

# Ravimiohutuse ekspert: patsiendile võib kättesaadavus olla suurem probleem kui ohutus

Eli Lilles

Tallinnas kogunesid 16.–18. oktoobril Euroopa Raviameti ravimiohutuse riskihindamise komitee (PRAC) esindajad. Kuidas ravimite kasutamisega seotud riske vähendada ning selleks ette võetud tegevuste efektiivsust hinnata, rääkis intervjuus Eesti Arstile komitee juht dr June Raine.

## Millised on Teie muljed äsja lõppenud kohtumisest, millised olid põhi-teemad, mis kõlama jäid?

Meil on olnud suurepärane võimalus õppida Eesti saavutustest e-tervise vallas ja elektroonilise haigusloo kasutamisel ning selle taustal mõelda prioriteetidele ravimiregulatsioonis. Eriti ravimiohutusele, sest see on patsientide jaoks võtmeküsimus ning neil on sellele õigus.

Tahaksin esile tõsta komisjonide koostööd ravimite kättesaadavuse edendamisel. Siin pean silmas just innovatsiooni kättesaadavust, tagamaks, et kõige uuemad ravimid jõuaksid patsientideni just nendes valdkondades, kus vajadus on praegu rahuldamatada. Seejuures peab aga arvestama ohutusmeetmeid ning tegevusi, kuidas uute ravimite kohta andmeid koguda. Ühelt poolt räägime uusimatest ravimitest, kuid skaala teises otsas on igapäevased ravimid, millest kõik sõltume. Emale, kelle laps vajab paratsetamooli väikseimat annust, peab õige ravimvormina olema kättesaadav ohutu ning nõuetekohaselt märgistatud toode.

Oleme teadlikud, et Euroopa Liidu (EL) tasandi õigusaktid takistavad mõnikord kättesaadavust, kuid oleme endale ülesandeks seadnud teha kõik võimaliku, et õiguslikud alused ei piiraks, vaid toetaks.

Teine suur valdkond on õigusaktide toimimine, nende mõju. Tänu Eesti kolleegidele Raviametist on meil olemas väga head andmed Eesti Haigekassa andmebaasist agomelatiini, isotretinoiini ja valproaadi kohta. Saadud info põhjal teame, et peame parandama kommunikatsiooni arstidega.

Arstid ei toimeta enam paberdokumentidega, vaid e-tervise süsteemis. Peame tegutsema samas maailmas ning andma vajalikku infot õigel hetkel, näiteks retsepte välja kirjutades või ravimeid väljastades ka nutitelefonide kaudu. Võimalused selleks on olemas ning eestlased ütlevad, et see on info kättetoomine hõbekandikul.

Ka patsiendid vajavad tähelepanu, kuid põhirõhk on hetkel sellel, et arstil oleks tema tööks vajalik info lihtsasti kättesaadav. Püüame uusi arengusuundumusi ka Euroopa Liidu tasandil tutvustada ning selleks tugine me Eesti andmetele.

Kolmandaks tahaksin välja tuua teaduse aspekti, sest regulatsioonid vajavad kindlaid teadusandmeid. 98%-l ELi kodanikest võib olla viga ravimite metabolismis. See ei tähenda tingimata, et mingi mutatsioon ei võimalda ravimit üldse kasutada, vaid et ravimi annust peab korrigeerima. Seega tähendab parem teadus paremat tervist. Selle teemaga seondvalt tooksin välja raviameti endise peadirektori [praegu Rahvusvahelise Meditsiiniteaduste Organisatsioonide Nõukogu (CIOMS) peasekretär – toim.] Lembit Rägo loengu, kus tuli juttu elektroonilise haigusloo rollist ravimiohutuses, sellest, kuidas haiguslugusid ravimiohutuse vallas paremini ära kasutada ohusignaalide tuvastamisel ning nõuannete edastamisel.

## Millised on peamised väljakutsed, mille ees PRAC praegu seisab?

PRAC loodi viis aastat tagasi ning uute regulatsioonide potentsiaal veel realiseerub.

Loodame novembris saada andmebaasi Eudravigilance täielikult toimima, see on üks väljakutsetest. Andmebaas pakub hea võimaluse jälgida ravimiohutust ELi populatsioonis, seal on juba praegu üle kümne miljoni teatise.

Teine väljakutse on jälgida komitee enda tegutsemise tõhusust. Komisjonil on iga kuu töös 100–150 ravimiohutusega seotud teemat, riskidest lähtudes peame nendega proportsionaalselt tegelema ja enim energiat kulutama seal, kus mõju rahvatervisele kõige suurem.

