

Tervishoiu toimetised



Terviseinfo  
analüüsigrupp

# Insuliini pumpravi kulutõhusus 1. tüüpi diabeedi ravis

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH24

Tartu Ülikool  
2017

**Tervishoiu toimetised**

# **Insuliini pumpravi kulutõhusus**

## **1. tüüpi diabeedi ravis**

**Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH24**

**Tartu Ülikool**  
**2017**

## **Raporti on koostanud:**

Eva Juus, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik

Vallo Volke, TÜ Kliinikumi sisekliiniku arst-õppejõud endokrinoloogia erialal

Aleksandr Peet, TÜ Kliinikumi lastekliiniku arst-õppejõud pediaatria erialal

Mari Lukka, Tartu Ülikooli pediaatria arst-resident

Raul-Allan Kiiwet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Piia Taremaa

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

## **Viide raportile:**

Juus E, Volke V, Peet A, Lukka M, Kiiwet R-A. Insuliini pumpravi kulutõhusus 1. tüüpi diabeedi ravis. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2017.

Insuliini pumpravi kulutõhusus 1. tüüpi diabeedi ravis:

ISBN: 978-9985-4-1006-6 (trükis)

ISBN: 978-9985-4-1007-3 (e-versioon; pdf)

Tervisetehnoloogiate hindamise raportite koostamist toetas 2017. aastal  
Sotsiaalministeerium

# Sisukord

<b>Lühendid ja mõisted .....</b>	<b>3</b>
<b>Kokkuvõte.....</b>	<b>5</b>
<b>1. Raporti eesmärk ja ülesehitus .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Metoodika .....</b>	<b>10</b>
<b>3. Diabeet ja diabeedi epidemioloogia.....</b>	<b>15</b>
3.1. Diabeedi alatüübid.....	15
3.2. Diabeedi akuutsed tüsistused.....	17
3.3. Diabeedi hilistüsistused .....	18
3.4. Epidemioloogia ja haiguskoormus maailmas .....	19
3.5. Epidemioloogia ja haiguskoormus Eestis .....	21
<b>4. Diabeedi ravi .....</b>	<b>23</b>
4.1. Diabeedi ravi eesmärgid.....	23
4.2. 1. tüüpi diabeedi ravi .....	24
4.3. Insuliinid.....	24
<b>5. Insuliinipumbad .....</b>	<b>26</b>
5.1. Insuliinipumpade efektiivsus võrreldes süsteraviga.....	26
5.2. Insuliinipumpade kasutamise mõju elukvaliteedile.....	30
5.3. Kokkuvõtte insuliinipumpade efektiivsusest ja kasutamise mõjust elukvaliteedile.....	32
<b>6. Veresuhkru monitooring .....</b>	<b>34</b>
6.1. Veresuhkru monitooring ja glükoosisensor .....	34
6.2. Glükoosi püsimonitooringu efektiivsus .....	35
6.3. Glükoosi püsimonitooringu kasutamise mõju elukvaliteedile .....	37
6.4. Kokkuvõtte glükoosi püsimonitooringu kasutamisest .....	41
<b>7. Insuliinipumpade kasutamine Eestis.....</b>	<b>43</b>
<b>8. Insuliinipumpade kulutõhusus .....</b>	<b>46</b>
8.1. Insuliinipumpade kulutõhususe analüüsid .....	46
8.2. Kokkuvõtte avaldatud kulutõhususe analüüsides .....	48
<b>9. Kulutõhususe arvutamise metoodika .....</b>	<b>50</b>
9.1. Mudeli kirjeldus .....	50
9.2. Mudeli sisendid .....	52
<b>10. Kulutõhususe modelleerimise tulemused .....</b>	<b>65</b>
10.1. Baasstsenaariumi tulemused .....	65
10.2. Alternatiivse analüüsi tulemused .....	68

10.3. Mudeli ja andmetega seotud piirangud analüüsis .....	70
10.4. Tundlikkuse analüüsi tulemused.....	71
10.5. Kokkuvõtte kulutõhususe modelleerimise tulemustest .....	77
<b>11. Eelarve mõju analüüs .....</b>	<b>80</b>
11.1. Eelarve mõju analüüsi eeldused ja sisendid .....	80
11.2. Soodustuste laiendamisest tekkiv lisakulu Eesti Haigekassale.....	83
11.3. Eelarve mõju analüüsi kokkuvõtte.....	86
<b>12. Järeldused .....</b>	<b>87</b>
<b>Kirjandus .....</b>	<b>93</b>
<b>Lisa 1. Lähteülesanne.....</b>	<b>104</b>
<b>Lisa 2. Diagnoosid ja Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus toodud teenusekoodid, mille abil identifitseeriti diabeedi tüsistused .....</b>	<b>108</b>
<b>Lisa 3. 1. tüüpi diabeedi loomuliku kulgemisega seotud parameetrid .....</b>	<b>110</b>
<b>Lisa 4. Vanusespetsiifilised loomuliku suremuse tõenäosused .....</b>	<b>115</b>
<b>Summary.....</b>	<b>117</b>

## Lühendid ja mõisted

<b>ADA</b>	– American Diabetes Association; Ameerika Diabeedi Assotsiatsioon
<b>CORE</b>	– Centre for Outcomes Research and Effectiveness; Efektiivsus- ja Tulemusuuringute Keskus
<b>DCCT</b>	– „The Diabetes Control and Complications Trial”; „Diabeedi ravi ja tüsistuste uuring“ [1]
<b>EDC</b>	– „The Pittsburgh epidemiology of diabetes and complications”; „Diabeedi ravi ja tüsistuste epidemioloogiline uuring Pittsburghis“ [2]
<b>EDIC</b>	– „The Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications”; „Diabeedi ravi ja tüsistuste epidemioloogiline uuring“ [3]
<b>EHK</b>	– Eesti Haigekassa
<b>HbA<sub>1c</sub></b>	– glükosüleeritud hemoglobiin ehk glükohemoglobiin, mis on võrdelises sõltuvuses glükoosi kontsentratsiooniga veres
<b>Hüperglükeemia</b>	– veresuhkru sisaldus üle füsioloogilise normi
<b>Hüpoglükeemia</b>	– veresuhkur sisaldus alla füsioloogilise normi
<b>ICER</b>	– ingl <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> ; täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga (nt kulu QALY või ära hoitud infektsiooni kohta). Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega
<b>IDF</b>	– International Diabetes Federation; Rahvusvaheline Diabeediliit
<b>ISPAD</b>	– International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes; Rahvusvaheline Laste ja Noorte Diabeedi Ühing
<b>LGS</b>	– ingl <i>low-glucose insulin-suspend feature</i> ; insuliinipumba funktsioon, mis võimaldab ettemääratud madala veresuhkrutaseme saavutamisel automaatselt peatada insuliini manustamise kuni 2 tunniks, et vältida hüpoglükeemia tekkimist
<b>PedsQL</b>	– Pediatric Quality of Life Inventory; laste elukvaliteedi hindamise mudel

