

Ravimite täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise analüüs

Selle dokumendi eesmärk on analüüsida täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamist leflunomiidi näitel.

Teadmiseks

1. Lisaks OMOP CDM kujul andmebaasist genereeritud andmetabelitele on töös kasutatud ravimiregistri andmeid:
 - Eestis turustatavad humaanravimid, millele on lisatud täiendavad riskivähendamise meetmed tervishoiutöötajale (tabel “ravimid_armms_tht.xlsx”, ravimiregister.ee teekond: ravimiregister.ee => Ava otsing => Ainult müügiloaga ravimid; Humaanravimid => Täpsem otsing => Täiendavad riskivähendamise meetmed => Tervishoiutöötajale => Otsi => Filtreeri: Eestis turustatavad)
 - Pakendite detailne aruanne, kus on näha missugused riskid ravimitele on lisatud (tabel “pakendid_detail.xlsx”, ravimiregister.ee teekond: ravimiregister.ee => Andmete allalaadimine => Pakendid => Laadi alla detailne CSV)

ja maksahaiguste RHK-10 diagnoosikoodide tabelit (tabel “rhk_kood.xlsx”, koostatud <https://rhk.sm.ee/baasil>).

2. Toimeaine kasutamise alapunktis saab defineerida:
 - missugustes vahemikes on soov patsientide ravi kestust analüüsida, näiteks käesolevas uuringus: kuni 30 päeva, 31-180 päeva, üle 180 päeva;
 - missugustes vahemikes analüüsida, kas patsientidele maksafunktsiooni analüüsi tehti. Näiteks agomelatiini puhul tuleb maksafunktsiooni analüüsi teha enne ravi alustamist, ligikaudu 3, 6, 12 ja 24 nädala pärast. Käesolevas uuringus määrati tehtud analüüsides kontrollimiseks järgmised vahemikud: • 30 päeva enne ravi • 1-30 päeva ravi algusest; • 31-60 päeva ravi algusest; • 61-120 päeva ravi algusest; • 121-210 päeva ravi algusest. • >210 päeva ravi algusest. Sellised vahemikud on kajastatud ka joonistel.
3. Patsientide ravi kestusest ülevaate saamiseks, saab joonise “Patsientide arv ravi kestuse järgi, jaotatud x-päevastesse vahemikesse” juures defineerida:
 - missugustes vahemikes on soov ravi kestust analüüsida nt agomelatiini puhul analüüsiti ravi kestust 30-päevastes vahemikes;
 - kust maalt on soov lõpp “ära lõigata”.
4. Käesolevas uuringus analüüsiti alaniini aminotransferaasi (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) piirväärtuste jälgimist. Analüüsides, millel referentsväärtus puudus, lisati referentsväärtused, mida esines uuritavas andmestikus kõige sagedamini ja mis kattusid ka mitmete Eesti laborite referentsväärtustega. Kui analüüsitakse mõne teise laboriuuringu tegemist, tuleb kasutada vastava laboriuuringu referentsväärtusi.

Töös kasutatud teekide sisselugemine

Töös vajalike andmetabelite sisselugemine

Taust

Ravimiregistri andmed

Ülevaate saamiseks, missugused riskid esinevad Eestis turustatavatel inimravimitel, millele on lisatud täiendavad riskivähendamise meetmed tervishoiutöötajale, võeti ravimiregistrist pakendite detailne aruanne. Suurema esinemissagedusega riskide leidmiseks reastati riskid esmalt esinemissageduse järgi ning seejärel arvati kõige enam esinenud riskidele juurde need variandid, kus vastav risk esines koos mõne teise riskiga või oli kirjutatud mõnevõrra erinevalt.

Table 1: Riskid ravimitel, millele on lisatud täiendav riskivähendamise meede tervishoiutöötajale (15 esimest rida).

Risk	Sagedus	Maksakahjustus	Teratogeensus	Trombemboolia
Trombemboolia risk.	29	0	0	29
Teratogeensus, kasvaja ägenemisreaktsiooni ja teiste primaarsete kasvajat 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 skvamoosarakulise 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.	3	0	0	0
Ravivea võimalus.				
Pen-süstli ebaõige kasutamise risk ning oportunistlike infektsioonide, tuberkuloosi ning südamepuudulikkuse risk.	3	0	0	0
Süstimisjärgse sündroomi risk.	3	0	0	0

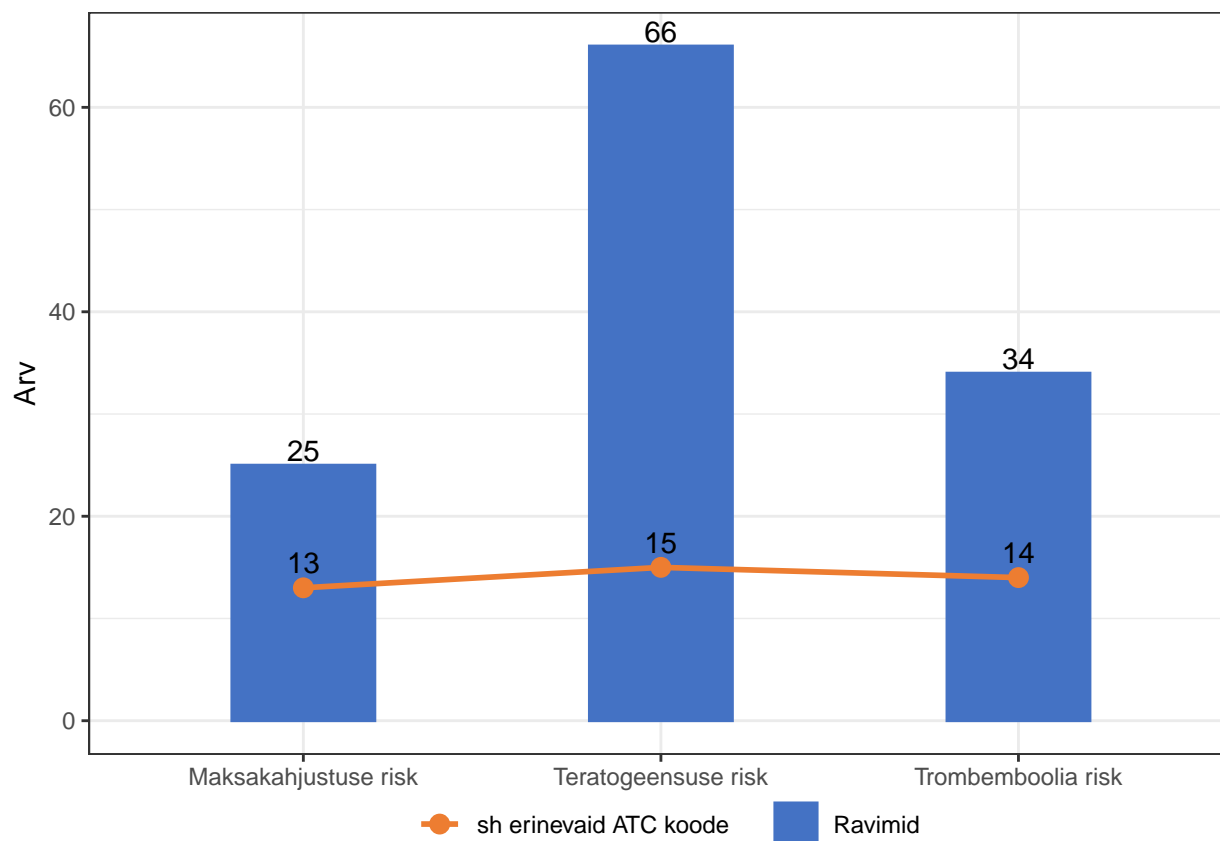


Figure 1: Kolm sagedamini esinevat riski Eestis turustatavatel ravimitel, millele on lisatud täiendav riskivähendamise meede tervishoiutöötajale ning vastava riskiga seotud ATC koodide arv.

Kasutatud andmed ja metoodika

Andmestiku ülevaade

Andmetest ülevaate saamiseks analüüsi, kui paljude toimeainete kohta, millele ravimiregistris oli lisatud täiendav riskivähendamise meede tervishoiutöötajale ning riskiks maksakahjustus, olid andmed olemas uu-ritavas OMOP CDM andmestikus.

