

TARTU ÜLIKOOL
Arvutiteaduse instituut
Infotehnoloogia mitteinformaatikutele õppekava

Raili Jäe

**Ravimite täiendavate riskivähendamise
meetmete rakendamise analüüsi
automatiseerimine**

Magistritöö (15 EAP)

Juhendajad: Sulev Reisberg, PhD
Sirli Tamm, MSc

Tartu 2021

Ravimite täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise analüüsi automatiseerimine

Lühikokkuvõte:

Töös kasutatakse kolme riikliku terviseandmekogu (retseptikeskus, Eesti Haigekassa andmekogu, tervise infosüsteem) 2012.-2019. aasta andmete alusel koostatud ja OMOP CDM mudeli kujule viidud ühendandmekogu, mille 10% juhuvalimi põhjal analüüsitakse, kuidas rakendatakse tervishoiutöötajate poolt ravimite täiendavaid riskivähendamise meetmeid. Töös täiendatakse vastavat analüüsi metoodikat ning realiseeritakse analüüs agomelatiini näitel taaskäivitava R Markdown analüüsidokumentina. Loodud analüüsikoodi saab rakendada teiste sarnaste täiendavates riskivähendamise meetmetes toodud nõuete rakendamise analüüsimiseks. Tulemused näitasid, et toimeaine agomelatiin täiendavates riskivähendamise meetmes toodud nõudeid täidetakse pigem harva. Kõik täiendavates riskivähendamise meetmetes ettenähtud maksafunktsiooni mõõtmise analüüsid tehti kauem kui 180 päeva kestnud ravi korral vaid 2% kohorti kuulunud patsientidele. Vähemalt üks maksaensüümide mõõtmise analüüs oli enne ravi või ravi ajal tehtud 56%-le kõikidest agomelatiini patsientidest.

Võtmesõnad:

Ravimite täiendavad riskivähendamise meetmed, elektroonilised terviseandmed, SQL, kohort-uuring

CERCS:

B110 Bioinformaatika, meditsiiniinformaatika, biomatematika, biomeetrika

Automation of Analysis of the Implementation of Additional Risk Minimization Measures for Medicinal Products

Abstract:

This study has been carried out based on a 10% random sample of data from three Estonian national health databases (Retseptikeskus, Eesti Haigekassa andmekogu, Digilugu) in the period 2012-2019. The data used in the study have been previously transferred to the OMOP CDM common database model. In this study the analysis of how healthcare professionals implement additional risk minimization measures for medicinal products was carried out, the analysis methodology has been supplemented and specified, and the analysis was realized as a reproducible code in R Markdown document on the example of agomelatine so that similar analyzes of the implementation of additional risk minimization measures for medicinal products could be performed. The results of the study showed that all liver function tests (one test before treatment and 4 tests during treatment) as part of additional risk minimization measures were performed in 2% of patients treated for more than 180 days. At least one liver function measurement test was performed on 56% of all agomelatine patients before or during treatment.

Keywords:

Additional Risk Minimization Measure(s) for Medicinal Products, Electronic health records, SQL, cohort study

CERCS:

B110 Bioinformatics, medical informatics, biomathematics, biometrics

Sisukord

Sissejuhatus.....	5
1. Mõisted ja lühendid.....	6
2. Taust.....	8
2.1 Rutiinsed riskivähendamise meetmed.....	8
2.2 Täiendavad riskivähendamise meetmed.....	9
2.3 Ravimiregistri andmed.....	10
2.3.1 Täiendavad riskivähendamise meetmed ravimiregistris.....	11
2.3.2 Riskid tervishoiutöötajale suunatud täiendavates riskivähendamise materjalides	12
2.3.3 Ravimitest põhjustatud maksakahjustus.....	14
2.4 Retseptikeskuse andmed.....	14
2.5 Eesti Haigekassa andmekogu.....	15
2.6 Tervise infosüsteem.....	16
2.7 Varasemad uuringud sarnasel teemal.....	17
3. Kasutatud andmed ja meetodika.....	19
3.1 Andmestiku ülevaade.....	19
3.2 Analüüsi meetodika ja täpsustatud uurimisküsimused.....	23
3.3 Tehniline implementatsioon.....	31
4. Tulemused ja arutelu.....	35
4.1 Patsientide kattuvus tehtud analüüsides osas Eesti Haigekassa andmekogust ja Digiloost pärit andmetes.....	35
4.2 Täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise analüüs agomelatiini näitel	38
4.2.1 Agomelatiini kasutamine aastate lõikes.....	39
4.2.2 Agomelatiini kasutajate sooline ja vanuseline jaotus.....	40
4.3 Maksafunktsiooni jälgimine enne ravi ja ravi ajal.....	40
4.3.1 Vähemalt üks maksafunktsiooni analüüs enne ravi või ravi ajal.....	41
4.3.2 Maksafunktsiooni jälgimine sõltuvalt ravi kestusest.....	42
4.4 Maksahaigus agomelatiini kasutajatel.....	46
4.4.1 Eelnev maksahaigus ja maksahaiguse diagnoos ravi ajal.....	46
4.4.2 Maksahaiguse diagnoosiga patsientide jälgimine.....	49
4.5 Maksafunktsiooni laborianalüüsides tulemused.....	51
4.5.1 Maksafunktsiooni laborianalüüsides referentsväärtused.....	51
4.5.2 Alaniini aminotransferaasi (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) piirväärtuste jälgimine.....	52
4.6 Meetodika arutelu.....	55

4.7 Tehnilise implementatsiooni arutelu	58
5. Kokkuvõte.....	60
6. Viidatud kirjandus.....	61
Lisad.....	64
Lisa 1. Riskid ravimitel, millele on lisatud täiendav riskivähendamise meede tervishoiutöötajale.....	64
Lisa 2. Täiendavad riskivähendamise meetmed - maksafunktsiooni jälgimise skeem ravi ajal agomelatiiniga.....	67
Lisa 3. Täiendavad riskivähendamise meetmed – juhend tervishoiutöötajale.....	68
Lisa 4. Agomelatiiniga ravi alustanud patsientide arv ja osakaal, kellele tehti vähemalt üks maksafunktsiooni analüüs, ravi kestuse lõikes	69
Lisa 5. Patsientidele maksafunktsiooni analüüsi tegemine sõltuvalt ravi kestusest	70
Lisa 6. Eelneva maksahaiguse diagnoosiga patsientide arv ja osakaal, kellele tehti vähemalt üks maksafunktsiooni analüüs, ravi kestuse lõikes.....	72
Lisa 7. Patsientidele, kelle maksafunktsiooni analüüsi tulemus ületas 3-kordse piirväärtuse, tehtud toimingud	73
Litsents.....	74

Sissejuhatus

Ravimid lubatakse turule ainult juhul, kui on tagatud nende ohutus, kvaliteet ja efektiivsus. Täiesti ohutuid ravimeid ei ole olemas, aga nendega seotud riske on võimalik vähendada, kui tervishoiutöötajad, ravimikasutajad, ravimitootjad ja ravimiametid teevad koostööd [1].

Enne ravimi turule lubamist ja ka turul oleku ajal hinnatakse ravimi riski ja kasu suhet patsiendi jaoks. Mõningatel juhtudel tuleb selleks, et ravimi riski ja kasu suhe oleks patsiendi jaoks positiivne, rakendada täiendavaid riskivähendamise meetmeid. See võib näiteks seisneda vajaduses teha patsiendile täiendavaid uuringuid või laborianalüüse, et varakult avastada võimalikke ravimist tingitud muutusi.

Selleks, et hinnata, kas ravimile lisatud täiendavad riskivähendamise meetmed on piisavad ja täidavad oma eesmärgi, tuleb analüüsida, kuidas neid praktikas rakendatakse. Eestis on juba läbi viidud uuringuid ravimite täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise teemal, aga neid on keeruline korrata, sest puudub üksikasjalik metoodika ja taaskäivitav analüüsikood.

Selle magistritöö eesmärk on täpsustada ja täiendada ravimite täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise analüüsi metoodikat, realiseerida analüüs taaskäivitatava analüüsikoodina ning rakendada seda Eesti terviseandmekogude andmetel, et teada saada, kuidas tervishoiutöötajate poolt ravimite täiendavaid riskivähendamise meetmeid rakendatakse.

Magistritöö esimeses peatükis on toodud töös kasutatavad mõisted ja lühendid. Teises peatükis antakse ülevaade ravimite täiendavatest riskivähendamise meetmetest ja võimalikest ravimitel esinevatest riskidest patsiendile. Lisaks antakse ülevaade töö kontekstis olulistest andmekogudest ning varasematest uuringutest sarnasel teemal. Kolmandas peatükis kirjeldatakse uuritavat andmestikku, täpsustatakse ja täiendatakse analüüsi metoodikat ning käsitletakse tehnilist implementatsiooni. Töö neljandas peatükis viiakse läbi ravimite täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise analüüs agomelatiini näitel, esitatakse tulemused ning arutletakse tulemuste üle. Sellele järgnevad töö kokkuvõte, viidatud kirjandus ja lisad. Lisades on esitatud tervishoiutöötajale suunatud täiendavad riskivähendamise materjalid ning täiendavate riskivähendamise meetmete analüüsi tulemusi kajastavad mahukad ja vähemolulised materjalid. Eraldisena lisana on esitatud magistritöö käigus loodud analüüsikoodi R Markdowni dokumendist genereeritud raportid.

1. Mõisted ja lühendid

ALAT – alaniini aminotransferaas on ensüüm, mis katalüüsib aminorühma ülekannet alaniini ja α -ketoglutaraadi vahel. ALAT esineb kõige suuremas kontsentratsioonis maksa parenhüümi rakkudes, vähemal määral neerudes, skeletilihastes, südamelihases, pankreases, põrnas, kopsudes ja erütrotsüütides [2].

aRMMs (ingl *Additional risk minimization measure(s)*) – täiendavad riskivähendamise meetmed.

ASAT – aspartaadi aminotransferaas on ensüüm, mis katalüüsib aminorühma ülekannet aspartaadi ja α -ketoglutaraadi vahel. Leidub paljudes kudedes, kõige suuremas kontsentratsioonis südamelihases, maksas, skeletilihastes ja neerudes. Vähemal määral leidub aspartaadi aminotransferaasi pankreases, põrnas, kopsudes ja erütrotsüütides [3].

ATC kood (ingl *Anatomical Therapeutic Chemical Classification*) – anotoomilis-terapeutiline keemiline kood on inimestel kasutatavate toimeainete põhine klassifikatsioonisüsteem ja statistiline identifikaator. Iga ravim kodeeritakse viiel tasandil vastavalt nende keemilistele, farmakoloogilistele ja terapeutilistele omadustele ning nende toimele elundkondadele [4].

Digilugu – tervishoiuteenuse osutajate ja teiste isikute esitatud terviseandmestik tervise infosüsteemis.

DILI (ingl *drug induced liver injury*) – ravimist tingitud maksakahjustus.

EHK – Eesti Haigekassa.

EHK andmekogu – raviarvete andmekogu.

EMA (ingl *European Medicines Agency*) – Euroopa Ravimiamet.

Epikriis – haigusjuhu kokkuvõte.

GVP (ingl *Good pharmacovigilance practices*) – ravimiohutuse head tavad.

Hepatotoksiline – maksa kahjustav.

Kohort – uuringualuste rühm, kes on määratletud teatud sarnase ekspositsiooni, sündmuse või aja kaudu.

LOINC (ingl *Logical Observation Identifiers Names and Codes*) – rahvusvaheline standard, mis hõlmab laborianalüüside identifikaatoreid [5].

Ohutuslane teabekiri (ingl *Direct Healthcare Professional Communication, DHPC*) – ravimi ohutuslase informatsiooni kiireks edastamiseks tervishoiutöötajale. Sisaldab tavaliselt kokkuvõtet ohutusprobleemist ja ravimi muutunud riski ja kasu suhtest [6].

OMOP CDM (ingl *Observational Medical Outcomes Partnership Common Data Model*) – standardne andmemudel terviseandmete analüüsimiseks ning rahvusvaheliste uuringute tegemiseks, kus andmed on jaotatud eraldi tabelitesse vastavalt olemi tüübile.

Raviarve – tervishoiuteenuse osutaja poolt Eesti Haigekassale esitatud ravikulude arve patsiendile osutatud teenuste eest.

Ravimiregister – riiklik register, kust saab infot Eestis müügiluba omavate ja turustatavate ravimite kohta [7].

Retseptikeskus - retseptide (ravimid, imikutoidud, meditsiiniseadmed) väljakirjutamiseks ning töötlemiseks asutatud elektrooniline andmekogu [8].

RHK kood, RHK-10 – rahvusvaheline haiguste ja nendega seotud terviseprobleemide statistiline klassifikatsioon, 10. väljaanne. Kasutatakse Eestis diagnooside märkimiseks alates 1997. aastast.

Skript – käsujada, mida täidetakse ilma kasutajapoolse vahelesegamiseta [9].

SNOMED (ingl *Systemized Nomenclature of Medicine*) – rahvusvaheline kliiniliste terminite sõnastik.

SPC (ingl *Summary of product characteristics*) – ravimi omaduste kokkuvõte.

TEHIK – Tervise ja Heaolu Infosüsteemide Keskus.

Teratogeen – loote väärarenguid põhjustav aine.

TIS – tervise infosüsteem.

Transaminaasid – spetsiaalsed ensüümid, mis esinevad iga siseorgani veres. Kui elund on kahjustatud, sisenevad transaminaasid üldisesse vereringesse.

2. Taust

Ravimite kasutamise eesmärgiks on haiguse või sümptomite vältimine, diagnoosimine, ravimine või haigusseisundi leevendamine [10]. Ravimid võivad aga põhjustada ka kõrvaltoimeid. Ravim lubatakse turule ainult juhul, kui on kindel, et määratletud näidustuste kohaselt on ravimist saadav kasu sihtrühma jaoks suurem kui risk kõrvaltoimetest [11]. Riski ja kasu suhe selgitatakse välja kliiniliste uuringute käigus enne ravimile müügiloa väljastamist. Kliinilised uuringud on aga suhteliselt lühiajalised ning viiakse läbi piiratud arvu patsientide peal, mistõttu ei ole võimalik kõiki kõrvaltoimeid ja riske enne müügiloa andmist tuvastada. Seetõttu on välja töötatud riskivähendamise meetmed, mis on ette nähtud ravimite kõrvaltoimete esinemise ärahoidmiseks või vähendamiseks ning esinevate kõrvaltoimete raskuse või mõju vähendamiseks patsiendile [12].

Ravimite riskivähendamise meetmed on toodud ravimiohutuse järelevalve heade tavade juhendis (*Guidelines on good pharmacovigilance practices, GVP*) [13], mille kohaselt on riskivähendamise meetmete eesmärgiks optimeerida ravimi ohutut ja tõhusat kasutamist kogu elutsükli vältel. Ravimi riski ja kasu suhet on võimalik parandada, kui vähendada kõrvaltoimeid või optimeerida kasu patsientide sihipärase valiku ja/või väljajätmise ning ravi juhtimise kaudu (näiteks konkreetne annustamisskeem, asjakohane testimine, patsiendi jälgimine). Seetõttu peaksid riskivähendamise meetmed suunama õige ravimi manustamist õiges annuses, õigel ajal, õigele patsiendile koos vajaliku teabe ja jälgimisega.

Eristatakse rutiinseid ning täiendavaid riskivähendamise meetmeid [11].

2.1 Rutiinsed riskivähendamise meetmed

Rutiinsed riskivähendamise meetmed kehtivad kõikidele ravimitele ja need on:

- ravimi omaduste kokkuvõte (*Summary of Product Characteristics, SPC*) – sisaldab teaduslikult tõestatud kliiniliselt olulist teavet: näidustused, annustamisjuhised, teadaolevad riskid, koostoimed teiste ravimitega ja hoiatused;
- pakendi infoleht (ravimi omaduste kokkuvõttel põhinev lihtsustatud teave patsiendile);
- müügile lubatud ravimi pakendisuurus;
- ravimite liigitamine retsepti- või käsimüügiravimiks [1].

Kõikide müügiloaga ravimite ravimiinfo on kättesaadav ravimiregistrist [14].

2.2 Täiendavad riskivähendamise meetmed

Spetsiifiliste ohutusprobleemide korral, mille lahendamiseks ei piisa rutiinsetest riskivähendamise meetmetest, võib osutada vajalikuks rakendada täiendavaid riskivähendamise meetmeid (*additional risk minimisation measures*, aRMMs). Täiendavad riskivähendamise meetmed võivad olla vajalikud müügiloa taotlemise ajal, aga võidakse kasutusele võtta ka ravimi elutsükli jooksul, kui ilmneb uus ohutuslane teave [15].

Täiendavad riskivähendamise meetmed keskenduvad kõige olulisematele, välditavatele riskidele ning täiendava meetme kehtestamine peab olema tasakaalus kasuga, mida patsient saab. Täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamine ja tõhususe määramine võib olla väljakutset pakkuv, sest nõuab kõigi sidusrühmade (müügiloa hoidja, patsient, tervishoiutöötaja) panust [13]. Seetõttu kehtestatakse täiendavaid riskivähendamise meetmeid ainult siis, kui neid peetakse ravimi ohutu ja tõhusa kasutamise seisukohast hädavajalikuks.

Maia Uusküla jt [1] on kirjutanud, et iga teadusandmete alusel ilmnenud riski olulisust hinnatakse. Täiendavad riskivähendamise meetmed võetakse kasutusele, kui uus ohutuslane teave ravimi kohta on niivõrd oluline, et selle eiramine seab ohtu patsiendi tervise. Täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise eelduseks on, et neid järgides on ravimi riski ja kasu suhe patsiendi jaoks positiivne. Kui vaatamata täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamisele on ravimi riski ja kasu suhe negatiivne, otsustatakse ravimiametites, kas patsiendi kaitsmiseks on veel täiendavaid meetmeid või tuleb müügiluba lõpetada.

Täiendavad riskivähendamise meetmed on:

- haridusprogrammid (*educational programmes*) – võivad olla suunatud tervishoiutöötajale või patsiendile;
- ravimi kättesaadavuse piiramine;
- muud riskivähendamise meetmed (ravimi tarneahela jälgimine, rasestumise ennetamise programm, ohutuslane teabekiri (*Direct Healthcare Professional Communication*, DHPC) [13].

Ühe ravimi puhul võib kasutusel olla mitu meetet. Täiendavaid riskivähendamise meetmeid kasutatakse, et tagada ravimi ohutum kasutamine, suurendada teadlikkust ravimiga seotud olulistest ohutusprobleemidest ning kirjeldada tegevusi riskide ennetamiseks või vähendamiseks [16]. Täiendavate riskivähendamise meetmetena ettenähtud teabematerjalid on leitavad ravimiregistris [14] teabematerjalide sihtrühma järgi:

- tervishoiutöötajale;

- patsiendile;
- ohutusalane teabekiri.

Tervishoiutöötajale suunatud materjali eesmärgiks on anda konkreetne soovitus, mida teha ja/või mida mitte teha olulise riski puhul. Selleks võivad olla näiteks kontrollnimekirjad, mis aitavad enne ravimi väljakirjutamist veenduda, et vajalikud analüüsid on tehtud, patsiendil puuduvad vastunäidustused ravimi kasutamiseks jms [13].

Patsiendile suunatud materjali eesmärgiks on suurendada patsientide teadlikkust kõrvaltoimete varajastest sümptomitest ja parimat võimalikku tegevuskava juhul, kui mõni sümptomitest peaks avalduma [13]. Patsiendile mõeldud materjalid annab tervishoiutöötaja üle pärast patsiendi nõustamist.

Ohutusalane teabekiri on mõeldud ravimi ohutusalase informatsiooni kiireks edastamiseks tervishoiutöötajatele ning sisaldab tavaliselt ülevaadet uuest ohutusprobleemist, ravimi muutunud riski ja kasu suhtest, nõuandeid arstile patsientide ohutuse tagamiseks jne [6].

Lähtudes töö eesmärgist keskendutakse edaspidises töös tervishoiutöötajale suunatud täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise analüüsile. Täiendavate riskivähendamise meetmete tervishoiutöötaja-poolne järgimine on oluline, kuna vastasel juhul võivad patsiendil tekkida ravimi tarvitamisel tõsised kõrvaltoimed, näiteks maksakahjustus. Kui kõrvaltoimed tekkivad paljudel patsientidel, võidakse ravimi kasutamist piirata, kuigi riskivähendamise meetmete järgimise korral oleksid kõrvaltoimed olnud välditavad. Varem kirjutatud töödes on juhitud tähelepanu, et täiendavate riskivähendamise meetmete järgimine tervishoiutöötajate poolt on madal [17, 18].

2.3 Ravimiregistri andmed

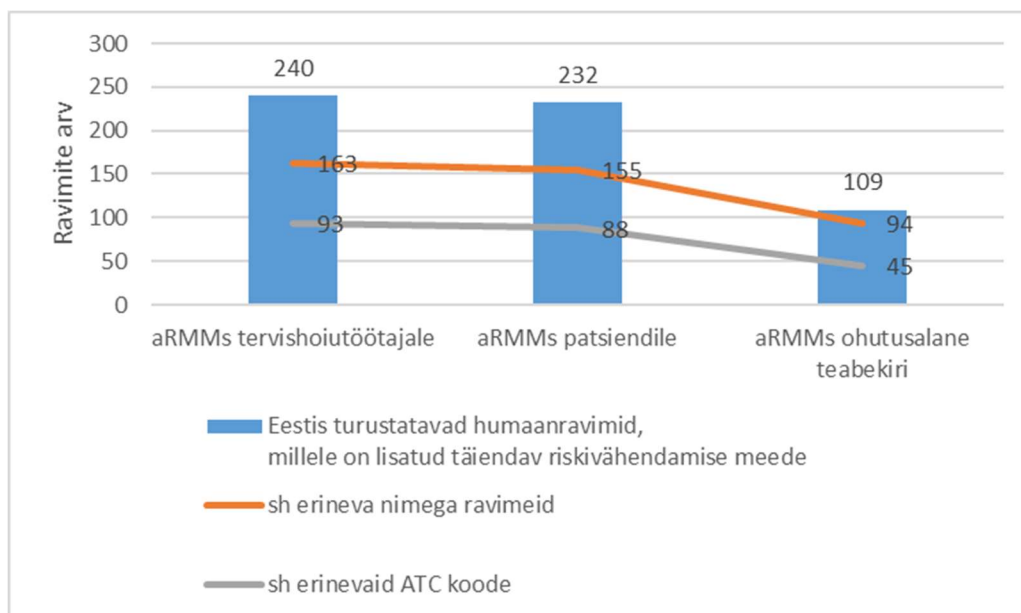
Ravimiregister on riiklik register, mille vastutav töötleja on Ravimiamet ning volitatud töötleja on Tervise ja Heaolu Infosüsteemide Keskus (TEHIK) [7]. Ravimiregistri põhimääruse [7] kohaselt on ravimiregistri pidamise eesmärk pidada arvestust Eestis müügiluba omavate ja turustatavate ravimite ning Eesti Haigekassa (EHK) poolt tasu maksmise kohustusega ülevõetavate eritoitude ja toidulisandite üle, identifitseerida neid tervishoius kasutatavates infosüsteemides ja teabevahetuses igale pakendisuurusele omistatud ainulaadse koodi kaudu, töödelda nendega seotud andmeid ning anda avalikkusele asjakohast teavet. Ravimiregistri andmekoosseis on samuti määratud ravimiregistri põhimäärusega. Ravimi kohta kantakse registrisse järgmised andmed: kuuluvus inimestel kasutatavate või veterinaarravimite hulka, nimetus, toimeaine ja sellele vastav ATC kood (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification*), ravimvorm,

ravimi tugevus (toimeaine sisaldus ravimi üksikannuse, mahu- või massiühiku kohta), kogus pakendis, manustamisviis ning kuuluvus käsimüügi- või retseptiravimite hulka [7]. Müügi- loaga ravimi kohta kantakse ravimiregistrisse muuhulgas ka teave täiendavate riskivähendamise meetmete kohta.

Ravimiregistris [14] oli 07.02.2021 seisuga 6727 müügi- loaga humaanravimit, neist Eestis turustatavad 3234 ravimit, eristatakse erinevaid tugevusi ja erinevaid ravimvorme. Erineva ATC koodiga toimeaineid oli 1079 ning erineva nimega ravimeid oli 2326.

2.3.1 Täiendavad riskivähendamise meetmed ravimiregistris

Eestis turustatavatest humaanravimitest oli lisatud vähemalt üht liiki täiendav riskivähendamise meede 342-le (11%) ravimile. Erineva ATC koodiga toimeaineid oli nende hulgas 132 ja erineva nimega ravimeid 230. Eestis turustatavatele humaanravimitele lisatud täiendavad riskivähendamise meetmed liikide kaupa on toodud joonisel 1. Erinevat liiki täiendavad riskivähendamise meetmed kokku ei anna riskivähendamise meetmete koguarvu, sest ühele ravimile võib olla lisatud mitut liiki täiendav riskivähendamise materjal. Samas võib olla, et ravimile on lisatud täiendav riskivähendamise materjal kas ainult tervishoiutöötajale, ainult patsiendile või ainult ohutusalane teabekiri.



Joonis 1. Täiendavad riskivähendamise meetmed (*additional risk minimization measures, aRMMs*) liikide kaupa Eestis turustatavatel humaanravimitel.

Ravimeid, millele on lisatud täiendavad riskivähendamise meetmed tervishoiutöötajale, oli Eestis turustatavate humaanravimite hulgas 240, sealhulgas 93 erineva ATC koodiga toimeainet või toimeainete kombinatsiooni ning 163 erineva nimega ravimit.

Ravimeid, millele on lisatud täiendavad riskivähendamise meetmed patsiendile, oli Eestis turustatavate humaanravimite hulgas 232, sealhulgas 88 erineva ATC koodiga toimeainet või toimeainete kombinatsiooni ning 155 erineva nimega ravimit.

Ravimeid, millele on lisatud ohutuslane teabekiri, oli Eestis turustatavate humaanravimite hulgas 109, nende seas 45 erineva ATC koodiga toimeainet või toimeainete kombinatsiooni ning 94 erineva nimega ravimit.

Tulenevalt töö eesmärgist saada teada, kuidas tervishoiutöötajad järgivad riskivähendamise meetmetes toodud nõudeid, keskenduti edaspidises töös toimeainetele, millele on lisatud täiendav riskivähendamise meede tervishoiutöötajale.

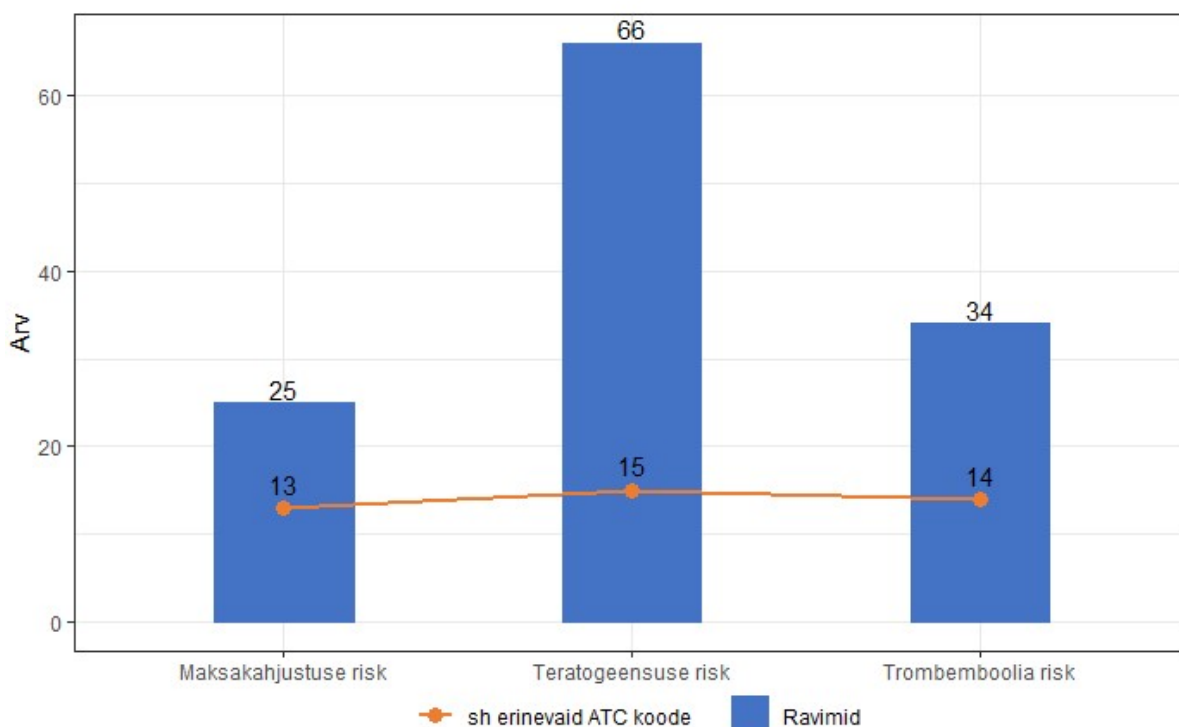
2.3.2 Riskid tervishoiutöötajale suunatud täiendavates riskivähendamise materjalides

Ülevaate saamiseks selle kohta, missugused riskid on Eestis turustatavatel ravimitel, millele on lisatud täiendavad riskivähendamise meetmed tervishoiutöötajale, võeti ravimiregistrist pakendite detailne aruanne [14] ja selles nimetatud riskid annoteeriti autori poolt.