- QALY** – ingl *quality adjusted life year*; kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud eluaastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale
- TÜ** – toimeühik
- TTH** – tervisetehnoloogiate hindamine (ingl *health technology assessment*, HTA); protsess, mis võtab süstemaatilisel, läbi-paistaval, erapooletul ja üldistaval viisil kokku teabe tervise-tehnoloogia kasutamise seotud meditsiiniliste, sotsiaalsete, majanduslike ja eetiliste küsimuste kohta, pakkumaks teavet ohutu ja tõhusa tervishoiupoliitika väljatöötamiseks
- WHO** – World Health Organization; Maailma Terviseorganisatsioon

## Kokkuvõte

Diabeet (ld *diabetes mellitus*) on krooniline energiaainevahetushäire, mille puhul kõhunäärme poolt toodetava insuliini kogus on ebapiisav või ei suuda organism insuliini efektiivselt kasutada. Lapsed haigestuvad valdavalt 1. tüüpi diabeeti, kusjuures 1. tüüpi diabeedi esmashaigestumus kasvab maailmas keskmiselt 3% aastas. Ebapiisava ravi korral võib diabeet põhjustada mitmesuguseid haigusest endast või ebaregulaarsest ravist tingitud ägedaid või hilistüsistusi.

Regulaarne veresuhkru kontroll (minimaalselt 4–6 korda ööpäevas) on määrava tähtsusega insuliinravi efektiivsuse tagamiseks. Veresuhkru mõõtmiseks kasutatakse glükomeetrit (koos glükomeetri testribade ja lantsettidega). Insuliini pumpravi korral on võimalus kasutada ka pidevat veresuhkru jälgimise süsteemi – insuliinipumpa koos glükoosisensori ja saatja ehk transmitteriga või pumbaga mitteühilduvat glükoosi püsimonitooringu seadet. Eestis hüvitatakse glükoosisensoriga mitteühilduvate insuliinipumpade hinnast 90% kuni 18-aastastele (kaasa arvatud) lastele ja noorukitele. Pideva glükoosijälgimise võimalusega pumpade soodusmäär on madalam (50%). Alates 1. jaanuarist 2017 hüvitab Eesti Haigekassa glükoosisensoriga pumba korral 50% transmitteri maksumusest. Kõigile insuliinipumba kasutajatele hüvitatakse pumba tarvikud 50% või 90% soodusmääraga.

Raporti eesmärk on teaduskirjanduse põhjal ja mitmesüsteraviga võrreldes analüüsida tõendusmaterjali insuliinipumpade kliinilise efektiivsuse ja kulutõhususe kohta, ning Eesti andmete alusel hinnata insuliinipumpade ja glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamise kulutõhusust diabeedist põhjustatud tüsistuste ärahoidmisel.

Viimase 5 aasta jooksul ei ole avaldatud kliinilisi prospektiivseid uuringuid, kuhu oleks kaasatud lapsi, mis annaks olulisi uusi tõendeid insuliinipumpade kasutamise mõjust diabeedi hilistüsistuste tekkimisele, sealhulgas kui pumpravi alustatakse lapse- või noorukieas. Teaduskirjandus insuliinipumpade ja glükoosisensori kasutamise kliinilisest efektiivsusest kinnitab, et kliinilistes uuringutes on saavutatud insuliinipumba kasutamisel 0,3–1,0% võrra väiksemaid glükohemoglobiini väärtuseid kui mitmesüsteraviga. Glükoosisensori lisamine pumbale annab täiendava glükohemoglobiini väärtuse vähenemise kuni 0,2%.

Lisaks väiksematele glükohemoglobiini väärtustele on pumpravi ja glükoosisensori kasutamisel oluline mõju diabeedihaigete terviseiga seotud elukvaliteedile, puudutades eeskätt elukvaliteedi psühholoogilisi aspekte. Glükoosi püsimonitooringu seadme (pumbaga ühilduva glükoosisensori või mitteühilduva püsimonitooringu seadme) kasutamine koos insuliinipumbaga parandab elukvaliteeti tänu vähenenud



hirmule hüpoglükeemiade ees. Samas kinnitab seniavaldatud teaduskirjandus, et glükoosisensori lisamise mõju haigete elukvaliteedile pole ühesuunaline ja kõigil sarnane.

Aastatel 2012–2016 on insuliini pumpravi kulutõhusust täiskasvanutel modelleeritud mitmes uuringus, kuid pumpravi kulutõhususe kohta lastel ei ole 2016. aasta seisuga teadusuuringuid avaldatud. Kõige nooremad vanuserühmad, mida on kulutõhususe uuringutes käsitletud, algavad 26. eluaastast.

Glükoosi püsimonitooringu efektiivsust koos mitmesüsteraviga on väga vähe uuritud. Ebapiisava tõendusmaterjali tõttu ei ole siinses raportis võimalik analüüsida mitmesüsteravi ja glükoosi püsimonitooringu kulutõhusust võrreldes mitmesüsteravi ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega. Sel teemal puuduvad ka rahvusvahelised kulutõhususe uuringud.

Kasutades valideeritud veebipõhist CORE mudelit, modelleeriti 1. tüüpi diabeediga inimeste tervisetulemeid pump- ja süsteravi korral, et hinnata akuutsete ja hilis-tüsistustega kaasnevat haiguskoormust Eesti tingimustes haigete eluea perspektiivis.

Nii 10- kui ka 19-aastaste kohordi puhul oli diabeedist põhjustatud tüsistustesse haigestunute arv kõige suurem süsteravi kasutamisel. Tüsistuste esinemistõenäosust vähendas kõige enam insuliinipumba ja sellega ühilduva või mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamine. Eelkõige vähenes jalgade haavandite, amputatsioonide, neuropaatia, silmahaiguste ja neeruhaiguste esinemistõenäosus.