OMOP CDM andmestikus oli toimeaineid, millele ravimiregistris oli lisatud täiendav riskivähendamise meede:

[1] 54

Table 2: Toimeained, millele ravimiregistris oli lisatud täiendav riskivähendamise meede tervishoiutöötajale ning riskiks maksakahjustus, koos uuritavas OMOP CDM andmestikus väljaostetud retseptide arvu ja patsientide arvuga toimeainete lõikes.

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

Analüüsiiti, kui palju oli väljastatud retsepte toimeainetele, millele oli ravimiregistris lisatud täiendav riskivähendamise meede tervishoiutöötajale ja riskiks maksakahjustus ning nende toimeainetega ravimeid kasutanud patsientide arv aastate lõikes.

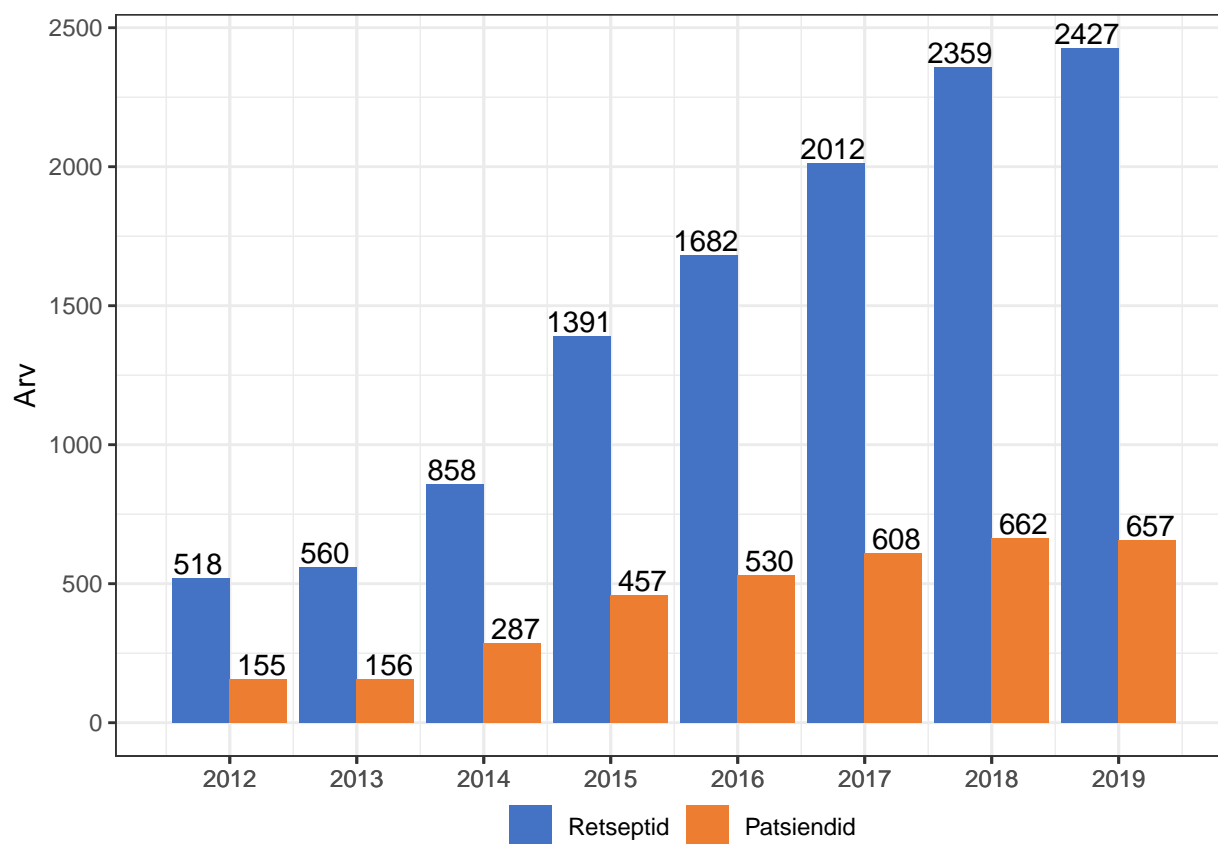


Figure 2: Väljaostetud retseptide arv (toimainete kohta, millele ravimiregistris on lisatud täiendavad riskivähendamise meetmed) ja patsientide arv aastate lõikes.

Analüüsi metoodika

Esmalt analüüsiti, kui paljudele patsientidele tehti maksafunktsiooni analüüs enne ravi alustamist 15, 30 ja 60 päeva jooksul.

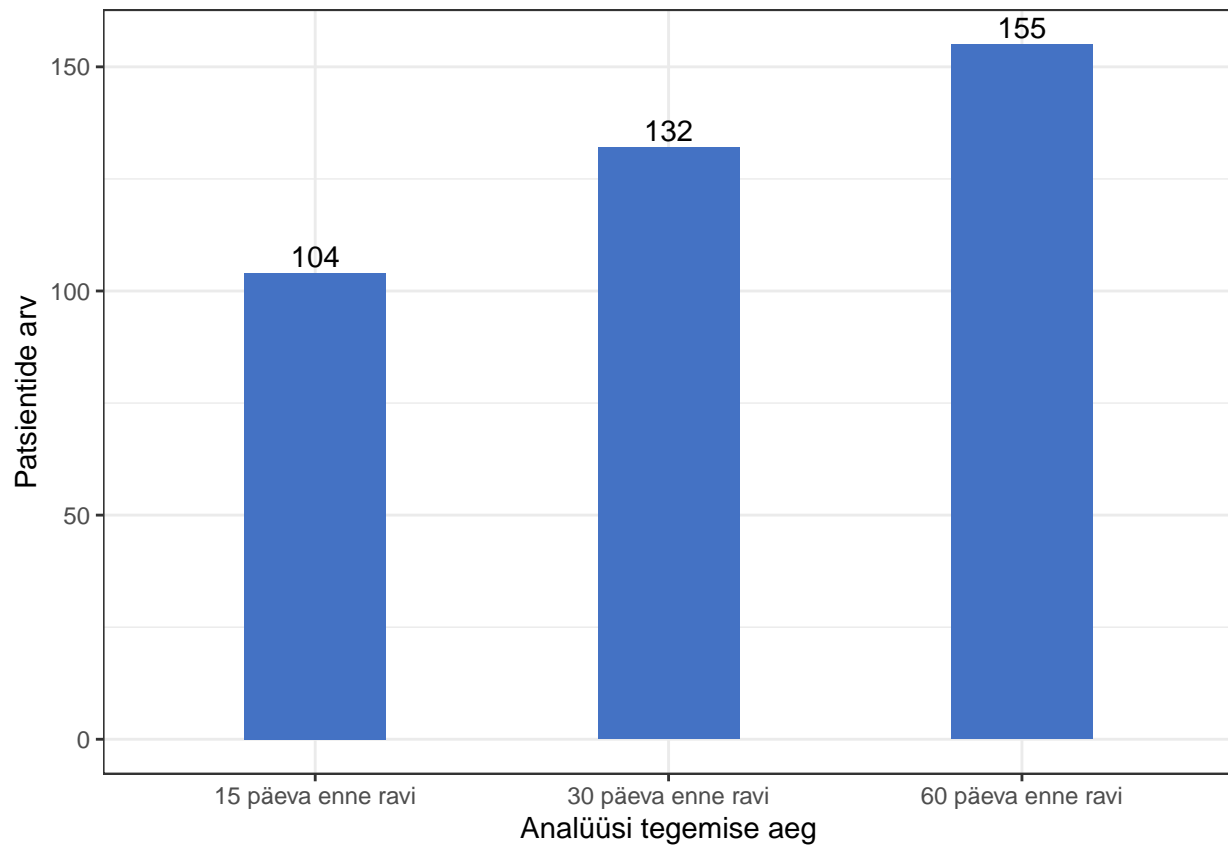


Figure 3: Patsientide arv, kellele tehti maksafunktsiooni analüüs 15, 30 või 60 päeva enne ravi alustamist toimeainega.

Analüüsiti patsientide ravi kestust 30-päevastes vahemikes.

