testi saanud migrantid siia ka jäävad ning kas neid ümbritsevad inimesed on HIV nakkuse eest kaitstud – millised on hoiakud, ennetusmeetmed ja valmisolek.

Edasist uurimist vajab PrEP-i ravijuhendi järgimine. Selline analüüs annaks hinnangu sellele, mil määral ravijuhendis ettekirjutatud täidetakse ja PrEP-i saavaid isikuid jälgitakse. Ka aitaks see välja tuua kitsaskohad ja piirangud profülaktika saamisel, nt sage kõrvaltoimete esinemine. Kui peaks olema arutelu PrEP-i soodustusega saavate erialade laiendamiseks, saaks sellisest analüüsist edasi arendada täiendatud ravijuhendi nendele erialadele, kes igapäevaselt HIV ravi ja ennetusega ei tegele. Et aga saada hinnang sellel, kuidas on järgitud PrEP-i ravijuhendit, tuleb päring koostada teistel alustel kui käesolevas töös.

7. Järeldused ja ettepanekud

Magistritöös uuriti Eestis HIV kokkupuute-eelse profülaktika kasutamist aastatel 2018–2022.

Töö tulemustel põhinevad järeldused:

1. Aastatel 2020–2022 määrati PrEP-i ligi kahesajale isikule, kes enamasti olid meessoost ja kolmekümnendates eluaastates. PrEP-i saavate isikute arv on Eestis võrdlemisi väike, selle kasutamine riskirühmades nii vanuse, soo kui ka elukoha alusel on ebahühtlane.
2. Kõige sagedamini kirjutasid PrEP-i välja infektsioonhaiguste arstid kahes tervishoiuasutuses. Infektsioonhaiguste arstide PrEP-i väljakirjutamine on mõjutatud ennetusmeetme ja ennetatava haiguse spetsiifilisusest. Kaks peamiselt raviarveid väljastanud raviasutust on HIV ennetusele ja ravile keskendunud, sh koondab seetõttu erialaspetsialistid. See aga tsentraliseerib PrEP-i määramist ja kättesaadavust.
3. PrEP-i väljastamine oli vaadeldavatel aastatel kasvutrendis. Väljakirjutatud retseptidest jäeti välja ostmata veidi rohkem kui kümnendik. PrEP-i soovinutest 5% ei otnud ühtegi ravimit välja. Kõige rohkem osteti välja infektsioonhaiguste arstide väljastatud retsepte, mis võib olla mõjutatud ravimsoodustuse rakendumisest vaid nende välja kirjutatud retseptidele. Suurem osa ravimi kasutajaid kasutasid ravimit vajaduspõhiselt, eelduslikult kõrge riski perioodidel.
4. Kõiki ravijuhendis soovitud analüüse ei olnud teostatud ühelgi uuritaval. Kõige rohkem isikuid oli testitud HIV ja neerufunktsiooni osas. Kasutatavad teenuskoodid ei ole sageli STLI tekitajaspetsiifilised, selleks, et nende teostamist hinnata on vajalik haiguslugude läbitöötamine.
5. Valimis diagnoositud mõni STLI nakkustealiste alusel ligi kolmandikul uuritavatest. PrEP-i sihtrühmade ja kasutavate isikute seas on STLI ennetusmeetmete teadlikkuse tõstmine prioriteetne, PrEP ei kaitse teiste sugulisel teel levivate nakkust eest.

Tööl põhinevad ettepanekud:

- Tutvustada uurimistöö tulemusi infektsioonhaigustega tegelevatele ja rahvatervishoiu spetsialistidele.
- Suurendada teadlikkust PrEP-ist kui ühest võimalikust HIV ennetusmeetmest nii tervishoiutöötajate kui riskirühmade seas. Samal ajal rõhutades teiste ennetusmeetmete järgimist, sh kondoomi kasutamine, regulaarne testimine, aga ka enda tervises seisundi jälgimist võimalike ravimi kõrvaltoimete suhtes.
- Laiendada PrEP ravimi soodustusega määramise võimalust teistele erialade arstidele nagu androloogid, günekoloogid, dermatoveneroloogid, perearstid ja üldarstid.

