

Tervishoiu toimetised



Terviseinfo
analüüsigrupp

Buprenorfini kasutamine opioidsõltuvuse ravis

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH46

Tartu Ülikool
2020

Raporti on koostanud:

Beatrice Rahlin, Tartu Ülikooli psühhiaatria arst-resident

Kaiti Redlich, Confido Meditsiinikeskuse psühhiaater

Andres Lehtmets, Lääne-Tallinna Keskhaigla psühhiaatriakeskuse juhataja

Eva Juus, Tartu Ülikooli terviseinfo analüüsigrupi analüütik

Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Ann Siiman

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

Viide raportile:

Rahlin B, Redlich K, Lehtmets A, Juus E, Kiivet R-A. Buprenorfiini kasutamine opioidsõltuvuse ravis. TTH46. Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2020.

Buprenorfiini kasutamine opioidsõltuvuse ravis:

ISBN 978-9985-4-1252-7 (trükis)

ISBN 978-9985-4-1253-4 (pdf)

Tervisetehnoloogiate hindamise raportite koostamist toetas 2020. a Eesti Haigekassa

Sisukord

Lühendid ja mõisted	2
Kokkuvõte.....	3
1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused	5
2. Metoodika.....	6
3. Opioidsõltuvus ja selle levik Eestis.....	8
4. Asendusravi efektiivsus ja kulutõhusus.....	10
4.1. Asendusravis kasutatavad ravimid	10
4.2. Asendusravi efektiivsus	12
4.3. Asendusravi kulutõhusus	13
5. Asendusravi korraldus.....	15
5.1. Asendusravi korralduse põhimõtted	15
5.2. Asendusravi praktikad Euroopa riikides.....	16
5.3. Asendusravi korraldus Soomes	18
5.4. Asendusravi korraldus väljaspool Euroopat	21
5.5. Asendusravi korraldus Eestis	24
6. Ettepanekud asendusravi arendamiseks Eestis.....	28
7. Buprenorfiini kasutuselevõtu eelarvemõju.....	31
8. Järeldused	33
Kasutatud kirjandus.....	35
Lisa 1. Lähteülesanne.....	39
Lisa 2. Teaduskirjanduse otsingud	42
Summary.....	43

Lühendid ja mõisted

- EMCDDA** – ingl *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*, Euroopa Narkootikumide ja Narkomaania Seirekeskus
- ICER** – ingl *incremental cost-effectiveness ratio*; täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise lisakulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga (nt kulu QALY või ärahoitud infektsiooni kohta). Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega
- NSI** – narkootikumide süstiv isik
- OAR** – opioidasendusravi
- OKR** – otseselt kontrollitav ravi, milles ravimit võetakse iga päev tervishoiutöötaja otsese valve all
- Opioidid** – keemilised ühendid, mis sarnanevad oma farmakoloogiliste toimete poolest oopiumi alkaloididega. Avaldavad toimet, kui aktiveerivad spetsiifilisi retseptoreid nii kesknärvisüsteemis kui ka perifeerses närvisüsteemis
- Opioidsõltuvus** – kognitiivsete, käitumuslike ja füsioloogiliste tunnuste kompleks, mille korral on inimesel tugev tung või sundmõte tarvitada ainet, vaatamata selle ilmsetele kahjustavatele tagajärgedele
- QALY** – ingl *quality adjusted life year*; kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud eluaastad kui ka nende aastate elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ja 0 surmale
- TTH** – ingl *health technology assessment*, HTA; tervisetehnoloogiatega hindamine; protsess, mis võtab süstemaatilisel, läbipaistval, erapooletul ja üldistaval viisil kokku teabe tervisetehnoloogia kasutamise kohta, et pakkuda teavet ohutu ja tõhusa tervishoiupoliitika väljatöötamiseks

Kokkuvõte

Eestis on hinnangute kohaselt 9000 narkootikume süstivat inimest (NSI), kellest 6000 on opioidsõltlased. Opioidsõltuvuse (RHK-10 diagnoosikood F11.2) ravis kasutatakse kõige enam asendusravi, milles opioidsõltuvusega inimene viiakse illegaalsete opioidide tarvitamiselt üle pikatoimelisele asendusravimile.

Teaduskirjanduse põhjal saavad farmakoloogilisel asendusravil olevad opioidsõltuvusega patsiendid paremini hakkama kui need, kellele pakutakse ilma farmakoloogilise ravita lähenemisi. Farmakoloogilise asendusravi tulemusena vähenevad opioidsõltuvusega patsientide seas illegaalsete narkootikumide süstimine, riskeeriv süstimiskäitumine (süstalde ja süstimistarvikute jagamine) ning seeläbi HIVi ja hepatiiti nakatumine. Opioidsõltuvuse asendusravis kasutatakse toimeainetena peamiselt metadooni või buprenorfiini.

Eestis võetakse riiklikult rahastatud asendusravile pikaajalises opioidsõltuvuses olevaid uimastisõtlasi alates 18. eluaastast ja riiklikus programmis on asendusravimina kasutusel metadoon. Ravi alustamise eeldused on kliendi teadlik nõusolek ja ravikomisjoni otsus. Metadooni antakse iga päev otseselt kontrollitavas ravis (OKR), erandjuhtudel saab piiratud ravimikoguse ka kodukasutusse. Eestis pakutakse metadoonipõhist asendusravi alates 2001. aastast. Tervise Arengu Instituudi andmetel sai 2018. aastal opioidsõltuvuse asendusravi metadooniga kokku 1052 täiskasvanud opioidsõltuvusega isikut.

Siinse analüüsi eesmärk on hinnata opioidsõltuvuse asendusravis metadooni kõrval buprenorfiini kasutuselevõtu vajadust, sihtrühmasid ja kulutõhusust.

Olemasolev tõendus kliinilistest uuringutest ja nende põhjal koostatud metaanalüüsides näitavad tavaliselt metadooni ja buprenorfiini samaväärset efektiivsust OARi eri ravitulemuste kohta, kusjuures mõne parameetri puhul on buprenorfiini kasutegur mõnevõrra suurem kui metadooni kasutamise korral.

Avaldatud kulutõhususe uuringutes on täiendkulu tõhususe määr (ICER) mõlema ravimi korral vahemikus 3000 – 7000 USA dollarit HIVi ärahoitud juhu kohta ning 18 000 – 34 000 USA dollarit lisandunud QALY kohta.

OARis ei ole metadooni, buprenorfiini ja kombinatsioonravimi buprenorfiini + naloksooni kasutamisel tõendatud OARi efektiivsuse või kulutõhususe statistiliselt olulisi erinevusi. Siiski viitab mitu uuringut, et buprenorfiin on kasutajate meelest

paremini talutav ja eelistatud ning võib-olla seepärast aitab neil stabiilsemalt asendusravil püsida.

Asendusravi põhimõtted on eri riikide praktikas sarnased, kuid selle rahastamine, teenuse kättesaadavus jt korralduslikud tegurid varieeruvad.

Uuringud ja rahvusvaheline kogemus kinnitavad, et OARi edukus oleneb ravimivalikust kordades rohkem ravikorraldusega seotud toetavate teenuste valikust ja kättesaadavusest. Farmakoteraapia OARi käigus ilma toetava sotsiaalpsühholoogilise nõustamise ja sotsiaalse integratsioonita ei ole efektiivne ei lühikeses ega pikas perspektiivis.

Euroopa riikide OARi programmides on buprenorfiini eri ravimivormid oluline täiendus metadoonile ja mitmes riigis on buprenorfiin domineeriv ravim. Metadoon on riiklikus OARi programmis ainus ravim lisaks Eestile veel Šotimaal ja Iirimaal, kuid andmed nende riikide kohta on enam kui viis aastat vanad.

Buprenorfiin ja kombinatsioonravim buprenorfiin + naloksoon pakuvad olulist ravialternatiivi patsientidele, kellel metadooni foonil tekivad raskesti talutavad kõrvaltoimed (sh ohtlikud kõrvaltoimed nagu QT-aja pikenemisest tingitud südame rütmihäired). Teiste riikide näitel, kus buprenorfiin on laiemalt kasutusel, eelistatakse seda metadoonile teatud patsiendigruppidel, nt rasedad ja imetavad naised ning alaealised patsiendid.

Heaoluühiskonna osa on narkootikumide süstivad isikud (NSI). Nende aitamise ja ühiskonna koormuse vähendamise kõige tõendus põhinev meetod on OAR, mille efektiivsuse suurendamiseks on vaja välja arendada terviklik toetussüsteem ja tagada kvaliteedi juhtimine riiklikul tasemel.

Raportis esitatakse ettepanekud OARi optimaalseks korralduseks Eestis, sh ravimivaliku suurendamiseks, ja hinnatakse ravimivaliku muutusest tulenevaid eelarvemõjusid.

1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Opioidsõltuvuse ravi koosneb farmakoloogilistest ja psühhosotsiaalsetest sekkumistest ning kõige enam kasutatakse asendusravi, milles opioidsõltuvusega inimene viiakse illegaalsete opioidide tarvitamiselt üle pikatoimelisele asendusravimile.

Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise (TTH) töörühm koostas 2017. aastal raporti „Opioidsõltuvuse asendusravi ja antiretroviirusraviga integreeritud asendusravi Eestis“. Selles raportis käsitleti opioidsõltuvuse asendusravi meetodina ainult metadooni ega võrreldud seda buprenorfiiniga.

Siinse jätkuanalüüsi eesmärk on hinnata opioidsõltuvuse asendusravis metadooni kõrval buprenorfiini kasutuselevõtu vajadust, sihtrühmasid ja kulutõhusust.

Lähteülesandest (lisa 1) tulenevad järgmised uurimisküsimused:

1. Milline on asendusravis kasutatavate ravimite valik teistes riikides ja milline kasutusel olevatest lähenemistest võiks Eestile sobida?
2. Milline on buprenorfiini ja buprenorfiini + naloksooni kasutamisest tulenev tervisekasu ja ravimeetodi kulutõhusus võrreldes metadooniga?
3. Millised on buprenorfiini kasutamise Eesti sihtrühmad ja vajalik teenusemaht?
4. Milline on metadooni kõrval buprenorfiini kasutuselevõtu eelarvemõju Eestis?

Raporti alguses kirjeldatakse lühidalt opioidsõltuvuse epidemioloogiat ja ravi võimalusi. Seejärel kirjeldatakse teaduskirjanduse põhjal metadooni ja buprenorfiini efektiivsust ning kulutõhusust opioidsõltuvuse ravis. Viimastes peatükkides kirjeldatakse buprenorfiini võimalikku kasutamist Eestis ning esitatakse uurimisküsimustest lähtuvad järeldused.

2. Metoodika

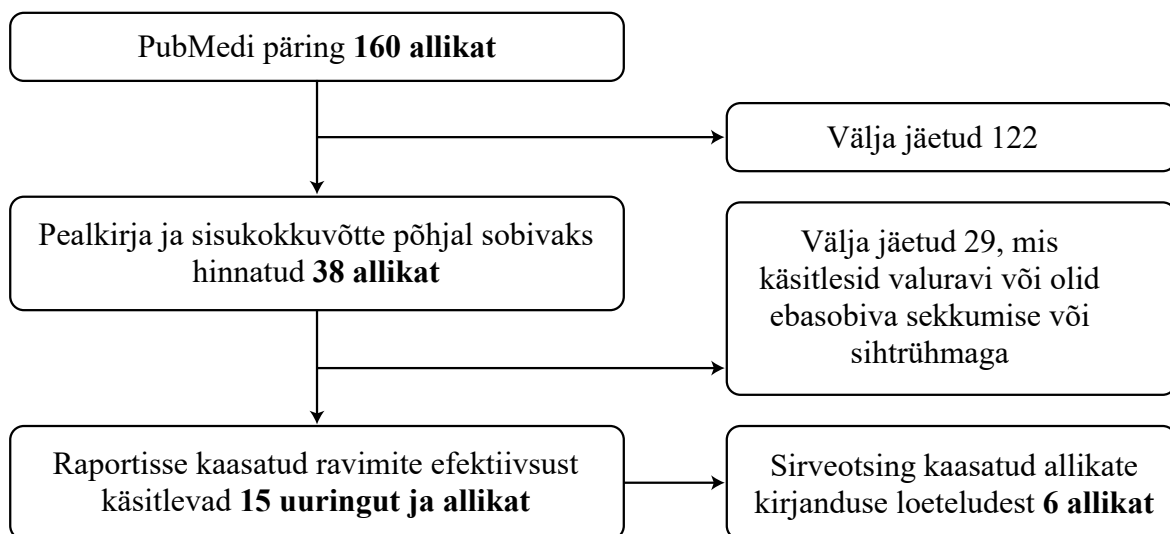
Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*, HTA) eesmärk on toetada põhjendatud otsuste tegemist, et viia ellu ohutut ja efektiivset tervisepoliitikat, mis oleks patsiendikeskne ja taotleks parimat väärtust ühiskonnale.