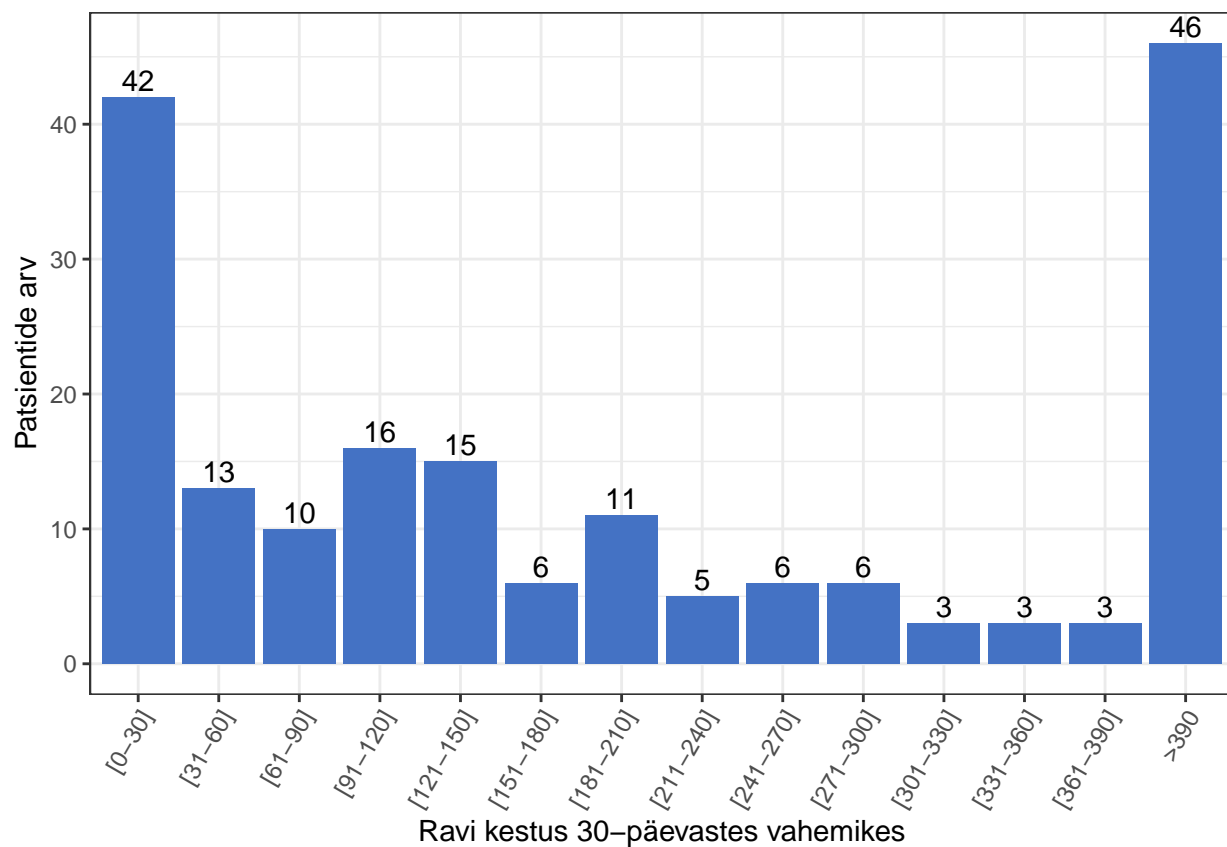


Figure 4: Patsientide arv ravi kestuse järgi, jaotatud 30-päevastesse vahemikesse.

Table 3: Patsientide arv ja osakaal kohordis ravi kestuse 30-päevastes vahemikes.

Ravi kestus	patsiendid_kokku	osakaal
[0-30]	42	23
[31-60]	13	7
[61-90]	10	5
[91-120]	16	9
[121-150]	15	8
[151-180]	6	3
[181-210]	11	6
[211-240]	5	3
[241-270]	6	3
[271-300]	6	3
[301-330]	3	2
[331-360]	3	2
[361-390]	3	2
>390	46	25

Table 4: RHK-10 diagnoosikoodid ja nimetused, mis on seotud maksahaigustega ning kasutati täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamise analüüsis.

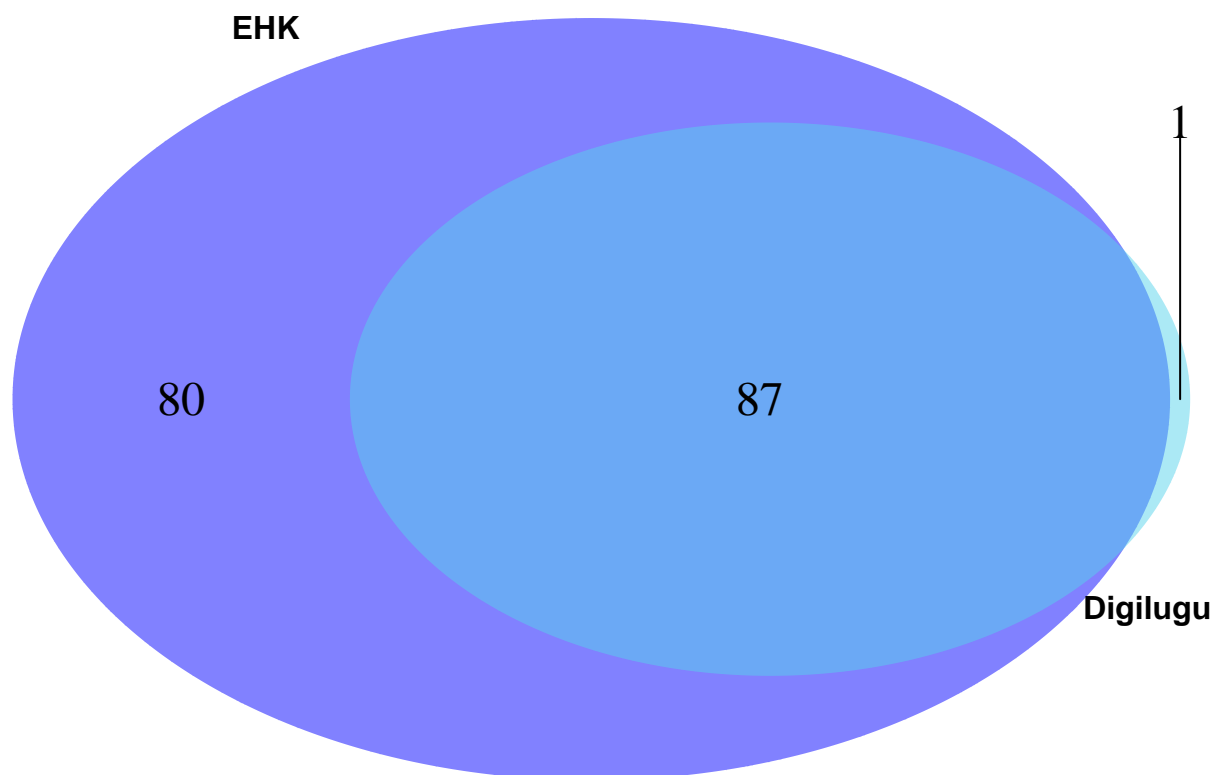
Jaotis	Nimetus
K70	Maksa alkoholtõbi
K71	Maksatoksikoos e mürgistushaigus
K72	Mujal klassifitseerimata maksapuudulikkus
K73	Mujal klassifitseerimata krooniline hepatiit e maksapõletik
K74	Maksafibroos ja -tsirroos e -sidekoestus ja -kortsumus
K75	Muud maksapõletikud
K76	Muud maksahaigused
K77	Mujal klassifitseeritud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

Tulemused

Patsientide kattuvus tehtud analüüside osas EHK andmekogust ja Digiloost pärit andmetes

Maksafunktsiooni mõõtmise analüüside teostamist on võimalik hinnata EHK raviarvete ja Digiloos kajastuvate epikriiside andmete põhjal. Kahest andmestikust pärit andmete kattuvuse analüüsimiseks koostati Venni diagramm patsientide osas, kellele oli tehtud vähemalt üks maksafunktsiooni mõõtmise analüüs kohorti kuulumise perioodil või 30 päeva enne.