Kulutõhususe arvutamiseks kasutati kogukulusid (nii ravikindlustuse kui ka patsiendi poolt tasutud osa). Eelarve analüüs teostati ravikindlustuse eelarve perspektiivist.

Võrreldes insuliinipumba kasutamist ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmist süsteraviga, kujunes Eestis 10-aastaste laste kohordi puhul lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumuseks 40 110 eurot ja 19-aastaste kohordi puhul 31 154 eurot.

Võrreldes süsteraviga kujunes glükoosisensoriga insuliinipumba kasutamisel lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumuseks 10-aastaste kohordil 96 838 eurot ja 19-aastaste kohordi puhul 94 498 eurot ning insuliinipumba ja sellega mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme kooskasutamisel vastavalt 105 581 ja 103 283 eurot.

Insuliinipumbaga mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamiskulud on insuliinipumbaga ühilduvast glükoosisensorist suuremad pumbaga mitteühilduva seadme kõrge hinna tõttu, mida mudelis kasutati. Kuna insuliinipumbaga mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadet Eestis ei müüda, kasutati mudelis Inglismaal kehtivaid hindasid, mille järgi on insuliinipumbaga mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seade kallim kui Eestis Haigekassa poolt hüvitatavad insuliinipumbaga ühilduvad glükoosisensorid.

Tundlikkuse analüüsis jääb täiendkulu tõhususe määr glükoosisensoriga insuliinipumba kasutamisel vahemikku 69 342 – 175 553 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Insuliinipumba ja sellega mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme kooskasutamisel jääb täiendkulu tõhususe määr vahemikku 76 306 – 191 403 eurot ning insuliinipumba ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisel vahemikku 23 897 – 57 058 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Enim mõjutab leitud kulutõhususe hinnanguid tüsistusteta diabeedihaigel parema elukvaliteedi hinnangu arvestamine insuliinipumbaga ühilduva või mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamisel, insuliinipumpade ja glükoosi püsimonitooringu seadmete hind ning kohordi algne vanus analüüsis.

Eelarve mõju analüüsis hinnati insuliinipumpade ja nende tarvikute hüvitamise kulusid ravikindlustuse eelarvele kolme stsenaariumi alusel: 1) kui Eesti Haigekassa hüvitaks glükoosisensorite hinnast 50% asemel 90%; 2) kui jätkataks 19-aastaseks saanud insuliinipumba kasutajatele insuliinipumba ja tarvikute hüvitamist; 3) kui insuliinipumpade ja nende tarvikute hüvitamine laieneks kuni 40-aastastele diabeedihaigetele.

Kui 2017. aastal kehtima hakanud glükoosisensorite hüvitamise soodusmäär 5–18-aastastele insuliinipumba kasutajatele tõuseks 50%-lt 90%-le, oleks kokkuhoid haigetele ja täiendav kulu Eesti Haigekassale viie aasta jooksul kokku 1,05 mln eurot. Kui Eesti Haigekassa jätkaks insuliinipumpade ja nende tarvikute hüvitamist 19-aastastele ja vanematele, kes on 18. eluaastani kasutanud insuliinipumpa, oleks viie aasta jooksul täiendav kulu Eesti Haigekassale kokku 2 mln eurot. Insuliinipumpade ja nende tarvikute hüvitamisel kuni 40-aastastele oleks Eesti Haigekassa lisakulu viie aasta jooksul kokku 6,25 mln eurot.

Eestis aastatel 2014–2016 kehtinud insuliinipumpade kompenseerimise süsteem on taganud pumba hankimise kõigile lastele, kes seda vajavad. Viimastel aastatel on igal aastal lisandunud 40–50 kasutajat ja katmata vajadust laste seas pumpade osas ei ole. Küll aga on lahtised küsimused, kas glükoosisensoriga pumpade kasutajad peaksid maksma omaosalust pumpade ja glükoosisensorite eest oluliselt rohkem

ning kui palju lähaks maksma insuliinipumpade kompenseerimine täiskasvanutele, kel süsteraviga ei saavutata oodatud ravitulemust. Nende stsenaariumite kohta teostati eelarve mõju analüüsid.

# 1. Raporti eesmärk ja ülesehitus

Tervisetehnoloogiate hindamise raport TTH03 „Insuliinipumpade kasutamine laste 1. tüüpi diabeedi ravis“ [4] valmis 2013. aastal ja esitas tõendus põhiseid andmeid insuliinipumpade efektiivsuse ja kulutõhususe kohta suhteliselt lühiajalises perspektiivis (15 aastat) akuutsete tüsistuste (hüpoglükeemia ja ketoatsidoosi) ennetamisel. Huvigruppide ettepanekutel uuendatakse analüüsi, hinnates insuliini pumpravi eluea perspektiivis ning modelleerides hilistüsistuste ennetamise mõju ja võimalusi pidevaks veresuhkru jälgimiseks.

Raporti eesmärk on analüüsida tõendusmaterjali glükoosisensoriga insuliinipumpade kliinilise efektiivsuse ja kulutõhususe kohta ning hinnata teaduskirjanduse ja Eesti andmete alusel insuliinipumpade kulutõhusust ja kasutegurit diabeedi tüsistuste ärahoidmisel.

Raportis vastatakse teaduskirjanduse ülevaadete ning kulutõhususe ja eelarve mõju analüüside abil järgmistele uurimisküsimustele:

1. Milline on uus tõendus glükoosisensoriga insuliinipumba kliinilise efektiivsuse kohta 1. tüüpi diabeedi ravis?
2. Milline on uus tõendus glükoosisensoriga insuliinipumba kulutõhususe kohta 1. tüüpi diabeedi ravis?
3. Milline on 1. tüüpi diabeedi ägedate ja hilistüsistustega seotud prognoositav haiguskoormus ja ressursikulu võrreldes insuliini süsteravi pumpraviga?
4. Milline on insuliini pumpravi kulutõhusus 1. tüüpi diabeediga lastel (10 a) ja täiskasvanutel (19 a) süsteraviga võrreldes?
5. Milline on glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamise kulutõhusus 1. tüüpi diabeediga mitmesüsteravil olevatel lastel ja täiskasvanutel võrreldes veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega hinnatuna lühi- ja pikaajalises perspektiivis, ning milline on pumpravi kasutajate tõendus põhine sihtrühm?
6. Milline on insuliini pumpravi eelarvemõju 1. tüüpi diabeediga laste ja täiskasvanute puhul süsteraviga võrreldes?

