

## Alzheimeri tõve ravi memantiiniga Eestis: farmakoökonomiline hindamine

Mare Vähi<sup>1</sup>, Ülle Kirsimägi<sup>2</sup>, Mark Braschinsky<sup>3</sup> – <sup>1</sup>AS Resta, <sup>2</sup>TÜ Kliinikumi kirurgiakliinik, <sup>3</sup>TÜ Kliinikumi närvikliinik

memantiin, Alzheimeri tõbi, dementsus, farmakoökonomika

**Alzheimeri tõbi (AT) on neurodegeneratiivne haigus, mille süvenedes nõrgenevad progresseeruvalt patsientide kognitiivsed ja funktsionaalsed võimed ning kasvab hooldussõltuvus. Eestis on AT raviks registreeritud 4 ravimit: memantiin, donepesiil, galantamiin, rivastigmiin. Töös on analüüsitud nimetatud nelja ravimi tegelikku kasutamist, AT-patsientidega seotud tervishoiukulutusi Eestis 2004. aastal ning prognoositud muutusi Eesti Haigekassa (EHK) tervishoiukulutustes AT-patsientidele juhul, kui memantiin arvatakse 75% soodustumääruga ravimite nimekirja. Analüüsil kasutati EHK retseptide, raviarvete ja ajutise töövõimetus hüvitiste andmebaasi. Selgus, et memantiini kasutamine vähendab märkimisväärselt kulusid ja lükkab edasi aega, kui patsient vajab pidevat hooldust ning järelevalvet.**

Alzheimeri tõbi (AT) on neurodegeneratiivne haigus, mille all kannatab hinnanguliselt 4–8% üle 65aastastest ning kuni 25% üle 85aastastest inimestest (1). Arvestades rahvastiku vanuselise struktuuri ning haigestumust Lääne-Euroopas, võiks Eestis olla ligilähedasel 10 000 AT-haiget. See arv on hinnanguline, sest Eestis ei ole vastavaid epidemioloogilisi uuringuid tehtud.

Haiguse süvenedes nõrgenevad patsientidel progresseeruvalt nii kognitiivsed kui ka funktsionaalsed võimed ning kasvab hooldussõltuvus. AT raskes staadiumis muutub patsient täielikult hooldusest sõltuvaks ning vajab kohta hooldekodus või hooldushaiglas. Haiguse raskusastme määramisel kasutatakse vaimse seisundi miniuuringu (*Mini-Mental State Examination*, MMSE) skoori. Fillit'i (2) uuring näitab, et ühepunktine skoori vähenemine MMSE-skaalal suurendab ühe patsiendi otseseid ja kaudseid kulusid 1343 USD võrra aastas. AT-patsientide aastast hoolduskulu on hinnatud alates 1,8 miljardist USDst Inglismaal kuni 155 miljardist USDni USA-s (Kanadas 3,3 mld ja Rootsis 3,4 mld USDd). Haiguse süvenedes suureneb AT-patsientide peredel ja hooldajatel lisaks finantsilisele ka emotsionaalne koormus (3).

Igati hinnatud on ravi, mis parandab patsiendi kognitiivseid võimeid ja toimetulekut igapäeva-

eluga ning vähendab seega hoolduskoormust. Eestis on AT raviks registreeritud 4 ravimit: kolm neist atsetüülkoliinesteriisi inhibiitorid (donepesiil, galantamiin, rivastigmiin) ja üks NMDA (N-metüül-D-asparaat) kaltsiumikanalit blokeeriv preparaat memantiin. Memantiinil arvatakse olevat lisaks sümptomaatilisele toimele ka neuroprotektiivne toime (pidurdab kaltsiumi liigset sisenemist raku ja närviraku hukku) (4).

Töö **eesmärgiks** oli analüüsida nimetatud nelja ravimi tegelikku kasutamist, AT-patsientidega seotud tervishoiukulutusi Eestis 2004. aastal ning prognoosida muutusi Eesti Haigekassa (EHK) tervishoiukulutustes AT-patsientidele Eestis juhul, kui memantiin arvatakse 75% soodustumääruga ravimite nimekirja. Ülevaade publitseeritud uuringutest on koostatud teadusartiklite alusel. Ravimikasutuse ning tervishoiukulutuste andmed Eesti kohta pärinevad EHK retseptide, raviarvete ning haigushüvitiste andmebaasidest.