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



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

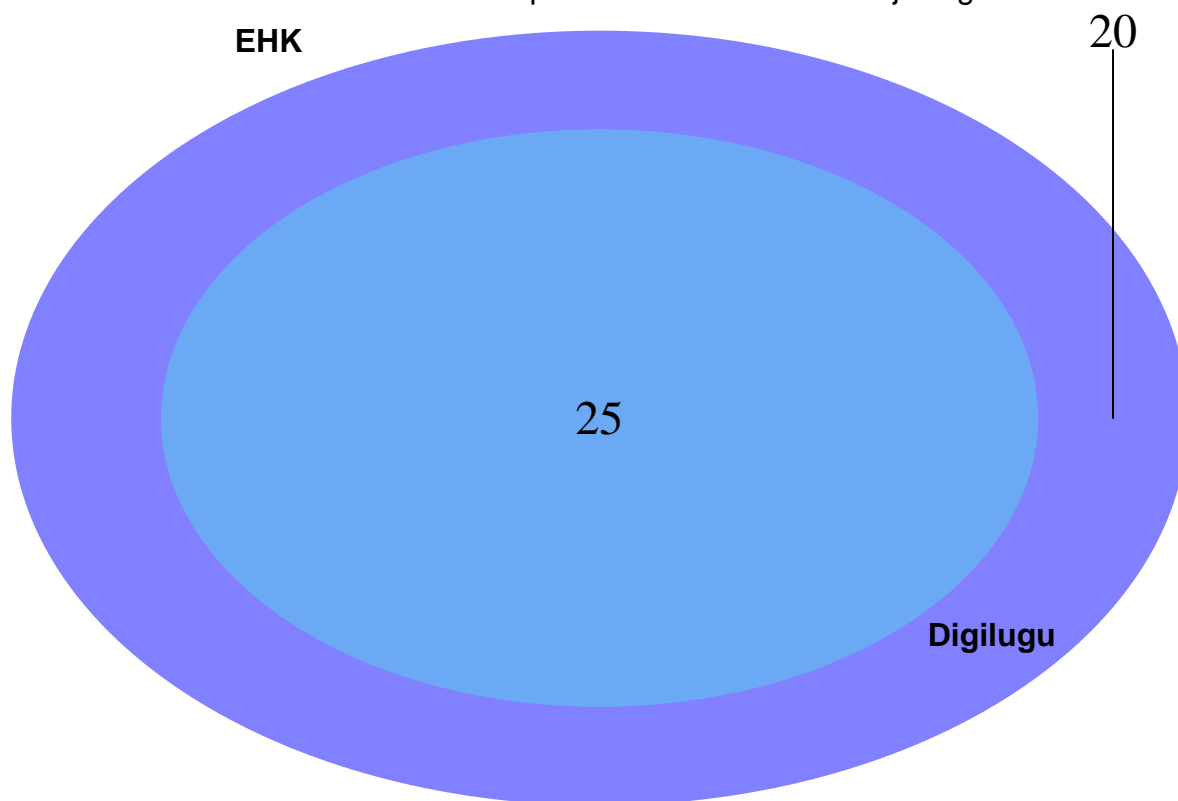


Figure 5: Andmete kattuvus EHK ja Digiloo andmestikest pärit andmetes agomelatiiniga ravi alustanud patsientide osas, kellele oli tehtud vähemalt üks maksafunktsiooni mõõtmise analüüs ning kes kuulusid kohorti alates 2012. ja alates 2018. aastast. (Venni diagramm)

Ühisosa näitab patsiente, kelle kohta olid andmed mõlemas andmestikus. Tumesinine - patsiendid, kelle kohta oli EHK laboriuuringu koodiga analüüs maksafunktsiooni mõõtmise kohta. Helesinine - patsiendid, kelle kohta oli epikriisides olemas info maksafunktsiooni mõõtmise kohta, kuid kellel puudus vastav EHK laboriuuringu koodiga analüüs.

Toimeaine kasutamine

Unikaalsete patseintide arv kohordis:

```
## [1] 185
```

Kohordi ravi kestuse miinimum, maksimum, keskmine, mediaan:

```
## [1] 20
```

```
## [1] 2312
```

```
## [1] 308.0811
```

```
## [1] 143
```

Toimeaine kasutamine

Analüüsiti, kuidas jagunevad vastava toimeainega ravi alustanud patsiendid aastate lõikes ning missugused on osakaalud kõikidest kohorti kuulunud patsientidest.

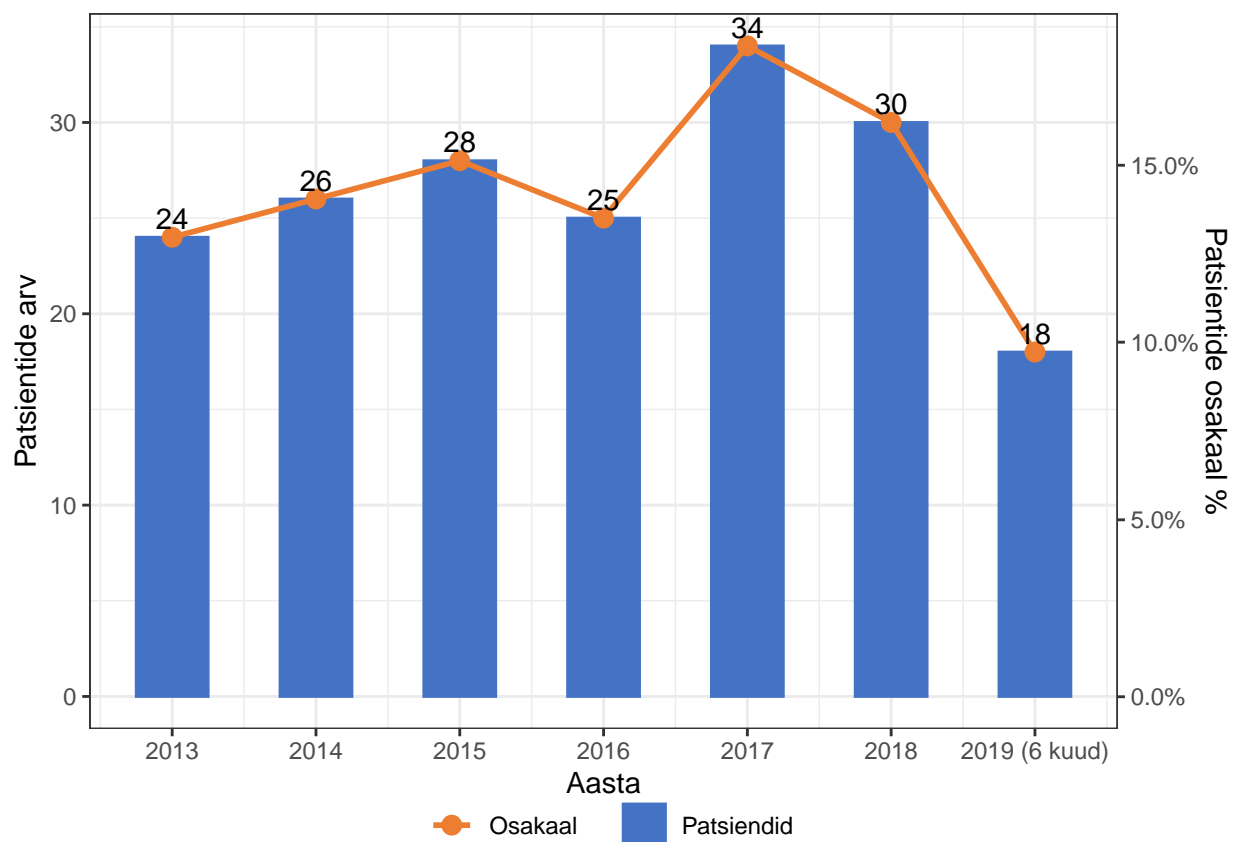


Figure 6: Raviga alustanud patsientide arv ja osakaal kohordis aastate lõikes.

Table 5: Patsientide diagnoosid ravimi väljakirjutamisel (esimesed 6 rida).

Diagnoos	Patsientide arv	osakaal
M05	107	58
M07	39	21
M06	33	18
I11	9	5
I10	6	3
K29	6	3

Toimeaine kasutajate sooline ja vanuseline jaotus

Analüüsiti patsientide jaotust soo ja vanuse järgi.