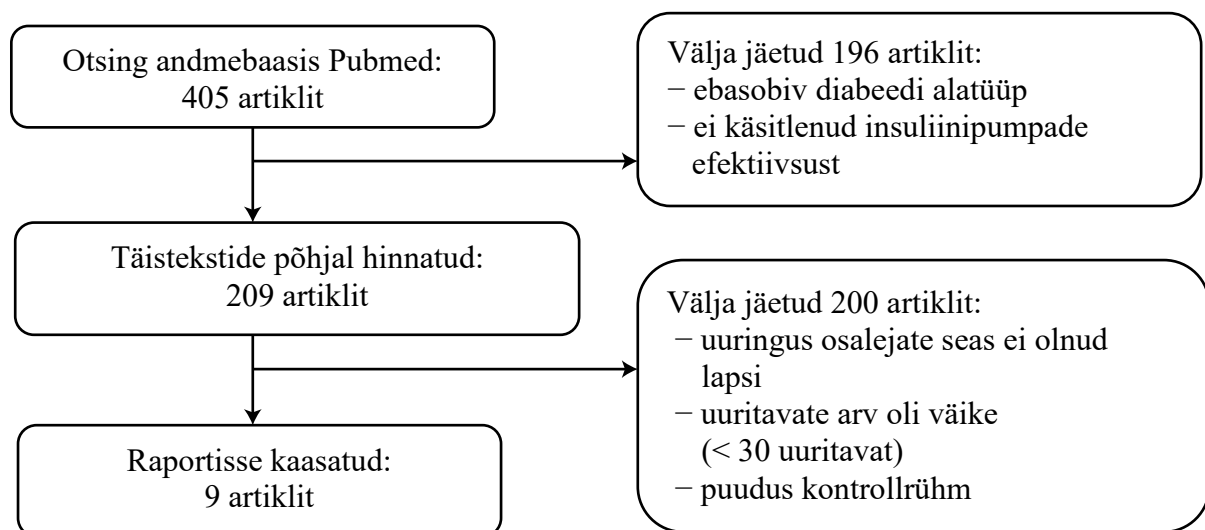
Esmalt kirjeldatakse diabeedi kulgu ja ravi. Seejärel antakse ülevaade insuliinipumpade ja glükoosisensorite efektiivsusest ja nende kasutamise mõjust haigete elukvaliteedile. Kulutõhususe hindamine algab teaduskirjanduse ülevaatest mujal maailmas läbi viidud kulutõhususe uuringute tulemuste kohta. Viimastes peatükkides on esitatud Eesti andmetel põhinevad insuliinipumpade kulutõhususe modelleerimise ja eelarve mõju analüüside tulemused.

## 2. Metoodika

Analüüsi ülesehituse ja probleemipüstituse aluseks on raporti lähteülesanne (vt lisa 1) ja selles sisalduv sihtrühma, sekkumiste, võrdlusrühma ja tulemusnäitajate määratlus. Raporti uurimisküsimustele vastatakse teaduskirjanduse ülevaadete ning kulutõhususe ja eelarve mõju analüüside koostamise abil.

### Teadusartiklid insuliinipumpade efektiivsusest

Insuliinipumba efektiivsuse uuringute otsing andmebaasis Pubmed viidi läbi 24.09.2016. Otsiti artikleid, mille pealkirjas ja kokkuvõttes oleks terminid „*insulin pump effectiveness*“ või „*insulin pump efficacy*“. Järgmisena piirati otsingutulemused ingliskeelsetele alates 01.01.2012 avaldatud artiklitele. Kokku 405 allikast kaasati raportisse 9 (vt joonis 1).

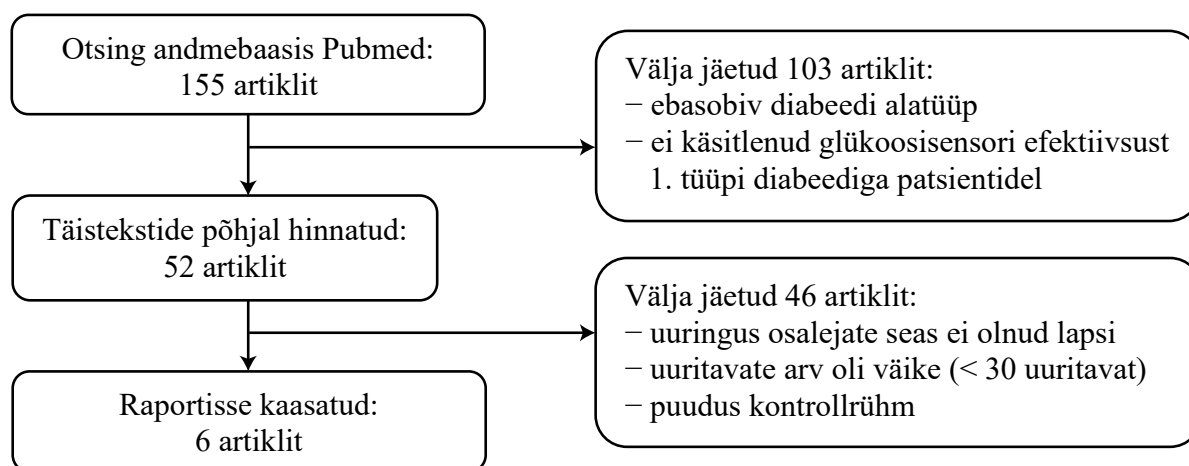


**Joonis 1.** Insuliinipumpade efektiivsust kirjeldavate artiklite otsing ja valik andmebaasist Pubmed

### Teadusartiklid glükoosi püsimonitooringu efektiivsusest

Glükoosi püsimonitooringu efektiivsuse uuringute otsing andmebaasis Pubmed viidi läbi 15.10.2016. Otsiti artikleid, mille pealkirjas ja kokkuvõttes oleks terminid „*continuous glucose monitoring effectiveness*“ või „*continuous glucose monitoring efficacy*“. Järgmisena piirati otsingutulemused ingliskeelsetele alates 01.01.2010 avaldatud artiklitele.