Kolmas väljakutse on efektiivsus: kas meie tegevus toob rahvatervisele märgatavat kasu ning loob väärtust? Paar aastat tagasi alustasime tööd strateegiaga, mille eesmärk oli välja arendada metodoloogia, vahendid ning lahendused, et saaksime oma tegevuse mõju jälgida. Kirjanduse ülevaate põhjal on metodoloogiad küll olemas, kuid need pole veel nii heal tasemel, et saaksime neid standardina kasutada.

Iga teemaga tegelemisel teeme otsuse, kas peame mingi regulatsiooni mõju jälgima, kuidas seda teeme ning kuidas rahastame. Euroopa Raviametilt (EMA) on hea võimalus kasutada teatud rahastust mõningate teemade puhul, näiteks diklofenaki kardiovaskulaarse riski või hüdroksüsiini kasutusvaldkonna muutuse (sedatsiooni asemel ekseemi ravi) hindamisel.

Kindlasti on väljakutse ka patsientide ja arstide kaasamine. Õnneks on komitee töösse kaasatud patsientide ning arstide esindajad, nii on nende arvamust iga otsuse puhul arvesse võetud. Siin on aga veel palju ära teha. Soovime, et arstid saaksid komitee otsustele toetuda ning neid kasutada oma patsientide paremaks ravimiseks. Praegu ei ole kliinilises praktikas see võimekus veel täielikult realiseerunud. Ka patsiendid – kui nad loevad voldikut või meie andmeid ravimiameti veebilehelt – võiksid mõelda, et info on pärit tunnustatud allikast, on tõenduspõhine ning seda võib usaldada.

### **Millised on Euroopa patsientide tüüpilised ravimitega seotud probleemid?**

Euroopa tugevus on mitmekülgsus ning see tähendab ka meditsiiniliste mitmekesisust. Arvestades sinna juurde ka populatsiooni geneetika, ei saagi üht kindlat ravimitega seotud probleemi välja tuua.

Üldistest probleemidest rääkides tõin juba välja kättesaadavuse. Sobivate ravimite õigeaegne kättesaadavus võib patsiendile olla suurim probleem. Isegi suurem kui ravimiohutus.

Siin pean mainima ka võltsravimite probleemi. See on tõsine teema, millega uus õigusraamistik ELis peaks aitama tegeleda.

Kuigi tüüpilist probleemi ei saa välja tuua, on olemas kõigile kättesaadavad andmed Eudravigilance'i andmebaasis. Näiteks kui patsient kasutab mõnd ravimit, saab ta sealt vaadata, millised on selle ravimi kohta saadetud teated.

Andmebaas on kindlasti üks, mida võime edusammuks pidada, teine on ohusignaalide seire ja uute kõrvaltoimete avastamine. Saame ravimiohutust puudutava teabe edastada väga kiiresti ning teeme otsuse, kas on olemas vajadus ohutusteave üle vaadata. Komitee loomisest alates oleme teinud 44 ohutushinnangut.

### **Milline näiteks viimane oli?**

Viimane oli hulgiskleroosi ravimi Zinbryta (daklitsumaab) avalik hindamisaruanne. Saksamaal suri patsient pärast ravi saamist maksapuudulikkusesse. Uurisime, kas sarnaseid surmajuhtumeid esines ka kliinilises uuringus, ning leidsime kõrvalekaldeid maksanäitajates. Komitee kohtumistel saame infot selliste juhtumite kohta ning saame kiirelt tegutseda, näiteks välja uurida, kus riigis ja kui paljud patsiendid ravimit kasutavad.

Saksa juhtumi puhul andsime soovitud ravimit mitte kasutada esmavalikuna kõikidel patsientidel, vaid ainult juhul, kui ravivastust ei saavutatud vähemalt kahe haigust modifitseeriva raviga ning muud ravi ei saa kasutada. Kui lisame asjakohase info ravimi omaduste kokkuvõttesse ja paneme selle oma veebilehele, kas see on piisav?

Arstid on info eest tänulikud, sest surve kasutada uusi ravimeid tuleb ka patsientidelt.

### **Milliseid samme plaanite ette võtta, et ka edaspidi tagada patsientide ohutus?**

Järgmine oluline samm patsientidele on riskijuhtimiskava kasutuselevõtt. Uue ravimi turule tulekuga on alati seotud teatud ebakindlus ning sellega toime tulemiseks vajame andmeid. Võib olla, et uut

ravimit pole kunagi kasutanud rase naine, laps või paljude kaasuvate haigustega patsient. Meil on plaanis uute ravimite puhul uuringuid läbi viia ning patsientidele on see oluline edasiminekuks.