Erinevaid riske ja riskide kombinatsioone, millele oli lisatud täiendav riskivähendamise meede tervishoiutöötajale, oli kokku 79 erinevat varianti ning on toodud lisa 1.

Riskidest ülevaate saamise tegi keeruliseks see, et need on kirjeldatud teksti kujul ega ole standarditud. Üks kirjeldus võib sisaldada palju erinevaid riske või on kirja pandud erineval kujul.

Suurema esinemissagedusega riskide leidmiseks reastati riskid esmalt esinemissageduse järgi ning seejärel arvati sagedamini esinenud riskidele juurde need variandid, kus vastav risk esines koos mõne teise riskiga või oli kirjutatud mõnevõrra erinevalt. Näiteks maksakahjustuse riskiga ravimite hulka arvati ka ravimid, millele oli märgitud maksatoksilisuse risk ning maksakasvajate tekkimise risk. Teratogeensuse riskiga (loote väärarendeid tekitavate) ravimite hulka arvati ka ravimid, millele oli lisatud loote väärarengute risk. Kolm sagedamini esinenud riski Eestis turustatavatel humaanravimitel, millele on lisatud täiendavad riskivähendamise meetmed tervishoiutöötajale ja mida uuriti lähemalt, on toodud joonisel 2.



Joonis 2. Kolm sagedamini esinevat riski Eestis turustatavatel ravimitel, millele on lisatud täiendav riskivähendamise meede tervishoiutöötajale ning vastava riskiga seotud ATC koodide arv.

Kõige enam, 66 ravimile, olid täiendavad riskivähendamise meetmed lisatud teratogeensuse riski kohta, 34 ravimile olid lisatud täiendavad riskivähendamise meetmed trombemboolia riski kohta ja 25 ravimile maksakahjustuse riski kohta. Samas, vastava riskiga seotud erinevate toimeainete arv oli kolme suurema sagedusega riskide puhul sarnane (13–15), mis tuleneb sellest, et ravimitel eristatakse ravimi tugevust ja ravimvormi, kuigi nimi võib olla sama.

Teratogeensuse ehk loote väärarendeid tekitava riski vähendamiseks tuleb üldjuhul rakendada raseduse ärahoidmise programmi, et vältida loote kokkupuudet teratogeeni. Enne ravi alustamist tuleb hinnata naispatsiendi rasedumisvõimelisust. Näiteks toimeaine valproehape puhul ei tohi ravi alustada enne rasedust välistavat rasedusuuringut, mille on kinnitanud tervishoiutöötaja ning ravi ajal peavad patsiendid kasutama efektiivset rasedumisvastast vahendit [19, 20].

Trombemboolia ehk veresoone topistumise riski puhul peab arst enne ravimi määramist patsienti hindama trombemboolia riskitegurite suhtes kontroll-loendi alusel [21]. Kontroll-loendis on toodud nimekiri riskifaktoritest, mille esinemise korral ei tohi ravimit määrata.

Ravimite puhul, mille kasutamisega võib kaasnedas maksakahjustuse risk, tuleb enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal teha maksafunktsiooni analüüse ning määrata maksaensüümide aktiivsust. Analüüside teostamise sagedus on täpsemalt kirjeldatud tervishoiutöötajale

mõeldud juhendis, mis on kättesaadav ravimiregistris ja lisatud konkreetse ravimi juurde. Eri- neva toimeainega ravimitel võib vajalike analüüside teostamise sagedus olla erinev. Näiteks toimeaine agomelatiin puhul on välja toodud, et võimaliku maksakahjustuse ärahoidmiseks tuleb regulaarselt teha maksafunktsiooni analüüse enne raviga alustamist ja ravi ajal ligikaudu 3, 6, 12, ja 24 nädala möödudes [17], aga toimeaine leflunomiid puhul enne raviga alustamist ning 6 esimese ravikuu jooksul iga 2 nädala tagant, edaspidi iga 8 nädala tagant [22].

Kuna trobemboolia riski puhul ei kaasne otseselt täiendavate uuringute tegemise vajadust ning teratogeensuse riski puhul on oluline roll eelkõige enne ravimi määramist tehtavatel toimingutel, maksakahjustuse riski puhul on aga oluline järgida täiendavates riskivähendamise meetmetes toodud nõudeid nii enne ravi kui ravi ajal, siis lähtudes käesoleva töö eesmärgist otsustati järgnevas töös keskenduda toimeainetele, mille kasutamine võib põhjustada maksakahjustust.

2.3.3 Ravimitest põhjustatud maksakahjustus

Ravimitest põhjustatud maksakahjustus (*drug induced liver injury*, DILI) on suhteliselt harva esinev, kuid võib olla raske, potentsiaalselt eluohtlik kõrvaltoime [23]. DILI on üks peamisi põhjusi, miks ravimi kliinilised katsetused jäävad pooleli või ravimi müügiluba peatatakse [24].

V.J. Navarro jt [25] on kirjutanud, et maksakahjustusele viitab tavaliselt transaminaaside aktiivsuse tõus, kuid kergematel juhtudel ei kaasne spetsiifilisi sümptomeid, mistõttu võivad need juhud jääda diagnoosimata ning täpne DILI esinemissagedus ei ole teada. Täiskasvanud on maksakahjustustele vastuvõtlikumad kui lapsed ning naised on vastuvõtlikumad kui mehed.

Rahvusvahelise Meditsiiniteaduste Organisatsioonide Nõukogu (*Council for International Organizations of Medical Sciences*, CIOMS) peasekretär Lembit Rägo on 2019. aastal antud intervjuus [26] öelnud: „Tänapäeval kättesaadavate ravimite seas on sadu ravimeid, mida seostatakse maksakahjustusega. Paljudel juhtudel leitakse maksa kahjustav toime alles pärast ravimi turustamist.“

2.4 Retseptikeskuse andmed

Üldjuhul võib patsiendile ravimeid määrata kahel moel – haiglas manustatavad ravimid ning patsiendi enda poolt väljaostetavad ravimid, viimased omakorda jagunevad käsimüügiravimiteks ning retsepti alusel väljastatavateks ravimiteks. 2010. aastal võeti Eestis kasutusele digiretsept. Digiretsept on elektrooniline ravimiretsept, mille arst arvutist interneti teel patsiendile välja kirjutab ning mis edastatakse interneti teel retseptikeskusesse [27]. Ravimi väljakirjutaja on üldjuhul kohustatud retsepti väljastama elektrooniliselt ning toimeainepõhiselt [28].

Toimeainepõhisele retseptile kirjutab arst ravimi toimeaine nimetuse, mitte ravimi kaubandusliku nime [29]. Eestis on retseptid 99% ulatuses digitaalsed [30] ning neid väljastatakse retseptikeskuse kaudu. Retseptikeskuse asutamise ja retseptikeskuse pidamise põhimääruse [8] kohaselt on retseptikeskus retseptide ja meditsiiniseadme kaartide väljakirjutamiseks ja töötlemiseks ning ravikindlustuse seaduses sätestatud tingimustel kindlustatud isikutele ravimihüvitise ja meditsiiniseadmehüvitise võimaldamiseks asutatud andmekogu, mille eesmärk on tagada retseptiravimeid kasutavate isikute tervise kaitse ja järelevalve ravimite väljastamise õigsuse ja põhjendatuse üle ning luua riigile võimalused ravimistatistika tegemiseks ja selle vastutav töötleja on Eesti Haigekassa.

Retseptikeskuse andmekoosseis on samuti määratud retseptikeskuse asutamise ja retseptikeskuse pidamise põhimäärusega [8]. Retsepti väljakirjutamise õigust omav isik esitab retseptikeskusesse andmed retsepti, tervishoiuteenuse osutaja, patsiendi ning ravimi ja selle kasutamise kohta. Retsepti alusel ravimi väljastanud isik esitab retseptikeskusesse andmed retsepti, apteegiteenuse osutaja, patsiendi, ravimi ja ravimi väljastamise kohta [8].

Käesoleva töö kontekstis on retseptikeskuse andmed olulised seetõttu, et selles on kajastatud täiendavate riskivähendamise meetmetega seotud retseptiravimite väljakirjutamine ja väljaostmine. Näiteks toimeaine agomelatiin on tähistatud ATC koodiga N06AX22 [14].

2.5 Eesti Haigekassa andmekogu

Haigekassa andmekogu pidamise põhimääruse [31] kohaselt on haigekassa andmekogu riiklik andmekogu, mille pidamise eesmärgiks on ravikindlustushüvitiste võimaldamine, tervishoiuteenuste eest tasumine ning tervishoiuteenuste korraldamisega seotud ülesannete täitmine. Andmekogu vastutav töötleja on Eesti Haigekassa (EHK) ning volitatud töötleja TEHIK. Andmekogusse kantakse andmed isiku ja tema kindlustuskaitse kohta ning isikule osutatud tervishoiuteenuse hüvitise andmed. Tervishoiuteenuse osutaja koostab osutatud teenuse kohta raviarve, mille esitab Eesti Haigekassale. Osutatud tervishoiuteenuse hüvitise ehk raviarve kohta kantakse andmekogusse järgmised andmed: raviarve number, arve alustamise ja lõpetamise kuupäev, ravile saabumise liigi kood, teenuse tüübi kood, andmed diagnoosi kohta, andmed teenuse osutaja ja osutatud tervishoiuteenuse kohta, samuti nii tervishoiuteenuse summa kui ka raviarve kogusumma.

EHK andmebaasi on isikupõhiseid elektroonilisi raviarveid koondatud alates aastast 2000 [32]. Diagnoosikoodid märgitakse Rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. väljaande (RHK-10) järgi.

Käesoleva töö kontekstis on Eesti Haigekassa andmekogu oluline seetõttu, et selles on kajastatud patsiendile osutatud tervishoiuteenused, sh rakendatud täiendavad riskivähendamise meetmed. Näiteks toimeaine agomelatiin puhul on riskivähendamise meetmena ette nähtud maksaensüümide aktiivsuse määramine, mis on Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus kajastatud nimetusega „Ensüümid: ALP, ASAT, ALAT, LDH, CK, GGT, CK-Mba, alfa-amülaas“ ja laboriuuringu koodiga 66106 [33].

2.6 Tervise infosüsteem

Alates 2008. aastast on Eestis kasutusel tervise infosüsteem (TIS), kus talletatakse tervishoiuteenuse pakkumise käigus kogutud andmed [34]. Tervise infosüsteemi põhimääruse [35] kohaselt töödeldakse infosüsteemis tervishoiuvaldkonnaga seotud andmeid tervishoiuteenuse osutamise lepingu sõlmimiseks ja täitmiseks, tervishoiuteenuste kvaliteedi ja patsiendi õiguste tagamiseks, rahva tervise kaitseks ning terviseseisundit kajastavate registrite pidamiseks, tervisestatistika tegemiseks ja tervishoiu juhtimiseks. Tervise infosüsteemi vastutav töötaja on Sotsiaalministeerium ja volitatud töötaja TEHIK [35]. Tervise infosüsteem kuulub riigi infosüsteemi ning koosneb infosüsteemi keskandmekogust, meditsiiniliste ülesvõtete andmekogust ja andmelaost [35]. Infosüsteemi keskandmekogu koosneb omakorda neljast andmestikust: patsiendi esitatud andmestik, tervishoiuteenuse osutajate ja teiste isikute esitatud terviseandmestik (Digilugu), üleriigilise digiregistratuuri andmestik ja vastavustõendi andmestik [35]. Kuna töös keskenduti tervishoiuteenuse osutajate esitatud andmestikule, siis edaspidi on käesolevas töös selle andmestiku kohta kasutatud Digilugu.

Tervishoiuteenuse osutaja on kohustatud patsiendile osutatud tervishoiuteenuste andmed edastama tervise infosüsteemi [36]. Tervise infosüsteemi edastatavate dokumentide andmekoosseis on reguleeritud sotsiaalministri määrusega „Tervise infosüsteemi edastatavate dokumentide andmekoosseisud ning nende esitamise tingimused ja kord“ [37]. Patsiendile osutatud tervishoiuteenuse kohta edastatakse muuhulgas tervise infosüsteemi epikriis ehk haigusjuhu kokkuvõte [37]. Epikriis sisaldab järgmisi andmeid: andmed dokumendi ja dokumendi koostaja kohta, patsiendi andmed, andmed suunamise, haigusjuhtumi, lõpliku kliinilise diagnoosi, anamneesi, objektiivse leiu, allergiate, uuringute/protseduuride, operatsioonide ja immuniseerimise kohta, patsiendi ravi kokkuvõte, väljakirjutatud ravimite andmed ning väljastatud dokumentide andmed [38, 39].

Käesoleva töö kontekstis on Digiloo andmestik oluline seetõttu, et selles on kajastatud patsiendi detailsed raviandmed, sh rakendatud täiendavad riskivähendamise meetmed. Näiteks

maksaensüümide aktiivsuse mõõtmiseks teostatud laboriuuringud „Alaniini aminotransferaas (S,P-ALAT)“ ja „Aspartaadi aminotransferaas (S,P-ASAT)“ [40] ja nende uuringute tulemused.

2.7 Varasemad uuringud sarnasel teemal

Teadaolevalt on Eestis varem uuritud maksakahjustusega seotud täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamist praktikas kahe toimeaine puhul.

2016. aastal avaldati ajakirjas Eesti Arst toimeaine agomelatiin riskivähendamise meetmetes toodud nõuete järgimist käsitletud artikkel [17]. Uuringu viis läbi Ravimiamet. Uuringus analüüsiti, kas tervishoiutöötajad järgivad agomelatiini määramisel maksaensüümide aktiivsust vastavalt riskivähendamise meetmetes toodud nõuetele. Uuring viidi läbi perioodil 01.01.2012 – 31.05.2016 agomelatiinravi alustanud patsientide kohta Eesti Haigekassast pärit retseptikeskuse ja raviarvete andmete alusel. Uuriti, kas ettenähtud analüüse tehti enne ravi alustamist ja ravi ajal ning kui paljudele patsientidele tehti 6-kuulise ravi korral vähemalt 5 analüüsi (enne ravi ning ligikaudu 3, 6, 12, ja 24 nädala möödudes). Uuringu tulemused näitasid, et enamikul agomelatiini saavatel patsientidel ei analüüsitud maksaensüümide aktiivsust vastavalt riskivähendamise meetmetes toodud nõuetele. Ettenähtud skeemi järgi tehti seda vaid 4%-le patsientidest. Kogu uuritava perioodi ajal tehti enne ravi algust või kogu ravi perioodil vähemalt üks laborianalüüs 47%-le patsientidest.

2020. aastal kirjutas E. Sopp proviisoriõppe uurimistöo teemal “Ravimiriskide vähendamise meetmete rakendamine agomelatiini näitel” [18], milles jätkas Ravimiameti uurimust ning võttis vaatluse alla ettenähtud laborianalüüside tegemise agomelatiinravi alustanud patsientidel perioodil 01.06.2016 – 31.07.2019. Uurimusest selgus, et kogu uuritava perioodi vältel tehti enne ravi algust või kogu ravi perioodil vähemalt üks laborianalüüs 57%-le patsientidest, mis on 10 protsendipunkti võrra kõrgem kui Ravimiameti läbiviidud uuringus. Ettenähtud skeemi järgi tehti laborianalüüse siiski vaid 5,1%-le patsientidest.

2018. aastal ilmus ajakirjas Eesti Arst toimeaine flupirtiini kasutamisele kehtestatud piirangute järgimist käsitletud artikkel [41]. Uuriti Eesti Haigekassast pärit retseptikeskuse ja raviarvete andmete alusel, kas perioodil 01.01.2012 – 31.10.2017 flupirtiiniga ravi saanud patsientidele tehti ettenähtud laborianalüüsid. Lisaks uuriti flupirtiini kooskasutamist teiste ravimitega ning eelneva maksahaiguse olemasolu, mis on flupirtiini kasutamist välistav faktor. Uuringu tulemustes toodi välja, et väga harv maksaensüümide aktiivsuse jälgimine ja suhteliselt sage

võimalikku koostoimet omavate ravimite kooskasutamine on murettekitav. Flupirtiini müügiluba lõpetati 2018. aastal, sest saadav kasu ei kaalunud üles võimalikke riske.

Väljaspool Eestit on samuti läbi viidud uuringuid, mis käsitlevad täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamist. Euroopas viidi läbi maksakahjustuse riskivähendamise meetmete efektiivsuse analüüs agomelatiini näitel Taanis, Prantsusmaal, Saksamaal ja Hispaanias [42]. Uuringus analüüsiti riskivähendamise meetmete rakendamist täiskasvanud patsientidel enne (jaanuar 2013 kuni november 2014) ja pärast (veebruar 2015 kuni november 2016) täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamist. Uuringust selgus, et enne ravi algust või kogu ravi perioodil tehti vähemalt üks ettenähtud maksajälgimise laborianalüüs 15,1%-l juhtudel enne ja 16,3%-l pärast täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamist. Täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise järgsel perioodil tehti vähemalt üks ettenähtud laborianalüüs enne ravi alustamist 25,2%-l patsientidest ja ravi ajal 61,5%-l patsientidest. Kokkuvõttes toodi välja, et üldiselt ei tõusnud maksafunktsiooni analüüsides tegemine pärast täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamist. Ettenähtud skeemi järgi tehti laborianalüüse ligikaudu 7%-le patsientidest, mis on vaid veidi kõrgem Eestis läbiviidud uuringute tulemustest.

Viidatud kirjanduse põhjal saab välja tuua, et Eestis on sarnasel teemal uuringuid küll läbi viidud, aga vaid väheste toimeainete kohta. Refereeritud töödest selgus, et ravimite täiendavates riskivähendamise meetmetes toodud nõudeid on praktikas rakendatud harva ning teema uurimine ja kajastamine on oluline. Läbiviidud uuringute puhul on problemaatiline nende korratavus, sest puudub reprodutseeritav analüüsikood. Kuna ravimite täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise analüüsimine on patsientide tervise seisukohast oluline, siis eksisteerib vajadus tehnoloogiliselt parema lahenduse järele.

Varasemates Eestis läbiviidud uuringutes on analüüs teostatud ainult EHK andmestiku põhjal [17, 18]. Kahjuks kajastatakse EHK raviarvel sama laboriuuringu koodiga lisaks maksafunktsiooni analüüsile ka teiste ensüümide määramise analüüse, mis võib olla nende uuringute tulemust moonutanud. Käesolevas töös oli võimalik uuritavasse andmestikku kaasata täiendavalt ka Digiloo andmed. Teadaolevalt ei ole Eestis varem sarnastes uuringutes EHK ja Digiloo andmeid koos uuritud. Seetõttu võimaldab käesolev töö lisaks hinnata, kas Digiloo andmete kaasamine annab täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise analüüsile lisandväärtust.

3. Kasutatud andmed ja meetodika

3.1 Andmestiku ülevaade

Töös uuritav andmestik sisaldas 10% juhuvalimit kõigist Eesti isikukoodiga isikutest ja kõiki nendega seotud kolmest riiklikust terviseandmekogust (retseptikeskus, Eesti Haigekassa andmekogu, Digilugu) pärit terviseandmeid perioodil 2012–2019. EHK ja TEHIK olid edastanud andmed pseudonüümitud kujul Tartu Ülikooli ja andmeteaduskeskuse STACC OÜ teadlastest koosnevale uurimismeeskonnale uuringu teostamiseks projekti „Masinõppe ja AI toega teenused“ (RITA1/02-96-11) raames. Kui tegelikkuses eksisteerivad kõik andmekogud eraldi, siis teadusliku uurimise eesmärgil olid need kokku pandud ja moodustasid ühe andmestiku. Patsientide isikuandmed olid andmestikust eemaldatud ja asendatud kõigis kolmes algandmekogus sama pseudonüümiga. Analüüsi sisendiks olevad andmed olid uurimismeeskonna poolt enne käesoleva magistritöö tegemist viidud PostgreSQL andmebaasi lähtudes OMOP CDM (*Observational Medical Outcomes Partnership Common Data Model*) põhimõtetest. OMOP CDM on standardne andmemudel terviseandmete analüüsimiseks ning rahvusvaheliste uuringute tegemiseks, kus andmed on jaotatud eraldi tabelitesse vastavalt olemi tüübile. Näiteks patsiendid on tabelis „Person“, diagnoosid tabelis „Condition_occurrence“, ravimid tabelis „Drug_exposure“ ning analüüsid tabelis „Measurement“. Andmete esitamisel on kasutatud ühtset formaati, aga ka ühtset terminoloogiat ja kodeerimist, mis võimaldab läbi viia süstemaatilisi uuringuid ühetaolisena erinevates andmekogudes üle kogu maailma.

Uuritav OMOP CDM kujul andmestik sisaldas 149 351 patsiendi 18 194 512 ravidokumenti (raviarved, epikriisid, väljaostetud retseptid).

Väljaostetud ravimiretsepte oli uuritavas andmestikus 8 924 883, neid olid välja ostnud 138 459 unikaalset patsienti. Väljaostetud retseptid olid 958 erineva ATC koodiga tähistatud toimeainega ravimile. Nende hulgas oli 54 sellist toimeainet, millele ravimiregistris oli lisatud täiendavad riskivähendamise meetmed tervishoiutöötajale.

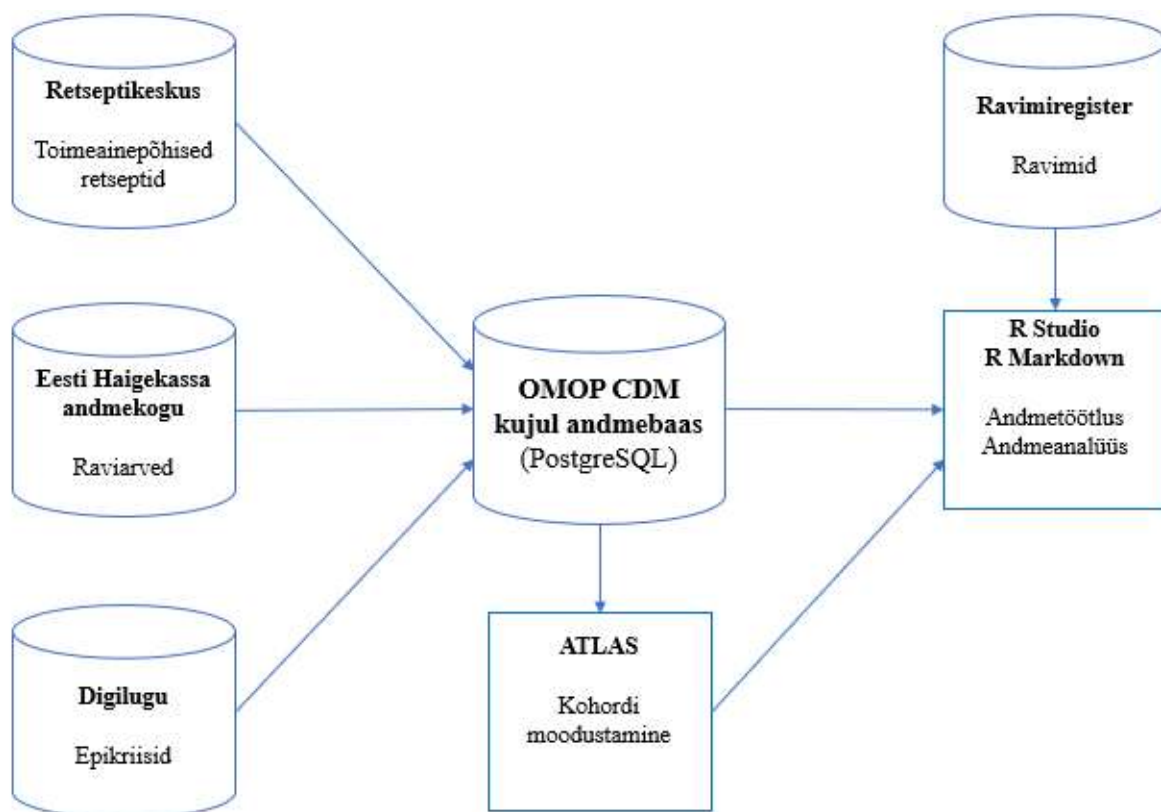
Kuigi OMOP CDM andmekuju kasutab igas domeenis ühtset kokkulepitut standardset terminoloogiat, näiteks ravimite puhul on selleks RxNorm¹ (Ameerika Ühendriikides kasutatav terminoloogia, mis sisaldab kõiki seasel turul saadaolevaid ravimeid), mitte Eestis kasutatav ATC kood; diagnooside puhul on selleks rahvusvaheline kliiniliste terminite sõnastik SNO-MED² (*Systemized Nomenclature of Medicine*), mitte RHK-10; laborimõõtmiste puhul on

¹ <https://www.nlm.nih.gov/research/umls/rxnorm/index.html>

² <https://www.snomed.org/>

selleks nii SNOMED kui ka rahvusvaheline standard laborianalüüside identifitseerimiseks LOINC³ (*Logical Observation Identifiers Names and Codes*), siis käesolevas töös kasutati OMOP CDM kujul andmestiku analüüsimiseks standardse terminoloogia asemel algandmetes kasutatud terminoloogiat (ATC koodid, RHK-10, EHK tervishoiuteenuste loetelu koodid, LOINC), et töö lugejal oleks lihtsam harjumuspärasest terminoloogiast orienteeruda. Põhjusena võib välja tuua ka selle, et algandmetes kasutatud terminoloogia tõlkimine Tartu Ülikooli/STACC OÜ uurimismeeskonna poolt OMOP CDM standardsesse terminoloogiasse ei olnud alati edukas. Kui ATC ja RHK-10 terminoloogiad teisendusid OMOP CDM standardsele terminoloogiale üsna hästi, siis EHK tervishoiuteenuste puhul oli sobivate SNOMED vastete leidmine uurimismeeskonna liikme sõnul keerulisem, sest EHK tervishoiuteenused sisaldavad tihti mitut uuringut või analüüsi ja seega oli sobivat mõistet SNOMED sõnastikust raske määratleda.

Töös kasutatud andmestikud on skemaatiliselt toodud joonisel 3.



Joonis 3. Töös kasutatud andmestikud.

³ <https://loinc.org/get-started/what-loinc-is/>

PostgreSQL Andmebaasis SQL-päringute tegemiseks kasutati kasutajaliidest DataGrip⁴ (versioon 2020.3). Kohordi moodustamiseks kasutati veebipõhist avatud lähtekoodiga rakendust ATLAS⁵, mis on välja töötatud analüüside kavandamise ja teostamise toetamiseks OHDSI⁶ (*The Observational Health Data Sciences and Informatics*) võrgustiku poolt ja mis eeldab, et andmed on OMOP CDM formaadis. Andmete töötlemiseks ja analüüsiks ning jooniste ja tabelite koostamiseks kasutati andmeanalüüsi tarkvara R⁷ (versioon 4.0.4) kasutajaliidest RStudio⁸. Analüüsikood implementeeriti R Markdown dokumendina.