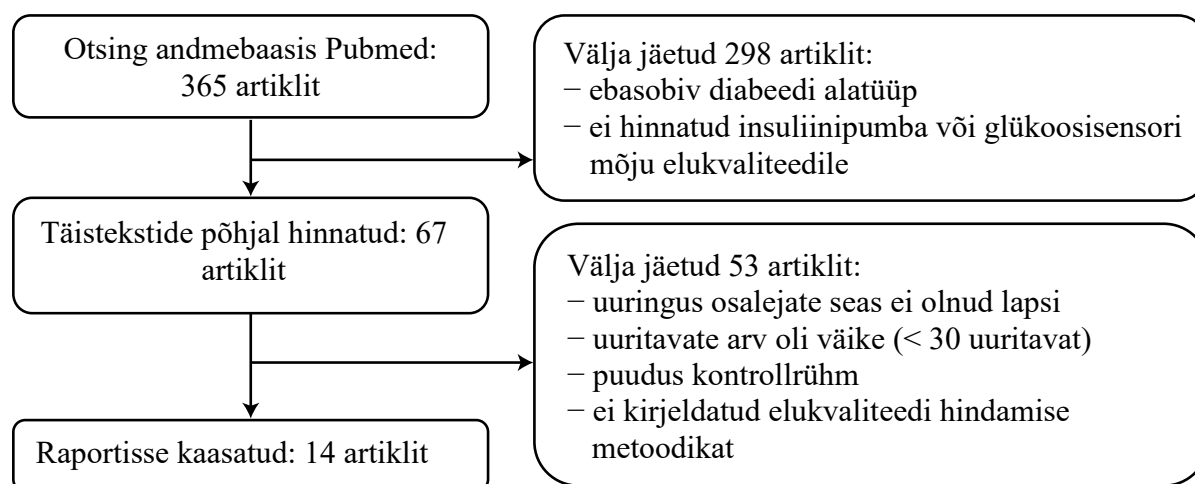
Kokku 155 artiklist kaasati raportisse 6 (vt joonis 2).



**Joonis 2.** Glükoosi püsimonitooringu efektiivsust kirjeldavate artiklite otsing ja valik

### Teadusartiklid insuliinipumpade ja glükoosi püsimonitooringu mõjust elukvaliteedile

Elukvaliteedi uuringute otsing andmebaasis Pubmed viidi läbi 14.07.2016. Otsiti artikleid, mille pealkirjas ja kokkuvõttes oleks terminid „*continuous glucose monitoring and quality of life*“ või „*insulin pump and quality of life*“. Järgmisena piirati tulemused ingliskeelsetele alates 01.01.2010 avaldatud artiklitele. Kokku 365 allikast kaasati raportisse 14 (vt joonis 3).



**Joonis 3.** Elukvaliteeti käsitlevate artiklite otsing ja valik

## Kulutõhususe uuringute otsingumetoodika

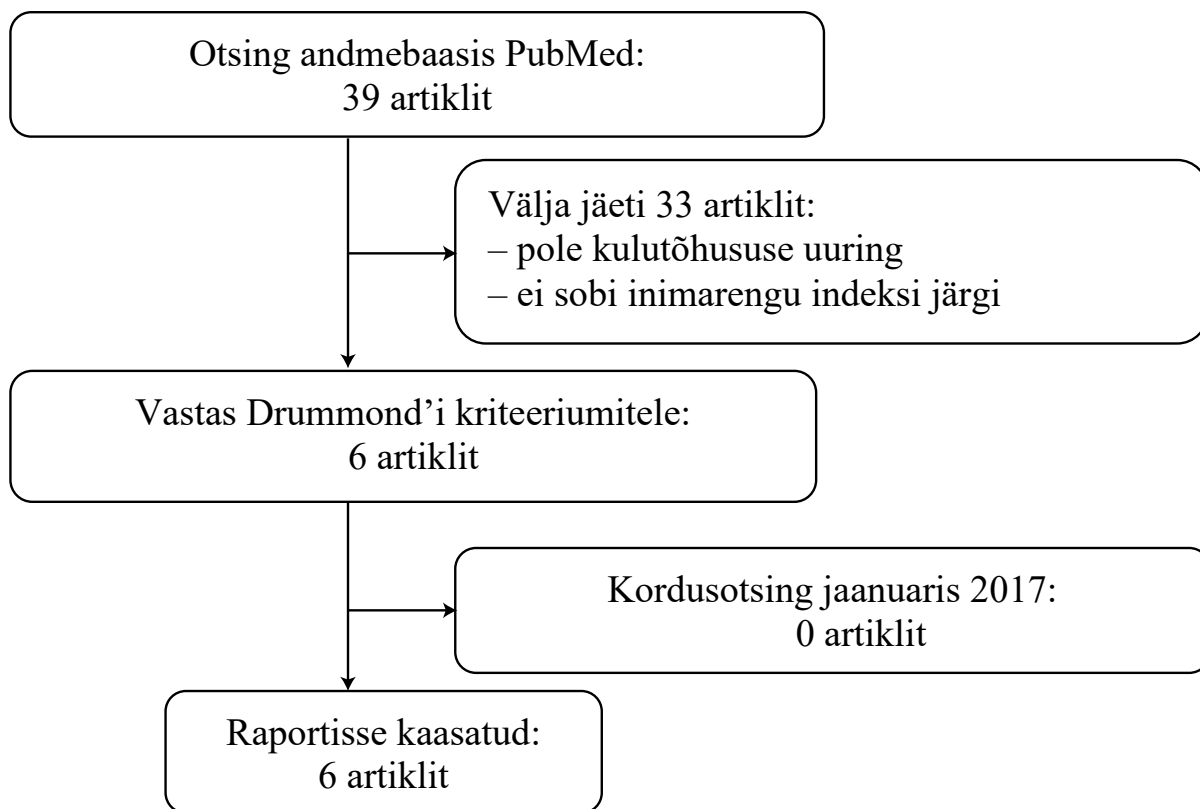
Kulutõhususe uuringute otsing andmebaasis PubMed viidi läbi 15.05.2016. Otsingu tulemusel leiti 39 ingliskeelset allikat, millest lühikokkuvõtete alusel kaasati 4 kulutõhususe uuringut, 1 teaduskirjanduse ülevaade ja 1 TTH raport, kus insuliinipumba kasutamise kulutõhusust oli hinnatud 1. tüüpi diabeediga täiskasvanutel. Samade kriteeriumitega kordusotsing tehti jaanuaris 2017, mis täiendavaid allikaid ei andnud. Kaasatud artiklite valimist kirjeldab joonis 4.