### Ülevaade kulutõhususe uuringutest

Wimo jt (5) kasutasid Reisbergi uuringut (6), et selgitada 28nädalase memantiinravi mõju ressursside kasutusele ja vastavaid kulusid. Reisbergi uuring oli prospektiivne topeltpime randomiseeritud ja

**Tabel 1. AT-patsientide jaotus (vanus täisaastates 01.01.2004. a seisuga)**

<b>Patsientide koguarv</b>	1044	
<b>Sugu</b>	Mehed:	329 (31,5%)
	Naised:	715 (68,5%)
<b>Vanus (aastad)</b>	Keskmine (SD):	74,6 (11,2)
Jaotus vanuserühmiti %	0–17	0,3
	18–40	1,2
	41–50	1,5
	51–60	5,7
	61–70	20,3
	71–80	43,3
	81–90	23,1
	90+	4,6
	0–64	12,9
	65+	87,1

platseeboga võrdlev kliiniline uuring. Võttes arvesse rühmadevahelisi erinevusi uuringu alguses, leiti, et memantiini tarvitanud patsientide hooldajatel kulus oluliselt vähem aega haige eest hoolitsemiseks kui platseebot saanud patsientide hooldajatel (vahe 5,15 tundi kuus,  $p = 0,02$ ). Ühiskondlikust aspektist vaadatuna olid kogukulud memantiinigrupil väiksemad kui platseebogrupil (vahe 1089,74 USDd kuus,  $p = 0,01$ ). Põhiline erinevus kahe grupi vahel seisnes hooldajate ja otsestes mitte-meditsiinilistes kuludes. Hooldus- ja ravikulud olid memantiinigrupis väiksemad kui platseebogrupis. Tulemused näitavad, et memantiini kasutamine keskmise ja raske astmega AT patsientidel on ühiskondlikus mõttes kulutõhus.

Feldman (7) uuris AT-kulusid ühiskonnale rahvusvahelise randomiseeritud uuringuga, kui võrreldi donepesiili ja platseebo mõju kuludele keskmise raskusega AT patsientidel. 290 haiget randomiseeriti saamaks 24 nädalat donepesiili või platseebot. Pärast patsientide kogukulude kohan-damist ravi alguses oli keskmine kulu ühiskonnale patsiendi kohta 24 nädala jooksul 6686 USDd donepesiilravi korral ja 6910 USDd platseebo korral. Seega oli keskmine kulude kokkuvõide 224 USDd donepesiilraviga 24nädalase perioodi jooksul.

Caro jt (8) uuringu eesmärk oli hinnata pikaajalist galantamiini majanduslikku mõju AT-patsientide ravimisel seitsmes erinevas tervishoiusüsteemis: Austraalias, Kanadas, Soomes, Uus-Meremaal,

Rootsis, Hollandis ja Inglismaal. Kõigis seitsmes tervishoiusüsteemis moodustas täieliku hoolduse kulu kogukuludest 61–92%. Galantamiin (16 mg päevas) hinnati täieliku hooldussõltuvuse aega edasi lükkavat 6,8%-l kerge ja keskmise astmega AT patsientidest. Kumulatiivne hoolduskulu 10 aasta jooksul peaks vähenema ulatuses, mis katab enamiku või kõik galantamiini ravimikuludest.

### **Ülevaade memantiini, donepesiili, galantamiini ja rivastigmiini kasutamisest AT ravis Eestis 2004. a**

Analüüsil kasutati EHK retseptide, raviarvete ja ajutise töövõimetuse hüvitiste andmebaasi. Retseptide ning raviarvete andmebaasi järgi oli vähemalt üks raviarve (ambulaatorne, statsionaarne, hooldusravi) või ostetud retsept kokku 1044-l AT-diagnoosiga patsiendil (vt tabel 1).

Asjaolule, et korrektse diagnoosi ja praegu võimaliku ravi ning nõustamiseni jõuab Eestis väga väike osa AT-haigetest, viitab ka Linnamägi (3). Põhjusteks on patsientide ja nende lähedaste vähene teadlikkus ATst ning selle ravivõimalustest, samuti Eesti arst-konna puudulik dementsuse diagnoosimise oskus.