Töö on läbi viidud Tartu Ülikooli inimuuringute eetikakomitee loa 332/M-9 ja Eesti Bioetika ja Inimuuringute Nõukoja loa 1.1-12/3392 alusel.

Andmetest ülevaate saamiseks analüüsiti, kui paljude toimeainete kohta, millele ravimiregistris oli lisatud täiendav riskivähendamise meede tervishoiutöötajale ning riskiks maksakahjustus, olid andmed olemas uuritavas andmestikus. Selleks tehti vastavate ATC koodide põhjal päring andmestikus. Toimeained, millele ravimiregistris oli lisatud täiendav riskivähendamise meede tervishoiutöötajale ning riskiks maksakahjustus, koos vastava toimeaine kohta väljaostetud retseptide ja patsientide arvuga on toodud tabelis 1.

⁴ <https://www.jetbrains.com/datagrip/>

⁵ <http://www.ohdsi.org/web/atlas>

⁶ <https://www.ohdsi.org/>

⁷ <https://www.r-project.org/about.html>

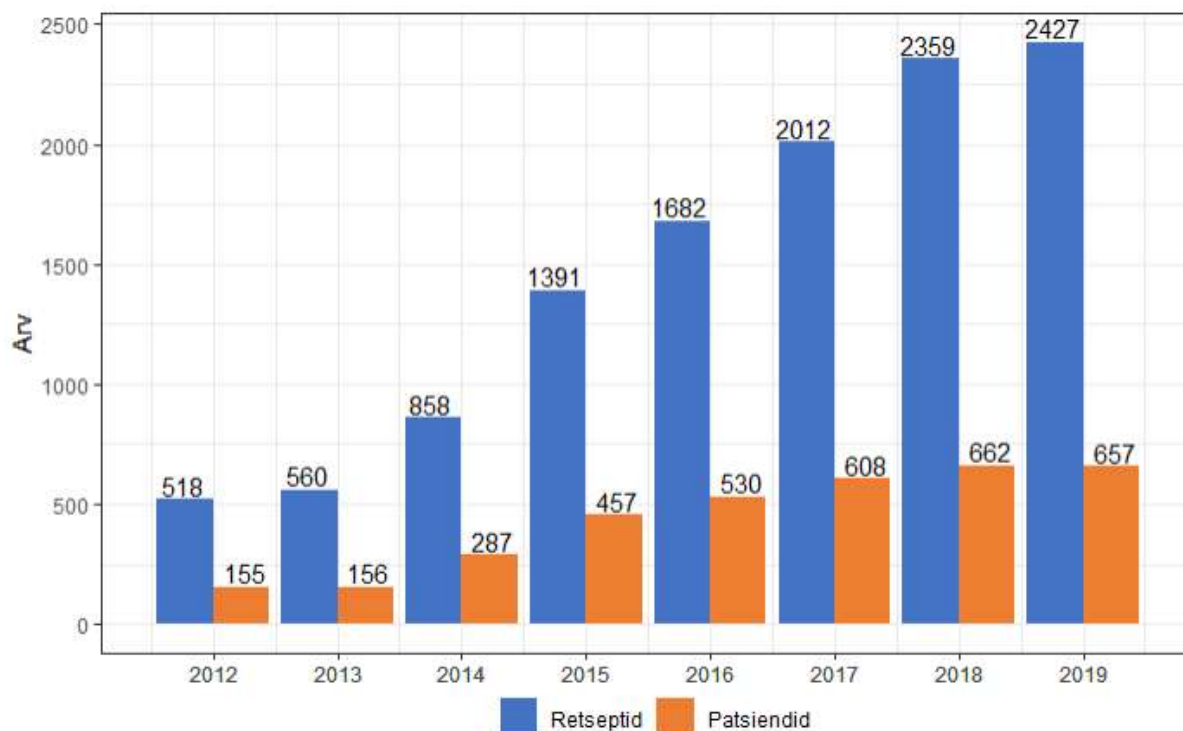
⁸ <https://www.rstudio.com/products/rstudio/>

Tabel 1. Toimeained, millele ravimiregistris oli lisatud täiendav riskivähendamise meede ter-
vishoiutöötajale ning riskiks maksakahjustus, koos uuritavas andmestikus väljaostetud retsep-
tide arvu ja patsientide arvuga.

ATC kood	Toimeaine nimetus	Retseptide arv	Patsientide arv	Retsepte patsiendi kohta
N06AX22	agomelatiin	6757	1577	4
L04AA13	leflunomiid	3687	281	13
L04AA31	teriflunomiid	370	23	16
G03XB02	ulipristaal	348	90	4
C01BD07	dronedaroon	245	21	12
B02BX05	eltrombopaag	199	6	33
J02AC03	vorikonasool	117	22	5
C02KX01	bosentaan	84	8	10
C02KX04	matsitentaan	NA	NA	NA
J02AX05	mikafungiin	NA	NA	NA
L04AA27	fingolimood	NA	NA	NA
L04AA29	tofatsitiniib	NA	NA	NA
L04AC07	totsilizumab	NA	NA	NA

Selgus, et ravimiregistris olnud 13 maksakahjustust põhjustavast toimeainest, millele on lisatud täiendavad riskivähendamise meetmed, oli kasutatud andmestikus andmeid 8 toimeaine kohta. Ülejäänud toimeainete puhul oli tegemist peamiselt haiglas kasutatavate ravimitega, mille and-
med uuritavas andmestikus ei kajastunud (toimeaineid, mida uuritavas andmestikus ei esine-
nud, on veergudes „Retseptide arv“ „Patsientide arv“ ja „Retsepte patsiendi kohta“ tähis
„NA“). Kõige enam oli retsepte realiseeritud toimeaine agomelatiin kohta (n = 6757), mida
kasutas 1577 unikaalset patsienti. Agomelatiini puhul osteti välja keskmiselt 4 retsepti pat-
siendi kohta. Kõige väiksema patsientide arvuga oli toimeaine eltrombopaag (n = 6), samas oli
selle toimeaine puhul kõige enam retsepte patsiendi kohta (keskmiselt 33).

Maksakahjustuse riskiga toimeaineid sisaldavate ravimite kasutamisest aastate lõikes uuritava
andmestiku põhjal (väljaostetud retseptide arv ja neid ravimeid kasutanud patsientide arv) an-
nab ülevaate joonis 4.



Joonis 4. Väljaostetud retseptide arv (toimainete kohta, millele ravimiregistris on lisatud täiendavad riskivähendamise meetmed) ja patsientide arv aastate lõikes.

Jooniselt 4 on näha, et perioodil 2012–2019 kasvas maksakahjustuse riskiga toimeaineid sisaldavate ravimite kasutamine aasta aastalt, sest väljaostetud retseptide arv kasvas. Kasvas ka patsientide arv, kes neid retsepte välja ostsid. Keskmiselt ostis üks patsient välja 3,3 retsepti aastas. Maksakahjustuse riskiga toimeaineid sisaldavate ravimite üha kasvav kasutamine kinnitas vajadust automatiseeritud täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise analüüside järele.

Maksakahjustust põhjustavast toimeainest oli uuritavas andmestikus suurima patsientide arvuga ja ka suurima realiseeritud retseptide arvuga toimeaine agomelatiin, mistõttu otsustati järgnev analüüs läbi viia toimeaine agomelatiin kohta. Kuna agomelatiini kohta oli Eestis ka varem uuringuid läbi viidud, siis andis see hea võimaluse täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise analüüsi metoodikat täiendada ning realiseerida metoodika taaskäivitava koodina.

3.2 Analüüsi metoodika ja täpsustatud uurimisküsimused

Käesolev uuring on kohortuuring, kus analüüsitakse konkreetsesse kohorti kuuluvaid patsiente, täpsemalt toimeainet agomelatiin sisaldavaid ravimeid kasutama hakanud patsiente. Eestis varem läbiviidud uuringutes arvati ravi alustanuteks patsiendid, kellele ei olnud eelneva aasta jooksul toimeainet agomelatiin sisaldavaid ravimeid välja kirjutatud [17, 18]. Käesolevas töös

lähtuti kohordi moodustamisel samast põhimõttest, ravi alustavateks arvati patsiendid, kes ei olnud eelneva 365 päeva jooksul toimeainega agomelatiin ravimeid välja ostnud. Analüüsis võeti arvesse ainult välja ostetud retseptid. Agomelatiini kasutajate kohordi lõpukuupäeva määramisel arvestati, et oleks võimalik patsientidele tehtud analüüse jälgida 180 päeva jooksul ravi alustamisest, sest ravimi soovituslik kasutusaeg on 6 kuud. Kui patsient ostis ravimit välja korduvalt, siis määrati lubatud päevade arvuks kahe retsepti vahel 90 päeva.

Patsiente, kes perioodil 2012–2019 ei olnud eelneva aasta jooksul toimeainet agomelatiin sisaldavaid ravimeid välja ostnud ning peale ravimi väljaostmist jäi 180 päeva pikkune periood, et analüüsida, kas täiendavates riskivähendamise meetmetes ettenähtud laborianalüüse teostati, kuulus kohorti 1421.

Kohordi täpne kirjeldus rakenduses ATLAS on toodud joonisel 5.

Initial Event Cohort

People having any of the following:

- a drug exposure of Agomelatine¹

with continuous observation of at least 365 days prior and 180 days after event index date, and limit initial events to: **all events per person.**

Inclusion Rules

Inclusion Criteria #1: no prior agomelatine

Having all of the following criteria:

- exactly 0 occurrences of a drug exposure of Agomelatine kasutajad² where event starts between 365 days Before and 1 days Before index start date

Limit qualifying cohort to: **earliest event per person.**

End Date Strategy

Custom Drug Era Exit Criteria

This strategy creates a drug era from the codes found in the specified concept set. If the index event is found within an era, the cohort end date will use the era's end date. Otherwise, it will use the observation period end date that contains the index event.

Use the era end date of Agomelatine¹

- allowing 90 days between exposures
- adding 0 days after exposure end

Censoring Events:

Exit Cohort based on the following:

- a death occurrence from Any Death

Cohort Collapse Strategy:

Collapse cohort by era with a gap size of 0 days.

Appendix 1: Concept Set Definitions

1. Agomelatine

Show entries

Search:

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
36878783	Agomelatine	Drug	RxNorm Extension	NO	YES	NO

Showing 1 to 1 of 1 entries

Previous Next

2. Agomelatine kasutajad

Show entries

Search:

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
36878783	Agomelatine	Drug	RxNorm Extension	NO	YES	NO

Joonis 5. Agomelatiiniga ravi alustanud patsientide kohordi moodustamise kirjeldus rakenduses ATLAS [43].

Kohordi kirjeldus JSON-formaadis on toodud koodirepositooriumis GitHub⁹ ning see võimaldab automaatselt luua täpselt samadele tingimustele vastava kohordi mistahes OMOP CDM kujul andmestikus.

Kuna varasemad uuringud viidi läbi ainult EHK andmekogust pärit andmete baasil, aga käesolevas töös oli võimalik uuritavasse andmestikku kaasata täiendavalt ka Digiloo andmed, siis kõigepealt tuli hinnata, kuivõrd kattuvad patsientide andmed EHK andmekogus ja Digilooost pärit andmetes. Selleks otsustati koostada Venni¹⁰ diagramm agomelatiiniga ravi alustanud patsientide osas, kellele tehti vähemalt üks maksafunktsiooni analüüs kohorti kuulumise perioodil.

Kolme andmekogu andmetest (retseptikeskus, Eesti Haigekassa andmekogu, Digilugu) koosneva OMOP CDM andmestiku põhjal uuriti, kas agomelatiiniga ravi alustanud patsientidele maksafunktsiooni analüüse tehti ja kas neid tehti täiendavates riskivähendamise meetmetes ettenähtud ajal. EHK andmestikust pärit andmetest vaadati laboriuuringu „Ensüümid: ALP, ASAT, ALAT, LDH, CK, GGT, CK-Mba, alfa-amülaas“ teostamist. Uuringu kood Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus on 66106 [33]. Kahjuks kajastatakse sama laboriuuringu koodi all paljude erinevate ensüümide analüüse, mistõttu võib tulemustes kajastuda ka mõne teise ensüümi määramise analüüs, mis agomelatiini kasutamisega ajaliselt kokku langes. Digiloo andmestikust pärit andmetest kaasati analüüsi maksaensüümide aktiivsuse mõõtmise laboriuuringud „Alaniini aminotransferaas (S,P-ALAT)“ [2] ja „Aspartaadi aminotransferaas (S,P-ASAT)“ [3]. ALAT analüüsi LOINC kood on 1744-2 ja ASAT analüüsi LOINC kood 1920-8 [40]. Eeldati, et samal päeval samale patsiendile mitut analüüsi ei tehtud, seega võeti analüüsis arvesse vaid unikaalsed analüüside tegemise kuupäevad.

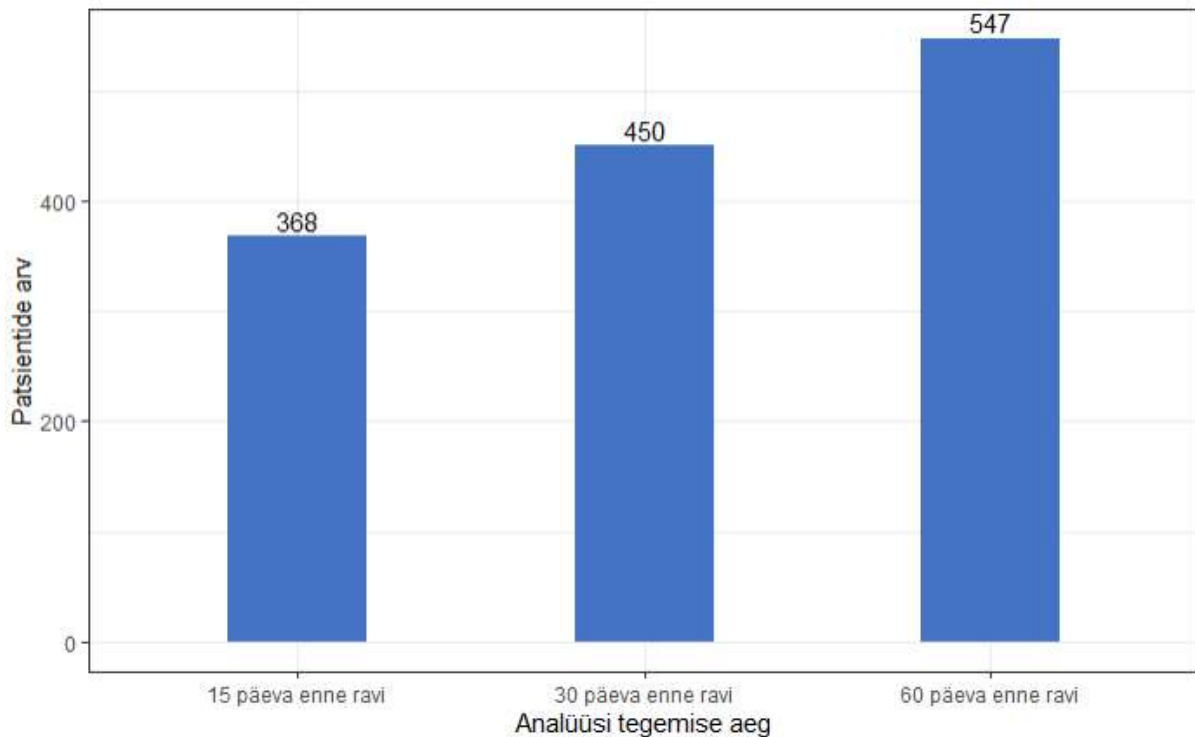
Andmed ravi kestuse kohta olid andmestikus tuletatud Tartu Ülikooli/STACC OÜ uuringumeeskonna poolt ravimi väljaostmise kuupäevadest, ostetud ravimi kogusest ja tervishoiutöötaja poolt määratud tarvitamisjuhistest.

Toimeainet agomelatiin sisaldavate ravimite täiendavates riskivähendamise meetmetes on kirjas, et maksafunktsiooni analüüs tuleb teha enne ravi alustamist, kuid pole täpsustatud, millise perioodi jooksul enne ravi alustamist analüüs teha tuleb. Eestis varem läbi viidud uuringutes võeti aluseks analüüsi tegemine 15 päeva enne ravi [17, 18], Euroopas 4 nädalat [42]. Optimaalse perioodi leidmiseks analüüsiti, kui paljudele patsientidele tehti maksafunktsiooni

⁹ https://github.com/railij/magistrifoo/tree/main/cohort_definition

¹⁰ <https://www.mathsisfun.com/sets/venn-diagrams.html>

analüüs enne agomelatiiniga ravi alustamist 15, 30 ja 60 päeva jooksul, tulemused on toodud joonisel 6.



Joonis 6. Patsientide arv, kellele tehti maksafunktsiooni analüüs 15, 30 või 60 päeva enne ravi alustamist agomelatiiniga.

Jooniselt 6 on näha, et patsientide arv, kellele tehti maksafunktsiooni analüüs enne ravi, varieerub sõltuvalt valitud perioodi pikkusest, kõige rohkem analüüse tehti patsientidele 15 päeva jooksul enne ravi. Perioodi pikendades ei suurene patsientide arv võrdeliselt pikendatud ajaga. Analüüsi tegemise aja osas konsulteeriti ka ühe perearstiga, kelle hinnangul üldjuhul tehakse analüüs vahetult enne ravimi väljakirjutamist, aga otsuse võib teha ka 1–2 kuud varem tehtud analüüsi põhjal, juhul kui patsiendile on analüüse tehtud korduvalt, need on olnud korras ning patsient ei tarvita püsivalt ravimeid ja alkoholi. Uuritavas andmestikus olid kasutada väljaostetud retseptide andmed, mitte väljakirjutatud retseptide andmed. Eelnevat arvesse võttes ning lisaks arvestades asjaoluga, et patsient ei pruugi ravimit välja osta koheselt peale analüüsi tegemist ja ravimi väljakirjutamist, vaid mõningase viivitusega, otsustati vaatlusaluseks perioodiks enne ravimi väljaostmist võtta 30 päeva.

Vastavalt täiendavates riskivähendamise meetmetes toodud maksafunktsiooni jälgimise skeemile (lisa 2) tuleb ravi ajal maksafunktsiooni analüüsid teha ligikaudu 3, 6, 12 ja 24 nädala möödudes. Eestis läbiviidud varasemates uuringutes analüüsiti, kas ravi ajal analüüse tehti ning kui paljudele patsientidele, kelle ravi kestis vähemalt 6 kuud, tehti vähemalt 5

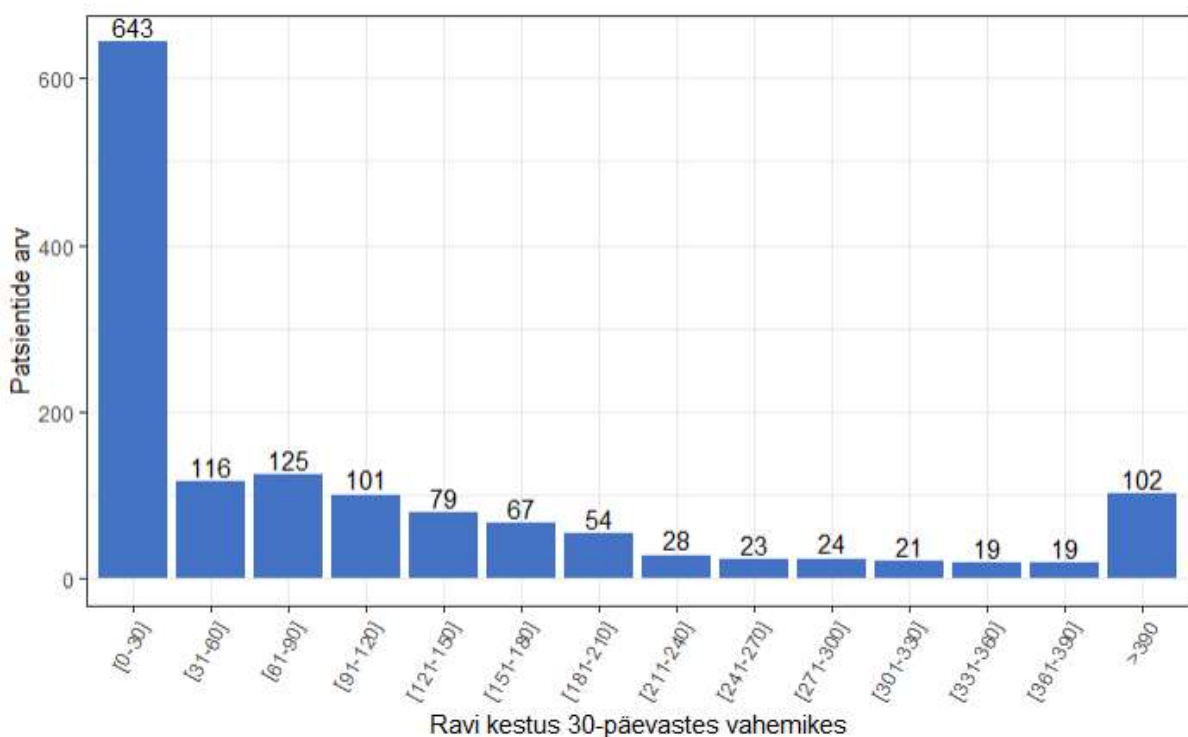
maksafunktsiooni analüüsi (enne raviga alustamist ning ravi ajal ligikaudu 3, 6, 12 ja 24 nädala möödudes) [17, 18]. Töödest ei selgu, missugustes ajavahemikes täpselt analüüside tegemist vaadati. Euroopas läbi viidud sarnases uuringus vaadati analüüside tegemist järgnevates vahemikes: 2–4 nädalat, 5–8 nädalat, 9–16 nädalat, 17–28 nädalat [42].

Uuritavate analüüsivahemike määramisel teisendati ravi periood päevadesse ning teatud ulatuses rakendati Euroopas läbiviidud uuringus kasutatud vahemikke. Tehtud analüüside kontrollimiseks määrati järgmised vahemikud:

- 3. nädal — 1–30 päeva ravi algusest;
- 6. nädal — 31–60 päeva ravi algusest;
- 12. nädal — 61–120 päeva ravi algusest;
- 24. nädal — 121–210 päeva ravi algusest.

Kauem kui 6 kuud kestnud ravi korral tehtud analüüside tarbeks lisati täiendavalt periood „>210 päeva“.

Patsientide ravikuuri soovitatav pikkus SPC kohaselt on vähemalt 6 kuud. Ravi kestuse analüüsimiseks jaotati patsiendid ravikuuri pikkuse järgi esmalt 30-päevastesse vahemikesse, tulemus on esitatud joonisel 7.



Joonis 7. Patsientide arv ravi kestuse järgi, jaotatud 30-päevastesse vahemikesse.

Jooniselt on näha, et 45%-l (n=643) patsientidest, kestis ravi agomelatiiniga kuni 30 päeva, mis erineb SPC-s toodud soovitatavast ravi pikkusest. Ravi keskmine pikkus oli 135 päeva ning mediaan 56 päeva. Kõige pikem ravi kestis 1769 päeva.

Ravi tegelikust kestusest ja SPC-s toodud soovitatavast ravi kestusest lähtuvalt otsustati maksafunktsiooni laborianalüüsides tegemist sõltuvalt patsientide ravi kestusest analüüsida järgmistes vahemikes:

- ravi kestus kuni 30 päeva;
- ravi kestus 31–180 päeva;
- ravi kestus üle 180 päeva.

Diagnoositud maksahaiguste tuvastamiseks analüüsiti ravidokumente, kus diagnoosiks oli märgitud rahvusvahelise haiguste ja nendega seotud terviseprobleemide statistilise klassifikatsiooni RHK-10 kood [44] vahemikust K70–K76 või R74.0. Vastavate diagnoosikoodide nimetused on toodud tabelis 2. Uuringusse ei kaasatud spetsiifilisi maksahaigusi teistest diagnoosigruppidest.

Tabel 2. RHK-10 diagnoosikoodid ja nimetused, mis on seotud maksahaigustega ning kasutati täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise analüüsis.

Jaotis	Nimetus
K70	Maksa alkoholtõbi
K71	Maksatoksiikos e mürgistushaigus
K72	Mujal klassifitseerimata maksapuudulikkus
K73	Mujal klassifitseerimata krooniline hepatiit e maksapõletik
K74	Maksafibroos ja -tsirroos e -sidekoestus ja -kortsumus
K75	Muud maksapõletikud
K76	Muud maksahaigused
K77	Mujal klassifitseeritud haiguste korral esinevad maksa haigusseisundid
R74.0	Transaminaasi ja piimhappe dehüdrogenaasi taseme tõus

Maksahaigus loeti eelnevaks, kui maksahaiguse ravidokumendi alguskuupäev oli agomelatiini esmasest kasutamisest varasem. Võimaliku raviga seotud maksakahjustuse tuvastamiseks võrreldi tabelis 2 toodud diagnoosikoodiga ravidokumentide alguskuupäeva esinemist ravi ajal agomelatiiniga ja ühe kuu jooksul peale ravi lõppu.

Täiendavates riskivähendamise meetmetes toodud tervishoiutöötajale suunatud nõuete kohaselt [45] (lisa 3) tuleb enne ravi alustamist agomelatiiniga patsientidel mõõta maksaensüümide aktiivsust ning juhul, kui analüüsi tulemus ületab 3-kordselt piirväärtust, ei

tohi ravi alustada. Samuti tuleb maksafunktsiooni laborianalüüse teha ravi ajal ning juhul, kui maksaensüümide aktiivsus ületab piirväärtust 3-kordselt, tuleb ravi katkestada. Pärast ravi lõpetamist tuleb maksafunktsiooni laborianalüüse korrata kuni maksaensüümide analüüsi tulemus vastab piirväärtusele. Patsientidel, kellel on ravieelne maksaensüümide suurenenud aktiivsus või maksaensüümide aktiivsus suureneb ravi ajal (kõrgem piirväärtuse ülemisest piirist, kuid võrdne või madalam 3-kordsest piirväärtuse ülemisest piirist), tuleb maksafunktsiooni laborianalüüse korrata 48 tunni jooksul.

Maksafunktsiooni mõõtmise analüüside tulemuste piirväärtuste jälgimise kontrollimiseks uuriti analüüside puhul, mille tulemus ületas normi ülemise piiri, kas patsientidele tehti kordusanalüüse 2 päeva jooksul ning analüüside puhul, mille tulemus ületas 3-kordse normi ülemise piiri, uuriti veel täiendavalt, kas patsient ka peale seda uusi retsepte välja ostis.

Kuigi ravimite kooskasutamisest tekkinud maksakahjustus on väga levinud, jäi selle uurimine antud töö ulatusest välja, sest ravimite koostoimete hindamiseks on loodud andmebaas Inxbase¹¹ ning tervishoiutöötajatel on võimalik saada teavet ravimite koostoimete kohta automaatselt. Samuti jäi antud töö ulatusest välja maksafunktsiooni analüüside tegemise kontrollimine annuse suurendamisel, sest sellekohased andmed ei olnud töö autorile kättesaadavad.

Magistritöö eesmärgi saavutamiseks püstitati järgmised täpsustatud uurimisküsimused.

1. Kuidas kattuvad EHK ja Digiloo andmestikest pärit andmetes patsiendid, kellele tehti vähemalt üks maksafunktsiooni analüüs kohorti kuulumise perioodil ja 30 päeva enne?
2. Missugune on agomelatiiniga ravi alustanud patsientide jaotus aastate, soo ja vanuse lõikes?
3. Kuidas rakendati agomelatiiniga ravi alustanud patsientidel täiendavates riskivähendamise meetmetes toodud nõudeid? Kui paljudele patsientidel tehti vähemalt üks maksafunktsiooni analüüs enne ravi või ravi ajal? Kuidas toimus patsientide maksafunktsiooni jälgimine enne ravi ja ravi ajal sõltuvalt patsientide ravi kestusest?
4. Kas agomelatiiniga ravi alustanud patsientide hulgas oli patsiente, kellel oli maksahaigus diagnoositud enne ravi või diagnoositi maksahaigus ravi ajal? Kuidas toimus maksahaiguse diagnoosiga patsientide puhul maksafunktsiooni jälgimine?