Riskijuhtimiskava on väga aus ning toob välja lüngad meie teadmistes. Patsiendid mõistavad, et uued ravimid tulevad turule siis, kui tulemused on lubavad ja uuringuid on piisavalt tehtud, kuid info saamine kõrvaltoimete kohta, eriti kui need esinevad harva, võtab aega.

Peaksime tulevikus ka rohkem digimaailma võimalusi ära kasutama. Ma ei räägi siin elektroonilistest haiguslugudest, vaid sotsiaalmeediast.

## Kas praegu teete seda?

Kasutame sotsiaalmeediat suhtluskanalina, paljudel ravimiametitel on oma Twitteri-konto. Ravimitootjad on aga küsinud, mida nemad peaks tegema, kas andma kõrvaltoimetest sotsiaalmeedias teada. Teatud juhtudel räägivad inimesed ravimite või nende kõrvaltoimetest palju, näiteks muretsevad just psühhiaatriliste või kesknärvisüsteemi ravimite kõrvaltoimete pärast. Peame võimalusi kasutama kommunikatsiooni parandamiseks.

## Patsiendid nõuavad uusi ravimeid, kuid huvi kõrvaltoimete vastu ning patsientide teadlikkus kasvab. Kuidas need huvid tasakaalus hoida?

See on pingeline olukord. Peame avalikkuse teavitamist käsitlema nii vajaduse kui ka võimalusena. Uute ravimite puhul viime inimesteni info, et meie teadmistes on lüngad, kuid riskijuhtimiskava avalik kokkuvõtte toob need selgelt esile. Leidub patsiente, kes soovivad uusi ravimeid kasutada, eriti valdkondades, kus ravivõimalusi väga palju pole, kuid neil peab olema riskidest ja sellest, mida me veel ei tea, selge arusaam.

Meie kohustus on aru saada, mis on patsientidele oluline – sageli pole olulised aspektid arsti ja patsiendi jaoks samad. Siin õpime patsientide esindusorganisatsioonidelt.

## Kuidas tagada, et kõik arstid saavad ravimite kohta asjakohase info?

Oleme sellele teemale oma kohtumisel palju aega pühendanud. Ravimite omaduste kokkuvõtteid täiendatakse uue infoga ning arstid saavad selle kohta teavet – see meetod

on ajale hästi vastu pidanud. Vaadates aga praegusi arutelusid ja liikmesriikide kogemust, saame aru, et need ei vasta nüüdsetele vajadustele.

Palju on mõeldud ühisalgatusele, kuidas ravimiohutuse alal koostööd Euroopas tugevdada, mida peab ette võtma ja kuidas info paremini arstideni viia. Oluline on info autoriteetsus, kohaliku ravimiameti kinnitus. Peab olema selge, et info on usaldusväärne ning tõenduspõhine, selle alusel tuleb tegutseda. Ravimifirmadelt saadud infot peetakse sageli varjatud reklaamiks.

Info edastamine peaks olema elektrooniline, Eesti näitab siin eeskjuju. Kuigi uuringud näitavad, et mõned arstid eelistavad infot siiski paberil saada, peame edasi liikuma. Oluline on kommunikatsiooni integreerimine usaldusväärsetesse uudiskirjadesse ja ajakirjadesse, sõnumite pidev levitamine. Eestis seda kõike tehakse. Sel viisil tekib lisaväärtus ning arstid korjavad info suurema tõenäosusega üles. Juba mainisin info kättetoomist hõbekandikul: ohutussõnumid võiks edasi anda retsepti kirjutamise ja ravimite väljastamise süsteemis ehk info oleks sel juhul kättesaadav ja kasulik otsuse tegemise hetkel.

Tähelepanu võiks pöörata ka tagasisidele. Arstidele antakse tagasisidet ravimite väljakirjutamise kohta hinda silmas pidades, sama võiks teha ka ohutuse puhul. Anda võiks nii üldisi hoiatusi kui ka spetsiifilisi. Näiteks: kas teate, et kirjutasite valproaati fertiilses eas naisele, aga pole talle määranud kontratseptiivseid ravimeid?

Oleme kõik ühel poolel: arstid tahavad oma patsientidele parimat, oluline on patsientide ohutus. Selle eesmärgi saavutamiseks vajame tehnoloogia abi.

## Ravimiamet avaldas valproehappe teemal artikli (1), mis põhineb kasutajate uuringul. Uuringus leiti, et arstide teadlikkust tuleb parandada, arvestades valproaadi väljakirjutamise riske reproduktiivses eas naistele. Milline on olukord teistes ELi riikides?