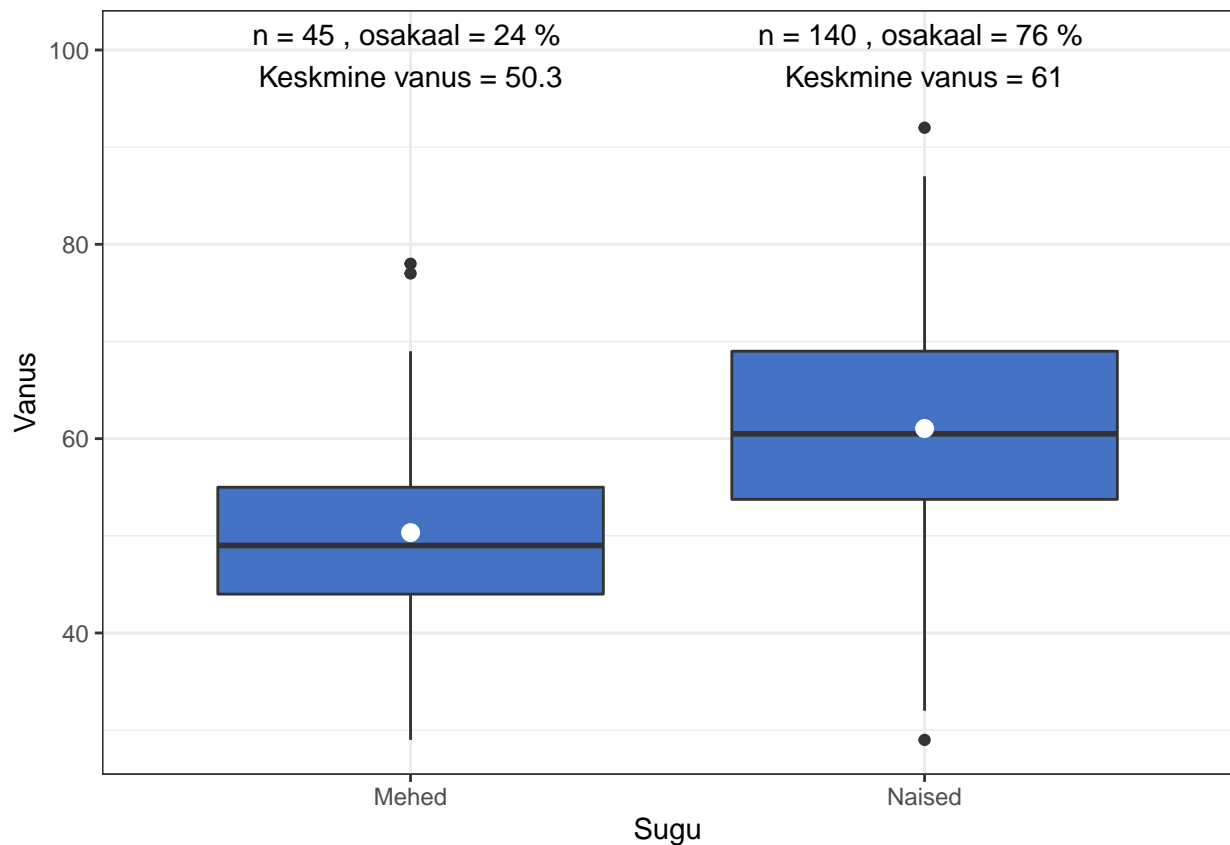


Figure 7: Toimeaine kasutajate sooline ja vanuseline (I kvartiil, mediaan, III kvartiil, keskmine (valge ring)) jaotus.

Ravi alustanud patsientide sooline ja vanuseline (I kvartiil, mediaan (must joon kasti keskel), III kvartiil, keskmine (valge ring)) jaotus.

Patsientide maksafunktsiooni jälgimine ravi ajal

Analüüsiti, kui paljudele patsientidele tehti vähemalt üks analüüs, sõltuvalt analüüsi tegemise ajast enne ravi ja ravi kestel.

Patsientide arv ja osakaal patsientidest, kellele tehti vähemalt üks analüüs enne ravi või ravi ajal:

```
## [1] 168
```

```
## [1] 91
```

Keskmine analüüside arv patsiendi kohta:

```
## [1] 4.946429
```



Figure 8: Patsiendid, kellele tehti vähemalt üks maksafunktsiooni jälgimise analüüs, sõltuvalt analüüsi tegemise ajast enne ravi ja ravi kestel ning osakaal kõikide kohorti kuulunud patsientide hulgas.

Patsientide jälgimine sõltuvalt patsientide ravi kestusest

Analüüsiti täiendavate riskivähendamise meetmete rakendamist sõltuvalt patsientide ravi kestusest.

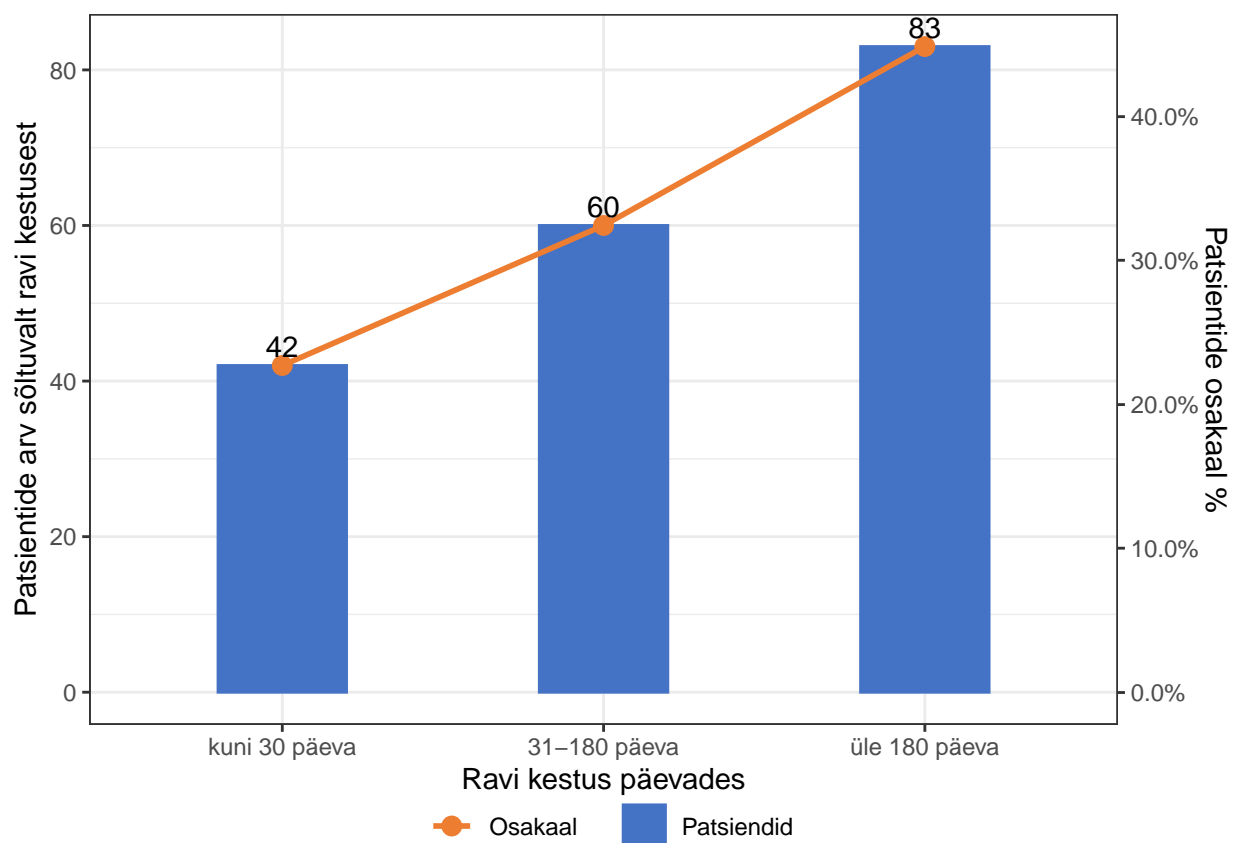


Figure 9: Patsientide arv sõltuvalt ravi kestusest ja osakaal kohorti kuulunud patsientidest.

Table 6: Patsientide arv, kellele tehti vähemalt üks maksafunktsiooni jälgimise analüüs patsientide ravi kestuse lõikes ning vastavalt perioodidele, millal tervishoiutöötaja oleks pidanud analüüsi tegema.