¹¹ <https://ravimid.med24.ee/>

5. Kuidas jagunesid agomelatiiniga ravi alustanud patsientide maksafunktsiooni analüüside tulemused piirväärtuste järgi? Kas patsientidele, kelle analüüside tulemused ületasid piirväärtust, tehti kordusanalüüsi 48 tunni jooksul ning kas patsiendid, kelle analüüsi tulemus ületas 3-kordset piirväärtust, realiseerisid uusi retsepte?

3.3 Tehniline implementatsioon

Täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise analüüsi realiseerimiseks otsustati kasutada avatud lähtekoodiga tarkvara R Markdown [46]. R Markdown võimaldab lisaks taaskäivitatava analüüsi läbiviimisele automatiseerida ka analüüsitulemuste esitamist. R Markdownis koostatud dokumendid on täielikult taasesitatavad. R Markdown võimaldab luua dünaamilisi dokumente, mida saab konverteerida näiteks PDF (*Portable Document Format*), HTML (*HyperText Markup Language*), MS Word, ODT (*OpenDocument Text*), RTF (*Rich Text Format*) või lihttekstivormingus (*markdown*) dokumendiks, aga ka HTML- või PDF-põhiseks slaidseansiks [47]. R Markdowni failis (laiendiga `.Rmd`) on kombineeritud R-i koodikirjutamise ning lihttekstivormingu võimalused, milles saab esitada koodi, teksti, jooniseid ja tabeleid ning tulemused saab teisendada väljundi formaati, seetõttu olid R Markdownil sobivad eeldused täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise analüüsi läbiviimiseks.

Lihttekstivormingu teisendamiseks on R Markdownis pakett `knitr`¹², mis töötleb ja jooksutab koodi ning teeb `.Rmd` laiendiga failist `.md` laiendiga faili. Selle faili teisendab soovitud failiformaadis väljundiks pakett `pandoc`¹³.

Lisaks programmeerimiskeelele R on võimalik R Markdownis koodi kirjutada ka teistes keeltes nagu näiteks Python, SQL jt, mida toetab pakett `knitr` [47]. Koodi sisestamiseks R Markdowni faili tuleb kasutada koodiplokke (*code chunks*), mida saab käivitada nii ühekaupa kui ka kõiki korraga. Koodi kirjutamiseks ja testimiseks on mugav kasutada R Markdowni dokumenti R Notebook, mis võimaldab näha väljundit koheselt sisendi all [48]. R Notebook võimaldab taaskäivitatava dokumendi loomisel suhelda otse programmiga R ning samas annab ka väljundi, mida saab avaldada [47]. R Notebook ühendab endas analüüsi ja aruandluse, luues intuiitiivse liidese kasutaja ja analüüsi vahel [49].

¹² <https://cran.r-project.org/web/packages/knitr/vignettes/knitr-refcard.pdf>

¹³ <https://cran.r-project.org/web/packages/pander/pander.pdf>

Andmete visualiseerimiseks on R-i keskkonnas arvukalt võimalusi. Jooniste tegemiseks on mugav kasutada paketti `ggplot2`¹⁴, mis pakub palju nutikaid detaile keeruliste ja mitmekihiliste jooniste tegemiseks [50, 51] ning tabelite tegemiseks paketti `kableExtra`¹⁵.

Eelnevat arvesse võttes otsustati peatükis 3.2 kirjeldatud meetodika realiseerida ning täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise analüüs läbi viia programmeerimiskeeles R, R Markdowni dokumendina. Töö käigus valmisid kommenteeritud skriptid, mis on kättesaadavad GitHubis¹⁶:

- fail „1_kohort.Rmd“¹⁷ — kasutatakse kohordi moodustamiseks;
- fail „2_andmed.Rmd“¹⁸ — kasutatakse analüüsi alustabelite moodustamiseks;
- fail „3_analyys.Rmd“¹⁹ — kasutatakse alustabelite põhjal lõpliku raporti loomiseks.

Lisaks on GitHubis kättesaadavad nädisandmete tabelid faili „3_analyys.Rmd“ käivitamiseks, kui OMOP CDM andmebaasi ei ole võimalik kasutada.

Ülevaate saamiseks, mida on vaja ja kuidas toimub töövoog analüüsi implementeerimiseks, on koostatud joonis 8.

¹⁴ <https://cran.r-project.org/web/packages/ggplot2/ggplot2.pdf>

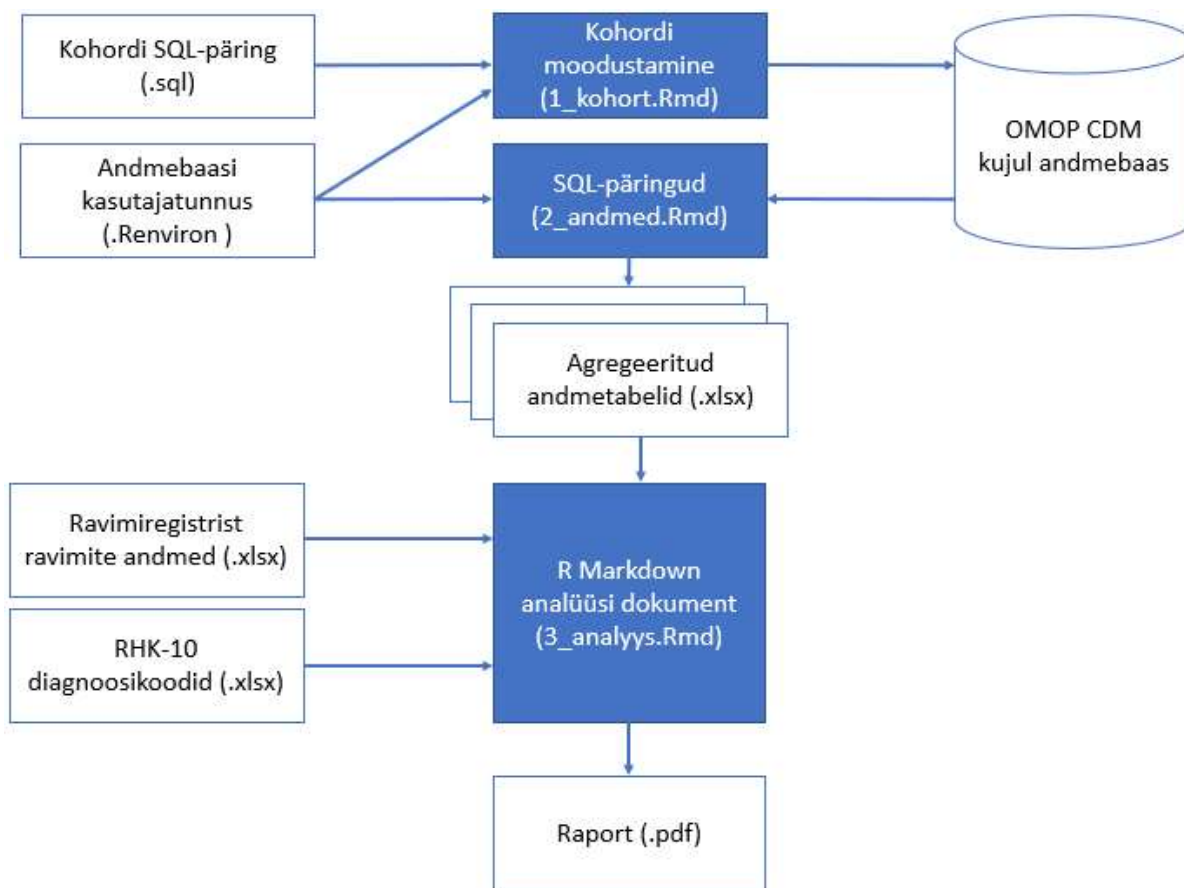
¹⁵ <https://cran.r-project.org/web/packages/kableExtra/kableExtra.pdf>

¹⁶ <https://github.com/railij/magistrifoo>

¹⁷ https://github.com/railij/magistrifoo/blob/main/1_kohort.Rmd

¹⁸ https://github.com/railij/magistrifoo/blob/main/2_andmed.Rmd

¹⁹ https://github.com/railij/magistrifoo/blob/main/3_analyys.Rmd



Joonis 8. Ravimite täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise analüüsi implementeerimise töövoog.

Analüüsi implementeerimiseks R Markdowni dokumendina tuleb luua ühendus OMOP CDM serveriga, kasutades .Renviron laiendiga faili, kuhu on salvestatud kasutajanimi ja parool. Kohordi tabeli loomiseks andmebaasis tuleb eelnevalt moodustada kohort rakenduses ATLAS, kust saab eksportida SQL-formaadis päringu (käesoleva töö tarbeks PostgreSQL, aga päringud on võimalikud ka nt Oracel ja Microsoft SQL serverile sobivas keeles). Päring tuleb salvestada .sql laiendiga faili. Kohordi päringu käivitamiseks loodi fail „1_kohort.Rmd“²⁰, mis genereerib kohordi tabeli andmebaasis. Edasi tuleb käivitada fail „2_andmed.Rmd“²¹, mis teeb OMOP CDM kujul andmebaasist vajalikud SQL-päringud ning salvestab tulemused Exceli tabelitesse. Järgnevalt saab käivitada faili „3_analys.Rmd“²², mis kasutab etteantud Exceli faile, teostab kogu andmeanalüüsi ning produtseerib analüüsitulemuste joonised ja tabelid. Kõige lõpus saab genereerida PDF-formaadis raporti, valides käskluse „Knit to PDF“.

²⁰ https://github.com/railij/magistritoo/blob/main/1_kohort.Rmd

²¹ https://github.com/railij/magistritoo/blob/main/2_andmed.Rmd

²² https://github.com/railij/magistritoo/blob/main/3_analys.Rmd

Kõik peatükkides 4.1 kuni 4.5 läbiviidud analüüsid ning nende käigus koostatud joonised ja tabelid on loodud eelnimetatud R Markdowni dokumendi abil.

4. Tulemused ja arutelu

Järgnevalt on alapeatükkide kaupa toodud erinevate uurimisküsimuste tulemused ja nende arutelu. Nendele järgnevad eraldi alapeatükkides arutelu metoodika ja implementeerimise teemal.

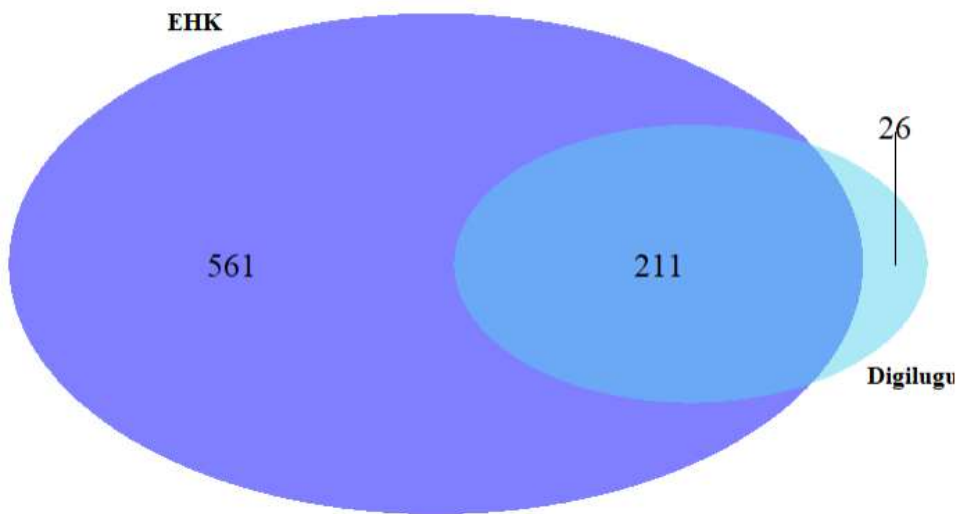
4.1 Patsientide kattuvus tehtud analüüside osas Eesti Haigekassa andmekogust ja Digiloost pärit andmetes

Selles töös oli võimalik maksa transaminaaside aktiivsuse analüüside teostamist hinnata EHK raviarvete ja Digiloos kajastuvate epikriiside andmete põhjal. Kahest andmestikust pärit andmete kattuvuse analüüsimiseks koostati R Markdowni dokumendis Venni²³ diagramm patsientide osas, kellele oli tehtud vähemalt üks maksafunktsiooni mõõtmise analüüs kohorti kuulumise perioodil või 30 päeva enne. Joonise tegemisel kasutati paketti VennDiagram²⁴. Joonise 9 ülemisel pildil on esitatud andmed kõikide patsientide kohta, kes kohorti kuulusid ja alumisel pildil patsientide kohta, kes kuulusid kohorti alates 2018. aastast. Kahe pildi eesmärk oli uurida, kas olukord on ajas muutunud.

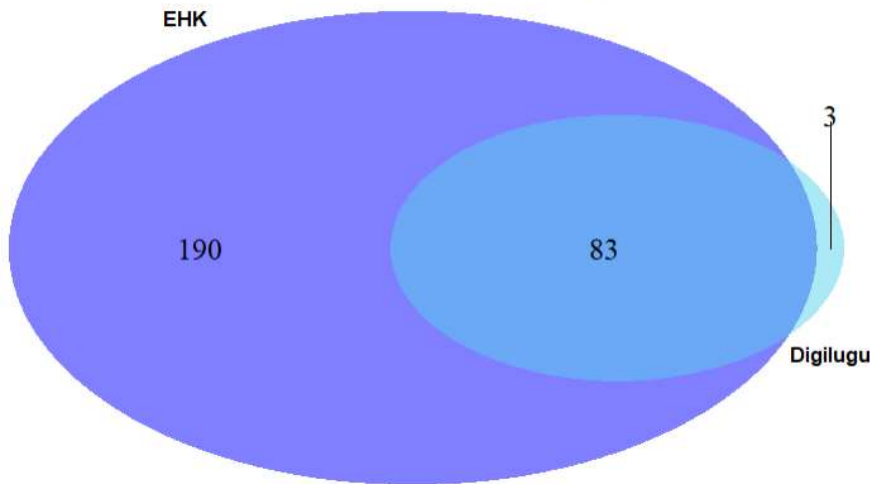
²³ <https://mathvault.ca/hub/higher-math/math-symbols/set-theory-symbols/> ,
<https://www.mathsisfun.com/sets/venn-diagrams.html>

²⁴ <https://cran.r-project.org/web/packages/VennDiagram/VennDiagram.pdf>

Kohorti kuulunud patsientide andmed EHK ja Digiloo andmestikes (2012-2019)



Alates 2018. aastast kohorti kuulunud patsientide andmed EHK ja Digiloo andmestikes



Joonis 9. Andmete kattuvus EHK ja Digiloo andmestikest pärit andmetes agomelatiiniga ravi alustanud patsientide osas, kellele oli tehtud vähemalt üks maksafunktsiooni mõõtmise analüüs ning kes kuulusid kohorti alates 2012. (ülemine pilt) ja alates 2018. (alumine pilt) aastast.

Jooniselt 9 on näha, et patsiente, kelle analüüside kohta tulid andmed mõlemast andmestikust, oli umbes neljandik patsientidest, kellele tehti vähemalt üks maksafunktsiooni mõõtmise analüüs. Patsiente, kes kuulusid kohorti alates 2012. aastast ja kelle kohta olid andmed mõlemas andmestikus, oli 211. Nende patsientide osas oli olemas nii EHK laboriuuringu koodiga (66106) analüüs maksaensüümide mõõtmise kohta (raviarvelt pärinev info) kui ka spetsiifilisem viide maksafunktsiooni mõõtmise analüüsile (epikriisilt pärinev info). Kohorti kuulus 26 patsienti, kelle kohta oli epikriisides olemas info maksafunktsiooni mõõtmise kohta, kuid kelle kohta puudus vastav EHK laboriuuringu koodiga analüüs. Kohordis oli 561 patsienti, kelle osas oli olemas EHK laboriuuringu koodiga analüüs ensüümide mõõtmise kohta, aga puudusid spetsiifilised, epikriisidelt pärit andmed analüüsi teostamise kohta.

Alates 2018. aastast on kasutusel E-labori haldamise rakendus (tervise infosüsteemi (Digilugu) laboriandmete teenust toetav alamsüsteem), mis on mõeldud laborianalüüside LOINC klassifikaatori alusel kodeeritud algandmete ja laborianalüüside nimekirjade haldamiseks [52]. LOINC kodeeringu kasutamine on sellest ajast analüüsitulemuste dokumenteerimisel ja saatmisel tervise infosüsteemi kohustuslik. Võrdluse saamiseks, kas hilisemal ajal lisandus patsiente, kelle osas on Digilukku jõudnud rohkem infot tehtud maksafunktsiooni analüüside kohta, koostati eraldi diagramm ka patsientide osas, kes kuulusid kohorti alates 2018. aastast (joonis 9, alumine diagramm), aga olulist muutust andmetes ei olnud toimunud.

Põhjusi, miks andmete esindatus kahes andmekogus on erinev, on ilmselt mitmeid. Üks põhjustest võib olla, et EHK laboriuuring „Ensüümid: ALP, ASAT, ALAT, LDH, CK, GGT, CK-Mba, alfa-amülaas“ (Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus kood 66106) [33], mis nagu nimigi viitab, ei ole maksafunktsiooni analüüside suhtes unikaalne. Sama koodi all kajastatakse palju erinevaid laborianalüüse ning tulemustes võivad kajastuda ka mõne teise ensüümi määramise analüüsid, mis agomelatiini kasutamisega ajaliselt kokku langesid. See aga ei võimalda EHK andmestiku põhjal piisava täpsusega hinnata, missuguseid laborianalüüse konkreetselt patsiendile tehti ning kas tehti just ravimi täiendavates riskivähendamise meetmetes ettenähtud analüüse. Segadust oleks vähem ja süsteem läbipaistvam, kui iga laboriuuring oleks EHK raviarvetel kajastatud individuaalse koodiga.

Teine põhjus võib olla andmete Digilukku esitamises/mitteesitamises. Kõik tehtud laboriuuringute tulemused ei pruugi olla Digilukku edastatud. Põhjused võivad olla ka andmete esitamise viisis ja kvaliteedis. Kui teostatud analüüside tulemused olid esitatud vabatekstina, mitte selleks ettenähtud väljal, siis ei pruugi need ka töös uuritud andmestikus kajastuda. Uuringumeeskonna liikme sõnul oli vahel Digiloos kirjas küll analüüsi teostamise fakt, kuid puudus analüüsi teostamise kuupäev. Kuna kuupäev on OMOP CDM formaadi puhul kohustuslik element, siis puuduva kuupäevaga sündmusi uuritavas andmestikus ei kajastatud. Samuti võis Digiloos esineda ravidokumente, kus oli kirjas analüüsi nimetus ja teostamise kuupäev, kuid puudus mõõteväärtus. Ka sellisel juhul oli uuringumeeskonnal keeruline veenduda, kas mõõtmine toimus või mitte ning selliseid kirjeid uuritavas andmestikus ei kajastatud. Joonisel 9 kajastuvad Digiloost pärit andmetes patsientide andmed, kelle maksafunktsiooni analüüside tulemustele oli algandmetes lisatud analüüsi kuupäev ja oli olemas konkreetne mõõteväärtus. Digiloo andmete osas tuleks tervishoiutöötajatele jätkuvalt selgitada korrektsete andmete esitamise tähtsust, sest algandmete kvaliteet mõjutab otseselt nende põhjal tehtavate uurimuste kvaliteeti ning ka nende põhjal tehtavate otsuste kvaliteeti.

Digiloost pärit andmete kaasamine ei suurendanud oluliselt patsientide arvu, kellele tehti vähemalt üks maksafunktsiooni analüüs. Valdavalt olid Digiloo andmestikust pärit patsientide andmed EHK andmestikus olemas. Samas jääb ikkagi küsimus, kas EHK andmetes võib olla laboriuuringu koodi 66106 all kajastatud arvestataval hulgal teisi analüüse.

Patsientide andmete kattuvuse analüüsi kokkuvõtteks saab öelda, et agomelatiiniga ravi alustanud patsientide osas, kellele tehti vähemalt üks maksafunktsiooni mõõtmise analüüs kohorti kuulumise ajal või 30 päeva enne raviga alustamist, näitas läbiviidud analüüs, et Digiloo andmestikust pärit patsientide andmed olid esindatud vaid umbes neljandiku patsientide ulatuses võrreldes EHK andmestikust pärit andmetega. Teema vajab põhjalikumat ja laiemat uurimist, sest käesoleva töö raames uuriti andmete kattuvust kahes andmestikus väga kitsas lõigus, mille tulemus ei pruugi olla üldistatav muudele analüüsidele ning mille põhjal ei saa veel teha kaugeleulatuvaid järeldusi.

4.2 Täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise analüüs agomelatiini näitel

Agomelatiin on Eestis kasutusel alates 2010. aastast [17]. Agomelatiini näidustuseks on depressiooni ravi täiskasvanud (18–75-aastastel) patsientidel. Eestis turustatakse järgmisi toimeainet agomelatiin sisaldavaid ravimeid: Agomelatine Mylan, Agomelatine Teva, Lamegom, Zilbea ja Valdoxan [14].

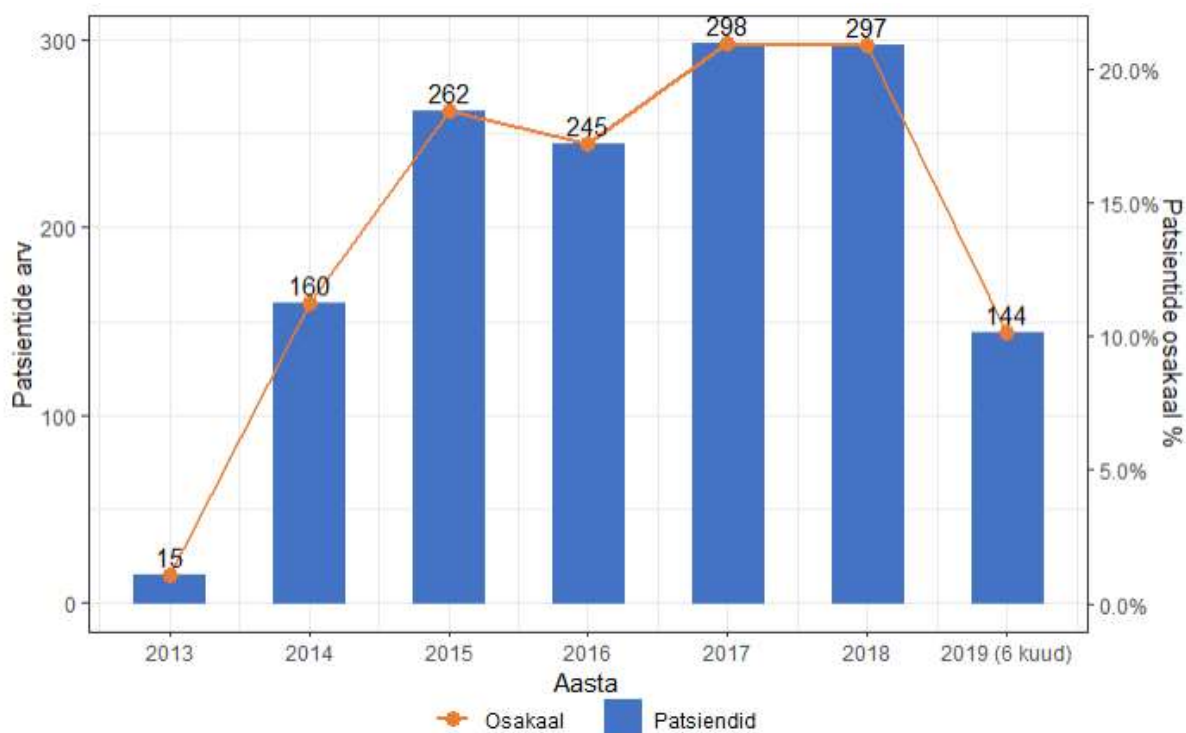
Ravimiteave esitatakse täies mahus ravimi omaduste kokkuvõttes (*Summary of product characteristics*, SPC). Näiteks ravimi Valdoxan SPC-s [53] on toodud järgmine info. *Ravimi soovitatav annus täiskasvanule on 25 mg. Kui pärast kahepäevast ravi ei ole sümptomid leevenenud, võib annust vajadusel suurendada 50 milligrammini. Ravi soovituslik kestus on vähemalt 6 kuud, et tagada sümptomite täielik leevendumine. Agomelatiin on vastunäidustatud maksakahjustusega (näiteks aktiivse maksahaiguse või tsirroosiga) patsientidele. Toimeainet ei või kasutada ka patsientidel, kelle transaminaaside aktiivsuse tase on kolm korda kõrgem normi ülemisest piirist. Maksaensüümide aktiivsuse tõus veres võib esineda ühel inimesel 10-st. Enamus kõrvaltoimetest on kerged või möödukad, tekivad 2 esimese ravinädala jooksul ning on tavaliselt mööduvad.*

2014. aasta septembris otsustati Euroopa Ravimiametis, et agomelatiini riski ja kasu suhe on patsiendi jaoks positiivne juhul, kui võimalike ravimist tingitud riskide maandamiseks rakendatakse täiendavaid riskivähendamise meetmeid (juhend tervishoiutöötajale (lisa 3), maksafunktsiooni jälgimise skeem (lisa 2), teabeleht patsiendile) [17].

4.2.1 Agomelatiini kasutamine aastate lõikes

Perioodil 2012–2019 osteti retseptikeskuse andmete alusel välja 6757 toimeaine agomelatiin retsepti 1577 patsiendi poolt, nendest patsientidest 1421 oli selliseid, kes ei olnud eelneva aasta jooksul ravimit välja ostnud ning peale ravimi väljaostmist jäi 180 päeva pikkune periood, et analüüsida, kas riskivähendamise meetmetes ettenähtud analüüse teostati. Raviga alustamise päevaks loeti retsepti väljaostmise kuupäev.

Ülevaate saamiseks, kuidas jagunevad agomelatiiniga ravi alustanud patsiendid aastate lõikes ning missugused on osakaalud kõikidest kohorti kuulunud patsientidest, koostati joonis 10.



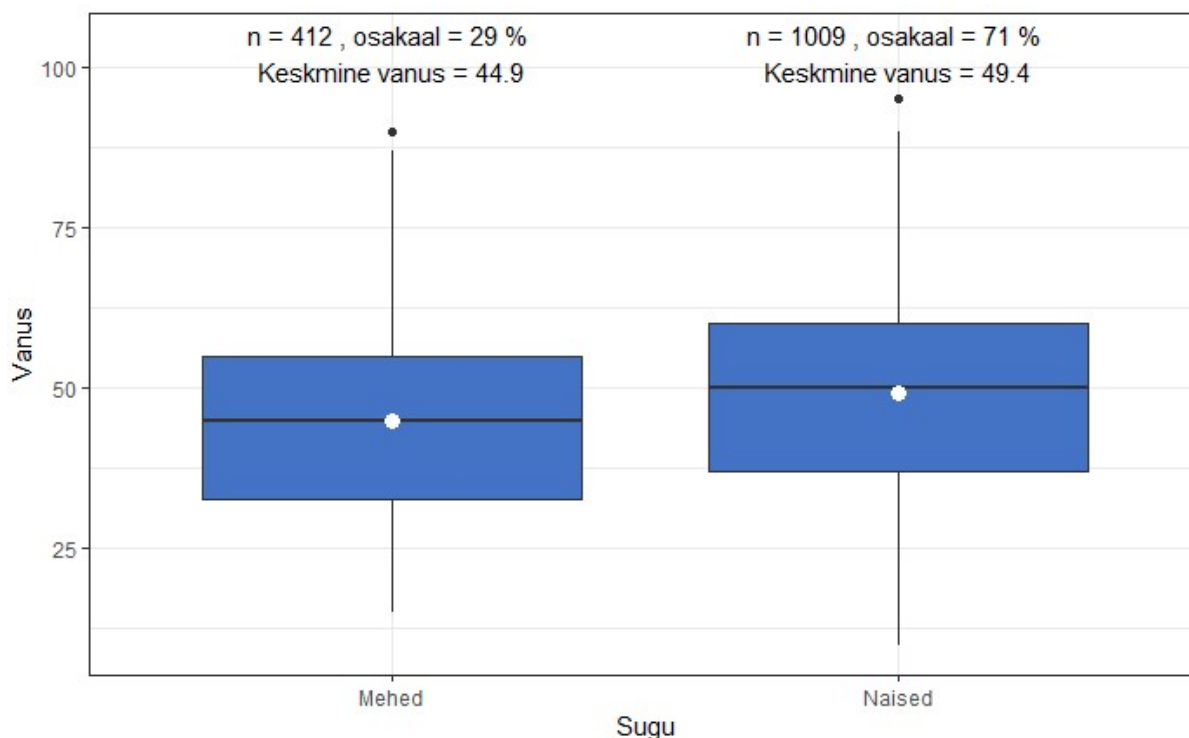
Joonis 10. Agomelatiiniga ravi alustanud patsientide arv ja osakaal kohordis aastate lõikes.