TTH väljund on raport, milles süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil sünteesitakse tõendus põhine informatsioon tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

Teaduskirjanduse otsing andmebaasis PubMed viidi läbi juulis 2020 ja korduspäring oktoobris 2020. Kuna tegemist on jätkuraportiga, otsiti teaduskirjandust, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2017. aastal. Kasutatud päringud on lisas 2.

Tõendusmaterjal metadooni ja buprenorfiini efektiivsuse kohta

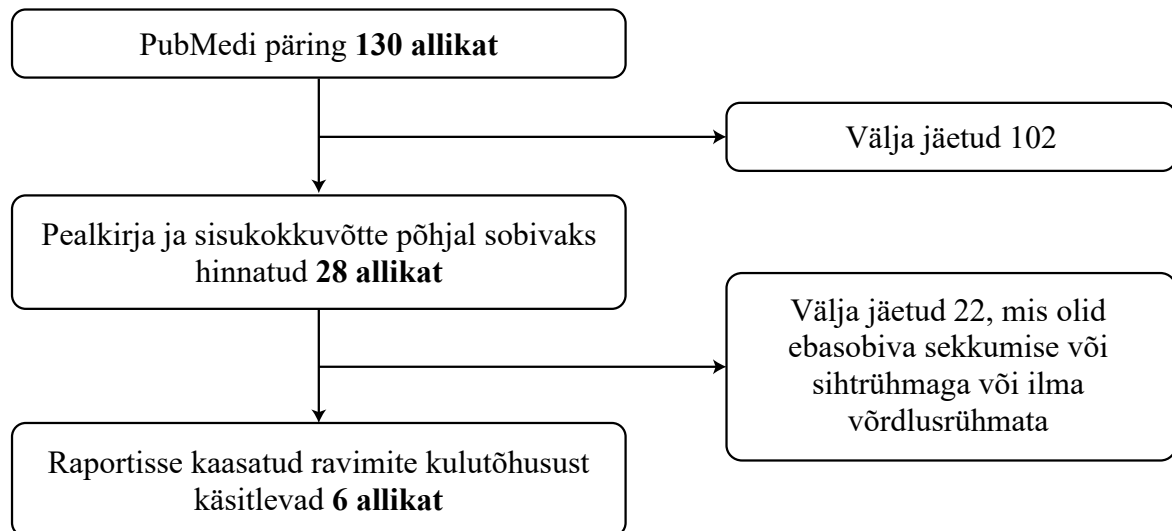
Andmebaasis PubMed tehtud päring andis metadooni ja buprenorfiini efektiivsuse kohta 160 süstemaatilist ülevaadet, metaanalüüsi ja kliinilist randomiseeritud uuringut, mis olid ilmunud alates jaanuarist 2017. Valikuprotsessi kirjeldab joonis 1.



Joonis 1. Metadooni ja buprenorfiini efektiivsust käsitlevate allikate selekteerimine

Tõendusmaterjal metadooni ja buprenorfiini kulutõhususe kohta

Andmebaasis PubMed tehtud päring andis metadooni ja buprenorfiini kulutõhususe ja majanduslike mõjude kohta 130 allikat, mis olid ilmunud alates jaanuarist 2017. Valikuprotsessi kirjeldab joonis 2.



Joonis 2. Metadooni ja buprenorfiini kasutamise kulusid käsitlevate allikate selekteerimine

3. Opioidsõltuvus ja selle levik Eestis

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

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

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

Opioide manustatakse süstides, suu kaudu, suitsetades ja inhaleerides. Opioidide toime on eelkõige valuvaigistav ja sedatiivne. Opioidjoobe füüsilised tunnused on ahenenud pupillid ja klaasistunud pilk, motoorsed häired, aeglane pulss ja hingamine ning madal vererõhk. Käitumuslikult väljendub opioidjoove ükskõiksuses, unisuses, valutundlikkuse vähenemises ja kõnehäiretes. Opioidide kasutamise kõrvaltoimed on respiratoorne depressioon, iiveldus ja oksendamine, seedetrakti motoorika halvenemine ja hüpotermia. Opioididest põhjustatud üledoosi sümptomid on ahenenud pupillid, teadvusetus ja hingamispeetus; hingamispeetus võib lõppeda surmaga [5].

Opioidsõltuvuse tervisekahjud

Opioidide tarvitamisega seotud tervisekahjud on seotud tõsiste nakkushaiguste (sh HIV, C - hepatiit) riskiga, samuti tuleneb tervisekadu enneaegsest suremusest,

milles domineerivad välised surmapõhjused (mürgistused, enesevigastamised ja vägivaldsed surmad).

Opioidsõltuvusega seonduvatest terviseprobleemidest, nendest tulenevast tervisekaost ja narkomaaniaga toimetuleku meetmetest on lähemalt kirjutatud 2017. aasta TTH raportis [6].

Opioidsõltuvuse levik Eestis

Narkootikumide süstivate inimeste (NSI) täpne arv Eestis on teadmata. Globaalse haiguskoormuse uuringu („*Global Burden of Disease*“) [7] andmetel oli Eestis opioidsõltuvushäire levimus 2016. aastal umbes 0,48% kogurahvastikust ehk 6317 (95% CI 5527–7369) juhtu.

Eesti 2015. aasta andmetele tuginedes hinnati, et 15–44-aastaste vanusegrupis on kokku 8600 (95% CI 7700–9700) narkootikumide süstivat inimest [8]. Kuna 2020. aasta oktoobri seisuga ei olnud uuemaid uuringuandmeid avalikustatud, on siinses analüüsis eeldatud, et Eestis on hinnangute kohaselt 9000 NSId, kellest 2/3 moodustavad opioidsõltlased.

Üle poolte NSIdest Eestis on HIV-positiivse serostaatusega, HCV-vastaste antikehade suhtes on positiivsed olenevalt piirkonnast 60–90% narkootikumide süstivatest inimestest. Elu jooksul on üle poolte NSIdest süstinud end eelnevalt kasutatud süstla/nõelaga [9].

Enamik NSIsid on pikaajalised sõltlased. 2016. aasta uuringu [10] andmetel oli keskmine narkootikumide kasutamise kestus 16 aastat, kusjuures 80% oli süstinud 11 aastat ja kauem. Keskmine vanus süstimisega alustamisel oli 18 eluaastat.

Peamiseks süstitavaks narkootikumiks on olenevalt piirkonnast kas fentanüül või amfetamiin. Viimastel aastatel on fentanüüli kättesaadavus halvenenud ja kui 2012. aastani oli peamine aine (64%) fentanüül, siis 2018. aastal nii Tallinnas kui ka Ida-Virumaal amfetamiin (68%) [9].

4. Asendusravi efektiivsus ja kulutõhusus

Siin peatükis kirjeldatakse asendusravis kasutusel olevate ravimite metadooni ja buprenorfiini ning kombinatsioonravimi buprenorfiini + naloksooni efektiivsust ning nende kasutamise kulutõhusust ja kulusid. Eeskätt on esitatud informatsiooni, mis täiendab 2017. aasta raportis avaldatud tulemusi ja seisukohti.

4.1. Asendusravis kasutatavad ravimid

Metadooni turustatakse Eestis 20 mg tabletina ja metadoonvesinikkloriidilahuse kontsentratsioonina (Metadon DAK), mille 1 ml vastab 0,895 mg metadoonile. Ravim on näidustatud tõendatud opioidsõltuvuse suukaudseks asendusraviks täiskasvanutel koos meditsiinilise jälgimise ja sobiva psühhosotsiaalse abiga ning kooskõlas kehtiva riikliku seadusandlusega. [11]

Metadooni ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole piisavalt tõestatud. Annustamine põhineb võõrutusnähtude avaldumisel. Annustamist peab kohandama iga patsiendi individuaalse olukorra ja vajaduste järgi. Tavaliselt on algdoos 20–30 mg, kuid suure tolerantsuse korral võib algdoos olla ka 25–40 mg. Metadooni mõju kestab vähemalt 24 tundi, ravimit peab manustama iga päev samal kellaajal.

Metadoon on tugev opioidagonist, mis tekitab sõltuvust. Esineda võivad nii füüsiline kui ka vaimne sõltuvus. Metadoon võib põhjustada unisust ja teadvusehäireid. Korduval kasutamisel võib tekkida ravimi toimete suhtes tolerantsus. Metadooni kõrvaltoimed sarnanevad üldiselt teiste opioidide kõrvaltoimetega. Kõige sagedamini on kirjeldatud iiveldust ja oksendamist, mida on täheldatud ligikaudu 20% patsientidel, kes saavad ravi metadooniga. Ambulatoorse ravi puhul ei ole manustamise järelevalve sageli piisav. Pikaajalisel kasutamisel vähenevad kõrvaltoimed mõne nädala jooksul. Kõrvaltoimetena esinevad kõhukinnisus ja liighigistamine jäävad sageli püsivaks.

Buprenorfiin on opioidi osaline agonist-antagonist ja maailmas saadaval eri ravimivormides. Buprenorfiin on näidustatud opioidsõltuvuse asendusraviks meditsiinilise jälgimise, sotsiaalse ja psühholoogilise abi raames. Ravim on mõeldud kasutamiseks 18-aastastel ja vanematel patsientidel, kes on andnud nõusoleku sõltuvuse raviks. [12]

Ravi buprenorfiiniga peab toimuma arsti järelevalve all. Arstil peab olema sõltuvushäirega patsientide ravi ja jälgimise kogemus. Algdoos on 0,8–4 mg

manustatuna üks kord ööpäevas. Buprenorfiini doosi tuleb progresseeruvalt suurendada vastavalt patsiendi kliinilisele ravivastusele; maksimaalne lubatud ühekordne doos on 24 mg ööpäevas. Ravimit on soovitatav määrata ainult piiratud ajavahemikuks. See lihtsustab doosi kohaldamist ja vähendab ravimi kuritarvitamise või väärkasutamise riski.

Buprenorfiin võib põhjustada uimasust, eriti koos alkoholiga või kesknärvisüsteemi mõjutavate depressantidega. Sagedasemad raviga seotud kõrvaltoimed on kõhukinnisus ja ravimi ärajätunähud (st unetus, peavalu, iiveldus, liighigistamine ja valu). Samuti võib esineda krambihooge, oksendamist ja kõhulahtisust. Üleannustamise korral on põhiline sekkumist vajav sümptom kesknärvisüsteemi depressiooni tagajärjel tekkiv respiratoorne depressioon, kuna see võib viia hingamise seiskumiseni ja põhjustada surma.

Alates 2018. aasta novembrist on Euroopa Liidus müügiluba buprenorfiini toimeainet prolungeeritult vabastaval süstelahusel (**Buvidal**, Canurus AB), mis sisaldab buprenorfiini alates 8 mg kuni 128 mg. Buvidali doos 8–32 mg on mõeldud kasutamiseks üks kord nädalas ning doosid 64 mg, 96 mg ja 128 mg kasutamiseks üks kord kuus [13]. Eesti Ravimiregistri andmetel ei ole 2020. aasta oktoobri seisuga süstitavat buprenorfiini ravimivormi Eestis kunagi turustatud.

Buprenorfiini sisaldavad transdermaalsed plaastrid (**Norspan**, Mundipharma) vabastavad buprenorfiini 5 µg, 10 µg või 20 µg tunnis. See ravimivorm on mõeldud kasutamiseks mõõduka valu raviks ja plaastrit tuleb vahetada iga seitsme päeva järel [14].

Kombinatsioonravim buprenorfiin + naloksoon on näidustatud opioidsõltuvuse asendusraviks meditsiinilisel jälgimisel, sotsiaalses ja psühholoogilises abis. Ravim on ette nähtud kasutamiseks täiskasvanutele ja alates 15. eluaastast noorukitele, kes on andnud nõusoleku sõltuvuse raviks. [15] Buprenorfiini kasutamine samas ravimivormis koos naloksooniga on mõeldud intravenoosse väärkasutuse takistamiseks.

Kombinatsioonravimil buprenorfiinil + naloksoonil on Eestis müügiluba kolme ravimitootja (GL Pharma GmbH, Indivior Europe Ltd ja Orexo AB) preparaatidel Bupensanduo, Suboxone ja Zubsolv. Tablettides ja keelealustes kiledes on ravimite buprenorfiini ja naloksooni kogused 2 mg + 0,5 mg, 4 mg + 1 mg, 8 mg + 2 mg, 12 mg + 3 mg ja 16 mg + 4 mg.