Esmalt peab ütleva, et valproaat on väga efektiivne ravim epilepsia ning bipolaarse häire korral. Mõlemad on rasked seisundid ja valproaadi võtmist ei peaks lõpetama.

Info, mis meil praegu on sünnidefektide ja neuroloogiliste arenguhäirete kohta, on aja jooksul kogunenud. Arstid on oma kooli-

tuse varem saanud ning arusaam vanematest ravimitest on nüüdseks muutunud.

2014. aastal lõpetatud ülevaade andis ravimi kohta uemad teadmised ning arstidele on antud selge juhised mitte kasutada valproaati viljakas eas naistel, välja arvatud juhul, kui mitte mingi muu ravim ei sobi või pole tõhus. Samuti on selge kontratseptiooni vajadus. 20% naistest pole riskidest siiski teadlikud ning üritame aru saada, miks see nii on. Seetõttu korraldasime Euroopa Ravimiameti juhtimisel ka avaliku kuulamise ning saime sidusrühmadelt kasulikku infot. Nüüd peame saanud teadmised läbi analüüsima ja vaatama, kuidas edasi minna, millised on meie võimalused ja vahendid.

## Järgmisest aastast on Eestis riikliku immuniseerimiskava kaudu kätte-

## saadav inimese papilloomiviiruse (HPV) vaktsiin, mis on palju küsimusi tõstatanud, muu hulgas, kas peaks vaktsineerima. Milline on Teie nõu- anne arstidele?

Sõnum arstidele on siin väga selge: HPV-vaktsiini kasu ja riski suhe on soodne, sellel on potentsiaal ennetada sadu välditavaid vähijuhte. HPV põhjustab 98% emakakaela-vähkidest, seega on noortel naistel hea võimalus kaitse saada. PRAC on uurinud vaktsiini ja kroonilise väsimuse sündroomi, kuid tõendeid pole leitud.

See aga ei tähenda, et patsiendid ei peaks tähelepanelikud olema, kõrvaltoimete ilmnemisel ootame kõrvaltoimete teatisi.

### KIRJANDUS

1. Kurvits K, Uusküla M, Laius O. Valproehappe kasutamine fertiilses eas naistel. Eesti Arst 2017;96:544–50.

Dr June Munro Raine juhib MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) ehk Ühendkuningriigi ravimiameti ravimijärelevalve ning riskijuhtimise valdkonda.

Eesti Euroopa Liidu Nõukogu eesistumise perioodil toimus Eesti Ravimiameti korraldamisel ja osalusel üheksa kohtumist. Euroopa Ravimiameti ravimiohutuse riskihindamise komitee esindajad kogunesid Tallinnas 16.–18. oktoobril.

## E-sigarettide kasutamine noores eas soodustab suitsetamisharjumuse teket

Uuringutes on näidatud, et 90% regulaarsetest suitsetajatest on esimest korda suitsetanud juba vanuses alla 18 aastat. Vähe on andmeid selle kohta, kas e-sigarettide ja tubaka kasutamine muul viisil kui suitsetamine võib soodustada suitsetamisharjumuse teket.

USA noorte tubakakasutamise uuringus aastatel 2013–2015 küsitleti tubakatoode kasutamise kohta 10 384 noort vanuses 12–14 aastat. Uuriti e-sigarettide, vesi-

piibu ja nuusk- ning närimistubaka kasutajate tubaka suitsetamise harjumusi aasta möödudes esmasest küsitlusest.

Tulemuste analüüsil ilmnes, et noored, kes olid kasutanud e-sigaretti, suitsetasid aasta möödudes sigaretti 2,53 korda sagedamini kui need noored, kes polnud e-sigaretti proovinud. Suitsetamisharjumuse kujunemist soodustasid ka vesipiibu tarvitamine ja tubaka kasutamine muul viisil kui suitsetamine. Noorte seas, kes polnud tubakatooteid üldse kasutanud, oli aasta möödudes 4,6% suitsetamist proovinud ja 2,1% oli viimase 30 päeva jooksul suitsetanud. Samas

suitsetas e-sigaretti kasutanute aast möödudes 19% sigaretti ning vesipiibu või nuusk- või närimistubaka kasutajate hulgas oli aasta möödudes suitsetajate osakaal sama: 18–19%.

Uuringust ilmneb, et e-sigarettide või tubaka kasutamine sõltumata selle viisist soodustab nikotiinisõltuvuse teket.

### REFEREERITUD

Watkins SL, Glantz SA, Chaffee BW. Association of non cigarette tobacco product use with future cigarette smoking among youth in the Population Assessment of Tobacco Health (PATH) Study JAMA Pediatrics 2018 doi:10.1001/jamapediatrics.2017.4173.

## LÜHIDALT