Agomelatiiniga ravi alustanud patsientide arv on olnud kasvava trendiga, eriti viimastel aastatel. Seetõttu on oluline, et patsiendid, kes kasutavad antud toimeainet sisaldavaid ravimeid, oleksid jälgitud vastavalt täiendavates riskivähendamise meetmetes ettenähtud nõuetele.

R Markdowni analüüsidokumendis on lisaks loodud võimalus saada infot patsientide diagnooside kohta (RHK-10 koodi järgi) ravimi väljakirjutamisel.

4.2.2 Agomelatiini kasutajate sooline ja vanuseline jaotus

Patsiente, kes ei olnud eelneva aasta jooksul toimeainet agomelatiin sisaldavaid ravimeid kasutanud, kuulus kohorti 1421. Patsientidest 71% (n=1009) olid naised ja 29% (n=412) olid mehed. Patsientide sooline ja vanuseline jaotus on toodud *boxplot*-tüüpi²⁵ joonisel 11.



Joonis 11. Agomelatiiniga ravi alustanud patsientide sooline ja vanuseline (I kvartiil, mediaan, III kvartiil, keskmine (valge ring)) jaotus.

Agomelatiini kasutavate meeste hulgas oli keskmine vanus 44,9 aastat (valge ring kasti sees) ja mediaanvanus 45 aastat (must joon kasti keskel). Kõige noorem meessoost patsient oli 15-aastane ja kõige vanem 90-aastane.

Agomelatiini kasutavate naiste keskmine vanus oli 49,4 aastat ning mediaanvanus 50 aastat. Kõige noorem naissoost patsient oli 10-aastane ja kõige vanem 95-aastane.

Vaatamata sellele, et agomelatiin on näidustatud täiskasvanud (18–75-aastastele) patsientidele, esines nii meeste kui ka naiste hulgas patsiente, kes olid sihtgrupist nooremad või vanemad.

4.3 Maksafunktsiooni jälgimine enne ravi ja ravi ajal

Täiendavates riskivähendamise meetmetes toodud tervishoiutöötajale suunatud juhendi (lisa 3) kohaselt tuleb kõikidele patsientidele teha maksafunktsiooni analüüs enne agomelatiiniga ravi

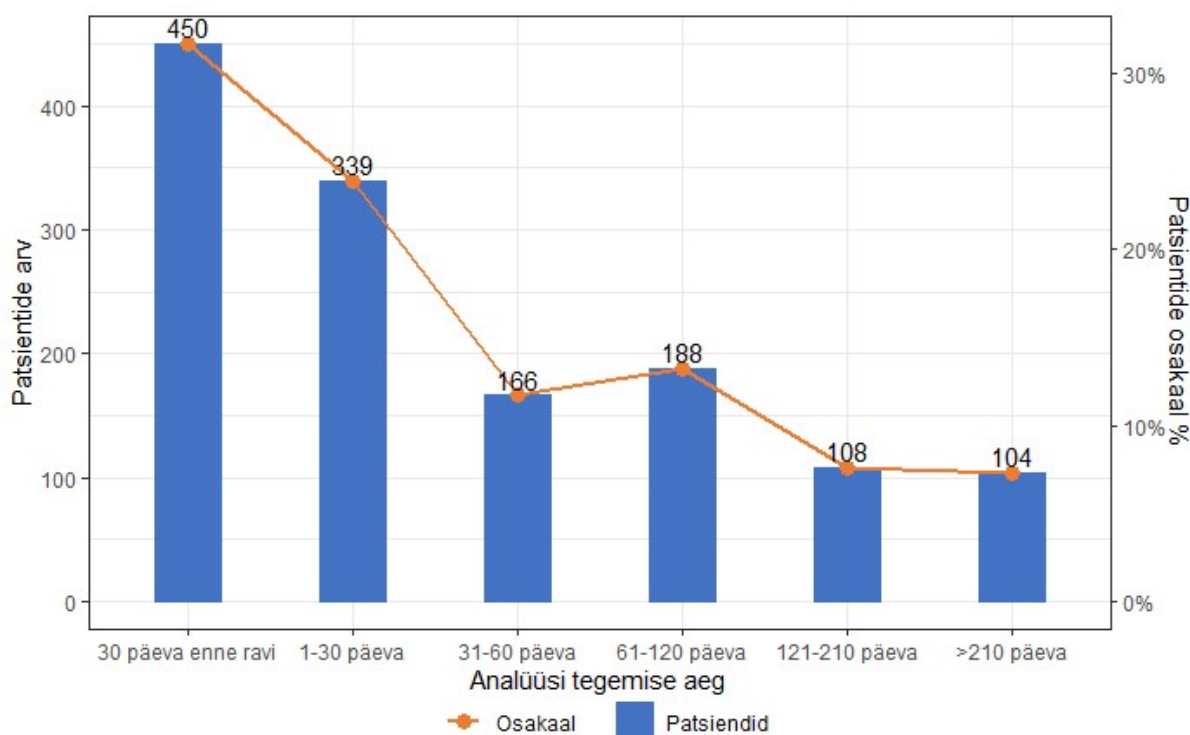
²⁵ <https://towardsdatascience.com/understanding-boxplots-5e2df7bc51>

alustamist ning ligikaudu 3, 6, 12 ja 24 nädala pärast, seepärast uuriti analüüside teostamist vastavate perioodide lõikes.

4.3.1 Vähemalt üks maksafunktsiooni analüüs enne ravi või ravi ajal

Vähemalt üks maksaensüümide mõõtmise analüüs oli enne ravi või ravi ajal tehtud 798 patsiendile ehk 56%-le kõikidest agomelatiini kasutajate kohorti kuulunud patsientidest. Keskmiselt tehti ühe patsiendi kohta 2,15 analüüsi. Kohorti kuulunud patsientidest 44%-le ei tehtud ühtegi analüüsi. Võrdluseks, proviisoriõppe uurimistöös [18] oli patsientide osakaal, kellele tehti vähemalt üks analüüs enne ravi või ravi ajal, väga sarnane (57%).

Patsientide arv, kellele tehti vähemalt üks analüüs, sõltuvalt analüüsi tegemise ajast enne ravi ja ravi kestel, on toodud joonisel 12.



Joonis 12. Patsiendid, kellele tehti vähemalt üks maksafunktsiooni jälgimise analüüs, sõltuvalt analüüsi tegemise ajast enne ravi algust ja ravi kestel ning osakaal kõikide kohorti kuulunud patsientide hulgas.

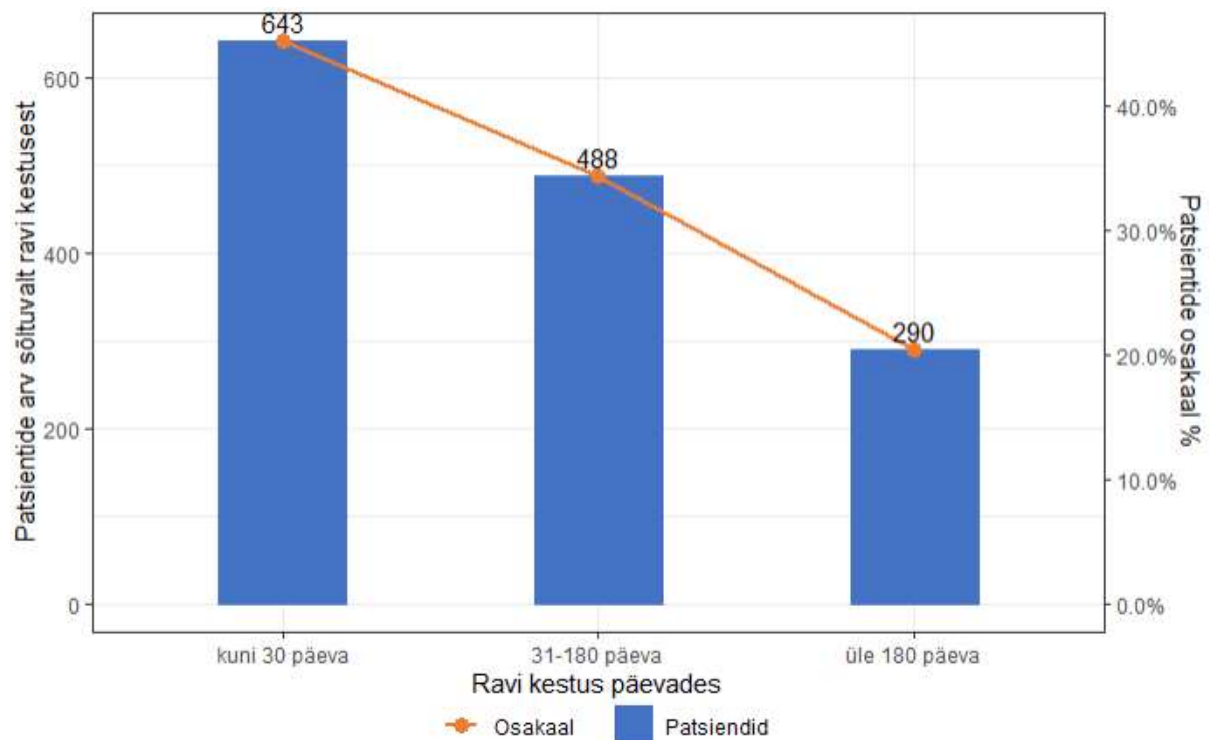
Kõige enam tehti patsientidele vähemalt üks maksafunktsiooni jälgimise analüüs 30 päeva jooksul enne ravi algust. Vähemalt üks analüüs tehti enne ravi 32%-le patsientidest (n=450). Esimese 30 ravipäeva jooksul tehti vähemalt üks analüüs 24%-le (n=339) patsientidest. Edasise ravi ajal analüüside tegemine kahanes, jäädes vahemikku 7–13%.

Proviisoriõppe uurimistöo kohaselt teostati esimene ravieelne kontrollanalüüs 29%-le patsientidest, aga sealse uuringus oli vaatlusalune periood 15 päeva enne retsepti väljaostmist [18].

Euroopas läbiviidud uuringus oli ravieelse analüüsi kontrollimise perioodiks võetud 4 nädalat enne ja 3 päeva pärast ravi alustamist ning analüüse oli tehtud enne täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamist 24,1%-le ja pärast täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamist 25,2%-le patsientidest [42]. Kuigi andmed ei ole varasemate sarnasel teemal läbiviidud uuringutega üks-ühele võrreldavad, saab välja tuua, et maksafunktsiooni jälgimise analüüside tegemine agomelatiini kasutavate patsientide puhul on olnud suhteliselt madal nii Eestis kui ka mujal.

4.3.2 Maksafunktsiooni jälgimine sõltuvalt ravi kestusest

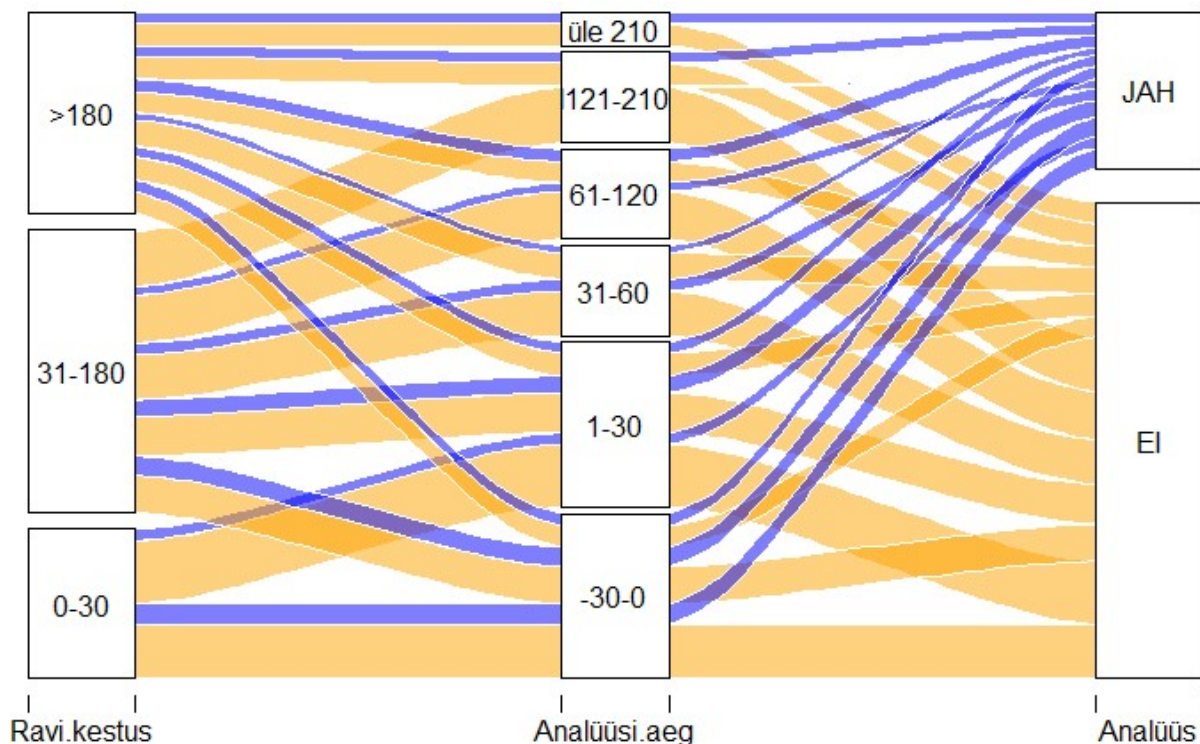
Järgnevalt analüüsiti täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamist sõltuvalt patsientide ravi kestusest. Ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt on soovitatav ravi pikkus agomelatiini puhul vähemalt 6 kuud ja vastavalt sellele on määratud, millal tuleb maksafunktsiooni analüüsid teha. Jooniselt 7 nägime, et 45% patsientide (n=643) ravi kestus oli kuni 30 päeva, mistõttu otsustati patsiendid jaotada ravi kestuse järgi kolme gruppi: kuni 30 päeva, 31–180 päeva ning üle 180 päeva. Ülevaate saamiseks, kui palju patsiente mingisse gruppi kuulub, koostati joonis 13.



Joonis 13. Agomelatiiniga ravi alustanud patsientide arv sõltuvalt ravi kestusest ja osakaal kohorti kuulunud patsientidest.

Patsiente, kelle ravi kestus oli 31-180 päeva, oli kohordis 488 (34%) ning 180 päeva ja pikema ehk ravimi omaduste kokkuvõttes soovitud ravi kestusega patsiente 290 (20%). Võrdluseks, proviisoriõppe uurimistöös oli patsiente, kelle ravi kestis kauem kui 6 kuud 22,6% [18].

Maksafunktsiooni analüüside tegemine sõltuvalt patsientide ravi kestusest ja riskivähendamise meetmetes toodud nõuetest on graafiliselt esitatud *alluvial*-tüüpi²⁶ joonisel 14. Täpsemad tulemused (agomelatiiniga ravi alustanud patsientide arv ja osakaal, kellele tehti vähemalt üks maksafunktsiooni mõõtmise analüüs enne ravi või ravi ajal, patsientide ravi kestuse lõikes) on toodud lisas 4.



Joonis 14. Maksafunktsiooni analüüside tegemine patsientidele sõltuvalt nende ravi kestusest ja täiendavates riskivähendamise meetmetes toodud nõuetest (JAH (sinine riba) – maksafunktsiooni analüüs tehti, EI (oranž riba) – maksafunktsiooni analüüsi ei tehtud).

Joonis 14 illustreerib, kui suurele osale kohorti kuulunud patsientidest rakendati täiendavates riskivähendamise meetmetes toodud nõudeid ja kui suurele osale mitte. Sinise ribaga on kujutatud patsiendid, kellele vastavas vahemikus analüüse tehti ja oranž riba kujutab patsiente, kellele analüüse ei tehtud. Jooniselt on selgesti näha, et sinise riba osakaal on kõikide dimensioonide vaates vähemuses võrreldes oranži riba osakaaluga, mis näitab, et täiendavates

²⁶ <https://towardsdatascience.com/alluvial-diagrams-783bbbbe0195>

riskivähendamise meetmetes ettenähtud maksafunktsiooni kontrollimise analüüse tehti uuritud andmestiku põhjal kohorti kuulunud patsientidele suhteliselt vähe.

Kokkuvõttev tabel patsientidele tehtud maksafunktsiooni jälgimise analüüsides sõltuvalt ravi kestusest koos patsientide arvu ja osakaaluga on toodud lisa 5.

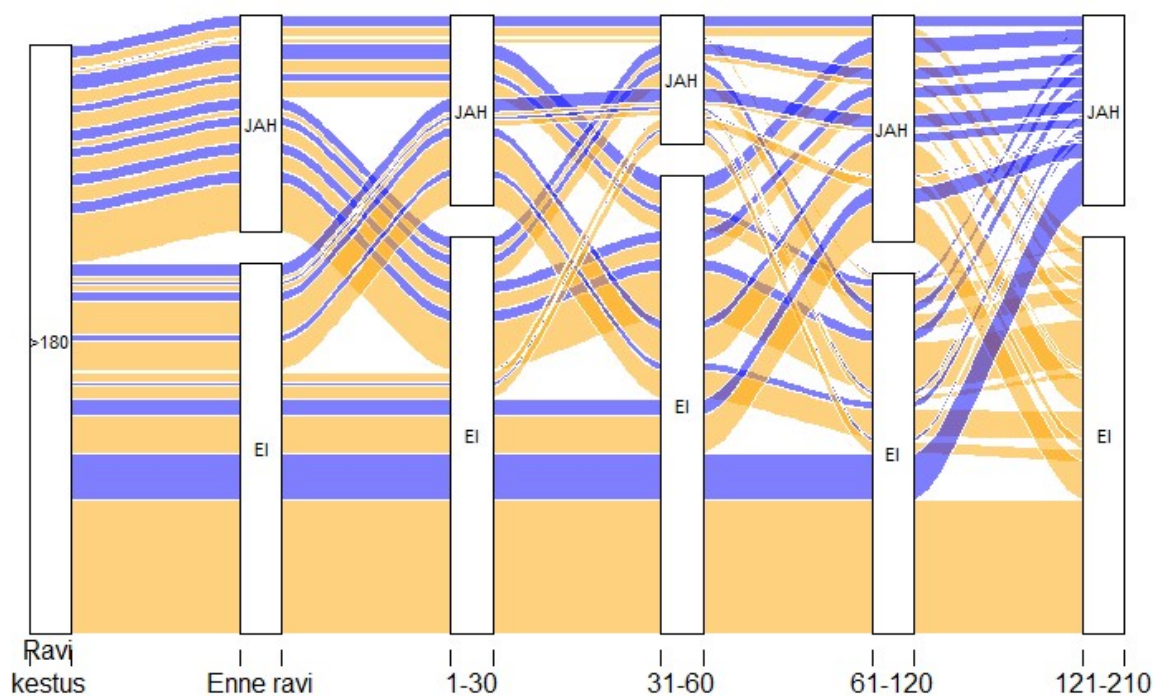
Lisaks analüüsiti, kui palju oli patsiente, kellele tehti kõik täiendavates riskivähendamise meetmetes ettenähtud maksafunktsiooni jälgimise analüüsid ettenähtud sagedusega. Andmed patsientide ravi kestuse lõikes, on toodud tabelis 3.

Tabel 3. Agomelatiiniga ravi alustanud patsiendid, kellele tehti kõik maksafunktsiooni mõõtmise analüüsid vastavalt täiendavates riskivähendamise meetmetes toodud nõuetele sõltuvalt patsientide ravi kestusest ja osakaal vastavas grupis.

Ravi kestus	Enne ravi	1-30	31-60	61-120	121-210	Patsientide arv	Osakaal%
0-30	JAH	JAH				29	5
31-180	JAH	JAH	JAH	JAH	JAH	2	0
>180	JAH	JAH	JAH	JAH	JAH	6	2

Kauem kui 180 päeva kestnud ravi korral rakendati täiendavaid riskivähendamise meetmeid täies mahus st tehti 5 maksafunktsiooni jälgimise analüüsi ettenähtud aegadel 6 patsiendile (n=290). Kuni 30 päeva kestnud ravi korral tehti 2 analüüsi (üks analüüs enne ravi ja teine ravi ajal) 29 patsiendile (n=643).

Ravimi omaduste kokkuvõttes toodud soovitatava ravi pikkusega ehk vähemalt 6 kuud kestnud raviga patsientide puhul vaadati lisaks, kuidas jaotusid tehtud maksafunktsiooni jälgimise analüüsid ajas, andmed on graafiliselt esitatud joonisel 15.



Joonis 15. Patsiendid, kelle ravi kestis üle 180 päeva ja nende tehtud analüüside jaotus analüüside tegemise vajaduse perioodide lõikes (JAH (sinine riba) – analüüs tehti, EI (oranž riba) – analüüsi ei tehtud).

Jooniselt 15 on näha, et suurele osale patsientidest (kõige alumine oranž riba joonise alumises servas, mis läbib kõik EI postid) ei tehtud mitte ühtegi analüüsi kogu ravi jooksul ning vaid väga väikesele osale (kõige ülemine sinine riba joonise ülemises servas, mis läbib kõik JAH postid) tehti kõik ettenähtud analüüsid ettenähtud ajaraamis. Lisaks on jooniselt näha, et esindatud olid kõikvõimalikud variandid analüüside tegemise ja mitte tegemise kohta ravi kestel.

Kokkuvõtvalt saab agomelatiiniga ravi alustanud patsientide maksafunktsiooni jälgimise kohta välja tuua, et vähemalt üks maksaensüümide mõõtmise analüüs oli enne ravi või ravi ajal tehtud 56%-le kõikidest agomelatiini kasutajate kohorti kuulunud patsientidest. Kohorti kuulunud 1421 patsiendist kestis ravi agomelatiiniga vähemalt 6 kuud (mis on soovituslik ravi kestus SPC järgi) 290 patsiendil (20%). Uuritava andmestiku põhjal tehti kõik täiendavates riskivähendamise meetmetes ettenähtud maksafunktsiooni kontrollimise analüüsid enne ravi ja ravi ajal vaid 6 patsiendile (2%), kelle ravi kestis kauem kui 180 päeva. 45%-l patsientidest kestis ravi agomelatiiniga kuni 30 päeva. Tulemustest saab järeldada, et täiendavates riskivähendamise meetmetes toodud nõuet, jälgida enne ravi alustamist ja ravi ajal agomelatiiniga, patsientide maksaensüümide aktiivsust, täidetakse harva.

Infotehnoloogiline meeldetuletus või hoiatus tervishoiutöötaja töölaual sel hetkel, kui ta hakkab välja kirjutama ravimit, millele on lisatud täiendavad riskivähendamise meetmed, võiks täiendavate riskivähendamise meetmete tõhusamale rakendamisele kaasa aidata.

Uuritava andmestiku põhjal ei ole võimalik hinnata patsientide ravi kestuse tagamaid, sest pole teada, kuidas täpselt patsiendid ravimeid kasutasid. Samuti pole võimalik hinnata, kas agomelatiini suhteliselt suure lühiajalise kasutamise taga võis olla ravimist tekkinud kõrvaltoimed või ravimi sobimatus.

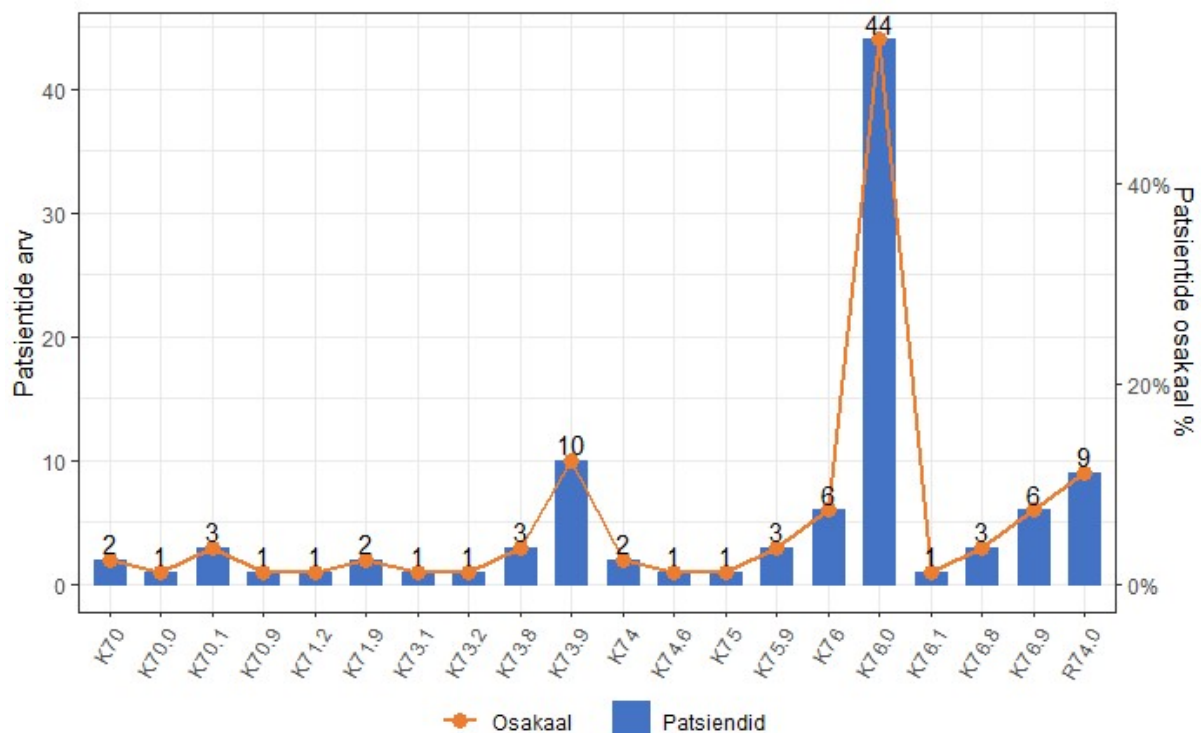
4.4 Maksahaigus agomelatiini kasutajatel

Tervishoiutöötajale suunatud juhendi (lisa 3) kohaselt on agomelatiin vastunäidustatud maksakahjustusega patsientidele. Järgnevalt analüüsiti, kas ja kui paljudel agomelatiiniga ravi alustanud patsientidel oli maksahaigus diagnoositud enne ravi või ravi ajal. Samuti analüüsiti, kuidas nende patsientide puhul toimus täiendavates riskivähendamise meetmetes ettenähtud maksafunktsiooni analüüside tegemine ning kas ja kuivõrd see erines kogu kohordi puhul täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamisest.

Diagnoositud maksahaiguste tuvastamiseks tehti päring RHK-10 [44] diagnoosikoodidega vahemikus K70–K76 ja R74.0 ravidokumentide kohta. Diagnoosikoodide nimetused on toodud tabelis 2.