4.2. Asendusravi efektiivsus

Opioidsõltuvusega inimestele mõeldud farmakoloogiline ravi on olnud kasutusel üle 40 aasta. Koos süstlavahetusprogrammiga on see enim tõendust kogunud sekkumine, mis vähendab opioidsõltuvusega seotud kahjusid.

Cochrane'i süstemaatilise ülevaate [16] järgi parandab metadoon võrreldes farmakoloogilise ravi puudumisega opioidsõltuvusega patsientide ravist kinnipidamist ning vähendab illegaalsete opioidide (heroiini) kasutust (RR 0,66; 95% CI 0,56–0,78).

Sarnaselt metadooniga on tõendatud ka buprenorfiini efektiivsus ravijärgimuse parandamisel võrreldes farmakoloogilise ravi puudumisega [17], kuid väikeste dooside (≤ 40 mg metadooni või 2–6 mg buprenorfiini) korral on metadooni saavate patsientide ravijärgimus parem (RR 0,67; 95% CI 0,52–0,87). Suuremate dooside korral ei erine ravijärgimus ja illegaalsete opioidide tarvitamine metadooni ja buprenorfiini võrdluses statistiliselt oluliselt.

Cochrane'i süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs [18] leidis kokku kuus uuringut, kus võrreldi buprenorfiini metadooniga. Nende alusel tehtud meta-analüüs ei näidanud erinevust buprenorfiini ja metadooni vahel keskmises ravikestuses – erinevus 1,3 päeva (95% CI – 8,1–10,7 päeva) – ega ravi lõpetamise tõenäosuses (RR 1,04; 95% CI 0,91–1,20).

Cochrane'i süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs [19] võrdles otseselt kontrollitud OARi efektiivsust mitte-kontrollitud OARiga ja ei leidnud erinevust asendusravil püsimise kestuses (RR 0,99; 95% CI 0,88–1,12) ega ravijärgse opioid-abstinentsi tasemes (67% vs. 60%, $p = 0,33$).

Süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs [20] kasutas nelja uuringu andmeid ja leidis, et naloksooni lisamine buprenorfinile ei suurenda asendusravil püsimise tõenäosust.

Süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs [21] näitas, et asendusravi buprenorfiniga on efektiivsem, kui see toimub koos kognitiiv-käitumisteraapiaga.

Süstemaatiline ülevaade [22] leidis, et OAR on efektiivne ka esmatasandil nii metadooni kui ka buprenorfiniga ning nõustamine parandab ravil püsimist.

Süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs [23] leidis, et asendusravil olevate isikute kognitiivsed tulemused olid paremad kui opioidsõltlastel, kes ei saanud asendusravi.

Kliiniliste uuringute summeeritud analüüsil esines buprenorfiini kasutamisel oluliselt vähem nõrkust kui metadooni puhul.

Kuna süstemaatilised kirjanduse ülevaated ei ole andnud vastust küsimusele, kui efektiivne on metadooni või buprenorfiini kasutamine suremuse vähendamises ja asendusravil püsimises, alustati Kanada Briti Columbia provintsis sel eesmärgil mahukat registrite- ja rahvastikupõhist retrospektiivset uuringut [24], mille tulemused ei ole veel teada.

Kokkuvõttes võib öelda, et seniste kliiniliste uuringute ja nende põhjal koostatud meta-analüüside tõendus näitab üldiselt metadooni ja buprenorfiini samaväärset efektiivsust OARi eri ravitulemuste kohta, kusjuures mõne parameetri puhul on buprenorfiini kasutegur mõnevõrra suurem kui metadooni kasutamise korral.

4.3. Asendusravi kulutõhusus

Eelmise opioidsõltuvuse asendusravi käsitleva TTH raporti [6] ülevaatesse kaasati 12 kulutõhususe uuringut, mis olid avaldatud viimase kümne aasta jooksul, olid metoodikalt kas kulutõhususe või kulukasulikkuse uuringud ning kaasasid vähemalt ühe võrdlusrühmana metadoon-asendusravi. OAR võimaldab võrreldes ravi puudumisega ennetada HIVi haigestumist ja/või parandab elukvaliteeti. Avaldatud kulutõhususe uuringutes on täiendkulu tõhususe määr (ICER) vahemikus 3000 – 7000 USA dollarit HIVi ärahoitud juhu kohta ning 18 000 – 34 000 USA dollarit QALY kohta.

Võrdlevates kulutõhususe analüüsides saavutati metadooniga suurem tervisevõit väiksemate kuludega kui buprenorfiiniga [25, 26]. Uusi sarnase ülesehitusega kulutõhususe uuringuid ei ole alates 2017. aastast avaldatud, küll aga on võrreldud ravikulusid ning hinnatud uute buprenorfiini ravimivormide kulutõhusust.

Medicaidi andmebaasi alusel USAs tehtud uuringus [27] võrreldi metadooni ja buprenorfiini kasutavate isikute ravitulemusi ja -kulusid ning selgus, et ravi katkestamisest tingitud tervishoiukulud olid metadooni rühmas kolm korda suuremad kui buprenorfiini rühmas (1173 vs. 473 USA dollarit).

Saksamaal võrreldi OARi isikute tervishoiukulusid (kokku 3165 patsiendi-aastat) ja selgus, et levometadooni saavate isikute keskmised aastased tervishoiukulud olid 8400 eurot, metadooni rühmas 7900 eurot ja buprenorfiini rühmas 6670 eurot, mis oli statistiliselt oluliselt väiksem ($p < 0,0001$) kui levometadooni rühmas [28].

Kliinilise uuringu käigus, kus võrreldi naltreksooni kombinatsioonravimi buprenorfiini + naloksooniga, koguti ka tegelikke kuluandmeid [29] ja tulemuste modelleerimisel oli kombinatsioonravim buprenorfiin + naloksoon kulutõhusam nii 24 kui ka 32 kuu perspektiivis.

Buprenorfiini uus ravimivorm (nahaalne implantaat) hoidis võrreldes buprenorfiini keelealuse ravimivormiga [30] suurema osakaalu opioidisõltlastest abstinentsis (86% vs. 72%; $p = 0,03$), mistõttu vaatamata kõrgemale ostuhinnale hoiti kokku tervishoiukulud (4386 USA dollarit) ja saavutati rohkem QALYsid (+ 0,031) isiku kohta ning kujunes kulude kokkuhoid QALY kohta.

USA ühe osariigi Medicaidi OARi programmis [31] asendati 2015. aastal buprenorfiini + naloksooni keelealused tabletid (Suboxone) buprenorfiini + naloksooni põsekile-ravimivormiga (Bunavail), mille biosaadavus on 50% võrra suurem. Üleminekust tulenev kokkuhoid oli Medicaidile 3,5 mln USA dollarit ja sellega kaasnes positiivne muutus opioiditestides: 2016. aastal leiti heroini 1%-l testitud isikutel, võrreldes 9%ga 2015. aastal.

Paralleelselt avatud kliinilise uuringuga, kus võrreldi keelealuse buprenorfiini kasutegurit mitte-OARiga, tehti kuluarvestus [32], mis näitas buprenorfiini kasutavas rühmas kuritegevusega seotud kulude vähenemist 12 kuu jooksul iga isiku kohta 5722 USA dollari võrra (95% CI 3299–8154) ja kulu ühe heroiniivaba päeva saavutamiseks oli 18 USA dollarit (95% CI 4,5–28,5).

Raporti tarvis tehtud päringutega leiti kuus uuringut, mis lisavad uut teadmist OARi eri meetodite kulude ja kuluarvestuse kohta, kusjuures ei leitud ühtegi klassikalist ja täismahus kulutõhususe uuringut, mis võrdleks buprenorfiini metadooniga. Avaldatud kulutõhususe uuringutes on täiendkulu tõhususe määr (ICER) mõlema ravimi korral vahemikus 3000–7000 USA dollarit HIVi ärahoitud juhu kohta ning 18 000 – 34 000 USA dollarit QALY kohta.

5. Asendusravi korraldus

Opioidsõltuvuse ravi- ja rehabilitatsiooniteenuste keskmes on farmakoloogiline, opioidagoniste kasutav asendusravi (OAR). Järgnevalt kirjeldatakse OARi ravistandardeid, kasutatavaid toimeaineid ja teenuse korraldust eri riikides.

5.1. Asendusravi korralduse põhimõtted

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

Asendusravi efektiivsuse jaoks on oluline, et teenus oleks kättesaadav, tasuta ning normeerimata kestusega. Ravi alus on patsiendi seisundi ja vajaduste hindamisele tuginev individuaalne raviplaan, mis seab kindlad sihid mh patsiendi tervise edendamises, sotsialiseerimises ja taasühiskonnastamises. Ravi alustamine eeldab patsiendi informeeritud nõusolekut. Kõik patsiente puudutavad toimingud peavad olema dokumenteeritud ja konfidentsiaalsed.

Euroopa Liidu Nõukogu kiitis 14. septembril 2015. aastal heaks narkootikumide nõudluse vähendamise tegevuste miinimumnõuded [33]. Ravi, sotsiaalse integratsiooni ja rehabilitatsiooni osas toob määrus esile järgmised nõuded:

1. Asjakohane tõenduspõhine ravi kohandatakse teenusekasutajate eripäradele ja vajadustele, võttes arvesse inimese inimväärikust, vastutust ja valmisolekut muutuda.
2. Juurdepääs ravile on kättesaadav kõigile soovijatele. Ligipääs ravile ei sõltu teenusekasutajate isiklikest või sotsiaalsetest eripäradest ega ka rahalisest olukorrast. Ravi antakse mõistliku aja jooksul ja ravi järjepidevust silmas pidades.
3. Ravi ja sotsiaalse integratsiooni jaoks seatakse järkjärgulised eesmärgid, mida korrapäraselt läbi vaadatakse. Võimalike ravirežiimi rikkumistega tegeletakse asjakohaselt.
4. Ravi ja sotsiaalse integratsiooniga seotud teenused tuginevad patsiendi teadlikule nõusolekule, on patsiendile suunatud ning toetavad tema õigusi.
5. Ravi annavad kvalifitseeritud spetsialistid ja koolitatud töötajad, kes end pidevalt kutsealaselt arendavad.

6. Ravialased sekkumised ja teenused on ühendatud pideva hoolekandega, st vajaduse korral kaasatakse sotsiaalseid tugiteenuseid (sh haridus-, eluaseme- ja hoolekandeteenused); ravi- ning tugiteenuste eesmärk on inimese sotsiaalne integratsioon.
7. Raviteenused hõlmavad vere kaudu levivate nakkushaiguste analüüsi tegemise võimalust, riskikäitumisest hoidumise nõustamist ja abi haigusega toimetulekuks.
8. Raviteenuste üle viiakse läbi järelevalvet ning tegevuste ja tulemuste kohta tehakse korrapäraselt sise- ja/või välishindamisi.

Kehtiv WHO asendusravi ravijuhend on pärit 2009. aastast [34], kuid varsti on kavas avaldada selle muudetud versioon. Kehtiva juhendi järgi on opioidsõltuvuse raviks kõige efektiivsem meetod farmakoloogiline asendusravi metadooni või buprenorfiiniga koos psühhosotsiaalse abiga. Mõlemad farmakoloogilise asendusravi toimeained vähendavad võrreldes detoksifikatsiooni või ravi puudumisega narkootikumide kasutamist ja soodustavad ravil püsimist. Mõlemat toimeainet peetakse samaväärseks, kuid metadooni eelistatakse buprenorfiinile selle madalama hinna tõttu.

5.2. Asendusravi praktikad Euroopa riikides

Euroopa täiskasvanud elanikkonna seas (vanuses 15–64) esineb suure riskiga opioidide kasutamist 0,4%il rahvastikust, mis 2018. aastal võrdus 1,3 miljoni inimesega [35].