Kulutõhususe allikate kohta tehti andmebaasis PubMed järgmine päring:

```
((("Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR type 1 diabetes))) AND (((((continuous subcutaneous insulin infusion OR insulin pump OR insulin patch-pump OR "Insulin Infusion Systems"[Mesh]))) AND (((cost AND effectiveness) OR cost-effectiveness OR ((cost AND effectiveness) AND analys*) OR (cost AND utility) OR (cost AND utility AND analys*) OR cost-utility OR (economic AND evaluation) OR ((economic AND evaluation) AND assessment) OR (economic AND burden) OR (cost AND benefit) OR (cost-benefit AND analys*) OR cost-benefit OR (cost AND efficiency))) AND ("2012/00/01"[PDat]: "3000/12/31"[PDat ])
```

Täistekstide läbivaatusel hinnati uuringuid Drummond'i [5] kriteeriumite alusel:

1. Uurimisküsimus on selgelt ja üheselt määratletud.
2. Võrreldavad alternatiivsed interventsioonid on selgelt välja toodud.
3. Erinevate interventsioonide kliiniline efektiivsus on kirjeldatud.
4. Kõikide alternatiivide kulud ja väljundid on identifitseeritud.
5. Kulusid ja väljundeid mõõdetakse sobilikes ühikutes.
6. Kulud ja väljundid on hinnatud usaldusväärselt.
7. Kulude ja väljundite hindamisel on kasutatud diskonteerimist.
8. On leitud täiendkulu tõhususe määr.
9. On tehtud tundlikkuse analüüs.
10. Uuringu tulemused ja järeldused vastavad püstitatud uurimiseesmärgile.



**Joonis 4.** Kulutõhususe ülevaatesse kaasatud artiklite otsing ja valik

### **Kulutõhususe modelleerimise meetodika**

Kulutõhususe modelleerimiseks määratletakse analüüsi lähtekoht, sh vaatlusalune tervises seisund ja selle muutumise peamised võimalused ning kliiniliselt oluline ajahorisont. Mudeli sisenditeks on teaduskirjandusest saadud tervises seisundite vahelised üleminekutõenäosused ja seisunditega kaasnev elukvaliteet ning Eesti ravikindlustuse andmebaasist saadud andmed ravikulude kohta.

Kulude ja tervisetulemite hindamist on võimalik teha erinevatest vaatenurkadest. Siinses analüüsis lähtutakse tervishoiu rahastaja perspektiivist, st kuludena kaasatakse Eesti Haigekassa ja patsiendi poolt tasutud ravikulud. Analüüsis käsitletakse vaid otseseid insuliini pumpraviga seotud kulusid ja 1. tüüpi diabeedist põhjustatud tüsistuste ravikulud. Insuliini pumpravi kulutõhusust võrreldakse süsteraviga järgmistes aspektides:

- ärahoitud haigusjuhud ja surmad;
- võidetud kvaliteetsed eluaastad (QALYd);
- täiendkulu tõhususe määr (ICER).



Kulutõhususe hindamiseks osteti litsents, et kasutada veebipõhist CORE mudelit (IMS Diabetes Core Model; <http://www.core-diabetes.com/>), mille lähem kirjeldus koos sisendandmetega on esitatud peatükis 9.

### 3. Diabeet ja diabeedi epidemioloogia

Diabeedi ehk suhkurtõve (ld *diabetes mellitus*) näol on tegemist kroonilise energia-ainevahetushäirega, mis tekib olukorras, kus kõhunäärme poolt toodetava insuliini kogus on ebapiisav või ei suuda organism seda efektiivselt kasutada. Insuliin on vere suhkrusisaldust reguleeriv hormoon, mille puuduse korral on häiritud toitainete transport kudedesse. Insuliini absoluutse või suhtelise puuduse korral organismis tekib veresuhkrutaseme tõus ehk hüperglükeemia. Veresuhkrutaset peetakse kõrge-  
nenuks, kui tühja kõhuga on vereplasma glükoosiväärtus üle 6 mmol/l, diabeedile vastab veresuhkrutase üle 7,0 mmol/l [6]. Kõrgenenud veresuhkrutasemest tulenevateks haigusnähtudeks on pidev janu ja suukuivus, sage urineerimine, väsimus/jõuetus, pidev nälg, ootamatu kaalulangus, aeglaselt paranevad haavad, korduvad infektsioonid ning ähmane nägemine [7].

Etiopatogeneesi alusel jagatakse diabeete neljaks [8]: 1. tüüpi diabeet, 2. tüüpi diabeet, rasedusaegne ehk gestatsioonidiabeet ja muu spetsiifiline diabeet.

#### 3.1. Diabeedi alatüübid

##### 1. tüüpi diabeet

1. tüüpi diabeedi näol on tegemist kroonilise, valdavalt autoimmuunhaigusega, mida iseloomustab kõhunäärme insuliini tootvate Langerhansi saarekeste  $\beta$ -rakkude hävinemine, mis viib enamasti absoluutse insuliinivaeguseni [9]. 1. tüüpi diabeeti jagatakse immuunvahendatud ja idiopaatiliseks diabeediks [8]. 85–95%-l juhtudest on tegemist immuunvahendatud diabeediga ehk autoimmuunprotsessidest tingitud  $\beta$ -rakkude hävinemisega [7]. Immuunvahendatud diabeeti seostatakse geneetiliste eelsoodumustega, mis koos keskkonna mõjuritega kutsuvad esile 1. tüüpi diabeeti haigestumise [10]. Ülejäänud juhtudel on tegemist idiopaatilise diabeediga, mille täpne etioloogia ja patogenees on teadmata [7].