Nagu selgub tabelist 1, on enamus AT-patsiente (91,3%) vanemad kui 60 aastat. Üle 64aastasi ehk pensioniealisi patsiente on 87,1%.

Alzheimeri tõve raviks kirjutati 2004. a retseptide andmebaasi andmetel välja kokku 708 memantiini, donepesiili, rivastigmiini või galantamiini retsepti 183 (17,5%) AT-patsiendile. Neist oli 368 (52,0%) memantiini, 293 (41,4%) donepesiili, 25 (3,5%) rivastigmiini ja 22 (3,1%) galantamiini retsepti (vt tabel 2).

**Tabel 2. Memantiini, donepesiili, rivastigmiini või galantamiini kasutamine 2004. aastal**

Väljakirjutatud ravim	Patsientide arv (%)
Ainult memantiin	95 (51,9)
Ainult donepesiil	64 (34,9)
Ainult rivastigmiin	10 (5,4)
Ainult galantamiin	3 (1,6)
Memantiin ja donepesiil	7 (3,8)
Memantiin ja rivastigmiin	1 (0,6)
Donepesiil ja galantamiin	1 (0,6)
Donepesiil ja rivastigmiin	1 (0,6)
Donepesiil, memantiin ja galantamiin	1 (0,6)

**Tabel 3. Memantiini, donepesiili, rivastigmiini või galantamiini monoterapiiana tarvitanud AT-patsientide ravimikulu ning EHK poolt kompenseeritud summa ja osakaal**

	Patsientide arv	Retseptide arv (%)	Ravimite maksumus 2004. a, kr (%)	EHK kompenseeritud summa, kr (%)
Memantiin	95	309 (51,7)	262 219 (41,1)	60 299 (23,0)
Donepesiil	64	262 (43,9)	360 092 (56,5)	52 400 (14,6)
Rivastigmiin	10	19 (3,2)	9 562 (1,5)	2 012 (21,0)
Galantamiin	3	7 (1,2)	5 776 (0,9)	1 400 (24,2)
<b>Kokku</b>	<b>172</b>	<b>597 (100)</b>	<b>637 649 (100)</b>	<b>116 111 (18,2)</b>

Suurem osa (82,5%) AT-patsientidest ei ole 2004. a AT-ravimeid tarvitanud. Statistiline analüüs (Studenti t-test) kinnitab, et patsiendid, kes kasutavad AT-ravimeid, on oluliselt nooremad kui ravimit mittesaanud patsiendid: keskmine vanus vastavalt 71,2 ja 75,3 aastat ( $p < 0,0001$ ). Eakamate patsientide korral loobutakse tõenäoliselt ravist majanduslikel põhjustel.

Retseptide andmebaasi järgi oli välja kirjutatud AT-ravimite kogumaksumus 2004. aastal 770 512 kr, millest EHK kompenseeris 138 341 kr (17,9%). Tabel 3 annab ülevaate ainult üht ravimit kasutanud patsientide arvust ja nende ravimikulust.

### AT-patsientide haiglaravi kulud

2004. aastal oli EHK raviarvete andmebaasis kokku 744 haiglaravi arvet 460 isiku kohta, kellel oli diagnoositud AT. Seega hospitaliseeriti kõigist AT-diagnoosiga patsientidest (1044) 44,1% ühel või teisel põhjusel vähemalt üks kord aasta jooksul. AT-patsientide kõigi haiglaraviarvete kogusumma oli 7 846 497 kr. AT-diagnoosiga hospitaliseeritud haiglaravi maksumuseks ühe hospitaliseeritud patsiendi kohta oli 9392 kr.

### AT-patsientide muud kulud

Ambulatoorsed ravikulud kokku olid 2004. aastal 1 289 222 kr. 818 AT-patsiendi kohta kirjutati

2004. aastal välja 4006 ambulatoorse ravi arvet. Ambulatoorse ravi keskmine maksumus ühe AT-patsiendi kohta oli 2004. aastal 1576 kr. Summaarsed hooldusravi kulud olid 2 937 381 kr. 281 AT-patsiendi kohta oli välja kirjutatud 370 hooldusravi arvet. Ühe hooldusravi saanud AT-patsiendi kohta maksis EHK 2004. aastal hooldusravi arveid 10 453 krooni.