Ravi kestus	Enne ravi	1-30	31-60	61-120	121-210	>210	Patsientide arv
0-30	23	12					42
31-180	46	21	22	21	2		60
>180	63	35	39	52	65	62	83

Table 7: Patsientide osakaal, kellele tehti vähemalt üks maksafunktsiooni jälgimise analüüs, ravi perioodide lõikes ja sõltuvalt patsiendi ravi kestusest.

Ravi kestus	Enne ravi	1-30	31-60	61-120	121-210	>210	Patsientide arv
0-30	55	29					42
31-180	77	35	37	35	3		60
>180	76	42	47	63	78	75	83

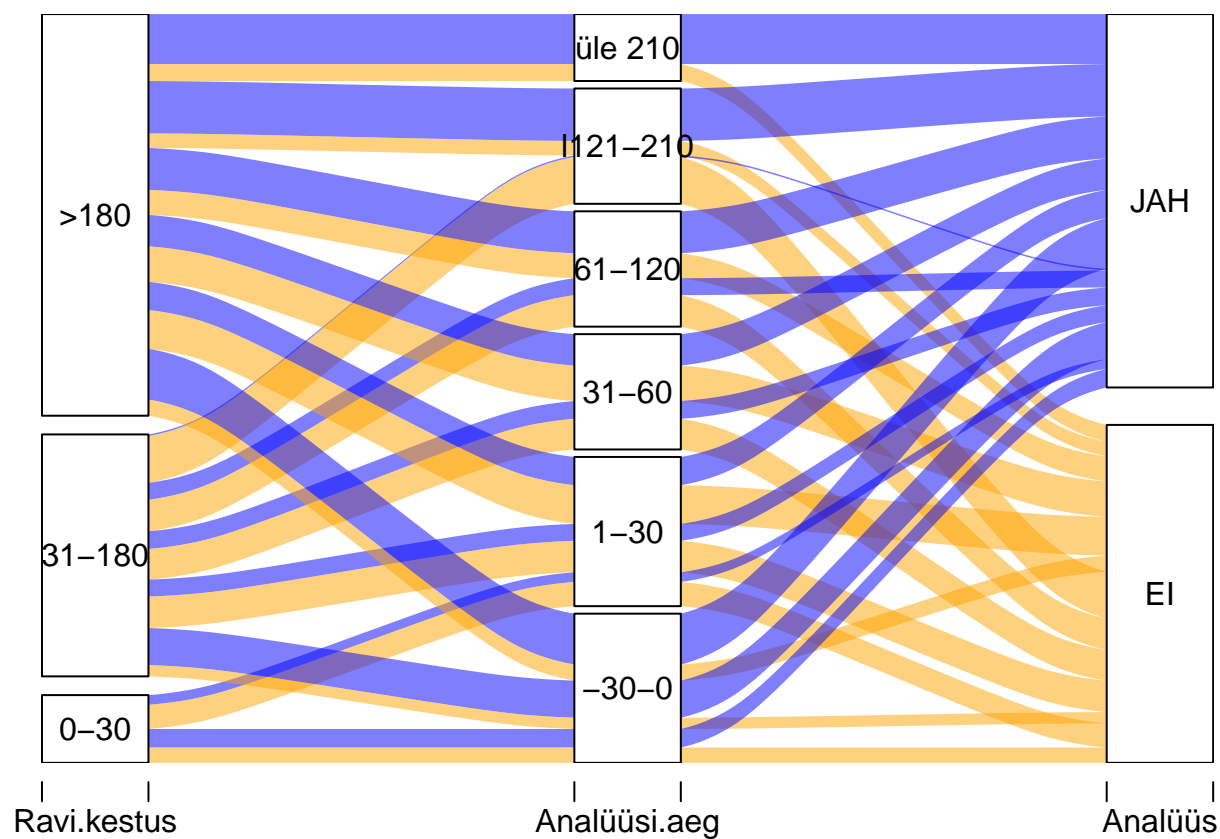


Figure 10: Maksafunktsiooni analüüside tegemine patsientidele sõltuvalt nende ravi kestusest ja täiendavates riskivähendamise meetmetes toodud nõuetest Alluvial-tüüpi diagrammil.

JAH - sinine riba – maksafunktsiooni analüüs tehti. EI - oranž riba – maksafunktsiooni analüüsi ei tehtud.

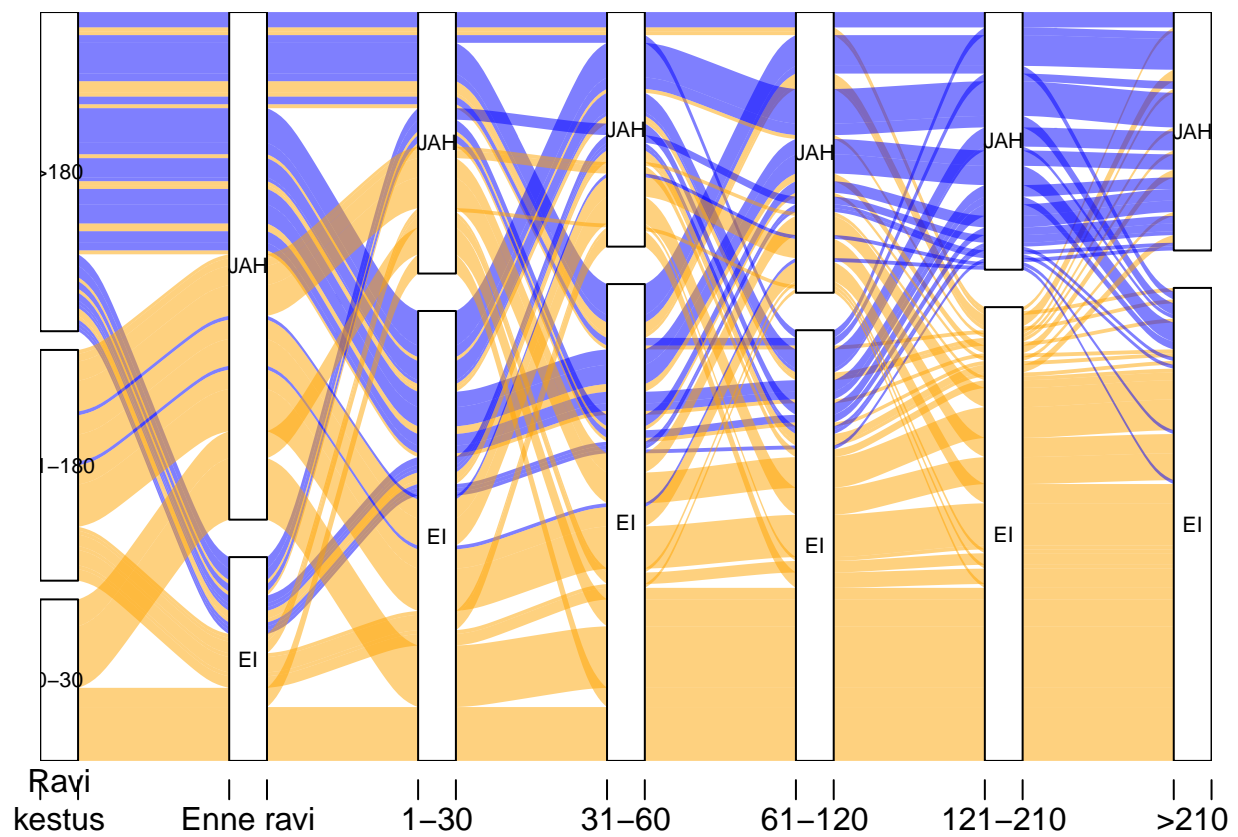


Figure 11: Maksafunktsiooni analüüside tegemine patsientidele ravi perioodide lõikes ja sõltuvalt patsientide ravi kestusest horisontaalsel Alluvial-tüüpi diagrammil. Kõik kohorti kuulunud patsiendid.