Enamasti haigestuvad 1. tüüpi diabeeti lapsed ja noored täiskasvanud, kuid haigus võib välja areneda igas vanuses. Kõik patsiendid vajavad haiguse diagnoosimise hetkest püsivat ravi insuliiniga [11]. Progressiivne asümptomaatiline  $\beta$ -rakkude hävinemine kulgeb erineva kiirusega ning võib kesta paarist kuust aastakümneneni. Haigusnähtud tekivad siis, kui kõhunäärmes insuliini tootvate rakkude arv on vähenenud ligi 80–90% ning alles olevatest rakkudest ei piisa, et tagada normaal-

set veresuhkrutaset. 1. tüüpi diabeet avaldub enamasti ootamatult eelkirjeldatud diabeedispetsiifiliste sümptomite ilmnemisega [10].

## 2. tüüpi diabeet

2. tüüpi diabeet on levinuim diabeedi vorm, mida põeb umbes 90–95% diabeedihaigetest maailmas [11]. 2. tüüpi diabeet tekib insuliini resistentsuse ja insuliini sekretsiooni progresseeruva puudulikkuse tõttu ning väljendub kroonilise hüperglükeemia [6].

Võrreldes 1. tüüpi diabeediga on 2. tüüpi diabeedi kulg aeglasem ning hüperglükeemia ei ole enamasti märgatavate sümptomite tekkeks piisavalt suur. Seetõttu võib haigus kulgeda aastaid asümptomaatiliselt ning see diagnoositakse sageli alles peale hilistüsistuste väljakujunemist.

2. tüüpi diabeedi otsene etioloogia on teadmata, kuid riskifaktoriteks on ülekaalulisus, ebatervislik toitumine, füüsiline inaktiivsus, kõrgem vanus ning perekondlik eelsoodumus. Tegemist on põhiliselt vanemaealiste inimeste haigusega, kuid viimastel aastakümnetel on oluliselt suurenenud levik ka laste ja noorte seas. Tõenäoliselt on selle tinginud noorte füüsilise aktiivsuse vähenemine ja ebatervislikust toitumisest tingitud ülekaaluliste laste arvu kasv. [12]

## Rasedusaegne diabeet

Diabeedi erivormiks peetakse rasedusaegset diabeeti (gestatsioonidiabeeti), kui raseduse ajal esineb süsivesikute ainevahetushäire esmakordselt. Tavaliselt diagnoositakse rasedusaegne diabeet rutiinsete vereproovide abil ning märgatavaid diabeedi sümptomeid ei esine. Gestatsioonidiabeeti seostatakse rasedusaegsete hormoonide mõjuga insuliini tootmise ja omastamise protsessile. Veresuhkrutaseme alandamiseks piisab enamasti toitumise korrigeerimisest, kuid vahel on vaja kasutada suukaudseid ravimeid või insuliini. Kõrgenenud veresuhkrutase alaneb reeglina 6 nädala jooksul peale sünnitust, kuid rasedusaegset diabeeti põdenud naistel on olulisel määral suurenenud risk 2. tüüpi diabeedi tekkeks [12].

## Spetsiifilised ja harvaesinevad diabeedi tüübid [8]:

- $\beta$ -rakkude funktsiooni geneetilised defektid,
- insuliini toime geneetilised defektid,
- endokrinopaatiad,
- pankreasehaigused,

- ravimitest ja mürkidest põhjustatud diabeet,
- infektsioonid,
- teatud geneetiliste sündroomidega seotud diabeedid.

Lisaks diabeedile eristatakse kahte diabeedieelset seisundit – glükoositaluvuse häire (ingl *impaired glucose tolerance*, IGT) ning glükeemia ehk paastuglükoosi häire (ingl *impaired fasting glucose*, IFG). Esimene neist seisneb söömise järel ning teine tühja kõhuga kergelt kõrgeenenud veresuhkrutasemes. Enamasti on need hüperglükeemilised seisundid asümptomaatilised ning ilmnevad ainult vereanalüüside käigus. Nimetatud seisundid näitavad suurenenud riski 2. tüüpi diabeedi tekkeks, kuid kaalu vähendamise ning elustiili muutustega on võimalik diabeeti edasi lükata või täielikult vältida. [12, 13]

### 3.2. Diabeedi akuutsed tüsistused

Diabeet võib põhjustada mitmeid haiguse ja selle raviga seotud tüsistusi, millest osa on õigeaegse ning asjakohase abiga ärahoitavad. 1. tüüpi diabeedi korral on peamised akuutsed tüsistused hüpoglükeemia ja diabeetiline ketoatsidoos. Mõlemad on tingitud insuliini tarbimise, toitumise ning füüsilise koormuse vahelise tasakaalu leidmise keerukusest. [14]

**Hüpoglükeemia** ehk veresuhkrutase alla füsioloogilise normi on kõige sagedasemaks diabeedi ravi tüsistuseks. Kliinilised tunnused ilmnevad olukorras, kus veresuhkrutase on alla 2,6–3,5 mmol/l [15]. Kui vere glükoosisisaldus on pikka aega olnud suur, võivad mõningatel patsientidel ilmned hüpoglükeemiale iseloomulikud sümptomid juba normaalse veresuhkrutaseme juures [16].

Hüpoglükeemiat võivad põhjustada insuliini üleannustamine, ebapiisav toitumine, alkoholi tarvitamine, liigne füüsiline koormus või nende kombinatsioonid. Hüpo-glükeemia oht on suurim diabeedihaigetel, kes hoiavad pidevalt oma veresuhkrutaseme normi alumise piiri lähedal.

Hüpoglükeemia sümptomiteks on nõrkus, käte või kogu keha värisemine, südamekloppimine, higistamine, näljatunne ja ärritus. Raske hüpoglükeemia korral võib esineda peavalu, nägemis- ja käitumishäireid, krampe ning teadvusekadu. Kergete juhtude korral piisab raviks suukaudsest glükoosist. Rasketel juhtudel on vajalik arstlik sekkumine ning intravenoosne glükoosi manustamine. [17]

**Diabeetiline ketoatsidoos** on eluohtlik seisund, mis tekib ketokehade kuhjumise tulemusena. Väga kõrge veresuhkrutase koos insuliini suure puudusega põhjustavad energia saamise eesmärgil keharasvade lõhustamise ning ketokehade kuhjumise verre ning uriini. [7]

Diabeetiline ketoatsidoos tekib absoluutse või relatiivse insuliinivaeguse tõttu. Põhjuseks võivad olla diagnoosimata diabeet, insuliini süstimata jätmine, liiga väike insuliini annus või dieedivead. Suurenenud oht on viirusinfektsioonide põdemise ajal, kuna infektsiooniga kaasneb suurem insuliinivajadus.