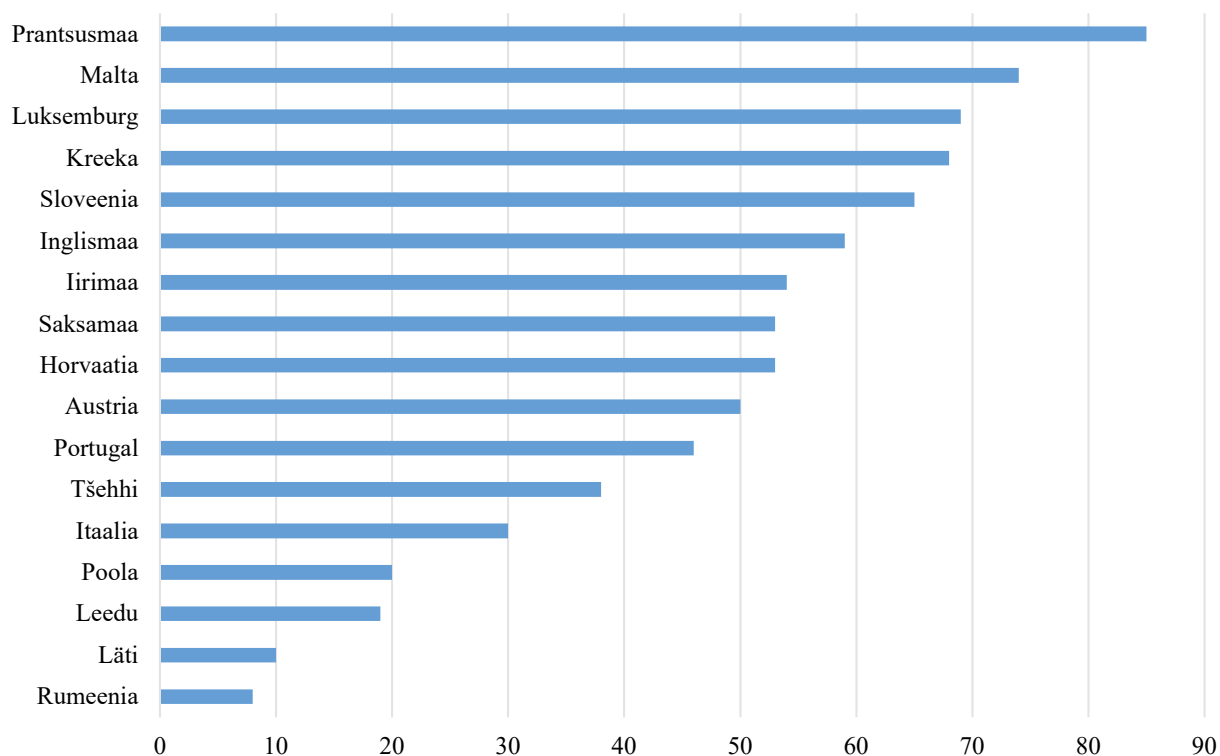
Opioidsõltuvuse asendusravi on Euroopas olnud kasutusel üle 40 aasta. Esimesena hakati metadoonasendusravi pakkuma Rootsis (1967) ja Hollandis (1968) ning Eesti (2001) oli üks viimaseid asendusravi kasutusele võtnud Euroopa riike.

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

Võrreldes teiste Euroopa riikidega on Prantsusmaal mõnevõrra unikaalne süsteem, kus OARi juhivad ja buprenorfiini kirjutavad välja perearstid ning ravimit väljastatakse apteekidest, kuid metadoon on saadaval vaid spetsialiseeritud keskustes.

Ka Itaalias on OAR saadaval perearstiabi kaudu, kuid sagedamini ravitakse avalikes uimastisõltuvuse teenindusüksustes.

Rootsis on tervishoiu- ja sotsiaalsüsteemil jagatud vastutus sõltuvusabi võimaldamisel. Ravi põhirõhk on patsiendi sotsiaalsel rehabiliteerimisel ja ühiskonda integreerimisel. Võrreldes teiste riikidega on OARi regulatsioonid rohkem piiratud: OARi võib pakkuda vaid üle 20aastastele, kes on olnud opioidsõltuvuses vähemalt ühe aasta, kusjuures aktsepteeritakse vaid heroini-, morfiini- ja oopiumisõltuvust.



Joonis 3. OARiga hõlmatus tase protsendina Euroopa riikides 2017. aastal

Väga oluline näitaja uimastiprobleemide kontrollimisel on ülevaade, kui palju sihtrühmast on kaetud OARiga. EMCDDA 2019. aasta raport [35] sisaldab andmeid ka Eesti kohta. Siiski ei võimalda raport Eesti OARiga kaetuse taset võrrelda teiste riikidega (joonis 3), sest Eestis ei ole teada sihtrühma suurus ega ole peetud isikupõhist arvestust OARil isikute kohta. 2020. aasta veebruaris alustatud narkomaaniraviregister peaks selle tühiku täitma [TAI uudis 07.07.2020].

EMCDDA andmebaasi [35] järgi kasutatakse asendusravis peamiselt metadooni ja buprenorfiini, kuid Saksamaal, Hispaanias ja Austrias ka teisi toimeaineid.

TTH raportis „Opioidsõltuvuse asendusravi ja antiretroviirusraviga integreeritud asendusravi Eestis“ [6] tabelis 10 (lk 30–31) on esitatud Euroopa riikide võrdlus

asendusravi määramise kriteeriumite ja kasutusel ravimite kohta. Järgnevas tabelis on ajakohastatud andmed [35] buprenorfiini kasutamise osakaalu kohta OARi saajate seas.

Tabel 1. Euroopa riikide edetabel buprenorfiini kasutajate osakaalu alusel OARi saavate isikute seas. Põhineb EMCDDA andmebaasil. Väljavõte on tehtud 2020. aastal, kuid mõne riigi andmed on pärit isegi 2012. aastast.

Koht edetabelis	Riik	Buprenorfiini osakaal (%)	Koht edetabelis	Riik	Buprenorfiini osakaal (%)
1	Türgi	99	11	Austria	22
2	Tšehhi	80	12	Ungari	22
3	Prantsusmaa	66	13	Saksamaa	21
4	Soome	62	14	Taani	18
5	Norra	56	15	Itaalia	15
6	Põhja-Iirimaa	47	16	Belgia	14
7	Horvaatia	44	17	Leedu	13
8	Portugal	33	18	Luksemburg	4
9	Küpros	32	19	Hispaania	3
10	Läti	23	20	Eesti	0

Tabelis 1 ei ole riike, kus riiklikul tasemel puudub arvestus OARi ravimivalikute kohta, kuid arvestust pidavates riikides on lisaks Eestile selles edetabelis nulliga veel Šotimaa ja Iirimaa.

5.3. Asendusravi korraldus Soomes

Üldiselt on tervishoid, sh ennetus ja edendus, Soomes valdade ja omavalitsusliitude korraldada ja rahastada. Siiski on OARi korraldus Soomes riiklikul tasemel reguleeritud sotsiaal- ja tervishoiuministreeriumi määrusega [36], mis muuhulgas sätestab asendusravimite väljakirjutamise ja väljastamise korra.

Soome Arstide Seltsi Duodecimi ravijuhendite toimkond avaldas 2018. aastal narkomaania ravijuhendi [37], millele tuginevad Soome Terviseameti Valvira jt organisatsioonide soovitusel [38, 39]. Oluline on rõhutada, et OARi rakendamine Soomes tugineb juba 2002. aastal avaldatud sotsiaalministeeriumi käsiraamatule narkomaaniaravi kvaliteedinõuete kohta [40].

Nimetatud allikatele toetudes on Soome OARi korralduse kohta koostatud järgnev lihtsustatud ja lühendatud kirjeldus.

Asendusravi regulatsioonid ja raviplaani koostamine

Sotsiaal- ja tervishoiuministeriumi määrusele [36] tuginedes saab asendusravi rakendada ainult patsientidele, kelle puhul ei ole võõrutusravi andnud soovitud tulemust ja patsient ei ole opioididest võõrutunud. Enne asendusravi alustamist tuleb püstitada ravi eesmärk. Eesmärk saab olla toetav või rehabiliteeriv asendusravi, kaugema plaaniga lõpetada kunagi ravi täielikult.

Kahjude vähendamine peaks olema eesmärk eeskätt patsientidel, kes ei ole võimelised täielikult lõpetama opioidide kasutamist ja kelle puhul asendusravi aitaks vähendada terviseriske ja nakkushaiguste levikut. Kahjusid vähendav asendusravi aitaks sellisel inimesel parandada elujärge ja valmistaks teda ette rehabiliteerivaks asendusraviks.

Soomes tuleb opioidisõltlaste ravivajadust hinnata ja ravi teostada tervishoiuteenust pakkavas asutuses (tervisekeskus, sõltuvuspolikliinik, vangla meditsiiniosakond), mille personal on koolitatud OARi hindama ja läbi viima. Asendusravi pikka kestust arvestades tuleks ravi korraldada patsiendi elukohale võimalikult lähedal.

Asendusravi vajadus tuleb hinnata ja ravi alustada ambulatoorselt, välja arvatud juhul, kui statsionaaris ravi alustamisel on mõjuv põhjus. Samuti on ette nähtud, et iga konkreetse isiku OARi eest vastutab üks arst ja arsti nimi tuleb ametlikult teatada.

Opioidsõltuvuse ravi peab põhinema raviplaanel, kus lisaks asendusravile on olulised patsiendi muu medikamentoosne ja psühhosotsiaalne ravi, rehabilitatsioon ning jälgimine.

Medikamentoosne ravi

Võõrutus- ja asendusravi ravimeid (buprenorfiin ja metadoon) saab määrata ainult eespool mainitud raviasutuses töötav arst. Ravida ja ravimi patsiendile loovutada võib ainult selleks ette nähtud raviasutus.

Juhul kui patsiendi ravi edeneb komplikatsioonideta, võib talle kaasa anda kõige rohkem kaheksa päeva raviannuse. Eriolukorras võib patsiendile kaasa anda 15 päeva annuse. On piirkondlikke erinevusi ja buprenorfiini eri ravimivormide valik võimaldab paindlikumat lähenemist.

Teatud juhtudel saab buprenorfiini + naloksooni kombinatsioonravimit väljastada otse apteegist. Ravimi väljakirjutamine eeldab lepingu olemasolu: patsient saab ühe kindla arsti määratud ravimit ainult ühest kindlast apteegist.

Asendusravi tuleb jälgida ja täita sellekohane dokumentatsioon. Asendusravi tegeval raviasutusel on kohustus teatada asendusravi alustamisest ja läbiviimist kajastavatest andmetest. Samuti on asendusravi pakkuval raviasutusel kohustus jälgida ravile pääsemise ootejärjekorra pikkust.

Igas asendusravi pakkuvas raviüksuses peab olema valmisolek nii buprenorfiin- kui ka metadoonasendusravi läbiviimiseks. Täpsem ravimivalik tehakse individuaalse hindamise tulemusel. Juhul kui asendusravi ajal patsiendi olukord ja ravimivaliku kriteeriumid muutuvad, tuleb asendusraviks kasutatav ravim uuesti üle vaadata ja vajaduse korral vahetada.

Metadooni ja buprenorfiini turvalisuse võrdlus

Buprenorfiini kasutamisel on suremusrisk väiksem kui metadooni puhul. Buprenorfiin on poolsünteetiline pikatoimeline opioid ning erinevalt herooinist, morfiinist ja metadoonist on buprenorfiini toime n-ö lagi. Annuse suurenedes alguses toime lisandub, kuid jääb seejärel püsima. Näiteks pärast buprenorfiini manustamist on hingamispuudulikkuse tekke risk väiksem kui metadooni puhul. Bensodiasepiinide ja alkoholi manustamine koos buprenorfiiniga suurendab hingamispuudulikkuse riski.

Suur osa metadooni põhjustatud surmadest on seotud metadooni ravi alustamisega. Suremus on suurem ravi alguses, kui ravimi annust järk-järgult suurendatakse ja sellega on tihti seotud teiste ainete (teine opioid, rahusti, alkohol) samal ajal kasutamine.

Buprenorfiinil on metadooniga võrreldes vähem interaktsioone teiste ravimitega (nt HIVi- ravimid). Buprenorfiin ei mõjuta QT-aega. Kuritarvitamise vähendamiseks on olnud pikemat aega kasutusel buprenorfiini + naloksooni kombinatsioonpreparaat, mis on saadaval keelealuse tableti või kilena. Kile on olnud laialt kasutusel, kuna ravimi andmine on lihtsasti jälgitav. Jälgimise lihtsus omakorda kiirendab ravimi andmist ja vähendab ravimi tänavakaubandusse sattumise võimalust.

Uue preparaadina on 2019. aasta alguses turule tulnud pikatoimeline buprenorfiini süstevorm. Süstevormi eelistamist põhjendatakse eeskätt sellega, et koju kaasa antud ravimiannused ei satu tänavakaubandusse, sest ravim manustatakse alati

konkreetssele isikule raviasutuses. Soomes on buprenorfiini + naloksooni ravimi osakaal tänavakaubanduses suhteliselt väike. Praegu puuduvad veel andmed, kuidas süstevormi kasutamine ja sellega seoses harvem raviasutuse külastamine mõjutavad teiste sõltuvust tekitavate ainete kasutamist.