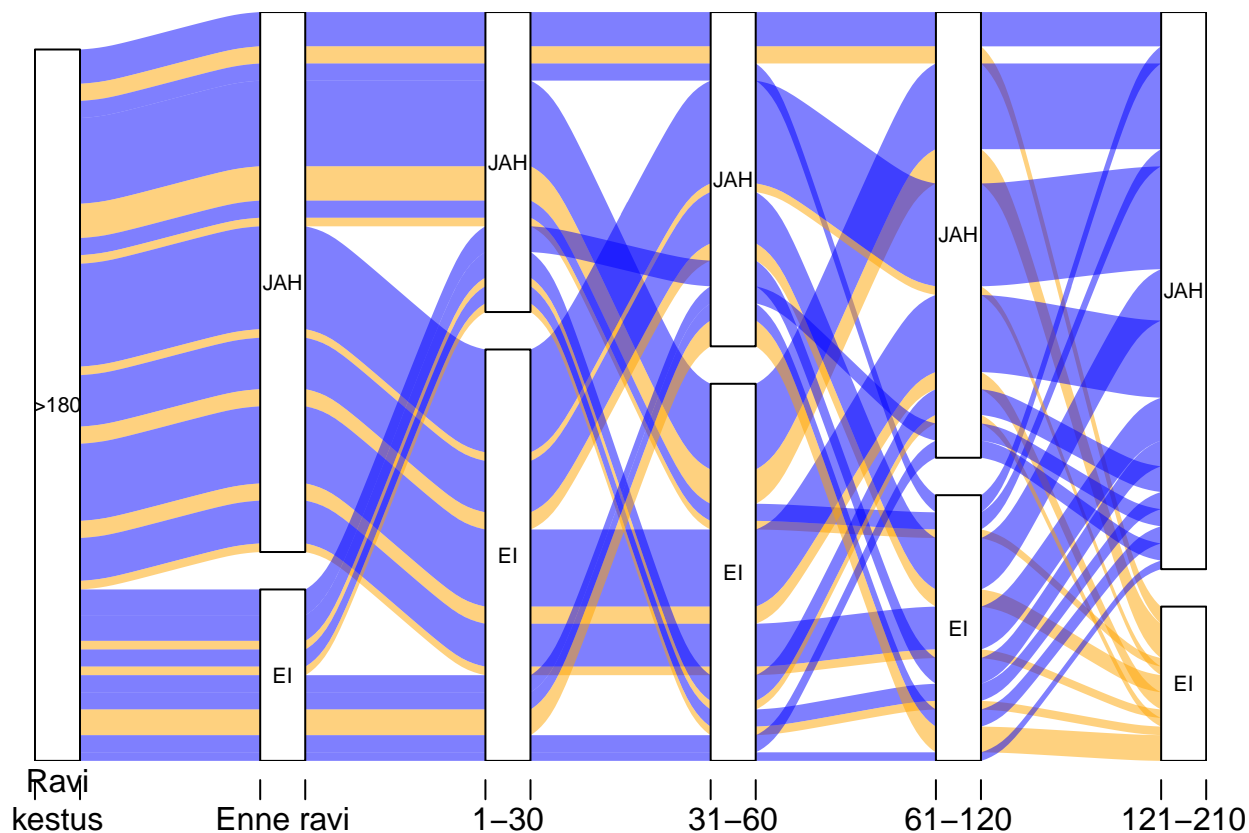


Figure 12: Patsiendid, kelle ravi kestis üle 180 päeva ja nendele tehtud analüüside jaotus analüüside tegemise vajaduse perioodide lõikes.

Table 8: Patsientide arv, 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				7	17
>180	JAH	JAH	JAH	JAH	JAH	4	5

Maksahaiguse diagnoos vastava toimeaine kasutajatel

Analüüsiti, kas ja kui paljudel patsientidel oli maksahaigus diagnoositud enne ravi või ravi ajal.

Eelnev maksahaigus ja maksahaiguse diagnoos ravi ajal

Kuvab ainult juhul, kui esineb maksahaiguse diagnoosiga patsiente

Patsientide arv ja osakaal, kellel oli maksahaigus diagnoositud enne ravi:

[1] 8

[1] 4.324324

Kui selliseid patsiente ei ole, siis joonist “Enne vastava toimeainega ravi alustamist maksahaigusega patsientide arv diagnoosikoodide lõikes ja osakaal eelneva maksahaigusega patsientide seas.” ei kuva

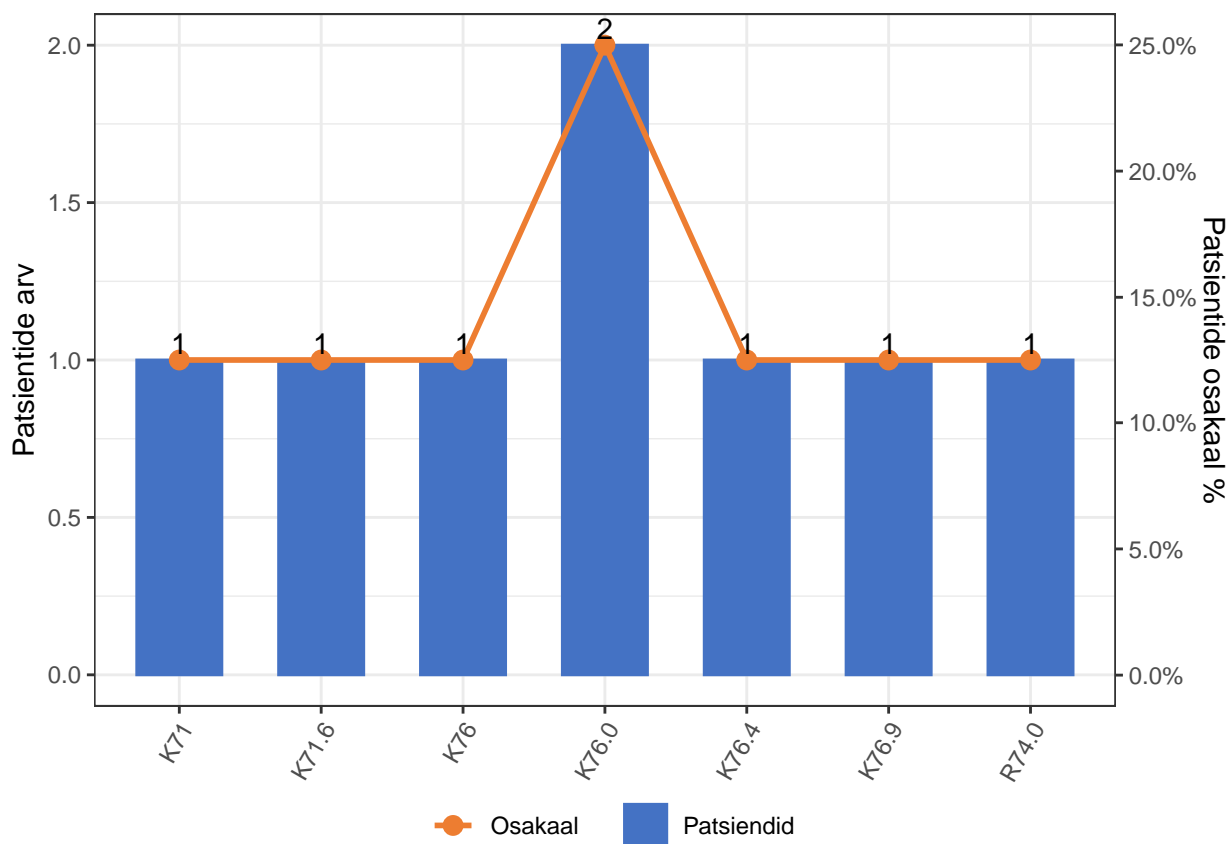


Figure 13: Enne vastava toimeainega ravi alustamist maksahaiguse diagnoosiga patsientide arv RHK-10 diagnoosikoodide lõikes ja osakaal eelneva maksahaigusega patsientide seas.

Maksahaigus ravi ajal

Patsientide arv ja osakaal, kellel diagnoositi maksahaigus ravi ajal:

[1] 0

[1] 0

Kui selliseid patsiente ei ole, siis joonist “Vastava toimeaine kasutamise ajal või sellele järgnenud kuul maksahaiguse diagnoosi saanud patsientide arv diagnoosikoodide lõikes ja osakaal ravi ajal maksahaiguse diagnoosi saanud patsientidest.” ei kuva

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 kuul ning kui palju oli patsiente, kellel diagnoositi maksahaigus ravi ajal esmakordselt, koostati Venni diagramm.