8. Kasutatud kirjandus

1. UNAIDS. The path that ends AIDS: UNAIDS Global AIDS Update 2023. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2023.
2. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2023 – 2022 data. Stockholm: ECDC; 2023.
3. Terviseamet. AIDS ja HIV.
<https://www.terviseamet.ee/et/nakkushaigused-a-u/aids-ja-hiv> (vaadatud 01.05.2024)
4. UNAIDS. Prevailing against pandemics by putting people at the centre — World AIDS Day report 2020. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2020.
5. WHO. Global HIV Programme: Pre-exposure prophylaxis (PrEP).
<https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/prevention/pre-exposure-prophylaxis> (vaadatud 01.05.2024)
6. WHO. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021.
7. Jiang J, Yang X, Ye L, et al. Pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in high risk populations: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2014;9(2):e87674.
8. Fonner VA, Dalglisch SL, Kennedy CE, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS* 2016;30(12):1973–83.
9. Chou R, Evans C, Hoverman A, et al. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2019;321(22):2214–30.
10. O Murchu E, Marshall L, Teljeur C, et al. Oral pre- exposure prophylaxis (PrEP) to prevent HIV: a systematic review and meta-analysis of clinical effectiveness, safety, adherence and risk compensation in all populations. *BMJ Open* 2022;12:e048478.
11. Fonner VA, Ridgeway K, Van Der Straten A, et al. Safety and efficacy of long-acting injectable cabotegravir as preexposure prophylaxis to prevent HIV acquisition. *AIDS* 2023;37(6):957–966.
12. Chou R, Spencer H, Bougatsos C, et al. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2023;330(8):746–63.

13. Eesti Ravijuhend. HIV-infektsiooni kokkupuute eelne- ja järgne profülaktika ning HIV-positiivsete isikute ravi. RJ-A/40.1-2019. Ravijuhendite Nõukoda; 2019.
14. Tervisekassa. Tervisekassa ravimite loetelu alates 01.04.2023.
15. Eesti Haigekassa. Eesti Haigekassa ravimite loetelu alates 01.04.2020.
16. ECDC. Pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in Europe and Central Asia. Monitoring the implementation of the Dublin Declaration on partnership to fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia – 2020/2021 progress report. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022.
17. Kaste AL, Kõivumägi K. HIV-i kokkupuute-eelne profülaktika. *Lege Artis* 2021;6.
18. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics – Fact sheet. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2023.
19. GBD 2019 HIV Collaborators: Jahagirdar D, Walters MK, Novotney A, et al. Global, regional, and national sex-specific burden and control of the HIV epidemic, 1990–2019, for 204 countries and territories: the Global Burden of Diseases Study 2019. *Lancet HIV* 2021;8:e633–51.
20. Terviseamet. Nakkushaigused: HIV ja AIDS.
<https://www.terviseamet.ee/et/nakkushaigused-menuu/tervishoiutootajale/nakkushaigustesse-haigestumine/hiv-ja-aids> (vaadatud 02.02.2024).
21. Tervise Arengu Instituut. Rahvastiku tervise aastaraamat 2023. Eesti rahvastiku tervise ja selle mõjurite muutused 2000–2022. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2023.
22. Rüütel K, Epštein J, Kaur E. HIV-nakkuse ja kaasuvate infektsioonide epidemioloogiline olukord Eestis aastatel 2013–2022. Tallinn: Tervise Arengu Instituut, Terviseamet; 2024.
23. Kasianczuk M, Lõhmus L, Salekešin M, et al. Men who have sex with men population size estimation in Estonia. Research report. Tallinn: National Institute for Health Development; 2023.
24. Raag M, Vorobjov S, Uusküla A. Prevalence of injecting drug use in Estonia 2010–2015: A capture-recapture study. *Harm Reduct J* 2019;16(1):19.
25. Lemsalu L, Lõhmus L, Vals K, et al. Prostitutsiooni kaasatud naiste terviseuring 2016. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2017.
26. Sotsiaalministeerium. Riikliku HIV tegevuskava aastateks 2017–2025 aruanne 2017–2020. Tallinn: Sotsiaalministeerium; 2021.
27. WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva: World Health Organization; 2015

28. WHO. Guidelines on long-acting injectable cabotegravir for HIV prevention. Geneva: World Health Organization; 2022.
29. ECDC. Pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in Europe and Central Asia. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia – 2023 progress report. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2024.
30. ECDC. The status of the HIV response in the European Union/European Economic Area, 2016. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2017.
31. Pleuhs B, Quinn KG, Walsh JL, Petroll AE, John SA. Health Care Provider Barriers to HIV Pre-Exposure Prophylaxis in the United States: A Systematic Review. *AIDS Patient Care STDS* 2020;34(3):111–123.
32. Hayes R, Schmidt AJ, Pharris A, et al. Estimating the “PrEP Gap”: How implementation and access to PrEP differ between countries in Europe and Central Asia in 2019. *Eurosurveillance* 2019;24(41):1900598.
33. Billioti de Gage S, Desplas D, Dray-Spira R. Roll-out of HIV pre-exposure prophylaxis use in France: A nationwide observational study from 2016 to 2021. *Lancet Reg Health Eur* 2022;1:22.
34. Popovic N, Yang Q, Archibald C. Trends in HIV pre-exposure prophylaxis use in eight Canadian provinces, 2014–2018. *Can Commun Dis Rep* 2021;47(5/6):251–8.
35. Tan DHS, Dashwood TM, Wilton J, et al. Trends in HIV pre-exposure prophylaxis uptake in Ontario, Canada, and impact of policy changes: a population-based analysis of projected pharmacy data (2015–2018). *Canadian Journal of Public Health* 2021;112:89–96.
36. Sullivan PS, Giler RM, Mouhanna F, et al. Trends in the use of oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for pre-exposure prophylaxis against HIV infection, United States, 2012–2017. *Ann Epidemiol* 2018;28(12):833–40.
37. Siegler AJ, Mehta CC, Mouhanna F, et al. Policy- and county-level associations with HIV pre-exposure prophylaxis use, the United States, 2018. *Ann Epidemiol* 2020;45:24–31.
38. Ravimiamet. Ravimiregister.
<https://ravimiregister.ee> (vaadatud 28.04.2024)
39. Juus E, Kõivumägi K, Soodla P, et al. Antiretroviirusravimite kasutamise kulutõhusus HIV-negatiivsetel isikutel. Tartu: Tartu Ülikooli premeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2018.