Rasedus ja buprenorfiin

Kui ravi alustatakse raseduse ajal, on Soomes esmane ravisoovitus buprenorfiin, kuid see ei hoia ära vastsündinu võõrutussümptomite teket. Metadooni võib raseduse ajal kasutada juhul, kui ema seda asendusravis kasutab. Rasedusaegne asendusravi peab olema täpselt planeeritud ja valvatud. Sõltuvushäirega naise ravi korraldatakse integreerunud meeskonna koostöös. Meeskonda kuuluvad nt nõuandla, lastekaitse, sünnitushaigla, sõltuvuspolikliinik ja lastearst. Eesmärk on, et naise sõltuvushäire oleks diagnoositud ja ravi alustatud juba enne rasedust ning rasedus planeeritud.

5.4. Asendusravi korraldus väljaspool Euroopat

5.4.1 Austraalia

Austraalia on föderaalne riik, mille suurima rahvaarvuga osariigis New South Walesis on 2018. aastal koostatud OARi juhendi [41] kohaselt riiklikus ravisüsteemis OAR patsiendile tasuta. Raviplaan tehakse koostöös patsiendiga tema eesmärkidest ja vajadustest sõltuvalt, võttes arvesse asjaolusid, millest tulenevalt on mõni raviviis teistest eelistatum.

Ravimitest on kasutusel suukaudne metadoon, sublingvaalne buprenorfiin ning sublingvaalne buprenorfiin + naloksoon. Järgnevalt esitatakse [41] soovitud ravimivalikuks.

Mõlemal ravimil, nii buprenorfiinil kui ka metadoonil, on hulgaliselt opioididele omaseid kõrvaltoimeid. Siiski varieeruvad need olenevalt inimesest, mistõttu tasub ühe ravimi kõrvaltoimete tekkimisel proovida teist.

Paljude patsientide sõnul on metadoonil tugevam mõju kognitsioonile sedatsiooni tõttu, mis võib tulla kasuks patsientidele, kel on samal ajal psühholoogilisi probleeme. Seevastu buprenorfiiniga kirjeldavad paljud patsiendid suuremat mõtteselgust, mis võib olla eelis patsientidele, kes töötavad, õpivad, juhivad autot, on lapsevanemad, eakad või võtavad teisi kognitsiooni mõjutavaid ravimeid.

Pikaajalised kõrvaltoimed (nt mõju suguhormoonidele, uneapnoe, pikenenud QT-aeg) esinevad sagedamini metadooniga.

Kliinilise tähtsusega raviminteraktsioone esineb rohkem metadooniga, eelkõige ravimitega, mida metaboliseeritakse CYP450 ensüümide kaudu. Tulemus võib olla nii metadooni mõju suurenemine kui ka vähenemine, mistõttu on vajalik monitoorida sümptomeid ning vajaduse korral muuta raviannust. Eriti oluline võib see olla patsientide puhul, kes võtavad HIVi- või tuberkuloosiravimeid.

Buprenorfiiniga on lihtsam ravi nii alustada kui ka lõpetada, mis pakub patsiendile paindlikkust, kuid buprenorfiini puudus on kehvem ravirežiimi säilitamine.

Buprenorfiin võiks olla eelistatud ravimeetod patsientidele, kelle puhul on piiratud võimalused regulaarseks monitoorimiseks ning raviannuse kohandamiseks. Nimelt on metadooniga seotud tugevam sedatsioon ja üledoosirisk, eriti esimese kahe ravinädala jooksul, kui seda kasutatakse koos teiste rahustitega või seda kasutavad inimesed, kellele pole ravi määratud. OARi alustamine buprenorfiiniga on lihtsam ja ohutum ning säilitusannuseni jõudmine kiirem kui metadooniga.

Austraalias on buprenorfiin OARi esmavalikuravim raseduse ja imetamise puhul.

Igapäevane kontrollitud ravimi manustamine suurendab ravikulusid ja muudab raviprotsessi nii patsiendi kui ka raviteenuse osutaja jaoks tülikamaks. On leitud, et see võib osutada takistuseks ravi alustamisel ja säilitamisel. Raviprotsessi hõlbustamiseks on Austraalias kasutusele võetud depooravi buprenorfiiniga, mis on saadaval kord nädalas (Buvidal® Weekly) ning kord kuus (Buvidal® Monthly, Sublocade®) süstetena.

Enne depooravi alustamist peaks patsient saama ravi sublingvaalse buprenorfiiniga vähemalt seitse päeva, et jälgida kõrvaltoimeid ja raviminteraktsioone ning leida patsiendile sobiv doos [42]. Depooravimid on saadaval eeltäidetud süstaldes eri ravidoosidega. Depooravi on seotud mitme hüvega, sh:

- mugavus patsiendile, sest annustamiskohtades ei ole ravimi manustamise kontrollimiseks vaja sageli kohal käia;
- väiksemad kulud nii patsiendile kui ka raviteenuse osutajale;
- väiksem risk ravimi mittemeditsiiniliseks kasutamiseks ja kolmandate isikute kätte jõudmiseks;
- parem ravijärgimus ja paremad ravitulemused patsientide puhul, kelle jaoks on problemaatiline sage annustamispunktidesse kohaletulemine (sh kodutud, kognitiivse puudulikkusega, psüühikahäiretega, füüsiliste haigustega, koduvägivalla all kannatavad või sagedasti kinnipeetavad isikud).

5.4.2 USA

USAs on OAR kasutusel kõigis osariikides ja valdav ravim on metadoon [43]. Lisaks on eri osariikides kasutusel buprenorfiin selle eri ravimivormides: buprenorfiini sublingvaalne tablett (Subutex), buprenorfiini + naloksooni sublingvaalne tablett (Zubsolv) ja kile (Suboxone), buprenorfiini + naloksooni bukaalne kile (Bunavail), buprenorfiini implantaat (Probuphine) ning buprenorfiini depoonsüst (Sublocade).

Lisaks on USA Toidu- ja Ravimiamet FDA heaks kiitnud intramuskulaarse kord kuus manustatava prolungeeritud vabanemisega naltreksooni, mida kasutatakse nii opioid- kui ka alkoholisõltuvuse raviks. Buprenorfiini variantidest on Suboxone kõige levinum.

OARi maksumus USAs sõltub osariigist, konkreetsest isikust ja tema ravikindlustusest. Eri toetusprogrammides kas kaetakse osa ravikuludest või kohandatakse ravi maksumust vastavalt patsiendi sissetulekule, muutes ravi kättesaadavamaks.

2016. aastal kiitis FDA heaks esimese OARi hõlbustamiseks välja töötatud buprenorfiini implantaadi (Probuphine) [44]. Probuphine'i saab kasutada opioidsõltuvuse säilitusraviks patsientidel, kes on juba stabiilses seisundis ja saavad buprenorfiini väikse või keskmise annuse (kuni 8 mg transmukosaalset buprenorfiini päevas).

Probuphine koosneb neljast u 2,5-sentimeetrise vardast, mis paigaldatakse kuueks kuuks õlavarre nahaalusesse koesse. Seal vabastavad need pidevalt väikeses annuses buprenorfiini, hoides ravimi plasmakontsentratsiooni ühtlasena. Implantaat on sama efektiivne kui sublingvaalne ravimivorm, kuid vabastab patsiendi pidevast ravimi kontrollitud manustamisest. Implantaatraviga jätkuvad loomulikult patsiendi nõustamine ja psühhosotsiaalne rehabilitatsioon. Implantaati ei soovitata kasutada rohkem kui kahel järjestikusel kuuekuulisel ravitsükli.

5.4.3 Kanada

Ajalooliselt on Kanadas OARi standard metadoon, kuid alates 2010. aastast on kasutusel kombinatsioonravim buprenorfiin + naloksoon ning British Columbia provintsis on hakatud kasutama hüdmorfooni [45].

OARi korraldus erineb mõningal määral provintside vahel, kuid on kõikjal riiklikes haiglates kodanikele tasuta. Buprenorfiinil puhtal kujul ei ole Kanadas müügiluba, kuid eritellimusel on seda võimalik kasutada ning on ka soovitatud nt rasedatele

patsientidele metadooni mittesobivuse korral. Sarnaselt USAga võeti Kanadas 2016. aastal kasutusele buprenorfiini implantaatravi.

5.5. Asendusravi korraldus Eestis

Kehtiv regulatsioon

Asendusravi korraldust ja nõudeid Eestis käsitleb opioidsõltuvuse asendusravi kliiniline protokoll [1], mis on loodud Tervise Arengu Instituudi, Eesti Psühhiaatrie Seltsi, Eesti Infektsioonhaiguste Seltsi, Eesti Kopsuarstide Seltsi ja teenusepakkujate koostöös.

NB! Järgnev kirjeldus tugineb nimetatud protokollile, mis ei tähenda, et tegelik OAR Eestis vastab kirjapandud kokkulepetele. Näiteks näeb protokoll ette, et alaealistele alates 14. eluaastast on valikravim buprenorfiin ning kõrvaltoimete esinemisel või ebapiisava ravivastuse korral võib olla vajalik üleminek metadoonilt buprenorfiinile või vastupidi. Samas ei ole buprenorfiini Eestis kunagi riiklikult rahastatud OARi raames kasutatud.

OAR on näidustatud opioidsõltuvuse korral alates 18. eluaastast ja ravi alustamisele eelneb patsiendi hindamine. Hindamisel arvestatakse järgmiste aspektidega: opioidide ning teiste psühhotroopsete ja narkootiliste ainete tarvitamine; tervislik ja psühhosotsiaalne olukord; eelnevad ravikatsed ja motivatsioon. Lisaks tehakse patsiendi väline vaatlus.

Esmane hindamine on soovitatav läbi viia ühe päevaga ja see peab lõppema esmase dokumenteeritud raviplaani koostamisega, et oleks võimalik kohe ravi alustada. Raviplaan koostatakse standardvormi alusel ja patsiendiga sõlmitakse ravileping.

Asendusravis rakendatakse otseselt kontrollitava ravi (OKR) põhimõtteid. Asendusravi on soovitatav alustada patsiendi jälgimist võimaldavas keskkonnas. Algdoosi valikul võetakse arvesse sõltuvuse raskust ja tolerantsuse määra. Kahel esimesel ravinädalal on eesmärk patsiendi seisund stabiliseerida. Enne koduse ravi võimaldamist peab ravima OKRi tingimustes vähemalt kuus kuud.

Patsiendi motiveerimise eesmärgil võib üks-kaks päeva nädalas võimaldada kodus metadooni manustamist, erandjuhtudel (nt pikaajalise ravistabiilsusega patsientidele) võib kodus metadooni manustamist lubada ka pikemaks ajaks. Farmakoloogilist ravi

toetab psühhosotsiaalne abi, mis peab olema tagatud kõigile asendusravi saavatele patsientidele.

Psühhosotsiaalne abi hõlmab psühholoogilisi ja sotsiaalseid sekkumisi. Sotsiaalsetes sekkumistes võidakse nõustada ja abi anda sellistes esmavajalikes küsimustes, nagu toit ja riided, majutus ja elukoht, töötamise ja õppimise võimalused, kuid ka nõustada esmatasandi arstiabis, sotsiaalse võrgustiku korraldamises ja sõprussuhetes.

Psühholoogilised meetodid on kognitiivkäitumuslik teraapia, motiveeriv intervjuerimine ning situatsiooni juhtimine. Opioidsõltuvuse asendusravi teenust pakkuvad tervishoiuasutused ei pea suutma pakkuda kõiki eelnevalt loetletud tegevusi ja teenuseid, kuid peavad koostöös kohalike omavalitsuste ja teiste asutustega leidma patsiendi vajadustele vastava lahenduse.

Asendusravi kestus sõltub patsiendi eelnevast opioidide tarvitamise kestusest, tervislikust ja psühholoogilisest seisundist ning sotsiaalsest olukorrast. Asendusravi programm ei tohi kehtestada kohustuslikku ega maksimaalset ravikestust. Ravidooside vähendamine on ravi lõpul astmeline, kuid peab arvestama võimalike võõrutusnähtudega; vajaduse korral tuleb dooside vähendamine peatada.

OARi mahud Eestis

Detailne ülevaade Eestis pakutavatest OARi teenustest ja kuludest on 2017. aasta TTH raportis [6].

Eestis pakutakse ambulatoorse OARi teenuseid Tallinnas, Kiviõlis, Jõhvis, Sillamäel, Narvas ja Tartus. Suurimad teenusepakkujad on viimastel aastatel OÜ Tervisekeskus Elulootus, OÜ Corrigo, Wismari haigla ja OÜ Narva Sõltuvuste Ravikeskus.

OARi rahastatakse riigieelarvest Tervise Arengu Instituudi kaudu ning lisaks ja piiratud mahus (u sada patsienti aastas) on opioidisõltuvuse ravi toetanud ka Tallinna linn.