Table 9: Eelneva maksahaigusega patsientide arv, kellele tehti vähemalt üks maksafunktsiooni jälgimise analüüs, patsientide ravi kestuse lõikes.

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

Table 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	100	0					2
31-180	33	33	67	0	0		3
>180	33	100	0	0	100	100	3

Maksafunktsiooni laborianalüüside tulemused

Digiloost pärit andmete alusel analüüsiti, 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 ning analüüside puhul, mille tulemus ületas 3-kordse normi ülemise piiri, uuriti veel täiendavalt, kas patsient ka peale seda uusi retsepte välja ostis.

Aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) mõõtmiste tulemused ja analüüs

Patsientide arv ja patsientide osakaal kohordis, kellele tehti ASAT mõõtmise analüüs:

[1] 69

[1] 37

Table 11: ASAT analüüside tulemused soo lõikes vastavalt piirväärtusele.

Sugu	Normis	Üle normi, alla 3-kordse normi	Üle 3-kordse normi	Tulemus puudub
Mees	36	41	0	11
Naine	87	98	0	38

Alaniini aminotransferaasi (ALAT) piirväärtuste jälgimine

Patsientide arv ja patsientide osakaal kohordis, kellele tehti ALAT mõõtmise analüüs:

[1] 88

[1] 47.56757

Table 12: ALAT laborianalüüside tulemused soo lõikes ja jaotus piirväärtuste järgi.

Sugu	Normis	Üle normi, alla 3-kordse normi	Üle 3-kordse normi	Tulemus puudub
Mees	70	88	0	20
Naine	131	152	1	60

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

Täiendavate riskivähendamise meetmete kohaselt tuleb juhul, kui ALAT ja/või ASAT analüüsi tulemus ületab normi ülemise piiri 3 korda, ravi katkestada ning teostada maksafunktsiooni analüüse regulaarselt kuni nende normaliseerumiseni.

Kui ALAT ja/või ASAT analüüsi tulemus on suurem normi ülemisest piirist, kuid võrdne või madalam 3-kordsest normi ülemisest piirist, tuleb maksafunktsiooni laborianalüüse korrata 48 tunni jooksul.

ALAT ja ASAT koos

Table 13: 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	201	39	1	80
ASAT	125	14	0	49

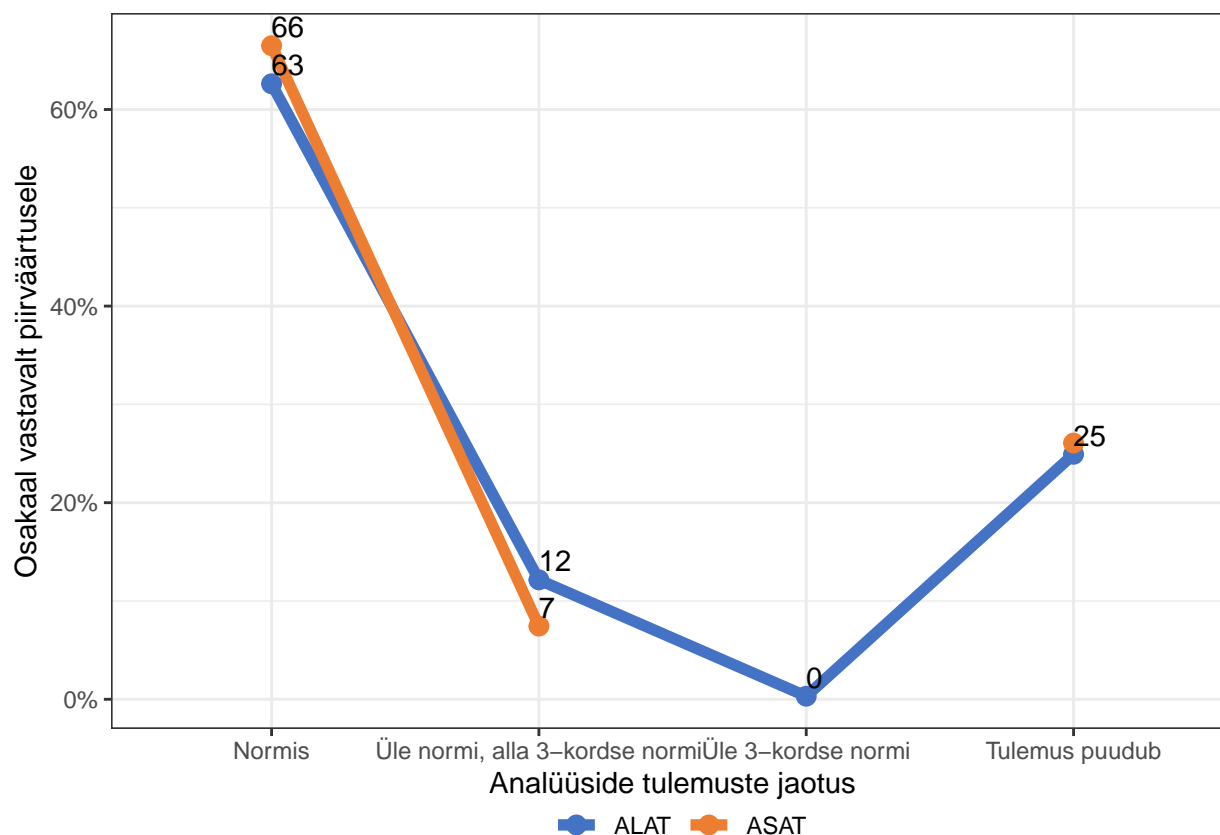


Figure 14: Patsientidele ravi ajal ja 30 päeva enne ravi tehtud ALAT ja ASAT laborianalüüside tulemuste jaotus protsentuaalselt piirväärtuste järgi.

Table 14: Patsientide arv ja osakaal analüüsi tulemuste lõikes vastavalt piirväärtusele, ALAT ja ASAT analüüsid koos.

Analüüsi tulemus	Patsientide arv	Osakaal %
Normis	73	83
Üle normi, alla 3-kordse normi	23	26
Üle 3-kordse normi	1	1
Tulemus puudub	23	26

Table 15: Patsientide arv, kellele ALAT ja ASAT analüüse tehti, ning osakaalud vastavat analüüsi tehtud patsientide hulgas, analüüsi tulemuste lõikes.

Analüüsi tulemus	ALAT patsientide arv	ALAT osakaal %	ASAT patsientide arv	ASAT osakaal %
Normis	67	76	55	80
Üle normi, alla 3-kordse normi	21	24	12	17
Üle 3-kordse normi	1	1	0	0
Tulemus puudub	23	26	17	25

ALAT ja/või ASAT analüüsi tulemus kõrgem 3-kordsest piirväärtusest.

Analüüsiti, kas patsientidele, kelle analüüsi tulemus ületas 3-kordset piirväärtust, väljastati vastava toimeainega retsepte ka peale maksatransaminaaside aktiivsuse tõusu ning kas ja kui tihti tehti kordusanalüüse.

Patsientide arv, kelle analüüsi tulemus ületas 3-kordset piirväärtust ja kellele väljastati vastava toimeainega retsepte ka peale maksatransaminaaside aktiivsuse tõusu:

[1] 1

Patsientide arv, kelle analüüsi tulemus ületas 3-kordset piirväärtust ja kellele tehti kordusanalüüs 2 päeva jooksul:

[1] 0

ALAT ja/või ASAT analüüsi tulemus kõrgem piirväärtusest, kuid võrdne või madalam 3-kordsest piirväärtusest

Täiendavates riskivähendamise meetmetes toodud maksafunktsiooni jälgimise skeemi kohaselt tuleb juhul kui analüüsi tulemus oli kõrgem piirväärtusest, kuid võrdne või madalam 3-kordsest piirväärtusest, maksafunktsiooni analüüse korrata 48 tunni jooksul.

Patsientide osakaal, kelle ALAT ja/või ASAT analüüsi tulemus oli kõrgem piirväärtusest, kuid võrdne või madalam 3-kordsest piirväärtusest:

[1] 26.13636

Patsientide arv, kelle analüüsi tulemus ületas piirväärtust, aga oli võrdne või madalam 3-kordsest piirväärtusest ja kellele tehti kordusanalüüs 2 päeva jooksul:

[1] 0