4.4.1 Eelnev maksahaigus ja maksahaiguse diagnoos ravi ajal

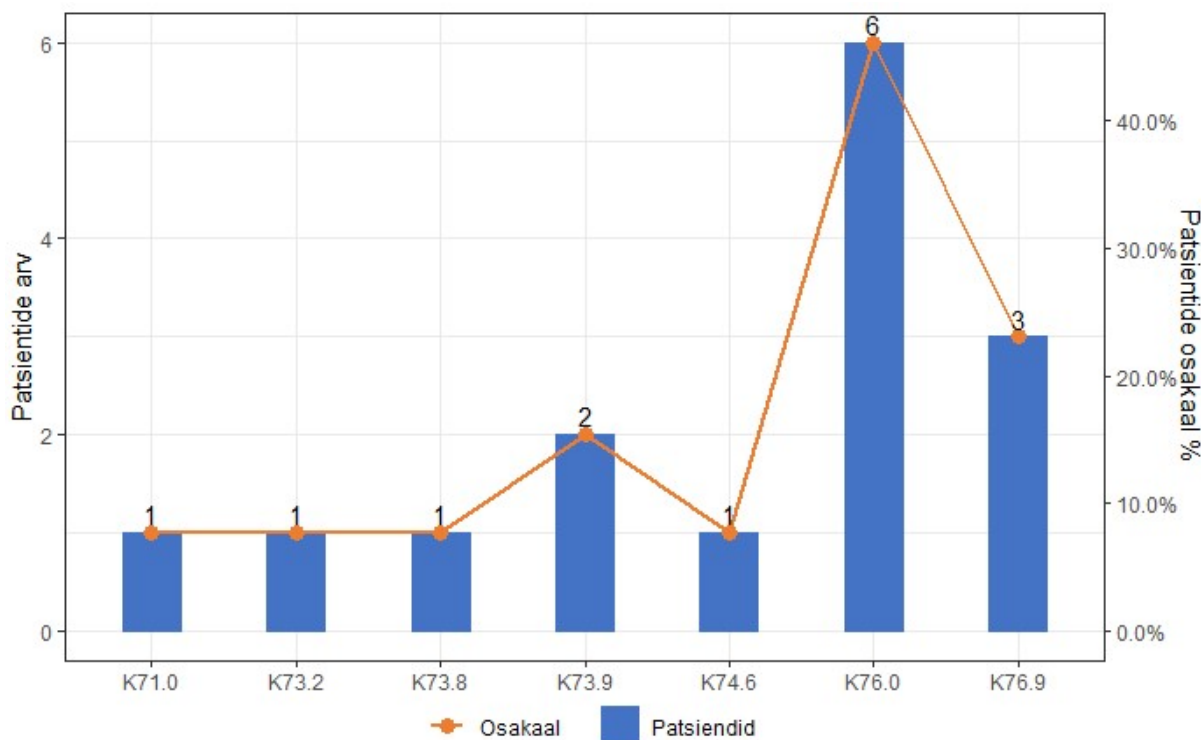
Maksahaiguse ja transaminaaside aktiivsuse suurenemise ravidokumentide põhjal oli maksahaigus enne agomelatiiniga ravi alustamist diagnoositud 5,7%-l (n=81) kohorti kuulunud patsientidest. Viiesimeetel eelneva maksahaiguse diagnoosiga patsientidest (n=16) oli diagnoositud rohkem kui üks maksahaiguse diagnoos. Agomelatiiniga ravi alustanud patsientidel eelnevalt diagnoositud maksahaigused diagnoosikoodide lõikes ning osakaalud on toodud joonisel 16.



Joonis 16. Enne agomelatiiniga ravi alustamist maksahaiguse diagnoosiga patsientide arv RHK-10 diagnoosikoodide lõikes ja osakaal eelneva maksahaigusega patsientide seas.

Kõige sagedamini, 44 patsiendil (54%), oli eelnevalt pandud diagnoos koodiga K76.0 „Mujal klassifitseerimata rasvastunud maks“. „Täpsustamata krooniline hepatiit“ (K73.9) oli diagnoositud 10 patsiendil (12%) ning „Transaminaasi ja piimhappe dehüdrogenaasi taseme tõus“ (R74.0) 9 patsiendil (11%).

Ravi ajal või sellele järgnenud 30 päeva jooksul diagnoositi maksahaigus 13 patsiendil (0,9% agomelatiiniga ravi alustanud patsientidest). Kahel patsiendil diagnoositi 2 erineva koodiga maksahaigus. Ravi ajal maksahaiguse diagnoosi saanud patsientide arv diagnoosikoodide lõikes ning osakaal maksahaiguse diagnoosi ravi ajal saanud patsientide hulgas on toodud joonisel 17.



Joonis 17. Agomelatiinravi ajal või sellele järgnenud kuul maksahaiguse diagnoosi saanud patsientide arv diagnoosikoodide lõikes ja osakaal maksahaiguse diagnoosi saanud patsientidest.

Kõige enam, 6 patsiendil (46%), diagnoositi „Mujal klassifitseerimata rasvastunud maks“ (K76.0). „Täpsustamata maksahaigus“ (K76.9) diagnoositi 3 patsiendil ja „Täpsustamata krooniline hepatiit“ (K73.9) 2 patsiendil.

Ühelgi patsiendil ei diagnoositud ravi ajal agomelatiiniga ega ühe kuu jooksul peale ravi ravimite põhjustatud maksapuudulikkust (K71.1).

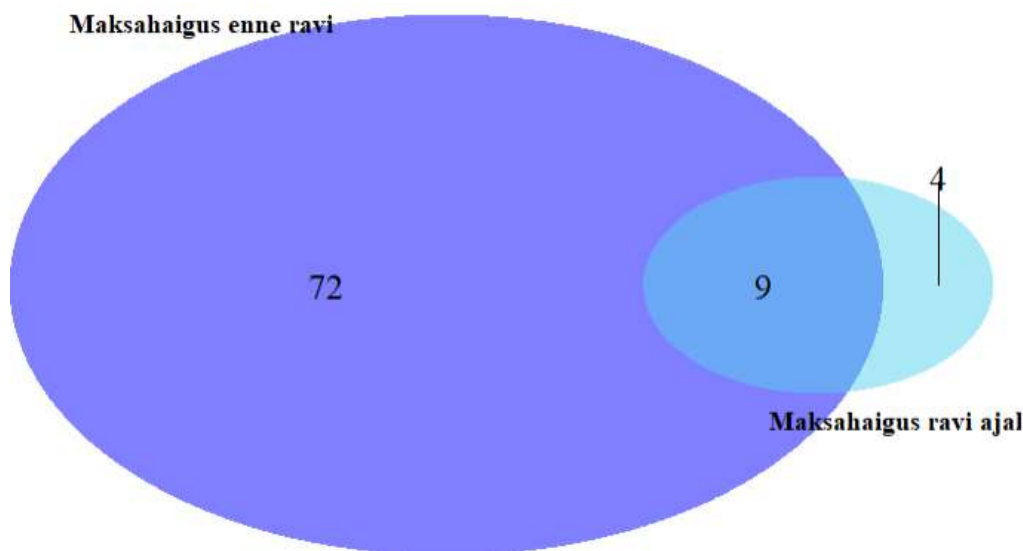
Kuigi SPC kohaselt on agomelatiin maksakahjustusega patsientidel vastunäidustatud, selgus uuringust, et nimetatud toimeainet sisaldavaid ravimeid määrati ka patsientidele, kellel oli eelnevalt mõni maksahaigus diagnoositud. Samuti selgus, et maksahaigusi diagnoositi patsientidel agomelatiinravi ajal.

Kuna enne ravi agomelatiiniga diagnoositud maksahaiguste analüüsimisel ei seatud ajalist piirangut, siis võis nende hulgas olla ajaliselt niipalju varem diagnoositud haigusi, mis ei takista ravimi määramist. Käesolevat uuringut konsulteerinud perearsti selgitusel²⁷ on analüüsitud maksahaigused erinevad, osad neist on ajas muutuvad ning püsivat transaminaaside tõusu ei pruugi kaasneda.

²⁷ e-kiri 31.03.2021

4.4.2 Maksahaiguse diagnoosiga patsientide jälgimine

Selleks, et välja selgitada, kas ja kui palju oli patsiente, kellel diagnoositi maksahaigus nii enne ravi kui ravi ajal või sellele järgnenud 30 päeva jooksul ning kui palju oli patsiente, kellel diagnoositi maksahaigus ravi ajal esmakordselt, koostati Venni diagramm, mis on toodud joonisel 18.



Joonis 18. Maksahaiguse diagnoosiga patsientide arv agomelatiiniga ravi alustanud patsientide hulgas enne ravi ning ravi ajal või sellele järgnenud 30 päeva jooksul.

Jooniselt 18 on näha, et patsiente, kellel oli maksahaigus diagnoositud nii enne ravi kui ka ravi ajal, oli 9 ning patsiente, kellel diagnoositi maksahaigus ravi ajal agomelatiiniga esmakordselt, oli 4.

Täpsemad andmed eelneva maksahaiguse diagnoosiga patsientide kohta (arv ja osakaal ravi kestuse lõikes), kellele tehti vähemalt üks maksafunktsiooni analüüs on toodud lisa 6.

Patsiente, kelle ravi kestus oli üle 180 päeva, oli varasema maksahaiguse diagnoosiga patsientide hulgas 10 ning maksaensüümide aktiivsuse jälgimise analüüse tehti olenevalt ravi perioodist 30–40% ulatuses. Kõige rohkem oli eelneva maksahaigusega patsientide hulgas patsiente, kelle ravi kestis kuni 30 päeva (n=54). Enne ravi algust tehti nende hulgas analüüse 24%-le ja esimese kuu jooksul ravi algusest 17%-le patsientidest. Selliseid patsiente, kellele oleks tehtud kõik ettenähtud analüüsid täiendavates riskivähendamise meetmetes ettenähtud ajaraamis, eelneva maksahaiguse diagnoosiga patsientide hulgas ei olnud.

Kui võrrelda eelneva maksahaiguse diagnoosiga patsientide jälgimist ja maksafunktsiooni analüüside tegemist kõikide kohorti kuulunud patsientide ravi jälgimisega (lisa 4), siis üheselt võetavaid järeldusi teha ei saa. Sõltuvalt patsientide ravi kestusest ja analüüsi tegemise ajast, on

kõikumisi nii üles- kui ka allapoole, aga mitte olulisel määral. Eelneva maksahaiguse diagnoosiga patsientide hulgas oli maksaensüümide aktiivsuse jälgimine suhteliselt samal tasemel, mis kogu kohordi puhul, kuigi oleks eeldanud, et sellistele patsientidele pööratakse enam tähelepanu.

Lisaks analüüsiti eraldi patsiente, kellel diagnoositi maksahaigus agomelatiinravi ajal esmakordselt, kui paljudele nendest tehti maksaensüümide aktiivsuse jälgimise analüüse, andmed on toodud tabelis 4.

Tabel 4. Agomelatiinravi ajal maksahaiguse diagnoosi esmakordselt saanud patsientide arv, kellele tehti vähemalt üks maksaensüümide mõõtmise analüüs, patsientide ravi kestuse lõikes.

Ravi kestus	Enne ravi	1-30	31-60	61-120	121-210	>210	Patsientide arv
31-180	0	2	0	2	0		3
>180	0	0	0	0	0	1	1

Tabelist 4 on näha, et patsientidele, kellel diagnoositi maksahaigus esmakordselt ravi ajal, tehti maksafunktsiooni jälgimise analüüse harva. Kõikidele patsientidele tehti nende ravi kestuse ajal vähemalt üks analüüs, aga see ei vasta täiendavates riskivähendamise meetmetes toodud nõuetele.

Kokkuvõtvalt saab välja tuua, et uuritava andmestiku põhjal oli agomelatiiniga ravi alustanud patsientide hulgas nii neid, kellel oli maksahaigus diagnoositud enne ravi (5,7%-l kohorti kuulunud patsientidest) kui ka neid, kellel diagnoositi maksahaigus ravi ajal. Ravi ajal või sellele järgnenud 30 päeva jooksul diagnoositi maksahaigus 13 patsiendil, kellest 9 oli samad, kellel oli maksahaigus diagnoositud ka enne ravi ja 4 patsienti, kellel diagnoositi maksahaigus ravi ajal agomelatiiniga esmakordselt. Maksahaiguse diagnoosiga patsientide hulgas ei olnud patsiente, kellele oleks tehtud kõik täiendavates riskivähendamise meetmetes ettenähtud maksafunktsiooni analüüse ettenähtud ajaraamis. Eelneva maksahaiguse diagnoosiga patsientide hulgas oli maksafunktsiooni jälgimine suhteliselt samal tasemel, mis kogu kohordi puhul.

Kuigi uuritava andmestiku põhjal oli vaatlusaluseid patsiente vähe ning nende andmete põhjal ei saa teha laiapõhjalisi järeldusi, näitab tulemus siiski, et maksakahjustuse tekkimise riski vähendamiseks on maksafunktsiooni mõõtmise analüüsides tegemine ülioluline ning võib-olla oleks saanud patsientide puhul, kellel diagnoositi maksahaigus ravi ajal, maksahaigust vältida, kui maksafunktsiooni analüüse oleks tehtud regulaarselt ettenähtud nõuetele vastavalt.

4.5 Maksafunktsiooni laborianalüüside tulemused

Täiendavates riskivähendamise meetmetes toodud tervishoiutöötajale suunatud nõuete kohaselt [45, 54] (lisa 2, lisa 3) tuleb enne ravi alustamist agomelatiiniga patsientidel mõõta maksaensüümide aktiivsust ning juhul, kui analüüsi tulemus ületab piirväärtust 3-kordselt, ei tohi ravi alustada. Samuti tuleb maksafunktsiooni laborianalüüse teha ravi ajal ning juhul, kui maksaensüümide aktiivsus ületab piirväärtust 3-kordselt, tuleb ravi katkestada. Ravi lõpetamisel tuleb maksafunktsiooni laborianalüüse korrata kuni maksaensüümide analüüsi tulemus vastab piirväärtusele. Patsientidel, kellel on ravieelne maksaensüümide suurenenud aktiivsus või maksaensüümide aktiivsus suureneb ravi ajal (kõrgem piirväärtuse ülemisest piirist, kuid võrdne või madalam 3-kordsest piirväärtuse ülemisest piirist), tuleb maksafunktsiooni laborianalüüse korrata 48 tunni jooksul.

Alaniini aminotransferaas (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaas (ASAT) aktiivsuse tõus võivad esineda igasuguse maksakahjustuse korral. Maksakahjustuse korral on enamasti ALAT aktiivsus suurenenud enam kui ASAT aktiivsus [2].

Järgnevalt uuriti Digiloost pärit andmete alusel, kui paljudele patsientidele maksafunktsiooni laborianalüüse tehti ning missugused olid maksafunktsiooni laborianalüüside tulemused piirväärtuse järgi. Analüüside puhul, mille tulemus ületas normi ülemise piiri, uuriti lisaks, kas patsientidele tehti kordusanalüüse 48 tunni jooksul ning analüüside puhul, mille tulemus ületas 3-kordse normi ülemise piiri, uuriti veel täiendavalt, kas patsient ka peale seda uusi retsepte välja ostis.

4.5.1 Maksafunktsiooni laborianalüüside referentsväärtused

Maksafunktsiooni laborianalüüside referentsväärtused olid samuti andmetöötuse käigus OMOP CDM kujul andmebaasi mõõtmiste tabelisse toodud, kuid mitte kõikidele analüüsidele ei olnud seda laboritöötajate poolt lisatud. Seetõttu tuli puuduvad referentsväärtused autoril endal lisada. Erinevate laborite andmetel olid referentsväärtused erinevad. Näiteks SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Ühendlabori materjalide põhjal on ALAT ja ASAT analüüside referentsväärtused täiskasvanud meeste puhul <50 U/L ja täiskasvanud naiste puhul <35 U/L, lastele tehtavate analüüside referentsväärtused sõltuvad vanusest [2, 3]. Põhja-Eesti Regionaalhaigla laboratooriumi, Synlab Eesti OÜ ja Qvalitas Arstikeskus AS laborites tehtud laborianalüüside korral on ALAT analüüsi referentsväärtus täiskasvanud meeste puhul <41 U/L ja täiskasvanud naiste puhul <33 U/L ning ASAT analüüsi referentsväärtus täiskasvanud meeste puhul <40 U/L ja täiskasvanud naiste puhul <32 U/L [55–59].

Uuritavas andmestikus olid sagedamini esinevad referentsväärtused ALAT analüüsi puhul 33 U/L ja 41 U/L ning ASAT analüüsi puhul 40 U/L ja 32 U/L, mis kattuvad Põhja-Eesti Regionaalhaigla laboratooriumi, Synlab Eesti OÜ ja Qvalitas Arstikeskus AS laborite referentsväärtustega, mistõttu otsustati puuduvad referentsväärtused asendada nendega.

4.5.2 Alaniini aminotransferaasi (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) piirväärtuste jälgimine

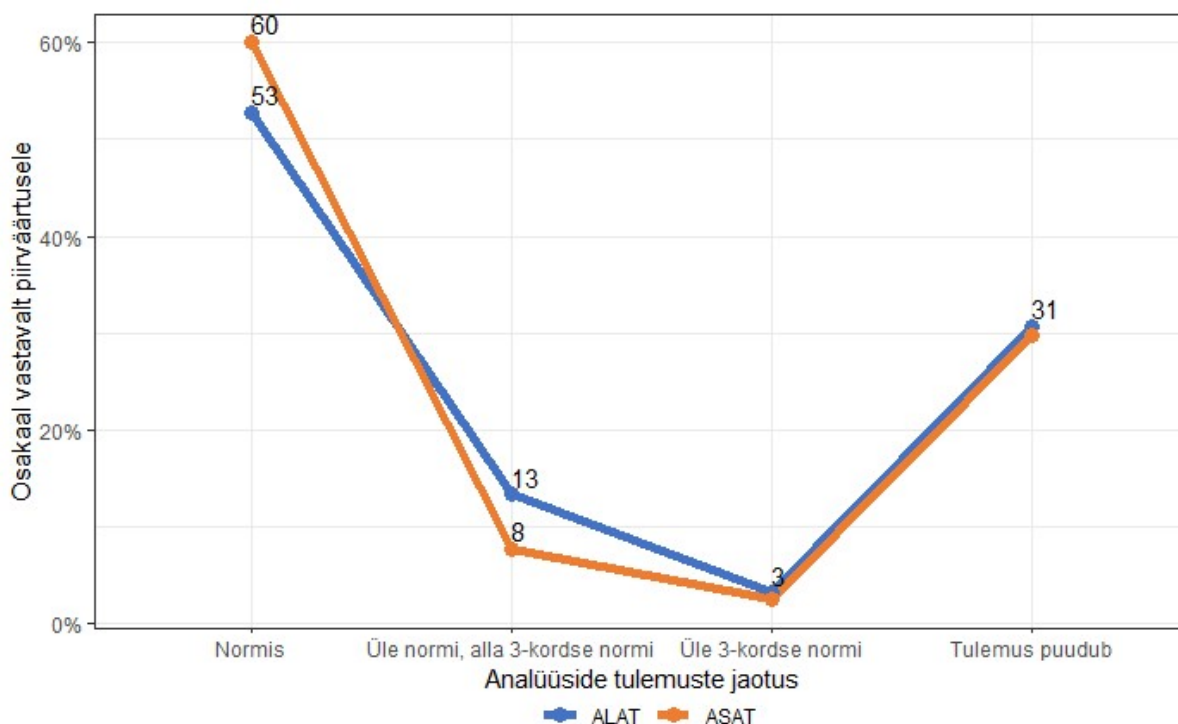
Analüüs ALAT oli tehtud 235-le agomelatiiniga ravi alustanud patsiendile ja analüüs ASAT 208-le patsiendile (vastavalt 17% ja 15% kohorti kuulunud patsientidest). Uuritava andmestiku põhjal oli ALAT analüüse ravi ajal ja 30 päeva enne ravi algust tehtud 502 ja ASAT analüüse 443.

Laborianalüüside tulemusi, kus puudus korrektne mõõtmistulemus koos mõõtühikuga (U/L) Tartu Ülikooli/STACC OÜ uurimismeeskonna poolt OMOP andmestikus ei kajastatud (uuritavas andmestikus tähistas nende analüüside tulemusi „NA“), aga andmetest ülevaatlikkuse saamiseks on ka nende laborianalüüside tulemused järgnevasse analüüsi kaasatud ning kajastatud nimetuse all „Tulemus puudub“.

Ülevaate saamiseks, kuidas jagunesid ALAT ja ASAT analüüside tulemused piirväärtuse järgi, koondati arväärtused tabelis 5 ja osakaalud tehtud analüüside hulgas joonisel 19.

Tabel 5. Agomelatiiniga ravi alustanud patsientidele ravi ajal ja 30 päeva enne ravi tehtud ALAT ja ASAT laborianalüüside tulemused piirväärtuste järgi.

ALAT/ASAT	Normis	Üle normi, alla 3-kordse normi	Üle 3-kordse normi	Tulemus puudub
ALAT	265	67	16	154
ASAT	266	34	11	132



Joonis 19. Agomelatiiniga ravi alustanud patsientidele ravi ajal ja 30 päeva enne ravi tehtud ALAT ja ASAT laborianalüüside tulemuste jaotus (%) piirväärtuste järgi.

Jooniselt 19 on näha, et peaaegu kolmandiku laborianalüüside puhul korrektne analüüsi mõõtmistulemus koos mõõtühikuga (U/L) puudus ja nende kohta pole vastavus piirväärtusele teada.

Uuritavas andmestikus agomelatiiniga ravi alustanud patsientidele tehtud ALAT analüüsides 53% (n=265) ja ASAT analüüsides 60% (n=266) olid alla piirväärtuse.

ALAT analüüsi tulemustest 13% (n=67) ja ASAT analüüsi tulemustest 8% (n=34) olid üle piirväärtuse, aga alla 3-kordse piirväärtuse. Üle 3-kordse piirväärtuse oli 3% (n=16) ALAT-i ja 2% (n=11) ASAT-i analüüsides tulemustest.

Andmed, kuidas jagunes patsientide arv ja osakaal vastavat analüüsi tehtud patsientide hulgas analüüsi tulemuste järgi on toodud tabelis 6.

Tabel 6. Agomelatiinraviga alustanud patsientide arv, kellele ALAT ja ASAT analüüse tehti ning osakaal vastavat analüüsi tehtud patsientide hulgas analüüsi tulemuste lõikes.

Analüüsi tulemus	ALAT patsientide arv	ALAT osakaal %	ASAT patsientide arv	ASAT osakaal %
Normis	135	57	130	62
Üle normi, alla 3-kordse normi	35	15	19	9
Üle 3-kordse normi	5	2	3	1
Tulemus puudub	88	37	76	37

Patsientide arv kokku analüüsi tulemuste lõikes ei võrdu patsientide koguarvuga, kellele vastavat analüüsi tehti, sest mõne patsiendi analüüsi tulemused olid nii alla piirväärtuse, üle piirväärtuse, aga alla 3-kordset piirväärtust ja/või üle 3-kordse piirväärtuse. ALAT analüüsi tulemus oli alla piirväärtuse 57%-l (n=135) patsientidest ja ASAT analüüsi tulemus 62%-l (n=130) patsientidest. Patsiente, kelle analüüsi tulemus ületas 3-kordse piirväärtuse, oli ALAT analüüsi puhul 5 ning ASAT analüüsi puhul 3.

Patsiendid, kellel oli ASAT analüüsi tulemus üle 3-kordse piirväärtuse, oli ka ALAT analüüsi tulemus üle 3-kordse piirväärtuse.

Töös uuriti, kas patsiendid, kelle analüüsi tulemus ületas 3-kordset piirväärtust, ostsid agomelatiini retsepte välja ka pärast maksaensüümide aktiivsuse tõusu ning kas kordusanalüüse tehti 2 päeva jooksul.

Üks patsientidest, kelle analüüsi tulemus ületas 3-kordse piirväärtuse, uusi retsepte ei realiseerinud ja 4 realiseerisid. Täpsemalt saab nendele patsientidele tehtud analüüside ja väljaostetud retseptide kohta lugeda lisast 7.

Lisaks vaadati, kui paljudele patsientidele, kelle analüüsi tulemus ületas piirväärtuse ülemise piiri 3 korda, tehti vastav kordusanalüüs 2 päeva jooksul. Selliseid patsiente oli 1.

Patsiente, kelle ALAT ja/või ASAT analüüsi tulemus oli kõrgem piirväärtusest, kuid võrdne või madalam 3-kordsest piirväärtusest, oli 40 (17% patsientidest, kellele ALAT ja/või ASAT analüüs tehti). Analüüse, mille tulemused ületasid piirväärtust, kuid oli võrdsed või madalamad 3-kordsest piirväärtusest, oli 101 (11%). Patsientidel, kelle analüüside tulemused ületasid 3-kordset piirväärtust, esines ka analüüse, mille tulemused ületasid piirväärtust, kuid olid võrdsed või madalamad 3-kordsest piirväärtusest.

Ka piirväärtust ületava, kuid 3-kordse piirväärtusega võrdse või sellest madalama analüüsi puhul tuleb täiendavate riskivähendamise meetmete kohaselt teha 48 tunni jooksul kordusanalüüs (lisa 2, lisa 3). Selle tingimuse täitmise kontrollimiseks uuriti, kui paljude analüüside puhul korraldi analüüsi 2 päeva jooksul. Analüüsi korraldi 2 päeva jooksul ainult 2 patsiendi puhul.

Kokkuvõtvalt saab maksafunktsiooni analüüside piirväärtuste jälgimise kohta välja tuua, et enamikul patsientidel, kelle analüüsi tulemus oli kõrgem 3-kordsest piirväärtusest, ravi agomelatiiniga jätkus (ostsid agomelatiini retsepte välja ka hiljem). Pärast analüüsi, mille tulemus ületas piirväärtuse ülemise piiri 3 korda, tehti 2 päeva jooksul kordusanalüüs vaid ühele patsiendile. Patsientidele, kelle analüüsi tulemus ületas piirväärtust, aga jäi alla 3-kordset piirväärtust, tehti kordusanalüüs 2 päeva jooksul vaid 2 patsiendile. Seega, isegi juhul kui analüüsi

tulemus ületas piirväärtust, teostati uuritava andmestiku põhjal kordusanalüüsi harva. Olukorda võiks aidata parandada infotehnoloogiline meeldetuletussüsteem analüüsi tegemise vajadusest tervishoiutöötaja töölaual, mis annaks märku, kui patsient tarvitab ravimeid, mis võivad põhjustada maksakahjustust ning analüüsi tulemus on referentsväärtusest kõrgem.

Digiloo andmestiku kaasamine lisas võimaluse uurida tehtud maksafunktsiooni analüüside tulemuste vastavust kehtestatud piirväärtustele. Paraku ei olnud Digiloo andmestikus kõikidele laborianalüüsidele piirväärtusi lisatud. Lisaks selgus, et erinevad laborid kasutavad sama laborianalüüsi puhul erinevaid piirväärtusi. Autor lahendas olukorra piirväärtuste lisamise teel analüüsitavatesse andmetesse, kasutades piirväärtusi, mida kasutasid mitmed suuremad Eesti laborid ning mida oli ka uuritavas andmestikus olemasolevate piirväärtuste hulgas kõige enam. Sellest tulenevalt võis tekkida erinevus, kuidas tõlgendas analüüsi tulemust tervishoiutöötaja ja kuidas tõlgendas seda töö autor. Samas ei tohiks piirväärtuste tuletamine avaldada saadud tulemustele olulist mõju, sest erinevused ei ole väga suured. Sellise olukorra tekkimist aitaks vältida algandmete korrektne esitamine, seega tuleb tervishoiutöötajatele selgitada korrektsete andmete esitamise olulisust ning luua tingimused, et see oleks nende jaoks võimalikult mugav ja vähe aeganõudev. Lisaks tuleks võimalusel kaaluda laborianalüüside referentsväärtuste ühtlustamist.

Töös kasutatud andmestiku põhjal ei olnud võimalik hinnata, kas esines olukordi, kus patsiendid analüüsi tegemisele suunati, aga patsient jättis analüüsi tegemata omal algatusel. See vajaks eraldi uurimist.

4.6 Metoodika arutelu

Täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise analüüsiga seotud täpsemad tulemused ja arutelu on toodud peatükkides 4.1 kuni 4.5 konkreetsete uurimisküsimuste juures. Käesolevas peatükis tuuakse arutelu metoodika täiendamise ja täpsustamise teemal.