OARi rahaline kulu on 1,5–1,7 mln eurot aastas ja OARi saab aasta jooksul 1000–1200 isikut. Täpsemat arvestust saab pidama hakata alates 2021. aastast narkomaaniraviregistri abiga.

TTH raporti [6] andmetel kulus 2016. aastal ühele OARi patsiendile keskmiselt 161 eurot kuus ja ravipäeva arvestuslik keskmine maksumus oli 6,2 eurot. Sellele

lisandub metadooni keskmise päevadoosi (77 mg) maksumus: 0,5 eurot päevas ehk 15 eurot kuus.

Viimastel aastatel ei ole Eestis OARi korralduses ega kuludes olnud suuri muutusi.

Metadooni müügiandmed 2019. aastal

Ravimiameti 2019. aasta hulgimüügistatistika alusel kasutati aasta jooksul Eestis metadoonilahust (1 mg/ml) kokku 12 057 liitrit, mis metadooni arvestusliku päevadoosi 60 mg korral vastab ligikaudu 550 isiku aastaringsele ja igapäevasele OARi vajadusele.

Lisaks müüdi metadoonitablette (20 mg, 100 tbl) kokku 1049 pakendit, sh soodusravimina 650 pakendit. Soodusravimi diagnoosikoodid olid kas vähktõbi (C-koodid) või tugev krooniline valu (R52). 20 mg doosist päevas jagub selle kogusega 287 haigele iga päev kasutamiseks aasta läbi.

Buprenorfiini müügiandmed 2019. aastal

Kombinatsioonravimit buprenorfiini + naloksooni (tbl 8 mg + 2 mg, pakendis 7 tbl) realiseeriti Eestis 2019. aastal kokku 3140 pakendit, mis buprenorfiini arvestusliku päevadoosi 16 mg korral võimaldaks ligikaudu 30 isikul seda ravimit kasutada aasta läbi.

Alates 2008. aastast on Eestis keelatud buprenorfiini retseptiga välja kirjutada ja apteegist väljastada [46], mistõttu seda väljastavad raviasutused otse klientidele ning puudub ülevaade, kas see toimub n-ö OARi protokollide põhimõtete järgi või mingitel teistel alustel.

Hinnang OARi kasuteguri kohta Eestis

Kuna ei peeta isikupõhist arvestust OARi saajate üle, ei ole võimalik hinnata, kui palju sihtrühmast on Eestis kaetud OARiga, ega võrrelda Eestit teiste riikidega (vt joonis 3).

Tervise Arengu Instituudi uuringus „Metadoonasendusravil olevad kliendid ning nende ravijärgimus, 2016“ [47] koguti isikustatud andmed kõigist OARi ravikeskustest. Ravil oli kokku 840 isikut (mehi 74%) keskmise vanusega 35 aastat. Samal aastal olid ravikeskused teatanud, et ravi sai 1204 klienti. Aasta jooksul ravi

saanute koguarvu saamiseks liidetakse kokku igal kalendrikuul ravi saanute arv, mis jagatakse 12ga, kuid siin on topeltesinemisi, kui isik alustab ravi uuesti või teises keskkuses.

OARil viibimise mediaanaeg oli kaks aastat (keskmine 3,4 aastat). Aasta jooksul lõpetas OARi kolmandik, kellest kümnendik alustas OARi samal aastal uuesti. Andmed osutasid, et ravikeskustes on suuri erinevusi andmete dokumenteerimises (nt eelnev OAR, testimine) ja ravisündmuste (nt lõpetamine, katkestamine) definitsioonides, mis on lahendatav ainult standardimise ja narkomaaniraviregistri abil.

Vabariigi Valitsus kinnitas 30. jaanuaril 2014. aastal „Eesti uimastitarvitamise vähendamise poliitika valge raamatu 2014–2018“ suunised, mille lõpphindamise raportis [48] tuli tunnistada, et alaeesmärk narkomaaniravi andmekogu moodustamiseks jäi viie aastaga täitmata ja register moodustati alles veebruaris 2020. Narkomaaniraviregistrisse andmete esitamise kohustus on kahjuks ainult psühhiaatriateenuse osutajatel ehk tervishoiuasutustel, mistõttu ei kogune registrisse ülevaade teistest teenustest, mida opioidsõtlastele osutatakse.

6. Ettepanekud asendusravi arendamiseks Eestis

Siin peatükis kirjeldatud seisukohad tuginevad rahvusvaheliste organisatsioonide soovitudele, teaduskirjandusele ja teiste riikide, eeskätt Soome kogemusele. Loetelu ei ole ammendav, vaid koostatud, et algatada arutelu nn narkomaaniaravi juhendi koostamiseks, mis kirjeldaks opioid- jt sõltuvushäirete ravi terviklikus patsiendikäsitluses.

Opioidsõltuvuse asendusravi Eestis peaks olema riiklikult reguleeritud ja rahastatud, et tagada kõigile ravi vajavatele isikutele OARi kättesaadavus, ravi järjepidevus ja kvaliteet.

Ühetaoline regulatsioon näiteks ministri määrusega on vajalik, et OARi saaksid ainult need patsiendid, kellel on OARi süsteemis kinnitatud näidustus, ja et narkootiliste preparaatidena käideldavate ravimite väärkasutuse ja illegaalse kaubanduse risk oleks võimalikult väike.

Tavapärasele tervishoiuteenuste regulatsioonile tuleks lisada OARi asutuste sertifitseerimise süsteem, et tagada OARi terviklikkus ja kvaliteet ning kaasatud personali pädevus ja piisav kättesaadavus igal nädalapäeval.

OARiks sertifitseerimine peaks hõlmama kõiki asendusravile esitatud nõudeid ja nende mittetäitmine tuleks siduda võimalusega tegevusluba peatada.

Kõik OARi süsteemis ravi saavate klientide raviteekondade olulised sündmused dokumenteeritakse kooskõlas sotsiaalministri määruses kirjeldatud standarditud definitsioonide ja klassifikatsioonidega, mis on kõigile OARi asutustele kohustuslikud.

Kõik OARi kliendid peaksid olema narkomaaniaraviregistris. Narkomaaniaraviregistrisse tuleb saata kõik OARiga seotud otsused, et tagada OARi järjepidevus positiivsel teel olevatele klientidele ning korrektiivide õigel ajal rakendamine kohe, kui ilmnevad kõrvalekalded. See tähendaks registri põhimääruse muutmist andmekoosseisu olulise muudatuse tõttu.

Uue kliendi lisandumine OARi programmi toimuks piirkondliku hindamiskomisjoni kaudu, kus määratakse tema ravi eest vastutav arst ja raviasutus. Hindamiskomisjon koosneks OARi partnerasutuste esindajatest ja tagaks klientide ühetaolise kohtlemise standardsete kriteeriumite alusel. Vastutava raviarsti ja asutuse vahetamine peab olema registreeritud ja kõigile OARi programmis osalevatele asutustele ja sõltuvushäire raviarstidele nähtav.

Uue kliendi lisandumisel OARi programmi koostatakse temaga koostöös raviplaan ja sõlmitakse ravileping, kus on kirjas mõlema poole õigused ja kohustused.

Farmakoteraapia OARi raames tuleks siduda muude sõltlastele oluliste tervishoiuteenustega (nt antiretroviirusravi) ning arendada tihedamat koostööd rehabilitatsiooni- ja sotsiaalteenuste osutajatega.

OARi näidustusega metadooni ja buprenorfiini ravimpreparaate võivad klientidele määrata ainult OARi süsteemi kuuluvate sertifitseeritud asutuste psühhiaatrid jt eriväljaõppega arstid.

Kõik ravimiannuse muutmised, samuti otsus asendusravi lõpetada, on vastutava raviarsti otsus. Arst vastutab tervise infosüsteemi OARi alustamise, muutmise ja lõpetamise kannete eest.

Isiku perearst peab olema teadlik asendusravist ja sellega seotud riskidest ja reeglitest, eriti mis puudutab psühhotropsete ravimite väljakirjutamist asendusravi ajal.

Farmakoteraapia OARi raames peab toimuma piisavalt kaua ja tihti, st kolme kuni kuue kuu jooksul iga päev otseselt kontrollitava ravina, kusjuures ravi alguses on vajalik kohtuda raviarstiga iga kuu ning ravi juhtiva õega tuleb iga nädal käia struktureeritud nõustamisel.

Lisaks OARi süsteemi asutustele tuleks luua võimalused perearstikeskuste ja apteekide OKRi süsteemi kaasamiseks, kui ravikeskus jääb patsiendi kodust kaugelt.

Ravimi kaasaandmine tuleb kõne alla isikutel, kelle seisund on stabiilne, sotsiaalne ja tööalane toimetulek head ja kes peavad kinni ravirežiimist. Ravimite kaasaandmise reeglid tuleb kokku leppida ravilepingus.

Ravisoostumuse hindamiseks on vaja teha pistelisi uimastiteste ja läbivaatusi võimalike süsteemide avastamiseks.

Sõltuvusravi korraldus peab soodustama eri sõltuvusravivõimaluste arendamist ja nende kättesaadavuse parandamist samas keskuses, et tagada optimaalne ravivõimaluste olemasolu ja ravi järjepidevus.

Asendusravi mahtude vajadust tuleb regulaarselt hinnata tõenduspõhiste kriteeriumitega ja see peab jääma riigi ülesandeks pädevate asutuste kaudu (Tervise Arengu Instituut).

OARi rahastusmudel tuleks vältida juhupõhist rahastamist ja eelistada vastutuspiirkonna ja teenuste profiiliga seotud rahastust. Lepingud teenuseosutajatega peaksid olema piisavalt pikad (vähemalt kolm aastat) kvaliteedi ja jätkusuutlikkuse tagamiseks.

7. Buprenorfiini kasutuselevõtu eelarvemõju

Määramatus eelarvestamisel

Eestis ei ole riikliku OARi korraldus ja ravimahud viimastel aastatel muutunud: kulud olid 2017. aastal 1,5 mln ja 2020. aastal 1,7 mln eurot. OARi saajate arv Eestis ega selle aastakeskmise muutus ei ole teada, kuid suurusjärk on vahemikus 800–1200 klienti aastas ehk keskmine isikupõhine ravikulu on 1500 eurot, millest metadooni maksumus on 10–15%.

Samuti ei ole teada OARi vajadus, kuid võib olla kindel, et sihtrühma suurus ületab OARi klientide arvu mitu korda. Eestis ei ole teada OARi teenuste tegelik sisu ega mahud iga kliendi kohta igas ravikeskuses, mistõttu ei ole võimalik riiklikul tasemel anda ülevaadet summaarsest OARi kasutamisest teenuste lõikes.

Teaduskirjandus ja teiste maade kogemus kinnitavad, et OARi standarditud korraldus koos kvaliteedi tagamise ja juhtimise instrumentidega on võti OARi efektiivsuse suurendamiseks. Eestis ei ole hinnatud psühhosotsiaalsete teenuste vajadust ega selle vajaduse kaetust, mistõttu nende kulude eelarvestamine on keeruline, sest lisaks vajadusele tuleb hinnata ka võimekust ehk vaba tööjõu rakendamise võimalusi.

Eelarve kaks stsenaariumit

OARi süsteemi arendamine on hädavajalik ja seda tuleb teha ka siis, kui metadoon jääb ainsaks ravimiks OARi süsteemis Eestis. Kuna OARi arendus- ja püsikulud on võrdsed kõigil juhtudel, saab need selles hinnangus kõrvale jätta, sest need ei sõltu kasutusel olevatest asendusravimitest.

Hindame kulude muutusi, kui seni ainult metadooni kasutanud Eesti OARi süsteemis võetaks kasutusele ka buprenorfiin. On kindel, et Eesti tegelik OARi vajadus ei ole kaetud, mistõttu on ravivõimaluste suurendamine põhjendatud.

Pakume kaks konservatiivset stsenaariumit:

- a) OARi kasutajate arv kasvab 5% võrra aastas ja buprenorfiini kasutab viie aasta pärast 20% sihtrühmast ehk 250 isikut viiendal aastal;
- b) OARi kasutajate arv kasvab 10% võrra aastas ja viie aasta pärast on buprenorfiini kasutajaid 30% ehk 500 isikut viiendal aastal.

Eeldused arvutustele:

- metadooni arvestuslik päevadoos on 60 mg ja aastase ravi maksumus 200 eurot;
- buprenorfiini arvestuslik päevadoos on 16 mg ja aastase ravi maksumus 3000 eurot;
- Eestis on arvestuslikult 1000 OARi kasutajat, kes saavad ravi aasta ringi, sh katkestajad ja taasalustajad;
- olenemata ravimist on OARi protsess ja kulud kõigile samad ehk siit ei teki kuluerinevust.