Töötajate ajutise töövõimetuse hüvitisi (haigus-hüvitised) maksti 2004. a 28 AT-patsiendile 1118 päeva eest kokku 134 916 kr.

### Üldine ravikulude (EHK kulud) struktuur AT-patsientide korral

Andmebaaside andmete järgi moodustasid AT-patsientide ravikulud kokku 2004. aastal 13 891 812 kr. Ravikulude jaotus on toodud tabelis 4. Kõige suurema osa kuludest (56%) moodustasid haiglaravi kulud. Ravimikulu moodustas kogukuludest 12%.

### AT-ravimite kulutõhusus Alzheimeri tõve ravil

Kulutõhususe arvutused põhinevad ühe positiivse ravitulemusega patsiendi saamiseks vajalikul ravitud haigete arvul. Memantiiniga, donepesiiliga, galantamiiniga või rivastigmiiniga vajalik ravitavate haigete arv ühe positiivse ravitulemuse

**Tabel 4. AT-patsientide ravikulude jaotus**

Kululiik	Kõik patsiendid (1044) kr	%
Ravimikulud	1 683 796	12
Haiglaravi kulud	7 846 497	57
Hooldusravi kulud	2 937 381	21
Haigus hüvitised	134 916	1
Ambulatoorsed ravikulud	1 289 222	9
Ravikulud kokku	13 891 812	100

**Tabel 5. Ravivajajate arv**

Ravim	Kognitiivsed võimed (SIB)	Üldine toimetulek (CGI-C)
Donepesiil	8	7
Galantamiin	7	7
Rivastigmiin	8	8
Memantiin	7	3

SIB – Severe Impairment Battery. CGI-C – Clinical Global Impression of Change

**Tabel 6. Memantiini, donepesiili, galantamiini ja rivastigmiini kulufektiivsus**

Ravim	Ravimi hind patsiendi kohta kuus (kr)	Ravimi hind ravi vajavate patsientide jaoks (kr)	
		Kognitiivsed võimed (SIB)	Üldine toimetulek (CGI-C)
Donepesiil	1483,14	11865,12	10381,98
Galantamiin	2540,66	17784,62	17784,62
Rivastigmiin	1738,10	13904,80	13904,80
Memantiin	1536,80	10757,60	4610,40

**Tabel 7. Keskmine haiglapäevade, hooldusravipäevade ja ambulatoorsete visiitide arv memantiiniga ravitud ja mitteravitud patsiendi kohta (hinnatud Wimo jt uuringu andmetele tuginedes)**

	Memantiiniga mitteravitud patsiendid	Memantiiniga ravitud patsiendid
Haiglapäevade arv aastas	34,29	24,49
Hooldusravi päevade arv aastas	47,37	33,84
Ambulatoorsete visiitide arv aastas	15,32	12,52

saamiseks erinevate ravimite korral on toodud tabelis 5 (9).

Vaadeldud ravimite kulutõhususe võrdlus (vt tabel 6) üldise tulemuslikkuse põhjal (CGI-C) näitab, et ühe edukalt ravitud patsiendi saamine on memantiiniga ravimisel 3,9 korda odavam kui ravimisel galantamiiniga, 3 korda odavam võrreldes rivastigmiiniga ravimisel ja 2,25 korda odavam donepesiiliga ravides.

### Prognoositavad tervishoiukulude muutused EHK jaoks

Eestis kuuluvad kõik neli registreeritud ravimit (memantiin, donepesiil, rivastigmiin, galantamiin) 50% soodustusega ravimite nimekirja. Miinimumsoodustuse tõttu on seni Eestis AT medikamentoos-

sed ravikulud olnud ravikindlustusele tagasihoidlikud.