Käesolevas töös täpsustati analüüsi metoodikat analüüsitava perioodi osas, mida võtta aluseks enne ravi algust tehtud maksafunktsiooni analüüsi tegemise kontrollimiseks. Agomelatiini täiendavates riskivähendamise meetmetes on nõue, et maksafunktsiooni analüüs tuleb teha enne ravi alustamist, kuid ei ole täpsustatud, mis perioodi jooksul see peaks tehtud olema. Eestis varem läbiviidud uuringutes vaadati maksafunktsiooni analüüsi tegemist enne ravi 15 päeva jooksul [17, 18]. Käesolevas töös vaadati maksafunktsiooni laborianalüüside tegemist patsientidele enne ravi 30 päeva jooksul, kuna analüüs tuleb teha enne retsepti väljakirjutamist, aga uuritavas andmestikus olid kasutada väljaostetud retseptide andmed, mitte väljakirjutatud

retseptide andmed, mistõttu võib tekkida teatav viivitus analüüsi tegemise ja ravimi väljaostmise vahel, sest patsient ei pruugi ravimit välja osta kohe peale analüüsi tegemist ja ravimi väljakirjutamist. Tulenevalt uurimisalusest andmestikust oli maksafunktsiooni analüüsi tegemise vaatamine 30 päeva enne ravi algust optimaalne, sest kuigi joonis 6 näitas, et enamik enne ravi algust tehtud analüüsides langes 15 päeva sisse enne ravi, siis ei ole 15 päeva autori hinnangul piisav aeg analüüsi tegemise ja ravimi väljaostmise vahel. 60 päeva võib jälle olla liiga pikk periood, et selle põhjal teha otsust ravimi väljakirjutamiseks. Samas ei saa välistada, et täpsemate andmete olemasolul ja ka tulenevalt toimeaine spetsiifikast võib olla vajadus määrata teistsugune vaatlusalune periood, mida saab loodud koodis muuta vastavalt vajadusele.

Töös täpsustati ka metoodikat vahemike osas, mille lõikes vaadata täiendavates riskivähendamise meetmetes toodud nõuete täitmist maksafunktsiooni analüüsides tegemise kohta ravi ajal. Eestis läbiviidud varasemates uuringutes vaadati analüüsides tegemist ravi alustamisel ning ravi ajal ligikaudu 3, 6, 12 ja 24 nädala möödudes, kuid töödest ei selgu, missugustes vahemikes täpselt analüüsides tegemist ravi ajal vaadati [17, 18]. Euroopas läbiviidud sarnases uuringus vaadati analüüsides tegemist ravi ajal järgnevates vahemikes: 2–4 nädalat, 5–8 nädalat, 9–6 nädalat, 17–28 nädalat [42].

Käesolevas töös määrati tehtud analüüsides kontrollimiseks järgmised vahemikud:

- 3. nädal – 1–30 päeva ravi algusest;
- 6. nädal – 31–60 päeva ravi algusest;
- 12. nädal – 61–120 päeva ravi algusest;
- 24. nädal – 121–210 päeva ravi algusest;
- >210 päeva.

Analüüsides tegemise kontrollimiseks määratud vahemike puhul on eeliseks see, et need katavad ära kogu patsiendi kohorti kuulumise aja, nii et kõik tehtud analüüsides võetakse mingis perioodis arvesse, aga kuna 4. ja 5. analüüs tuleb teha vastavalt ligikaudu 12. ja 24. nädala pärast, siis kujunesid uurimisalused vahemikud pikaks ning ei pruugi anda tegelikkusest tõepärasest ülevaadet. Samas ei suuna ka tervishoiutöötajad patsiente analüüsides tegemisele nii täpselt. Näiteks, kui analüüs tuleb teha ligikaudu 24. nädala pärast, siis võibki juhtuda, et see tehakse +/- 30 päeva jooksul.

Kuigi analüüsides tegemise vahemikud määrati tulenevalt agomelatiini täiendavates riskivähendamise meetmetes toodud nõuetest, on need loodud koodis kohandatavad ka juhul, kui analüüse tuleb teha teistsuguse sagedusega.

Käesolevas töös uuriti patsientidel tehtud laborianalüüse sõltuvalt patsientide ravi kestusest, mille määramisel lähtuti agomelatiini kasutajate tegelikust ravi kestuse profiilist ning ravimi omaduste kokkuvõttes toodud soovitatavast ravi kestusest. Sõltuvalt patsientide ravi kestusest vaadati maksafunktsiooni analüüside tegemist:

- ravi kestus kuni 30 päeva;
- ravi kestus 31–180 päeva;
- ravi kestus üle 180 päeva.

Määratud ravi kestused võivad olla agomelatiini kasutajate spetsiifilised ja ei pruugi olla üldistatavad. Mõne teise toimeaine puhul võib olla vajadus määrata teistsugused ravi kestuse vahemikud, mille lõikes patsientidele analüüside tegemist vaadata.

Maksahaigusega patsientide tuvastamiseks analüüsiti, kas agomelatiini kasutajate seas oli patsiente, kellel diagnoositi haigusi RHK-10 koodiga vahemikust K70–K76 või R74.0. Kuigi tegemist on maksahaiguste jaotisega, ei hõlma see spetsiifilisi maksahaigusi (nt kasvajad), mis esinevad teistes jaotistes. Tulevalt analüüsitava toimeaine spetsiifikast, tuleks analüüsitavaid maksahaigusi enne analüüsi läbiviimist eelnevalt täpsustada.

Täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise analüüsi tegi keeruliseks see, et EHK andmestikus kajastatakse paljude erinevate ensüümide laboriuuringud sama koodiga, mistõttu võivad tulemustes kajastuda ka mõne teise ensüümi määramise analüüsid, mis agomelatiini kasutamise ajal kokku langesid. Digiloost pärit andmetes olid maksaensüümide mõõtmise analüüsid kajastatud individuaalsete koodidega, aga võrreldes EHK andmetega oli neid vähe, mis viitab võimalusele, et kõiki andmeid pole Digilukku esitatud või on andmete esitamise kvaliteet olnud madal. Olukorda saaks parandada, kui iga laboriuuring oleks EHK raviarvetel kajastatud individuaalse koodiga ning Digilukku esitatavate andmete kvaliteet oleks parem.

Digiloo andmestiku kaasamine lisas võimaluse uurida tehtud maksafunktsiooni analüüside tulemuste vastavust kehtestatud referentsväärtustele, mida varasemates töödes teadaolevalt ei ole uuritud. Selleks uuriti maksafunktsiooni analüüside puhul, mille tulemus ületas normi ülemise piiri, kas patsientidele tehti kordusanalüüse 2 päeva jooksul ning analüüside puhul, mille tulemus ületas 3-kordse normi ülemise piiri, uuriti veel täiendavalt, kas patsient ka peale seda uusi retsepte välja ostis. Kuigi patsiente oli vähe ja saadud tulemused ei pruugi olla üldistatavad, andis see siiski hea ülevaate agomelatiiniga ravi alustanud patsientidele tehtud maksafunktsiooni analüüside tulemustest piirväärtuse järgi ning kas tervishoiutöötajad tegid

piirväärtust ületanud analüüside puhul kordusanalüüse. Seega andis Digiloo andmete kaasamine juurde olulist infot ning on mõistlik uuringutesse kaasata ka edaspidi.

Ravimid on keeruline uurimisvaldkond, sest detaile on palju. Seetõttu ei piisanud analüüsi läbiviimiseks ainult infotehnoloogiaalastest teadmistest, meditsiinilise asjakohasuse tagamiseks konsulteeris töö autor meditsiini ja farmaatsia alal ravimiameti spetsialistide ja ühe perearstiga.

Analüüsi metoodikat saab kindlasti veelgi täiustada koostöös tervishoiutöötajate ja teiste osapooltega. Pandeemilisest olukorrast tulenevalt oli autoril võimalus konsulteerida meditsiiniliste aspektide üle tervishoiutöötajatega telefoni ja e-kirjade teel, aga silmast-silma suhtlus annaks kindlasti veelgi sisukama tulemuse.

4.7 Tehnilise implementatsiooni arutelu

Käesoleva töö raames täpsustati ja täiendati ravimite täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise analüüsi metoodikat toimeaine agomelatiin näitel. Täiendatud ja täpsustatud metoodika realiseeriti programmeerimiskeeles R, taaskäivitatava R Markdowni dokumendina. Kood on üles laetud koodirepositooriumisse GitHub²⁸. Teadaolevalt ei ole varem sellist ravimite täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise taaskäivitatavat analüüsikoodi loodud. Analüüsi raport PDF-kujul on lisatud magistritööle eraldiseisva lisana.

Täiendavate riskivähendamise meetmete analüüsi teostamiseks valiti R Markdown mitmel põhjusel. Peamiselt sellepärast, et see võimaldab analüüsi läbi viia taaskäivitataval moel, aga ka paindlikkuse ja arvukate lisapakettide kasutamise võimaluste tõttu, mida R Markdown pakub. Lisaks oli töö autoril esialgu kavas rakendada analüüsis mitut programmeerimiskeelt (R ja Python), mida R Markdown võimaldab, aga hiljem sellest võimalusest siiski loobuti, sest ümberlülitumine ühelt keelelt teisele tekitas ajakulu ja muudaks ka analüüsi taaskäivitamise tarbetult keeruliseks.

Kuna erinevatel toimeainetel on analüüside tegemise vajadus erineva sagedusega, siis saab koodis uuritavaid laborianalüüside tegemise vahemikke vastavalt vajadusele muuta. Samuti saab määrata, missuguste ravi kestuse vahemike lõikes soovitakse analüüsi läbi viia ning lisada vajadusel puuduvad referentsväärtused.

Kuna kood realiseeriti toimeaine agomelatiin näitel ning koodi loomisel lähtuti agomelatiini täiendavates riskivähendamise meetmetes toodud nõuetest ja uuritavast andmestikust, võib

²⁸ <https://github.com/railij/magistritoo>

teistsuguste andmete ja teistsuguste täiendavates riskivähendamise meetmetes toodud nõuete puhul võib olla vajadus teha koodis teisendusi, täiendusi ja/või parandusi.

Kood on üles ehitatud ja viimistletud lähtudes toimeaine agomelatiin alusandmestikust ja analüüsi tulemustest. Mõne teise toimeaine puhul võivad tulenevalt alusandmete eripäradest tekkida veateated, millega autor ei osanud arvestada. Näiteks testimise käigus toimeainete vorikonasool ja leflunomiid andmete peal ilmnes, et ühe toimeaine puhul ei olnud patsientidel maksahaigusi diagnoositud ravi ajal ning teise toimeaine puhul ei olnud maksahaigusi diagnoositud ei enne ravi ega ravi ajal. Selle koha peal läks kood testimise käigus katki ja vajas täiendamist. Selleks lisati vastavate koodiplokkide algusesse if-lause, et koodiplokk läbitakse ainult juhul, kui sellekohased andmed on olemas. Ka teiste toimeainete puhul võib ette tulla eripärasid, mida autor ei osanud ette näha ja mis ei tulnud välja ka testimise käigus. Toimeainete vorikonasool ja leflunomiid testraportid (agomelatiini parameetritega) on lisatud magistritööle eraldiseisva lisana.

Vastavalt vajadusele on võimalik koodi täiendada, edasi arendada ja paremaks muuta. Üheks võimaluseks on näiteks koodi täiendamine, et analüüsida ravimite täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamist enne ja pärast ravimile täiendavate riskivähendamise materjalide lisamist, mida käesolevas töös ei uuritud andmete vähesuse tõttu. Samuti saaks koodi täiendada, et vaadata, kas ravimi annuse suurendamisel tehakse analüüsi nõuetekohaselt. Käesolevas töös seda ei käsitletud vastavate andmete puudumise tõttu.

Edasiarendamise võimaluseks oleks veel kommenteeritud analüüsidokumendi väljatöötamine. Selleks tuleks tekitada juurde analüüsi tulemusi kajastav tekstiosa, et väljundiks oleks täisautomaatne kommentaaridega raport.

Töös uuritud OMOP CDM kujul andmestik, mille baasil analüüsikood loodi, annab põhimõtteliselt võimaluse rakendada loodud koodi ja viia läbi analoogseid analüüsi erinevates andmekogudes üle maailma. Selleks oleks vaja analüüsikoodi täiendada, kasutades standardset OMOP CDM terminoloogiat.

Kuigi analüüs viidi läbi OMOP CDM mudelil põhinevatel andmetel, on meetodika rakendatav ka muudel andmekogudel. Selleks tuleb andmed viia sobivatele Exceli tabelite kujule. GitHub²⁹ on koodile lisatud näidisandmete failid.

²⁹ https://github.com/railij/magistritoo/tree/main/example_data_tables

5. Kokkuvõte

Magistritöö eesmärk oli täpsustada ja täiendada ravimite täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise analüüsi metoodikat, realiseerida analüüs taaskäivitatava analüüsikoodina ning rakendada seda Eesti terviseandmekogude andmetel, et teada saada, kuidas tervishoiutöötajate poolt ravimite täiendavaid riskivähendamise meetmeid rakendatakse.

Kõik magistritöös püstitatud eesmärgid said täidetud. Magistritöö raames täpsustati analüüsi metoodikat enne ravi ja ravi ajal tehtud maksafunktsiooni analüüside kontrollimiseks ning täiendati ravimite täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise analüüsi metoodikat maksafunktsiooni analüüside tulemuste piirväärtuste jälgimise osas. Selgus, et Digiloo andmete kaasamine, mida teadaolevalt varasemates sarnastes uuringutes ei ole tehtud, võimaldab saada lisainfot ravimite täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise kohta piirväärtust ületavate maksafunktsiooni analüüside tulemuste osas.

Ravimite täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise analüüs realiseeriti magistritöö käigus maksakahjustuse riskiga toimeaine agomelatiin näitel taaskäivitatava analüüsikoodina R Markdowni dokumendina, mis võimaldab analoogseid täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise analüüse läbi viia ning saada analüüsi tulemustest raport PDF-formaadis. Eraldiseisva lisana on ära toodud sama analüüsi tulemused toimeainete vorikonasool ja leflunomiid kohta.

Läbiviidud täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise analüüs näitas, et toimeaine agomelatiin täiendavates riskivähendamise meetmetes ettenähtud nõudeid täidetakse harva. Maksafunktsiooni jälgimise analüüse tehti vastavalt meetmetes ettenähtud nõuetele vaid 2%-le patsientidest, kelle ravi kestis kauem kui 6 kuud. Ka piirväärtust ületavate maksafunktsiooni analüüside puhul tehti kordusanalüüse harva.

6. Viidatud kirjandus

- [1] Uusküla M., Kurvits K., Laius O. Ravimitega seotud riskide vähendamise meetmed. *Eesti Arst*, 2016, nr 95(10), lk 684–686, doi: 10.15157/ea.v0i0.13177 (06.02.2021).
- [2] Reimand K. Alaniini aminotransferaas (S,P-ALAT). <https://www.kliinikum.ee/yhendlabor/pildid/kasiraamat/A/alaniini%20aminotransferaas%20ii.pdf> (10.03.2021).
- [3] Reimand K. Aspartaadi aminotransferaas (S,P-ASAT). <https://www.kliinikum.ee/yhendlabor/pildid/kasiraamat/A/aspartaadi%20aminotransferaas%20ii.pdf> (10.03.2021).
- [4] WHO. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification. <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification> (29.04.2021).
- [5] e-labori haldamise rakendus-kasutusjuhend. <https://www.riha.ee/api/v1/systems/elhr/files/d9b0b772-3aa3-4d02-beff-61153aa66f08> (26.03.2021).
- [6] Ravimiamet. Ohutusalsed teabekirjad. <https://www.ravimiamet.ee/ohutusalsed-teabekirjad> (14.02.2021).
- [7] Riigi Teataja. Ravimiregistri põhimäärus. <https://www.riigiteataja.ee/akt/107032017027?leiaKehtiv> (07.02.2021).
- [8] Riigi Teataja. Retseptikeskuse asutamine ja retseptikeskuse pidamise põhimäärus. <https://www.riigiteataja.ee/akt/112032019054?leiaKehtiv> (20.02.2021).
- [9] e-Teatmik: IT ja sidetehnika seletav sõnaraamat. <http://vallaste.ee/> (09.05.2021).
- [10] Riigi Teataja. Ravimiseadus. <https://www.riigiteataja.ee/akt/104052016004?leiaKehtiv> (14.03.2021).
- [11] European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-xv-risk-minimisation-measures-selection-tools_en-3.pdf (06.02.2021).
- [12] European Medicines Agency. Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP) Introductory cover note, last updated with revision 3 of Module XVI on risk minimisation measures and its Addendum II on methods for their effectiveness evaluation for public consultation. 2021, https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidelines-good-pharmacovigilance-practices-gvp-introductory-cover-note-last-updated-revision-3_en-0.pdf (06.02.2021).
- [13] European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-xvi-risk-minimisation-measures-selection-tools_en-3.pdf (06.02.2021).
- [14] Ravimiregister. <https://www.ravimiregister.ee/publichomepage.aspx> (04.02.2021).
- [15] Francisca R.D.C., Baba E., Hoeve C.E., Zomerdijk I.M., Sturkenboom M.C.J.M., Straus S.M.J.M. Introduction or Discontinuation of Additional Risk Minimisation Measures During the Life Cycle of Medicines in Europe. *Drug Safety*, 2021, nr 44, lk 63–72, doi: 10.1007/s40264-020-00993-6 (04.02.2021).
- [16] Ravimiamet. Täiendavad riskivähendamise meetmed. <https://ravimiamet.ee/t%C3%A4iendavad-riskiv%C3%A4hendamise-meetmed> (04.02.2021).
- [17] Kurvits K., Uusküla M., Laius O. Agomelatiinraviga seotud riskivähendamise meetmed praktikas. *Eesti Arst*, 2016, nr 95(10), lk 687–689, doi: 10.15157/ea.v0i0.13178 (06.02.2021).
- [18] Sopp E. Ravimiriskide vähendamise meetmete rakendamine agomelatiini näitel, Tartu Ülikool, Proviisorioõppe uurimistöõ. 2020.

- [19] Teave valproehappe* kasutamise ohtudest naispatsientidel ja rasedatel. Tervishoiutöötajale_Juhend.pdf. https://www.ravimiregister.ee/Data/aRMM/12305/d86b4e26-37b3-484a-8f5b-f858b6965dd3/Tervishoiut%C3%B6%C3%B6tajale_Juhend.pdf (17.02.2021).
- [20] Kurvits K., Uusküla M., Laius O. Valproehappe kasutamine fertiilses eas naistel. *Eesti Arst*, 2017, nr 96(9), lk 544–550, doi: 10.15157/ea.v0i0.13815 (17.02.2021).
- [21] Tervishoiutöötajale_Kontroll-loend.pdf. https://www.ravimiregister.ee/Data/aRMM/23655/c92974b2-d658-4862-9a1e-06d41d3cb203/Tervishoiut%C3%B6%C3%B6tajale_Kontroll-loend.pdf (17.02.2021).
- [22] Arava(leflunomiid)_Tervishoiutöötajale_Juhend.pdf. https://www.ravimiregister.ee/Data/aRMM/12857/b75395c1-7f92-4076-97c1-9cd35ccacba5/Tervishoiut%C3%B6%C3%B6tajale_Juhend.pdf (15.03.2021).
- [23] Andrade R.J., Chalasani N., Björnsson E.S., Suzuki A., Kullak-Ublick G.A., Watkins P.B., et al. Drug-induced liver injury. *Nature Reviews Disease Primers*, 2019, nr 5, lk 58, doi: 10.1038/s41572-019-0105-0 (03.03.2021).
- [24] Koido M., Kawakami E., Fukumura J., Noguchi Y., Ohori M., Nio Y., et al. Polygenic architecture informs potential vulnerability to drug-induced liver injury. *Nature Medicine*, 2020, nr 26, lk 1541–1548, doi: 10.1038/s41591-020-1023-0 (03.03.2021).
- [25] Navarro V.J., Senior J.R. Drug-Related Hepatotoxicity. *New England Journal of Medicine*, 2006, nr 354, lk 731–739, doi: 10.1056/NEJMra052270 (04.03.2021).
- [26] Rõuk P. Tänapäeva meditsiini üks suurimaid väljakutseid on maksakahjustused ravimitest. *Tervis*, 2019, <https://tervis.postimees.ee/6738166/tanapaeva-meditsiini-uks-suurimaid-valjakutseid-on-maksakahjustused-ravimitest> (04.05.2021).
- [27] Eesti Haigekassa. Digiretsept. 2017, <https://www.haigekassa.ee/inimesele/ravimid/digiretsept> (20.02.2021).
- [28] Riigi Teataja. Ravimite väljakirjutamise ja apteekidest väljastamise tingimused ja kord ning retsepti vorm. <https://www.riigiteataja.ee/akt/123122010011?leiaKehtiv> (20.02.2021).
- [29] Eesti Haigekassa. Toimeainepõhine retsept. 2017, <https://www.haigekassa.ee/inimesele/ravimid/toimeainepohine-retsept> (20.02.2021).
- [30] e-Prescription. *e-Estonia*, <https://e-estonia.com/solutions/healthcare/e-prescription/> (15.03.2021).
- [31] Riigi Teataja. Haigekassa andmekogu pidamise põhimäärus. <https://www.riigiteataja.ee/akt/112032019019?leiaKehtiv> (21.02.2021).
- [32] Thetloff M., Palo E. Haigestumusinfo võrdlev uuring tervishoiu statistilise aastaaruandluse ja Eesti Haigekassa raviarvete andmebaasi põhjal. 2004, <https://www.rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/82/1/Thetloff2005.pdf> (29.04.2021).
- [33] Riigi Teataja. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu. <https://www.riigiteataja.ee/akt/123122020016?dbNotReadOnly=true> (02.03.2021).
- [34] Sotsiaalministeerium. Patsiendiportaal ja tervise infosüsteem. <https://www.sm.ee/et/patsiendiportaal-ja-tervise-infosusteem> (30.04.2021).
- [35] Riigi Teataja. Tervise infosüsteemi põhimäärus. <https://www.riigiteataja.ee/akt/106122016011?leiaKehtiv> (22.02.2021).
- [36] Riigi Teataja. Tervishoiuteenuste korraldamise seadus. <https://www.riigiteataja.ee/akt/117052020013?leiaKehtiv> (30.04.2021).
- [37] Riigi Teataja. Tervise infosüsteemi edastatavate dokumentide andmekoosseisud ning nende esitamise tingimused ja kord. <https://www.riigiteataja.ee/akt/126112020006?dbNotReadOnly=true> (22.02.2021).
- [38] Ambulatoorse epikriisi andmekoosseis. https://www.riigiteataja.ee/akti-lisa/1261/1202/0006/SOM_m53_lisa1.pdf# (22.02.2021).

- [39] Statsionaarse ja päevaravi epikriisi andmekoosseis. https://www.riigiteataja.ee/akti-lisa/1261/1202/0006/SOM_m53_lisa2.pdf# (22.02.2021).
- [40] elhr.digilugu.ee. <https://elhr.digilugu.ee/data/algandmedList.html> (10.03.2021).
- [41] Kurvits K., Uusküla M., Laius O., Vestman H. Flupirtiini kasutamisele kehtestatud piirangute järgimine. *Eesti Arst*, 2018, doi: 10.15157/ea.v0i0.14122 (06.02.2021).
- [42] Jacquot E., Collin E., Ladner A., Tormos A., Hamm L., Perez-Gutthann S., et al. Agomelatine Drug Utilisation Study in Selected European Countries: A Multinational, Observational Study to Assess Effectiveness of Risk-Minimisation Measures. *Pharm Med*, 2019, nr 33, lk 311–319, doi: 10.1007/s40290-019-00291-2 (10.03.2021).
- [43] ATLAS: Cohort Definitions. <http://rita-maitt.cloud.ut.ee/#/cohortdefinition/52> (01.05.2021).
- [44] RHK-10. <https://rhk.sm.ee/> (04.02.2021).
- [45] Ohutusallane teave - Valdoxon. https://www.ravimiregister.ee/Data/aRMM/24747/2fc31fd6-31d2-4831-bd4a-8186b90afac8/Tervis-hoiut%C3%B6%C3%B6tajale_Juhend.pdf (11.05.2021).
- [46] R Markdown. <https://rmarkdown.rstudio.com/index.html> (19.04.2021).
- [47] Xie Y., Allaire J.J., Golemund G. R Markdown: The Definitive Guide. Chapman & Hall/CRC. <https://bookdown.org/yihui/rmarkdown/> (20.04.2021).
- [48] Notebooks. <https://rmarkdown.rstudio.com/lesson-10.html> (20.04.2021).
- [49] Pius R., Harrison E. R for Health Data Science. https://argoshare.is.ed.ac.uk/health-hyr_book/what-is-a-notebook.html (09.05.2021).
- [50] Wickham H. A Layered Grammar of Graphics. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, 2010, nr 19, lk 3–28, doi: 10.1198/jcgs.2009.07098 (20.04.2021).
- [51] Wickham H., Golemund G. R for Data Science. <https://r4ds.had.co.nz/data-visualisation.html> (20.04.2021).
- [52] Riigi infosüsteemi haldussüsteem RIHA. e-labori haldamise rakendus. <https://www.riha.ee/Infos%C3%BCsteemid/Vaata/elhr#seosed> (13.04.2021).
- [53] European Medicines Agency. Ravimi omaduste kokkuvõte. Valdoxon, INN-agomelatine. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181212142905/anx_142905_et.pdf (17.03.2021).
- [54] Tervishoiutöötajale Maksafunktsiooni jälgimise skeem. https://www.ravimiregister.ee/Data/aRMM/34095/9312db9a-096a-4a52-b663-c49773d908b9/Tervis-hoiut%C3%B6%C3%B6tajale_Maksafunktsiooni%20j%C3%A4lgimise%20skeem.PDF (07.04.2021).
- [55] Regionaalhaigla. Alaniini aminotransferaas. 2019, <https://www.regionaalhaigla.ee/et/alaniini-aminotransferaas> (04.04.2021).
- [56] SYNLAB Eesti. Alaniini aminotransferaas (S-ALAT). <https://synlab.ee/arstile/labori-teatmik/tulemuste-interpretatsioonid/kliinilise-keemia-uuringud/alaniini-aminotransferaas-s-alat/> (04.04.2021).
- [57] Qvalitas. Analüüside tõlgendused ja referentsväärtused. <https://qvalitas.ee/patsientide/analüüside-tolgendused-ja-referentsvaartused/> (04.04.2021).
- [58] Regionaalhaigla. Aspartaadi aminotransferaas. 2019, <https://www.regionaalhaigla.ee/et/aspartaadi-aminotransferaas> (04.04.2021).
- [59] SYNLAB Eesti. Aspartaadi aminotransferaas (S-ASAT). <https://synlab.ee/arstile/labori-teatmik/tulemuste-interpretatsioonid/kliinilise-keemia-uuringud/aspartaadi-aminotransferaas-s-asat/> (04.04.2021).