40. Rüütel K, Lõhmus L. HIVi levimus ja riskikäitumine meestega seksivate meeste hulgas Tallinnas ja Harjumaal. Uuringu kokkuvõte. Tallinn; Tervise Arengu Instituut; 2022.
41. Ong JJ, Baggaley RC, Wi TE, et al. Global Epidemiologic Characteristics of Sexually Transmitted Infections Among Individuals Using Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2(12):e1917134.
42. Traeger MW, Cornelisse VJ, Asselin J, et al. Association of HIV Preexposure Prophylaxis With Incidence of Sexually Transmitted Infections Among Individuals at High Risk of HIV Infection. *JAMA* 2019;321(14):1380–90.
43. Werner RN, Gaskins M, Nast A, et al. Incidence of sexually transmitted infections in men who have sex with men and who are at substantial risk of HIV infection – A meta-analysis of data from trials and observational studies of HIV pre-exposure prophylaxis. *PLoS One* 2018;13(12):e0208107.
44. WHO. Sex workers: Global HIV, Hepatitis and STIs Programmes. <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/populations/sex-workers> (vaadatud 02.05.2024).
45. Mc Grath-Lone L, Marsh K, Hughes G, et al. The sexual health of female sex workers compared with other women in England: analysis of cross-sectional data from genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect* 2014;90(4):344–50.
46. ECDC. Chlamydia. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2022. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2024.
47. ECDC. Gonorrhoea. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2022. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2024.
48. ECDC. Syphilis. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2022. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2024.
49. Terviseamet. Nakkushaigustesse haigestumise statistilised andmed. <https://www.terviseamet.ee/et/nakkus-haigused/tervishoiutootajale/nakkushaigustesse-haigestumine> (vaadatud 24.04.2024).
50. Raviminfo. <http://raviminfo.ee> (vaadatud 29.04.2024)

HIV pre-exposure prophylaxis use in Estonia: A nationwide observational study from 2018 to 2022

Gertrud Pleksner

9. Summary

Background: The EU/EEA average HIV incidence rate was 5.1 cases per 100,000 population in 2022 (2). In the EU/EEA region, the highest incidence of HIV in 2022 was in Cyprus (24.1 cases per 100,000) (2) and in Estonia (18.8 cases per 100,000). Medical guideline on how to implement pre-exposure prophylaxis (PrEP) was released in Estonia at the end of 2019, and oral HIV PrEP has been partially reimbursed for people at high risk of sexually acquired HIV infection since April 2020. Considering the high incidence of HIV in Estonia and ECDC recommendations, it is important to analyse implementation of countermeasures like PrEP.

Objectives: This master's thesis examined HIV pre-exposure prophylaxis use in Estonia from 2018 to 2022. The aims were 1) to describe those who received PrEP prescription based on age, gender, place of residence and place of prescription purchase, 2) to describe prescribing PrEP based on the medical specialties and healthcare facilities, 3) to assess the rate of purchasing the prescription and the use of PrEP, 4) to describe PrEP-related tests provided based on medical bills and 5) evaluate sexually transmitted (and blood-borne) infections diagnosed on those who received PrEP prescription.

Methods: The data required for the analysis was obtained from the Estonian Health Insurance Fund's prescription centre's and medical bills' databases and from Estonian Health Board's Communicable Diseases Registry. PrEP users were defined as individuals who received at least one dispensing of PrEP with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine with ICD-10 Z29.2 on the prescription between 1 January 2018 and 31 December 2022. Frequency tables with absolute numbers (n), relative frequency (%) and coefficient were used to describe characteristics with the median, minimum (min), maximum (max) and figures for visualization.