Kuidas muutuvad EHK kulud AT-patsientide ravil, kui keskmises ja raskes staadiumis AT-patsientide ravil kasutada memantiini? Wimo jt (4) uuringu järgi väheneb haiglaravipäevade arv memantiini kasutavate patsientide puhul 28,8% ja ambulatoorsete visiitide arv 18,3%. Hooldusravipäevade arv muutub eeldatavasti samavõrd kui haiglapäevade arv (28,6%). Võttes aluseks EHK 2004. aasta andmed ja nimetatud tingimused, saab arvutada EHK kulude hinnangu. Tulemused on toodud tabelis 7.

Arvestades tabelis 8 esitatud ravipäeva ja visiidi maksumust, on tabelis 9 esitatud aastase kulu hinnangud.

**Tabel 8. Haiglapäeva, hooldusravi päeva ja ambulatoorse visiidi maksumus 2004. a andmete põhjal (kr)**

Haiglapäeva maksumus	913
Hooldusravi päeva maksumus	308
Ambulatoorse visiidi maksumus	322

**Tabel 9. Hinnatud aastane keskmine haiglaravi, keskmine hooldusravi ja keskmine ambulatoorse ravi maksumus patsiendi kohta (kr)**

	Patsient ei tarvita memantiini	Patsient tarvitab memantiini	Memantiini tarvitamisest tulenev HK kulu vähenemine
Haiglaravi kulud aastas	31 307	22 359	8 948
Hooldusravi kulud aastas	14 590	10 423	4 167
Ambulatoorsete visiitide kulud aastas	4 933	4 031	902
<b>Kokku</b>	<b>50 830</b>	<b>36 813</b>	<b>14 017</b>

Iga patsiendi kohta, kes siiani ei ole kasutanud (adekvaatselt) memantiini, kuid hakkab seda tarvitama, hoiab EHK aastas kokku 14 017 kr hospitaliseerimisele, hooldusravile ja ambulatoorsele ravile tehtavaid kulutusi. EHK kulu ravimi kompenseerimisel 75% soodustusemäära juures on ühe patsiendi kohta 13 703 kr aastas.

Seega vähenevad EHK kulud aastas 314 kr patsiendi kohta. Kui memantiini tarvitaksid kõik patsiendid, kellele 2004. aastal AT-ravimeid välja kirjutati (183 patsienti), oleks kokku hoitav summa 57 403 kr. Hinnanguliselt peaks Eestis olema 10 000 AT-haiget, neist 10% ehk 1000 patsiendi ravil vähenevad kulud 314 000 kr.

### Kokkuvõte

Kui AT-patsient kaotab võime teha iseseisvalt igapäevaelutoiminguid ja muutub hooldajast sõltuvaks, suurenevad kulud oluliselt. Memantiini kasutamine vähendab märkimisväärselt kulusid ja lükkab edasi aega, kui patsient vajab pidevat hooldust ning järelevalvet.

Prognoositud tulusus on patsiendi jaoks mõeldav ühiskonnas sõltumatult elatud aastates. Eestis hooldatakse kodus hinnanguliselt 60–70% dementsussündroomiga patsientidest. Peamine hoolduskoormus lasub perekonnal ning hooldajaks on sageli töötav pereliige, kellel on raske end jagada hoolduse, töö- ja koduste kohustuste vahel. Hooldajad on tihti stressis, mistõttu haigestuvad sagedamini ning tarvitavad tihti psühhotroopseid vahendeid, see aga on juba täiendav, raskesti mõeldav koormus ravikindlustusele. Uuringud on näidanud, et arenenud meditsiini- ja sotsiaalabi süsteemiga ühiskonnas on raskelt dementse inimese

hooldamine kodustes tingimustes niisama kulukas kui hooldekodus, arvestades kõiki hoolduskulusid. Seega on vajalik medikamentoosse raviga mini-meerida patsiendi vaimsete võimete allakäik, mis omakorda annab nii otseste kui ka kaudsete kulude kokkuhoiu (k.a hoolduskulud, hooldaja kaotatud töötunnid).

Kui Eestis oleks uuritud AT-patsientide ja nende hoolduse kulusid, saaks täpsemalt prognoosida, millised oleksid kulutused memantiinravi kasutamisel. Praegu puuduvad täpsed andmed hoolduse mahu kohta. Teistes riikides tehtud uuringute tulemusena saadud rahalisi näitajaid ei saa otseselt kanda Eesti tingimustesse.