Tabel 2. OARi klientide arvu ja ravimikulude (EUR) prognoos viie aasta perspektiivis

	2021	2022	2023	2024	2025	2026
a) OARi kliente	1000	1050	1100	1150	1200	1250
sh kulu metadoonile	200 000	200 000	200 000	200 000	200 000	200 000
sh kulu buprenorfiinile	0	150 000	300 000	450 000	600 000	750 000
b) OARi kliente	1000	1100	1200	1300	1400	1500
sh kulu metadoonile	200 000	200 000	200 000	200 000	200 000	200 000
sh kulu buprenorfiinile	0	300 000	600 000	900 000	1 200 000	1 500 000

Kuna metadoon on buprenorfiinist enam kui kümme korda odavam, suurenevad ravimikulud proportsionaalselt kahe ravimi maksumuse erinevuse järgi.

Ravimikulude eelarvestamisest veel olulisem on investeerida tervikliku sõltuvushäire raviprotsessi loomiseks ja tagamiseks opioidsõltlastele nende elukaare vältel. Tervikliku käsitlemise ülesehitus ning raha- ja tööjõuvajadus vajab eraldi analüüsi ega ole lahendatav siin raportis.

8. Järeldused

Raporti eesmärk on hinnata opioidasendusraviv (OAR) kasutusel olevate ravimite efektiivsust ja kulusid parima ja püsiva ravivastuse saavutamisel.

Teaduskirjandusele ja Eesti andmetele tuginedes analüüsiti ravimivalikuid suunavate tegurite ja tingimuste vastavust rahvusvaheliste ravijuhendite soovitudele ning hinnati võimalike muudatuste mõju ravikindlustuse eelarvele. Järgnevad seisukohad tuginevad teaduskirjanduses ja rahvusvaheliselt tunnustatud organisatsioonide ravijuhendites esitatule.

1. OARis kasutatakse kolme ravimit – metadoon, buprenorfiin ja kombinatsioonravim buprenorfiin + naloksoon –, mis on kõik efektiivsed opioidsõltuvusest tulenevate tervisekahjude jt riskide vähendamisel. Ravimid erinevad veidi oma toimete ja kõrvaltoimete poolest, kuid ei ole tõenduspõhist informatsiooni, et need ravimikasutaja jaoks ilmnevad erisused annaksid ühese põhjuse ühte ravimit teisele eelistada.
2. Uuringud ja rahvusvaheline kogemus kinnitavad, et OARi edukus oleneb mitu korda rohkem ravikorraldusega seotud toetavate teenuste valikust ja kättesaadavusest, mitte ravimivalikust. Farmakoteraapia OARi käigus ilma toetava sotsiaalpsühholoogilise nõustamise ja sotsiaalse integratsioonita ei ole efektiivne ei lühikeses ega pikas perspektiivis.
3. OARis ei ole metadooni, buprenorfiini ja kombinatsioonravimi buprenorfiini + naloksooni kasutamisel tõendatud OARi efektiivsuse või kulutõhususe statistiliselt olulisi erinevusi. Siiski viitab mitu uuringut, et buprenorfiin on kasutajate meelest paremini talutav ja eelistatud ning võib-olla seepärast aitab neil stabiilsemalt asendusravil püsida.
4. Buprenorfiin ja kombinatsioonravim buprenorfiin + naloksoon pakuksid olulist ravialternatiivi patsientidele, kellel metadooni foonil tekivad raskesti talutavad kõrvaltoimed (sh ohtlikud kõrvaltoimed nagu QT-aja pikenemine). Teiste riikide näitel, kus buprenorfiin on laialdaselt kasutusel, eelistatakse seda metadoonile teatud patsiendigruppidel, nt rasedad ja imetavad naised ning alaealised patsiendid.
5. Euroopa riikide OARi programmides on buprenorfiini eri ravimivormid oluline täiendus metadoonile ja mitmes riigis on buprenorfiin domineeriv ravim. Metadoon on riiklikus OARi programmis ainus ravim lisaks Eestile veel Šotimaal ja Iirimaal, kuid andmed nende riikide kohta on enam kui viis aastat vanad.

6. Heaoluühiskonna osa on narkootikumide süstivad inimesed (NSI), kelle aitamise ja ühiskonna koormuse vähendamise kõige tõendus põhinev meetod on OAR.
7. Ravimite valikut riiklikus OARi programmis tuleks laiendada, et buprenorfiin ja kombinatsioonravim buprenorfiin + naloksoon oleksid kättesaadavad 20–30%-le OARi klientidele kõigis partnerasutustes.
8. Eesti OARi kohta tuleks läbi viia rahvusvaheline kollegiaalne evalveerimine.
9. OARi terviklikkuse ja kvaliteedi tagamiseks oleks otstarbekas koostada sõltuvusravi teenuse osutamise nõuded ja patsiendi käsitusjuhend ehk raviteekond.

Kasutatud kirjandus

1. Tervise Arengu Instituut. Opioidsõltuvuse asendusravi: kliiniline protokoll. Tallinn; 2013. https://www.tai.ee/images/Lepingu_lisa_1._Kliiniline_protokoll.pdf
2. Siseministeerium. Eesti uimastitarvitamise vähendamise poliitika valge raamat. Tallinn; 2014. https://www.siseministeerium.ee/sites/default/files/dokumendid/valge_raamat.pdf.
3. United Nations Office on Drugs and Crime, World Health Organisation. Opioid overdose: preventing and reducing opioid overdose mortality. Discussion paper. Vienna: UNODC; 2013. <https://www.unodc.org/docs/treatment/overdose.pdf>
4. Vorobjov S, Vals K, Salekešin M, et al. 2013. aasta riiklik raport (2012. aasta andmed) EMCDDAle REITOXi riiklikult narkoteabekeskuselt. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2013. https://intra.tai.ee/images/prints/documents/139090448256_Raport_narkoolukorrast_%20Eestis_2013.pdf
5. International standards for the treatment of drug use disorders: revised edition incorporating results of field-testing. Geneva: World Health Organization and United Nations Office on Drugs and Crime; 2020. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331635/9789240002197-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
6. Reile R, Lutsar K, Zilmer K, Lehtmets A. Opioidsõltuvuse asendusravi ja antiretroviirusraviga integreeritud asendusravi Eestis. TTH29. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2017.
7. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global burden of disease results tool. 2016: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
8. Raag M, Vorobjov S, Uusküla A. Prevalence of injecting drug use in Estonia 2010–2015: a capture-recapture study. Harm Reduct J 2019;16:19. doi: 10.1186/s12954-019-0289-3
9. Tervise Arengu Instituut. Narkomaania olukord Eestis 2018. Tallinn; 2019. https://intra.tai.ee/images/prints/documents/157537619674_Olukord%202019_03.pdf
10. Vorobjov S, Salekešin M. HIVi levimus ja riskikäitumine narkootikumide süstivate inimeste hulgas, Kohtla-Järve 2016: uuringu kokkuvõte. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2017. https://intra.tai.ee/images/prints/documents/149873685947_KJ_SN_2016_raport.pdf
11. Eesti Ravimiregister. Metadon DAK SPC. Ravimi omaduste kokkuvõte, metadoon. 2020. https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1034109.pdf
12. Eesti Ravimiregister. Buprenorphine SPC. Ravimi omaduste kokkuvõte, buprenorfiin. 2020 https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1713686.pdf
13. Eesti Ravimiregister. Buvidal SPC. Ravimi omaduste kokkuvõte, buprenorfiin. 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buvidal-epar-product-information_et.pdf
14. Eesti Ravimiregister. Norspan SPC. Ravimi omaduste kokkuvõte, buprenorfiin. 2020. https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1306123.pdf
15. Eesti Ravimiregister. Bupensanduo SPC. Ravimi omaduste kokkuvõte, buprenorfiin+naloksoon. 2020. https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1739022.pdf

16. Mattick RP, Breen C, Kimber J, et al. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CD002209
17. Mattick RP, Breen C, Kimber J, et al. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD002207.
18. Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 2. Art. No.: CD002025. DOI: 10.1002/14651858.CD002025.pub5. Accessed 07 December 2020.
19. Saulle R, Vecchi S, Gowing L. Supervised dosing with a long-acting opioid medication in the management of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 27;4(4):CD011983. doi: 10.1002/14651858.CD011983.pub2. PMID: 28447766; PMCID: PMC6478186.
20. Dalton K, Butt N. Does the Addition of Naloxone in Buprenorphine/Naloxone Affect Retention in Treatment in Opioid Replacement Therapy?: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Addict Nurs*. 2019 Oct/Dec;30(4):254-260. doi: 10.1097/JAN.0000000000000308. PMID: 31800516.
21. Gregory VL Jr, Ellis RJB. Cognitive-behavioral therapy and buprenorphine for opioid use disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2020 Sep 2;46(5):520-530. doi: 10.1080/00952990.2020.1780602. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32960649.
22. Korownyk C, Perry D, Ton J, Kolber MR, Garrison S, Thomas B, Allan GM, Dugré N, Finley CR, Ting R, Yang PR, Vandermeer B, Lindblad AJ. Opioid use disorder in primary care: PEER umbrella systematic review of systematic reviews. *Can Fam Physician*. 2019 May;65(5):e194-e206. PMID: 31088885;
23. Maglione MA, Laura R, Christine C, Azhar GS, Nima S, Mimi S, Hernandez EJM, Shanman RM, Susanne H. Effects of Medication-Assisted Treatment (MAT) for Opioid Use Disorder on Functional Outcomes: A Systematic Review. *Rand Health Q*. 2020 Jun 15;8(4):RR-2108-OSD. PMID: 32582471;
24. Piske M, Thomson T, Krebs E, et al. Comparative effectiveness of buprenorphine-naloxone versus methadone for treatment of opioid use disorder: a population-based observational study protocol in British Columbia, Canada. *BMJ Open*. 2020;10(9):e036102. Published 2020 Sep 9. doi:10.1136/bmjopen-2019-036102
25. Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, et al. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11(9):1–171.
26. Jackson H, Mandell K, Johnson K, et al. Cost-effectiveness of injectable extended-release naltrexone compared with methadone maintenance and buprenorphine maintenance treatment for opioid dependence. *Subst Abus* 2015;36(2):226–31
27. Kinsky S, Houck PR, Mayes K, Loveland D, Daley D, Schuster JM. A comparison of adherence, outcomes, and costs among opioid use disorder Medicaid patients treated with buprenorphine and methadone: A view from the payer perspective. *J Subst Abuse Treat*. 2019 Sep;104:15-21. doi: 10.1016/j.jsat.2019.05.015. Epub 2019 May 31. PMID: 31370980.

28. Reimer, J., Vogelmann, T., Trümper, D. et al. Opioid use disorder in Germany: healthcare costs of patients in opioid maintenance treatment. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 14, 57 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13011-019-0247-9>
29. Murphy SM, McCollister KE, Leff JA, Yang X, Jeng PJ, Lee JD, Nunes EV, Novo P, Rotrosen J, Schackman BR. Cost-Effectiveness of Buprenorphine-Naloxone Versus Extended-Release Naltrexone to Prevent Opioid Relapse. *Ann Intern Med.* 2019 Jan 15;170(2):90-98. doi: 10.7326/M18-0227. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30557443; PMCID: PMC6581635.
30. Carter JA, Dammerman R, Frost M. Cost-effectiveness of subdermal implantable buprenorphine versus sublingual buprenorphine to treat opioid use disorder. *J Med Econ.* 2017 Aug;20(8):893-901. doi: 10.1080/13696998.2017.1341416. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28604141.
31. Soper R, Appajosyula S, Deximo C. Decline in Buprenorphine/Naloxone Prescriptions in a State Medicaid Population Following Formulary Conversion from Suboxone to Bunavail. *Adv Ther.* 2018 Apr;35(4):457-466. doi: 10.1007/s12325-018-0696-y. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29623562.
32. Dunlop AJ, Brown AL, Oldmeadow C, Harris A, Gill A, Sadler C, Ribbons K, Attia J, Barker D, Ghijben P, Hinman J, Jackson M, Bell J, Lintzeris N. Effectiveness and cost-effectiveness of unsupervised buprenorphine-naloxone for the treatment of heroin dependence in a randomized waitlist controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 2017 May 1;174:181-191. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.01.016. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28371689.
33. Euroopa Liidu Nõukogu määrus 11985/15. Nõukogu järelused ELi narkootikumidealase tegevuskava (2013–2016) rakendamise kohta seoses narkootikumide nõudluse vähendamise kvaliteedi miinimumnõuetega Euroopa Liidus, (2015). <http://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-11985-2015-INIT/et/pdf>
34. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. World Health Organization, 2009. https://www.who.int/substance_abuse/publications/Opioid_dependence_guidelines.pdf
35. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. <https://www.emcdda.europa.eu/data/stats2015#displayTable:HSR-3-1>
36. FinLex 2008. Sosiaali- ja terveystieteiden asetus opioidiriippuvaisten vieroitus- ja korvaushoidosta erällä lääkkeillä. <https://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2008/20080033>
37. Huumeongelmaisen hoito. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Päihdelääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2018. <https://www.kaypahoito.fi/hoi50041#readmore>
38. Valvira 2020. Opioidiriippuvuuden hoito. https://www.valvira.fi/terveydenhuolto/hyva-ammattinharjoittaminen/laakehoito/opioidiriippuvuuden_hoito
39. Päihdelinkki 2020. Opioidiriippuvuuden lääkkeellinen vieroitus- ja korvaushoito. <https://paihdelinkki.fi/fi/tietopankki/tietoiskut/paihdeongelmien-hoito/opioidiriippuvuuden-laakkeellinen-vieroitus-ja>
40. Recommendations concerning the quality of services for substance abusers. Handbooks of the Ministry of Social Affairs and Health, Helsinki, 2002. 61p. <https://stm.fi/documents/>