Results: During the study period 1401 PrEP prescriptions were issued to 179 individuals initiating PrEP. Based on the query used, the first prescription was issued in May 2020 and the last in December 2022. In 2020, 23 people initiated PrEP, in 2021 93 people received PrEP prescription of which 74 people had their first PrEP that year. In 2022 a total of 156 people received PrEP prescriptions, of which 82 had their first PrEP initiation.

PrEP receivers were predominantly male (96.6%) and had the mean age of 33.9 years (SD 8.21, med 33 years, IQR 11). Those who received HIV pre-exposure prophylaxis lived mostly in Harju (78.2%) and Tartu (9,5%) counties, most of the prescriptions were purchased in the same

counties (77,6% and 10,5% respectively). These are also Estonia's most populated areas. West-Tallinn Central Hospital (65.3%) and Tartu University Hospital (16.9%), which are also two hospitals in Estonia with HIV specialized infectious disease departments, issued the most medical invoices related to PrEP.

The majority of the PrEP prescriptions were written by infectious disease doctors (96.1%), filling the prescription was also the highest among prescriptions written out by them (86,4%). It is also the only speciality that can write prescriptions with national reimbursement. 85.3% of all the prescriptions were purchased, on average seven prescriptions were written and 6.6 were purchased. Nine persons did not purchase any of the perceptions assigned to them, leading to the conclusion that there were 170 PrEP users. 34.7% of PrEP users were likely to be daily users of prophylaxis, 21.8% of PrEP users had purchased medication only once. One user purchased PrEP medication worth for two years and ten months.

There were 479 medical bills for 159 people from the sample. So, for 20 people who received PrEP query used in this research didn't find PrEP related medical bills. Based on medical bills, none of the persons had all the tests done as suggested in medical guideline. 85.5% had HIV test done and 87.5% had kidney function analysis done. 69.8% out of 159 people had analyse code in their medical bill, which tests for STDs like chlamydia, gonorrhoea, mycoplasma, venereal lymphogranuloma, trichomoniasis. 84.9% had analyse code, which also tests for hepatitis B, C and/or syphilis. In the sample, 28% of the subjects were diagnosed with STD between 2018–2022. There were 25 chlamydia diagnoses, 44 gonorrhoea diagnoses, nine syphilis diagnoses and one hepatitis C diagnosis. During the study period there were no HIV diagnoses.

Conclusion: Based on the results of the master's thesis, it can be concluded that the PrEP use was on the rise in Estonia during 2020–2022, though overall number of people using PrEP was still low. It is necessary to research the reasons and barriers behind this. Prescriptions for PrEP are primarily prescribed by infectious disease doctors. The majority of prophylaxis users live in the two regions with the largest number of inhabitants in Estonia, and PrEP is mostly prescribed in the same regions' healthcare facilities. It is important to find ways to increase and ease access to PrEP. There is a high incidence of STD among those who receive PrEP. It is necessary to raise awareness of STDs prevention and that PrEP does not protect against any other STD than HIV.

Tänuavaldus

Ennekõike tahan tänada enda magistritöö juhendajaid Sigrid Vorobjovi ja Kristi Rüütli, kes olid töö kirjutamise vältel suunajaks ja nõuandjaks, aitäh Teile sisuka tagasiside ja mõistva suhtumise eest.

Südamlik tänu mu kursusekaaslastele innustamise ja huvitavate arutelude eest õpingute ajal ja töö kirjutamise käigus.

Aitäh minu praegusele ja endisele tööandjale ja kolleegidele Terviseametist ja Tartu Ülikooli Kliinikumist, ilma Teie vastutulekuta ei oleks töö valmimine olnud võimalik.

Ja viimasena läheb suurim ja lõputu tänu mu lähedastele igakülgse toe eest.

Curriculum vitae

Üldandmed

Ees- ja perekonnanimi: Gertrud Pleksner

E-post: gertrud.pleksner@gmail.com

Haridus:

2022–... Tartu Ülikool, magistriõpe, rahvatervishoid

2014–2018 Tartu Tervishoiu Kõrgkool, kutsekõrgharidus, õe põhiõpe

Keelteoskus:

Eesti keel – emakeel

Inglise keel – C1

Saksa keel – kesktase

Töökogemus:

11. 2023 – ... Terviseamet, tervishoiu kriisideks valmisoleku osakond, peaspetsialist

10. 2018 – 10. 2023 Tartu Ülikooli Kliinikum, erakorralise meditsiini osakond, õde

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Gertrud Pleksner,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „HIV kokkupuuteelse profülaktika kasutamine Eestis aastatel 2018–2022”, mille juhendajad on Sigrid Vorobjov ja Kristi Rüütel, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Gertrud Pleksner

24.05.2024