### Järeldused

1. Memantiini kasutamine pikendab aega, kui AT-patsient suudab igapäevaelus iseseisvalt toime tulla ega vaja hooldaja (pidevat) abi, seeläbi lükkub edasi patsiendile raske või sügava puude määramine ja vastava sotsiaaltoetuse määramine.
2. Kui memantiin kantakse 75% soodustusega ravimite nimekirja, läheb aastane memantiinravi EHK-le maksma 13 703 kr patsiendi kohta.
3. Kui keskmises ja raskes dementsuse staadiumis AT-patsientide raviks kasutatakse memantiini, vähenevad EHK kulud aastas 314 kr võrra patsiendi kohta.

Käesoleva konservatiivse analüüsiga on näidatud ainuüksi mõeldavate EHK kulude vähenemine ATd põdeva patsiendi ravimisel memantiiniga. Arvestades, et haigust põdeva patsiendi pikaajalisem iseseisev toimetulek igapäevaelus vähendab tema pereliikmete ja hooldajate stressi ja seega vajadust nende ravimiseks, vähenevad EHK kulud tegelikult veel suuremal määral kui siintoodud summad.

### Kirjandus

1. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000;54(11) (Suppl 5):S16–20.
2. Fillit H, Hill J. The economic benefits of acetylcholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer disease and associated dementias. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18(1):S24–S29.
3. Linnamägi Ü, Asser T. Dementne inimene – koormus ühiskonnale. *Eesti Arst* 2004;83(4):256–61.
4. Linnamägi Ü, Tomberg T. Vaskulaarne dementsus: uus algus. *Eesti Arst* 2004;83(1):14–24.
5. Wimo A, Winblad B, Stöfler A, et al. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2003;21(5):327–40.

6. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348(14):1333–41.
7. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al. Economic evaluation of donepezil in moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63(4):644–50.
8. Caro J, Salas M, Ward A, et al. Assessing the health and economic impact of galantamine treatment in patients with Alzheimer's disease in the health care systems of different countries. *Drugs Aging* 2004;21(10):677–86.
9. Livingston G, Katona C. The place of memantine in the treatment of Alzheimer's disease: a number needed to treat analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:919–25.

## Summary

### Memantine treatment of Alzheimer's disease in Estonia: pharmacoeconomic estimation

**Introduction.** Alzheimer's disease (AD) is neurodegenerative disorder which progressively weakens the patients' cognitive and functional abilities and increases care-dependence. There are four drugs registered in Estonia for AD treatment: memantine, donepezil, galantamine, rivastigmine.

**Objectives.** The aim of this study was to analyse the real usage of the mentioned medicines, to evaluate healthcare costs for the AD patients in 2004 and to predict costs for the Estonian Health Insurance Fund (EHIF), if memantine were included in the 75% reimbursement list.

**Material and methods.** The databases of the prescriptions, healthcare invoices and temporary work disability payments of the EHIF were analyzed.

**Results.** The total cost of the mentioned four drugs prescribed in 2004 for the AD patients was 770 512 EEK. From this sum 138 341 EEK (17.9%) were compensated by the EHIF. Altogether 134 916 EEK were paid as the work disability payment. The cost of hospitalisation per

AD patient was 9 392 EEK. The nursing care costs of the AD patients paid by the EHIF in 2004 were 10 453 EEK. According to the available databases, total healthcare costs for the AD patients in 2004 were 13 891 811 EEK, of which hospitalisation costs account for the largest proportion (56%). Drug-related expenditure constitutes 12%. Adequate treatment with memantine per AD patient saves up to 14 017 EEK of EHIF costs for hospitalisation, nursing care and out-patients' related expenditures. Introduction of memantine in the 75% reimbursement list would cost the EHIF 13 703 EEK per treated patient per year. Hence, it would save the EHIF 314 EEK per each patient annually.

**Conclusions.** Treatment of the AD with memantine is cost-effective. 75% reimbursement of memantine would save the direct costs of the EHIF. Considering that long-term functional independence reduces other indirect costs for patients' care-holders and family members, it is clear that the EHIF's costs would be reduced even more.

mark.braschinsky@kliinikum.ee