Lisad

Lisa 1. Riskid ravimitel, millele on lisatud täiendav riskivähendamise meede tervishoiutöötajale

Risk	Sagedus	Maksakahjustus	Teratogeensus	Trombemboolia
Trombemboolia risk.	29	0	0	29
Teratogeensus, kasvaja ägenemisreaktsiooni ja teiste primaarsete kasvajatate risk.	25	0	25	0
Kehakaalu tõusu, hüperglükeemia, triglütseriidide, LDL- ja üldkolesterooli sisalduse tõusu ja HDL-kolesterooli sisalduse languse risk.	23	0	0	0
Teratogeensus risk.	23	0	23	0
Veritsuse risk.	11	0	0	0
Kardiovaskulaarsete, tserebrovaskulaarsete ja neuropsühhootiliste haiguste risk.	9	0	0	0
Ravivigade risk.	8	0	0	0
Ravimisohtuvuse ja ravimi väärkasutamise risk.	7	0	0	0
Fototoksilisuse, naha skvamoomrakulise vähi ja maksatoksilisuse risk.	5	5	0	0
Maksakahjustuse risk.	5	5	0	0
Annustamisvigade risk.	4	0	0	0
Teratogeensus ja maksakahjustuse risk.	4	4	4	0
Emakavälise raseduse risk. Ravivea võimalus.	3	0	0	0
Pen-süstli ebaõige kasutamise risk ning oportunistlike infektsioonide, tuberkuloosi ning südamepuudulikkuse risk.	3	0	0	0
Süstimisjärgse sündroomi risk.	3	0	0	0
Ülitundlikkusreaktsiooni risk.	3	0	0	0
Bradüarütmia, infektsioonhaiguste, maakula turse ja teratogeensus risk.	2	0	2	0
Ebaõige annustamise risk ühelt preparaadilt teisele üleminekul. Pen-süstli ebaõige kasutamise risk.	2	0	0	0
HBV-nakkusega patsientidel ravi katkestamisel hepatiidi ägenemise risk, ravimresistentsuse tekkerisk. Nakatumise risk kokkupuute-eelse profülaktika korral. Nefrotoksilisuse risk, luukahjustuse risk. Teratogeensus risk.	2	0	2	0
Infektsioonide ja PML-i risk (mitteonkoloogilistel näidustustel kasutamisel).	2	0	0	0
Maksakahjustuse, hematotoksilisuse, teratogeensus ja infektsioonide risk.	2	2	2	0
Pen-süstli ebaõige kasutamise risk.	2	0	0	0
Potentsiaalselt eluohtliku õhk-/gaasemboolia risk.	2	0	0	0
Ravimvormi vahetamisest tingitud ravivigade ja tõsiste kõrvaltoimete risk.	2	0	0	0
Ravivigade risk Tresiba kahe tugevuse ja teiste insuliinide juhusliku segiajamise tõttu.	2	0	0	0
Trastuzumabi ja trastuzumabemtansiini segiajamise risk, kasutusvigade risk.	2	0	0	0
Trombemboolia risk., Meningioomi tekke risk.	2	0	0	2
Üleannustamise risk vastsündinutel, imikutel ja alakaalulistel täiskasvanutel.	2	0	0	0
Aneemia, maksakahjustuse ja teratogeensus risk.	1	1	1	0
Annustamisvigade, toksilisuse risk.	1	0	0	0
Atüüpiliste/oportunistlike infektsioonide (sh PML), infusioonireaktsioonide, ülitundlikkusreaktsioonide ja antikehade tekkimise risk.	1	0	0	0

Bradükardia, hüpotensiooni, minestamise, sedatsiooni ja kaalutõusu risk.	1	0	0	0
Bradükardia, infektsiooni, nahakasvajate, maksakahjustuse ja maakula turse risk. Teratogeensuse risk. Depressiooni ja krabihoogude risk eeskätt lastel.	1	1	1	0
Bronhospasmi, verikõha ja raviaegse kõha tagajärgede risk.	1	0	0	0
Diabeetilise ketoatsidoosi risk.	1	0	0	0
Ebaõige annustamise risk ühelt preparaadilt teisele üleminekul.	1	0	0	0
HBV-nakkusega patsientidel ravi katkestamisel hepatiidi ägenemise risk, ravimresistentsuse tekkerisk. Nakatumise risk kokkupuute-eelse profülaktika korral. Nefrotoksilisuse risk, luukahjustuse risk.	1	0	0	0
Hepatiidi ägenemise risk HBV- ja HCV-nakkusega patsientide ravi katkestamisel, ravimresistentsuse tekkerisk. Nakatumise risk kokkupuute-eelse profülaktika korral. Nefrotoksilisuse risk, luukahjustuse risk. Teratogeensuse risk.	1	0	1	0
Hüdroksüetüültranklase (HES) kasutamisel kriitiliselt haigetel patsientidel suureneb neerukahjustuse risk, sepsisega patsientidel suurem suremus.	1	0	0	0
Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete ja infusiooniga seotud reaktsioonide risk.	1	0	0	0
Infektsioonide, mittemelanoomse nahavähi, maksakahjustuse, seedetrakti perforatsiooni, kopsukahjustuse, teratogeensuse risk.	1	1	1	0
Infusiooniga seotud tõsiste ja immuunvahendatud reaktsioonide, immunogeensuse ja ägeda kardiopulmonaalse puudulikkuse risk.	1	0	0	0
Intravitreaalse süstiga seotud riskid.	1	0	0	0
Kateetrist põhjustatud vereinfektsiooni risk, manustamis- ja annustamisvigadest tingitud kõrvaltoimete risk.	1	0	0	0
Keskajurvisüsteemi ja hingamise depressiooni risk ning kuritarvitamise risk.	1	0	0	0
Kodade virvenduse, südamepuudulikkuse, maksa-, neeru- ja kopsukahjustuse risk.	1	1	0	0
Kujutiste tõlgendusvigade risk.	1	0	0	0
Letaalsete annustamisvigade risk.	1	0	0	0
Lõualuu osteonekroosi, neerukahjustuse, hüpokaltseemia ja luumurru risk.	1	0	0	0
Lümfopeenia, võõrkehade, raskete infektsioonide, sh tuberkuloosi, PML-i, pahaloomuliste kasvajate risk.	1	0	0	0
Makrofaagide aktivatsiooni sündroomi ja tõsiste infektsioonide risk.	1	0	0	0
Maksakahjustuse risk	1	1	0	0
Maksakahjustuse, hüpertensiooni, hematotoksilisuse ja infektsioonide risk. Teratogeensuse risk.	1	1	1	0
Maksakahjustuse, trombootiliste/trombembooliliste tüsistuste, trombotsütopeenia risk, luuüdis retikuliini moodustumise ja luuüdi fibroosi risk, pahaloomuliste hematoloogiliste kasvajate risk, koostoimete risk ravimite ja toiduga.	1	1	0	1
Maksakasvajate tekkimise risk. Sirolüümuse, nifedipiini ja itrakonasooli toksilisuse risk.	1	1	0	0
Manustamisvigade ja infusioonireaktsioonide risk ning immuunsüsteemi kõrvaltoimete risk, sh makrofaagide aktivatsiooni risk sJIA korral. , Maksakahjustuse risk.	1	1	0	0
Mõju vere tüpiseerimisele (väikesed antigeenid) (positiivne kaudne Coombsi test).	1	0	0	0

Nefrotoksilisuse risk, luukahjustuse risk.	1	0	0	0
Neuroloogiliste häirete ja infektsioonide, sh PML risk.	1	0	0	0
Ohuteguritega patsientidel kõrvaltoimete risk.	1	0	0	0
Õlilahusest tingitud pulmonaalse mikroembolismi risk.	1	0	0	0
Pen-süstli ebaõige kasutamise risk ning oportunistlike infektsioonide, tuberkuloosi ja südamepuudulikkuse risk.	1	0	0	0
Protseduuriga seotud tüsistuste risk.	1	0	0	0
Raskete infektsioonide, hemolüüsi ja raske trombootilise mikroangiopaatilise tüsistuse risk. Infusiooniga seotud reaktsioonide, sh anafülaksia risk. Ekulizumabivastaste antikehade tekkerisk.	1	0	0	0
Ravimresistentsuse ja QTc-intervalli pikenemise risk.	1	0	0	0
Ravivigade ja koostoimete risk.	1	0	0	0
Ravivigade ja neuroloogiliste kõrvaltoimete risk.	1	0	0	0
Respiratoorse depressiooni taastekke, akuutse opioidivõõrutusnähu kiirenemise risk. Toime puudumise risk ravimivea tõttu.	1	0	0	0
Süstekoha närvikahjustuse ja sellega seotud motoorse neurapraksia (närvitrauma) risk ning süstekoha nahahaavandite tekkerisk.	1	0	0	0
Süstimisega seotud vigade ja ülitundlikkusreaktsiooni risk.	1	0	0	0
Teratogeensuse, närvikahjustuse, arteriaalse ja venoosse trombemboolia ning raske nahakahjustuse risk.	1	0	1	1
Tertogeensuse risk.	1	0	1	0
Tõsiste infektsioonide, autoimmuunsete seisundite (kilpnäärmehäired, immuunne trombotsütopeeniline purpur, nefropaatiad, autoimmuunne hepatiit, hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos), südame-veresoonkonna kõrvaltoimete risk.	1	0	0	0
Tõsiste ja oportunistlike infektsioonide (sh tuberkuloos, võõtohatid), loote väärarengute, raskete kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete ja venoosse trombemboolia sündmuste risk.	1	0	1	1
Tõsiste neuroloogiliste kõrvaltoimete risk.	1	0	0	0
Ülitundlikkusreaktsiooni risk küüliku valkude jääkide suhtes.	1	0	0	0
Väara vereglükoosi näidu võtmise risk.	1	0	0	0
Vee ja elektrolüütide häirete risk vale annustamise tõttu.	1	0	0	0
Verejooksu ja infektsiooni risk ning raseduse medikamentoose katkestamise ebaõnnestumise risk.	1	0	0	0
Kokku	240	25	66	34

Lisa 2. Täiendavad riskivähendamise meetmed - maksafunktsiooni jälgimise skeem ravi ajal agomelatiiniga³⁰

Maksafunktsiooni jälgimise skeem ravi ajal agomelatiiniga
Kinnitatud näidustus: depressiooni ravi täiskasvanutel

<p><input type="checkbox"/> 25mg</p> <p><input type="checkbox"/> Enne 25mg-ga ravi alustamist</p> <p><input type="checkbox"/> 3. nädal</p> <p><input type="checkbox"/> 6. nädal</p> <p><input type="checkbox"/> 12. nädal</p> <p><input type="checkbox"/> 24. nädal</p> <p>Teste tuleb teha igal ajal ravi jooksul, kui see on kliiniliselt vajalik.</p>	<p><input type="checkbox"/> Annuse suurendamisel 50mg -ni tuleb uuesti alustada jälgimist.</p> <p><input type="checkbox"/> Enne 50mg-ga ravi alustamist</p> <p><input type="checkbox"/> 3. nädal</p> <p><input type="checkbox"/> 6. nädal</p> <p><input type="checkbox"/> 12. nädal</p> <p><input type="checkbox"/> 24. nädal</p> <p>Teste tuleb teha igal ajal ravi jooksul, kui see on kliiniliselt vajalik.</p>	<p>Patsiendi nimi: _____</p> <p>Ravi alustamise kuupäev: _____</p>
---	---	--

<p>Võimalikud maksakahjustuse sümptomid*</p>	<p>Seerumi transaminaasid (ALAT, ASAT)</p>	
<p>ALAT ja/või ASAT ületab normi ülemist piiri > 3 korda</p> <p>Võimaliku maksakahjustuse sümptomid või muud nähud*</p> <p>ALAT ja/või ASAT ületab normi ülemist piiri > 3 korda</p> <p>Katkestage ravi</p> <p>- Tuleb teha maksafunktsiooni analüüsid (sh transaminaasid)</p>	<p>ALAT ja/või ASAT on väiksem või võrdne 3-kordse normi ülemise piiriga</p> <p>Maksakahjustuse sümptomeid ei ole Korrata maksafunktsiooni teste 48 h jooksul</p> <p>ALAT ja/või ASAT on väiksem või võrdne 3-kordse normi ülemise piiriga</p> <p>Jätkake ravi</p> <p>- Järgige maksafunktsiooni analüüsides tegemise ajakava</p>	<p>Normaalne</p>

* nt tume uriin, hele väljaheide, naha/silmavalgete kollasus, valu paremal pool ülakõhus, püsiv uus ja seletamatu põhjusega väsimus

v1.0, märts 2019, MYL-EE-19-30

³⁰ https://www.ravimiregister.ee/Data/aRMM/34095/9312db9a-096a-4a52-b663-c49773d908b9/Tervis-hoiut%C3%B6%C3%B6tjale_Maksafunktsiooni%20j%C3%A4lgimise%20skeem.PDF. Vaadatud: apr 07, 2021.

Lisa 3. Täiendavad riskivähendamise meetmed – juhend tervishoiutöötajale³¹

Ohutusala teave / Versioon 11.0

Valdoxan® (agomelatiin) depressiooni ravis täiskasvanutel

Informatsioon tervishoiutöötajatele

Soovitused:

- Maksafunktsiooni jälgimine
- Koostoimed tugevate CYP1A2 inhibiitoritega

Valdoxan'i ülevaade

- Valdoxan on depressiooni raviks täiskasvanutel registreeritud Euroopa Liidus veebruaris 2009 ning on saadaval Eestis alates maist 2010

Valdoxan ja risk hepatotoksilisuse tekkeks

Turuletukujärgselt on Valdoxan-ravi saanud patsientidel teatatud maksakahjustuse juhtudest, sealhulgas maksapuudulikkusest (mis mõnedel juhtudel lõppes fataalselt või maksasiirdamisega), maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest rohkem kui 10 korda üle normi ülemise piiri, hepatiidist ja ikterusest. Enamik nendest juhtudest ilmnesid esimeste kuude jooksul pärast ravi alustamist. Valdaval oli tegu hepatotsellulaarse kahjustusega; Valdoxan-ravi katkestamisel seerumi transaminaaside väärtused tavaliselt normaliseerusid.

Soovitused maksafunktsiooni jälgimiseks

- **Ärge kasutage Valdoxan'i**

Maksakahjustuse (nt tsirroos või aktiivne maksahaigus) korral või kui transaminaaside aktiivsus on rohkem kui 3 korda üle normi ülemise piiri

- **Enne ravi alustamist**

- o Ettevaatus on vajalik Valdoxan'i määramisel maksakahjustuse riskiga patsientidele

Valdoxan'i tohib määrata vaid pärast hoolikat riski/kasu kaalumist:

- maksakahjustuse riskifaktoritega patsientidele, nt
 - rasvumus/ülekaalulisus/mittealkohoolne rasvmaks, diabeet
 - kontrollimatu alkoholi tarbimine/ liigne alkoholi tarbimine,
- patsientidele, kes saavad samaaegselt ravimeid, mis võivad maksa kahjustada.

- o Maksafunktsiooni testide teostamine

Maksafunktsiooni algväärtused tuleb määrata kõikidel patsientidel enne ravi alustamist:

- ravi ei tohi alustada patsientidel, kellel transaminaaside tase seerumis ületab 3-kordselt normi ülemise piiri
- ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kellel ALAT ja/või ASAT aktiivsuse algväärtused on suuremad normi ülemisest piirist, kuid võrdsed või madalamad 3-kordselt normi ülemisest piirist.

- **Määrake oma patsientidele transaminaaside (ALAT/ASAT) analüüsid**



Annuse suurendamisel tuleb maksafunktsiooni teste teostada sama sagedusega nagu ravi alustamisel.

Patsiendil, kellel suureneb transaminaaside aktiivsus seerumis, tuleb maksafunktsiooni analüüse korrata 48 tunni jooksul.

• Ravi ajal

Valdoxan-ravi tuleb otsekohe katkestada kui:

- o Patsiendil tekivad võimalikud maksakahjustuse sümptomid ja nähud nagu tume uriin, hele väljajäide, naha/silmade kollasus, valu paremal pool ülakõhus, püsiv, taastekkv ja seletamatu väsimus.
- o Transaminaaside aktiivsus on ületab 3-kordselt normi ülemise piiri.

Pärast Valdoxan-ravi katkestamist, tuleb maksafunktsiooni teste korrata kuni transaminaaside tase normaliseerub.

Informeerige oma patsiente:

- o maksafunktsiooni jälgimise olulisusest,
- o et tuleb olla tähelepanelik maksakahjustuse nähtude ja sümptomite osas.

Patsiendile mõeldud teave tuleb anda patsiendile enne ravimi määramist. Teabes on kirjeldatud, kuidas vältida maksa kõrvaltoimeid ning mida teha, kui sellised kõrvaltoimed ilmnevad Valdoxan-ravi ajal.

Meeldetuletus

Mida teha kui:

ALAT ja/või ASAT on võrdne või madalam 3-kordselt normi ülemisest piirist	Korrake teste 48 tunni jooksul
ALAT ja/või ASAT on suurem 3-kordselt normi ülemisest piirist	Katkestage ravi otsekohe, korrake vereanalüüse nende normaliseerumiseni
Maksakahjustuse nähud ja sümptomid*	Katkestage ravi otsekohe, korrake vereanalüüse nende normaliseerumiseni

* tume uriin, hele väljajäide, naha/silmade kollasus, valu paremal pool ülakõhus, püsiv, taastekkv ja seletamatu väsimus.

Koostoimed tugevate CYP1A2 inhibiitoritega

- Valdoxani kasutamine koos tugevate CYP1A2 inhibiitoritega samaaegselt on vastunäidustatud (nt fluvoksamiin [Fevarin] ja tsiprofloksatsiin [Ciprinol, Cifloxinal, Ciprofloxacina Sandoz, Ciprofloxacina Claris või Ciprofloxacina Olainfarm]).
- Agomelatiin metaboliseerub peamiselt tsütokroom P450 1A2 (CYP1A2) (90%) ja CYP2C9/19 (10%) kaudu. Nende isoensüümide kaudu metaboliseeruvad ravimid võivad agomelatiini biosaadavust vähendada või suurendada. Fluvoksamiin, tugev CYP1A2 ja mõõdukas CYP2C9 inhibiitor, inhibeerib märgatavalt agomelatiini metabolismi, suurendades agomelatiini ekspositsiooni.

Ohutusala teave / Versioon 11.0

- Agomelatiin ei indutseeri CYP450 isoensüüme *in vivo*. Agomelatiin ei inhibeeri ei CYP1A2 *in vivo* ega teisi CYP450 *in vitro*. Seetõttu ei mõjuta agomelatiin teiste CYP450 kaudu metaboliseeruvate ravimite ekspositsiooni.

Lisatud on uuendatud ravimi omaduste kokkuvõte

Lisateave

Lisateabe saamiseks seoses antud teemaga, võtke palun ühendust SERVIER'i Meditsiiniinfo osakonnaga: Servier Laboratories OÜ, Rotermani 8, 10111 Tallinn, Tel: +372 664 5040

³¹https://www.ravimiregister.ee/Data/aRMM/24747/2fc31fd6-31d2-4831-bd4a-8186b90afac8/Tervis-hoiut%C3%B6%C3%B6tajale_Juhend.pdf

Lisa 4. Agomelatiiniga ravi alustanud patsientide arv ja osakaal, kellele tehti vähemalt üks maksafunktsiooni analüüs, ravi kestuse lõikes

Tabel 7. Agomelatiiniga ravi alustanud patsientide arv, kellele tehti vähemalt üks maksafunktsiooni mõõtmise analüüs patsientide ravi kestuse lõikes ning vastavalt perioodidele, millal tervishoiutöötaja oleks pidanud analüüsi tegema. (Analüüsiti patsientide koguarvu, kui mitmele patsiendile vastavas vahemikus tehti vähemalt üks analüüs sõltuvalt ravi kestusest, mitte konkreetset patsienti. Ühes vahemikus võidi analüüs teha ühele ja teises vahemikus teisele patsiendile).

Ravi kestus	Enne ravi	1-30	31-60	61-120	121-210	>210	Patsientide arv
0-30	176	100					643
31-180	167	145	102	76	14		488
>180	107	94	64	112	94	104	290

Tabel 8. Agomelatiiniga ravi alustanud patsientide osakaal (%), kellele tehti vähemalt üks maksafunktsiooni mõõtmise analüüs patsientide ravi kestuse lõikes ning vastavalt perioodidele, millal tervishoiutöötaja oleks pidanud analüüsi tegema. (analüüsiti patsientide koguarvu, kui suurele osale patsientidest vastavas vahemikus tehti vähemalt üks analüüs sõltuvalt ravi kestusest, mitte konkreetset patsienti. Ühes vahemikus võidi analüüs teha ühele ja teises vahemikus teisele patsiendile).

Ravi kestus	Enne ravi	1-30	31-60	61-120	121-210	>210	Patsientide arv
0-30	27	16					643
31-180	34	30	21	16	3		488
>180	37	32	22	39	32	36	290

Lisa 5. Patsientidele maksafunktsiooni analüüsi tegemine sõltuvalt ravi kestusest

Ravi kestus	Enne ravi	1-30	31-60	61-120	121-210	>210	Patsientide arv	Osakaal%
0-30	EI	EI	EI	EI	EI	EI	396	28
0-30	EI	JAH	EI	EI	EI	EI	71	5
0-30	JAH	EI	EI	EI	EI	EI	147	10
0-30	JAH	JAH	EI	EI	EI	EI	29	2
31-180	EI	EI	EI	EI	EI	EI	180	13
31-180	EI	EI	EI	EI	JAH	EI	2	0
31-180	EI	EI	EI	JAH	EI	EI	16	1
31-180	EI	EI	JAH	EI	EI	EI	31	2
31-180	EI	EI	JAH	EI	JAH	EI	2	0
31-180	EI	EI	JAH	JAH	EI	EI	2	0
31-180	EI	EI	JAH	JAH	JAH	EI	2	0
31-180	EI	JAH	EI	EI	EI	EI	55	4
31-180	EI	JAH	EI	JAH	EI	EI	15	1
31-180	EI	JAH	JAH	EI	EI	EI	13	1
31-180	EI	JAH	JAH	JAH	EI	EI	3	0
31-180	EI	JAH	JAH	JAH	JAH	EI	1	0
31-180	JAH	EI	EI	EI	EI	EI	70	5
31-180	JAH	EI	EI	EI	JAH	EI	2	0
31-180	JAH	EI	EI	JAH	EI	EI	9	1
31-180	JAH	EI	JAH	EI	EI	EI	19	1
31-180	JAH	EI	JAH	EI	JAH	EI	2	0
31-180	JAH	EI	JAH	JAH	EI	EI	6	0
31-180	JAH	JAH	EI	EI	EI	EI	21	1
31-180	JAH	JAH	EI	JAH	EI	EI	15	1
31-180	JAH	JAH	EI	JAH	JAH	EI	1	0
31-180	JAH	JAH	JAH	EI	EI	EI	15	1
31-180	JAH	JAH	JAH	JAH	EI	EI	4	0
31-180	JAH	JAH	JAH	JAH	JAH	EI	2	0
>180	EI	EI	EI	EI	EI	EI	48	3
>180	EI	EI	EI	EI	EI	JAH	18	1
>180	EI	EI	EI	EI	JAH	EI	18	1
>180	EI	EI	EI	EI	JAH	JAH	5	0
>180	EI	EI	EI	JAH	EI	EI	11	1
>180	EI	EI	EI	JAH	EI	JAH	8	1
>180	EI	EI	EI	JAH	JAH	EI	7	0
>180	EI	EI	EI	JAH	JAH	JAH	1	0
>180	EI	EI	JAH	EI	EI	EI	3	0
>180	EI	EI	JAH	EI	EI	JAH	3	0
>180	EI	EI	JAH	EI	JAH	EI	1	0
>180	EI	EI	JAH	EI	JAH	JAH	1	0
>180	EI	EI	JAH	JAH	EI	EI	2	0
>180	EI	EI	JAH	JAH	EI	JAH	3	0
>180	EI	EI	JAH	JAH	JAH	JAH	1	0

>180	EI	JAH	EI	EI	EI	EI	10	1
>180	EI	JAH	EI	EI	EI	JAH	4	0
>180	EI	JAH	EI	EI	JAH	EI	4	0
>180	EI	JAH	EI	JAH	EI	EI	9	1
>180	EI	JAH	EI	JAH	EI	JAH	7	0
>180	EI	JAH	EI	JAH	JAH	EI	3	0
>180	EI	JAH	EI	JAH	JAH	JAH	2	0
>180	EI	JAH	JAH	EI	EI	EI	3	0
>180	EI	JAH	JAH	EI	JAH	EI	1	0
>180	EI	JAH	JAH	EI	JAH	JAH	1	0
>180	EI	JAH	JAH	JAH	EI	JAH	2	0
>180	EI	JAH	JAH	JAH	JAH	EI	4	0
>180	EI	JAH	JAH	JAH	JAH	JAH	3	0
>180	JAH	EI	EI	EI	EI	EI	10	1
>180	JAH	EI	EI	EI	EI	JAH	14	1
>180	JAH	EI	EI	EI	JAH	EI	5	0
>180	JAH	EI	EI	EI	JAH	JAH	1	0
>180	JAH	EI	EI	JAH	EI	EI	5	0
>180	JAH	EI	EI	JAH	EI	JAH	3	0
>180	JAH	EI	EI	JAH	JAH	EI	4	0
>180	JAH	EI	EI	JAH	JAH	JAH	2	0
>180	JAH	EI	JAH	EI	EI	EI	6	0
>180	JAH	EI	JAH	EI	EI	JAH	2	0
>180	JAH	EI	JAH	EI	JAH	EI	3	0
>180	JAH	EI	JAH	EI	JAH	JAH	2	0
>180	JAH	EI	JAH	JAH	EI	JAH	3	0
>180	JAH	EI	JAH	JAH	JAH	EI	3	0
>180	JAH	EI	JAH	JAH	JAH	JAH	3	0
>180	JAH	JAH	EI	EI	EI	EI	5	0
>180	JAH	JAH	EI	EI	EI	JAH	3	0
>180	JAH	JAH	EI	EI	JAH	EI	4	0
>180	JAH	JAH	EI	JAH	EI	EI	6	0
>180	JAH	JAH	EI	JAH	EI	JAH	1	0
>180	JAH	JAH	EI	JAH	JAH	EI	5	0
>180	JAH	JAH	EI	JAH	JAH	JAH	3	0
>180	JAH	JAH	JAH	EI	EI	JAH	2	0
>180	JAH	JAH	JAH	EI	JAH	EI	1	0
>180	JAH	JAH	JAH	JAH	EI	EI	3	0
>180	JAH	JAH	JAH	JAH	EI	JAH	2	0
>180	JAH	JAH	JAH	JAH	JAH	EI	2	0
>180	JAH	JAH	JAH	JAH	JAH	JAH	4	0

Lisa 6. Eelneva maksahaiguse diagnoosiga patsientide arv ja osakaal, kellele tehti vähemalt üks maksafunktsiooni analüüs, ravi kestuse lõikes

Tabel 9. Eelneva maksahaiguse diagnoosiga patsientide arv, kellele tehti vähemalt üks maksafunktsiooni mõõtmise analüüs, patsientide ravi kestuse lõikes.

Ravi kestus	Enne ravi	1-30	31-60	61-120	121-210	>210	Patsientide arv
0-30	13	9					54
31-180	3	6	4	6	0		17
>180	4	3	4	3	4	3	10

Tabel 10. Eelneva maksahaigusega patsientide osakaal (%) patsientidest, kellele tehti vähemalt üks maksafunktsiooni mõõtmise analüüs, patsientide ravi kestuse lõikes.

Ravi kestus	Enne ravi	1-30	31-60	61-120	121-210	>210	Patsientide arv
0-30	24	17					54
31-180	18	35	24	35	0		17
>180	40	30	40	30	40	30	10

Lisa 7. Patsientidele, kelle maksafunktsiooni analüüsi tulemus ületas 3-kordse piirväärtuse, tehtud toimingud

Patsient	Toimingud
Patsient 1	Uusi retsepte ei realiseerinud, analüüside tegemist jätkati 1-2 päeva tagant, kuni analüüsi väärtus langes alla piirväärtuse.
Patsient 2	Realiseeris uuritud perioodil ühe uue retsepti. Piirväärtust rohkem kui 3 korda ületanud analüüsile järgnes selle patsiendi puhul uuritava andmestiku põhjal kordusanalüüs 25 päeva pärast.
Patsient 3	Analüüsi tulemus ületas ravi jooksul 3-kordset piirmäära kolmel korral, ravi agomelatiiniga jätkati ning retsepte realiseeriti korduvalt. Peale analüüsi, mille tulemus ületas piirväärtust üle 3 korra, korrati analüüsi 29, 21 ja 14 päeva hiljem. Sellele patsiendile tehti ravi jooksul analüüse regulaarselt enamasti 7-28 päeva tagant.
Patsient 4	ALAT analüüs oli kõrgem kui kolmekordne piirväärtus, aga ASAT analüüse ei olnud tehtud. Samuti ei olnud talle tehtud rohkem ALAT analüüse. Küll aga realiseeris patsient uue retsepti ligikaudu 1 kuu hiljem.
Patsient 5	Rohkem analüüse ei olnud tehtud, aga retsepte osteti välja ligikaudu 10 päeva hiljem, 1,5 kuud hiljem ja 4 kuud hiljem.

Litsents

Lihlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Raili Jäe,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihlitsentsi) minu loodud teose “Ravimite täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise analüüsi automatiseerimine”, mille juhendajad on Sulev Reisberg, PhD ja Sirli Tamm, MSc, 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 lihlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Raili Jäe

14.05.2021