1271139/1406271/P%C3%A4ihdepalvelujen_laatusuositukset.pdf/f9a3a5fe-4f5d-41b6-94fc-94201fcbb4e8/P%C3%A4ihdepalvelujen_laatusuositukset.pdf

41. New South Wales Clinical Guidelines: Treatment of Opioid Dependence. NSW Ministry of Health 2018. <https://www.health.nsw.gov.au/aod/Publications/nsw-clinical-guidelines-opioid-abbrev.pdf>
42. Lintzeris N, Dunlop A, Masters D (2019) Clinical guidelines for use of depot buprenorphine (Buvidal® and Sublocade®) in the treatment of opioid dependence. NSW Ministry of Health, Sydney Australia
43. Principles of Drug Addiction Treatment: A Research-Based Guide (Third Edition). NIDA 2018. <https://www.drugabuse.gov/download/675/principles-drug-addiction-treatment-research-based-guide-third-edition.pdf?v=74dad603627bab89b93193918330c223>
44. FDA approves first buprenorphine implant for treatment of opioid dependence. FDA 2016. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-buprenorphine-implant-treatment-opioid-dependence>
45. Programs for the Treatment of Opioid Addiction: An Environmental Scan. Ottawa: CADTH; 2019. <https://cadth.ca/programs-treatment-opioid-addiction-environmental-scan>
46. Sotsiaalministri 18.02.2005 määrus nr 30 "Ravimite väljakirjutamise ja apteekidest väljastamise tingimused ja kord"
47. Vorobjov S, Salekešin M. Metadoonasendusravil olevad kliendid ja nende ravijärgimus 2016. Tervise Arengu Instituut. Tallinn 2018. (https://intra.tai.ee//images/prints/documents/154201655310_Metadoonasendusravil_olevad_kliendid_ja_nende_ravij2rgimus_2016.pdf)
48. Siseministeerium. Eesti uimastitarvitamise vähendamise poliitika valge raamat 2014–2018 lõpphindamise raport. Tallinn; 2019. (https://www.siseministeerium.ee/sites/default/files/elfinder/article_files/valge_raamatu_lopphindamise_raport_11.2019.pdf)

Lisa 1. Lähteülesanne

Eesmärk

Hinnata opioidsõltuvuse asendusravis metadooni kõrval buprenorfiini kasutuselevõtu vajadust, sihtrühmasid ja kulutõhusust.

Taust

Narkootikumide tarvitamine põhjustab ühiskonnale ning tarvitajale endale ja tema lähedastele kahjusid ja kulu. Eestis on ligikaudu 9000 narkootikume süstivat inimest (NSI), kellest 6000 on opioidsõltlased. Opioidsõltuvuse ravi koosneb farmakoloogilistest ja psühhosotsiaalsetest sekkumistest ning kõige enam kasutatakse asendusravi, milles opioidsõltuvusega inimene viiakse illegaalsete opioidide tarvitamiselt üle legaalsele pikatoimelisele asendusravimile.

Farmakoloogilise asendusravi tulemusena vähenevad opioidsõltuvusega patsientide seas illegaalsete narkootikumide tarvitamine, riskeeriv käitumine (sealhulgas süstalde ja teiste süstimisel kasutatavate tarvikute jagamine) ja seeläbi HIVi ja teistesse vere teel levivatesse infektsioonidesse (nt C-hepatiit) nakatumine. Asendusravis kasutatavatest ravimitest on tõendatud metadooni ning buprenorfiini sisaldavate ravimite efektiivsus ning mõlemad ravimid on lisatud Maailma Terviseorganisatsiooni hädavajalike ravimite näidisnimekirja (World Health Organization Model List of Essential Medicines).

Eestis toimub opioidsõltuvuse asendusravi metadooniga ja ravile võetakse üle 18aastased uimastisõltlased, kelle ravi rahastatakse riigieelarvest. Tervise Arengu Instituudi andmetel sai 2018. aastal opioidsõltuvuse asendusravi metadooniga kokku 1052 täiskasvanud opioidsõltuvusega isikut.

Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise (TTH) töörühm koostas 2017. aastal raporti „Opioidsõltuvuse asendusravi ja antiretroviirusraviga integreeritud asendusravi Eestis“. Selles raportis käsitleti opioidsõltuvuse asendusravi meetodina ainult metadooni ega võrreldud seda buprenorfiiniga.

Tehnoloogiad

Erinevalt metadoonist on buprenorfiini näol tegemist osalise opioidagonistiga, mistõttu see mõjub vähem eufooriat ja sedatsiooni tekitavalt kui puhtad opioidagonistid (heroiin, morfiin ja metadoon). Siiski on selle loomulik aktiivsus tavaliselt piisav, et vähendada vajadust heroini või fentanüüli järele ja ennetada või leevendada opioidsõltuvusega inimeste opioidide ärajätunähtusid.

Buprenorfiinil on võrreldes metadooniga väiksem kuritarvitamise, sõltuvuse ja kõrvalnähtude risk, mistõttu soovitatakse seda valikravimiks alaealistele alates 14. eluaastast.

Buprenorfiini kasutatakse ka kombinatsioonis naloksooniga opioidsõltuvuse asendusravi meditsiinilises, sotsiaalses ja psühholoogilises ravis. Naloksoon on lisatud intravenoosse väärkasutuse takistamiseks. Ravim on mõeldud kasutamiseks täiskasvanutel ja üle 15aastastel noorukitel, kes on andnud nõusoleku sõltuvuse raviks.

Sihtrühm

Asendusravi teenuse sihtrühm on opioidsõltuvuse diagnoosiga isikud (RHK-10 diagnoosikood F11.2).

Uurimisküsimused ja lahendused

1. Milline on asendusravis kasutatavate ravimite valik teistes riikides ja milline kasutusel olevatest lähenemistest võiks Eestile sobida?

Lahendus: Antakse ülevaade asendusravis kasutusel olevatest ravimitest ning nende kasutamise põhimõtetest Euroopas, USA-s, Austraalias ja Kanadas, käsitledes sh programmides kasutusel olevaid kvaliteedi tagamise mehhanisme. Hinnatakse eri mudelite sobivust ning kohaldatavust Eesti oludes.

2. Milline on buprenorfiini ja buprenorfiini + naloksooni kasutamisest tulenev tervisekasu ja ravimeetodi kulutõhusus võrreldes metadooniga?

Lahendus: Koostatakse teaduskirjanduse ülevaade buprenorfiini tervisemõjudest ja teenuse kulutõhususest teiste riikide praktikas.

3. Millised on buprenorfiini kasutamise sihtrühmad Eestis ja vajalik teenusemaht?

Lahendus: Teaduskirjanduse, Eesti andmete ning eksperthinnangute põhjal analüüsitakse metadooni kõrval buprenorfiini kasutuselevõtu vajadust võimalike alternatiivsete sihtgruppide ja organisatoorsete lahenduste kasutamisel Eestis.

4. Milline on metadooni kõrval buprenorfiini kasutuselevõtu eelarvemõju Eestis?

Lahendus: Koostatakse eelarvemõju analüüs, milles esitatakse kulud eri väljapakutud organisatoorsete lahenduste korral kõigi vajalike kulukomponentide kohta (personal, koolitus, ruumid jne) sõltuvalt teenusemahtudest.

Oodatavad tulemused

Teaduskirjandusele, eksperthinnangutele ning Eesti andmetele tuginev analüüs annab ülevaate buprenorfiini kasutamisest opioidsõltuvuse asendusravis Euroopas. Teaduskirjanduse põhjal kirjeldatakse saavutatavat tervisemõju ning avaldatud kulutõhususe uuringute tulemusi. Analüüsitakse eri mudelite sobivust ning kohaldatavust Eesti oludesse ja nende eelarvemõju. Esitatakse ettepanekud buprenorfiini võimaliku kasutuselevõtu kohta Eestis.

Lisa 2. Teaduskirjanduse otsingud

Efektiivsust käsitleva teaduskirjanduse otsing andmebaasis PubMed:

(((((buprenorphine) OR ("Buprenorphine"[Mesh:NoExp])) OR ("Buprenorphine"[nm])) AND ("Opiate Substitution Treatment"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders"[MeSH Terms] OR (((opiod OR opiate) AND (use disorder OR dependence OR maintenance OR replacement OR substitution)) AND (therapy OR treatment)) OR opiod agonist treatment)) AND ((side-effect*[Title/Abstract] OR "adverse effect"*[Title/Abstract] OR safety[Title/Abstract] OR efficacy[Title/Abstract] OR effectiveness[Title/Abstract] OR adverse drug reactions[Title/Abstract] OR clinical outcome*[Title/Abstract] OR treatment effects*[Title/Abstract] OR outcome*[Title/Abstract] OR advantage*[Title/Abstract]) OR ("Treatment Outcome"[Mesh:NoExp] OR "Comparative Effectiveness Research"[Mesh]))) AND ("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR meta analy*[Title/Abstract] OR metanaly*[Title/Abstract] OR metaanaly*[Title/Abstract] OR systematic[sb])) AND (("2017/01/01"[Date - Publication] : "2020/10/15"[Date - Publication]))

Kulutõhusust käsitleva teaduskirjanduse otsing andmebaasis PubMed:

(((((buprenorphine) OR ("Buprenorphine"[Mesh:NoExp])) OR ("Buprenorphine"[nm])) AND ("Opiate Substitution Treatment"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders"[MeSH Terms] OR (((opiod OR opiate) AND (use disorder OR dependence OR maintenance OR replacement OR substitution)) AND (therapy OR treatment)) OR opiod agonist treatment)) AND (((cost AND effectiveness) OR cost-effectiveness OR (cost AND utility) OR cost-utility OR (economic AND evaluation) OR (economic AND burden) OR (cost AND benefit) OR cost-benefit OR (cost AND efficiency) OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]))) AND (("2017/01/01"[Date - Publication] : "2020/10/15"[Date - Publication]))

Buprenorphine in opioid replacement therapy

Summary

Objectives: To evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of buprenorphine in opioid replacement therapy and to integrate buprenorphine into opioid substitution therapy of injection drug users in Estonia.

Methodology: A review of the literature was conducted to describe opioid substitution therapy practices and quality standards in Europe and elsewhere, and the evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of buprenorphine as compared to methadone was looked for.

Budget-impact analyses was carried out to estimate the costs of integration of buprenorphine into opioid substitution therapy of injection drug users in Estonia.

Results: The evidence from clinical studies and meta-analysis show no inferiority of buprenorphine as compared to methadone in opioid replacement therapy, and in some parameters buprenorphine is considered to be more effective.

The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of both drugs ranges from 3000 to 7000 USD per HIV infection avoided and 18 000 – 34 000 USD per QALY gained.

Estonia is one of the few countries in Europe where buprenorphine is not yet part of national opioid replacement therapy programme. Appropriate pharmacotherapy should be offered only together with supportive psychosocial services.

Conclusions: The combination preparation of buprenorphine and naloxone should be offered as alternative to methadone for substitution therapy of injection drug users in Estonia. Recommendations were proposed to improve the performance and quality of national programme of opioid substitution therapy.

The full report (in Estonian language) is available on the University of Tartu Public Health Library website <http://rahvatervis.ut.ee>

Citation: Rahlin B, Redlich K, Lehtmets A, Juus E, Kiiwet RA. *Buprenorfiini kasutamine opioid-sõltuvuse ravis*. TTH46. Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2020.