Ketoatsidoosi sümptomiteks on tajude nõrgenemine, janu, sage urineerimisvajadus, iiveldus, valud kõhus ja rindkeres, südamekloppimine, sügav hüperventilatsioon (ehk sage, sügav hingamine) ning atsetooni lõhn suus. Ketoatsidoosi ravi peab metaboolsete häirete aeglase kõrvaldamise teel pidurdama ketogeneesi ja tagama adekvaatse vedelikuasenduse. Raviks kasutatakse parenteraalset vedelik- ning insuliinravi. [15]

### 3.3. Diabeedi hilistüsistused

Diabeedi kroonilised ehk hilistüsistused on seotud pikaajalise hüperglükeemia ning puuduliku metaboolse kontrolliga. Kõrgenenud veresuhkrutase põhjustab veresoonte kahjustusi kogu organismis. Mida pikemat aega on veresuhkrutase normist kõrgem, seda suurem on diabeedi hilistüsistuste tekke oht, mistõttu tuleb diabeedi raviga tagada maksimaalselt normilähedane veresuhkrutase, et hilistüsistuste teket ennetada või edasi lükata.

Diabeedi hilistüsistused saab lihtsustatult jagada kaheks [18]:

- makrovaskulaarsed ehk ateroskleroosist põhjustatud haigused,
- mikrovaskulaarsed ehk diabeedile spetsiifilised väikeste veresoonte kahjustused.

**Ateroskleroosi** näol on tegemist mitmeid organeid ründava haigusega, mida iseloomustavad degeneratiivsed muutused ja lipiidide ning kolesterooli akumulatsioon arteritesse. Ateroskleroosi tagajärgedeks võivad olla südamelihase infarkt, stenokardia, insult ning perifeersete arterite haigused. Diabeet suurendab südameveresoonekahjustuste riski meestel 2 korda ja naistel 3–4 korda. Ka fataalsete koronaarhaiguste risk on diabeeti põdevatel inimestel oluliselt suurem kui diabeedi mittepõdejal. [19] Kuigi mikrovaskulaarsete tüsistuste suhteline risk on märgatavalt suurem kui ateroskleroosiga seotud haiguste risk, põhjustavad absoluutse enamiku haigestumusest ja suremusest kardiovaskulaarsed haigused [20].

**Mikrovaskulaarseteks** tüsistusteks on retinopaatia, nefropaatia ja neuropaatia, mis on põhiosas pöördumatu iseloomuga ning viivad süvenedes raskete silma-, neeru-, ja närvisüsteemi kahjustusteni või surmani.

**Diabeetiline retinopaatia** on kõige sagedasemaks mikrovaskulaarseks tüsistuseks. See on tingitud silma väikeste veresoonte kahjustustest ning on peamiseks nägemiskahjustuste põhjuseks. Üle 15 aasta diabeeti põdenud patsientidest kannatab tõsiste nägemishäirete all umbes 10%. [21]

**Nefropaatia** on diabeetiline neerukahjustus, mida põhjustab neerude veresoonte kahjustumine. Diabeetiline nefropaatia on arenenud maades peamiseks lõppstaadiumi neeruhaiguse põhjustajaks ning võib halvemal juhul olla ka surmav. [18]

**Neuropaatia** ehk närvisüsteemi kahjustused mõjutavad kuni 50% diabeedihaigetest [18]. Neuropaatia tulemusena tekivad diabeedihaigetel füüsilise tundlikkuse häired, jalahaavandid või isegi amputatsioonini viivad jäsemete kahjustused [12].

**Lastel ja noortel** on kõige sagedasemateks diabeedi tüsistusteks hüpo- ja hüperglükeemiad, diabeetiline ketoatsidoos ning psühholoogilised ja psühhiaatrilised häired. Laste puhul seostatakse diabeediga kohanemiskrasi, kognitiivseid häired, käitumiskrasi, rasket depressiooni ning ärevus- ja toitumishäireid. Lapsepõlve psühholoogilised ja psühhiaatrilised häired suurendavad nende terviseprobleemide esinemist ka nooruki- ja täiskasvanueas. [17] Diabeedi hilistüsistused saavad samuti alguse lapseas, kuigi enamasti ei avaldu need enne täiskasvanuiga. Rohkem kui 50%-l lapsea diabeediga patsientidest kujunevad mikrovaskulaarsed tüsistused 10–12 aasta jooksul diabeedi avaldumisest [7].

### 3.4. Epidemioloogia ja haiguskoormus maailmas

Diabeedi levik on viimastel aastakümnetel kiiresti kasvanud. Kui 1980. aastate alguses oli diabeedi vanusstandarditud levimus 4,7%, siis 2014. aastal hinnanguliselt juba 8,5% [22]. Rahvusvahelise Diabeediliidu (International Diabetes Federation, IDF) hinnangul oli 2015. aasta diabeedi levimus 8,8% (95% CI 7,2%–11,4%) [23]. 40% diabeedi levimuse suurenemisest tuleneb rahvastiku kasvust ja vananemisest, 28% vanusespetsiifilise levimuse suurenemisest, ning 32% nende tegurite koostmõjust. [24] Diabeedi esinemissagedus varieerub eri populatsioonides ja etnilistes gruppides. Suurim on täiskasvanute diabeedi levimus Lähis-Ida, Põhja-Ameerika ja Kariibi mere ning Vaikse ookeani regiooni riikides [23].

Lapsed haigestuvad valdavalt 1. tüüpi diabeeti, mis on üks enam levinud lapsea kroonilisi haigusi. 2015. aastal oli maailmas 542 000 1. tüüpi diabeeti põdevat last ning igal aastal lisandub 86 000 esmasjuhtu kuni 14-aastaste vanuserühmas. Esmashaigestumus kasvab aastas keskmiselt 3%. 1. tüüpi diabeedi esmashaigestumus on suurim Euroopas. [23]

Diabeet ja selle tüsistused on olulised enneaegse suremuse põhjused. Maailma Terviseorganisatsiooni (World Health Organization, WHO) järgi oli maailmas 2012. aastal 1,5 miljonit otseselt diabeedist põhjustatud surma. Enamikus majanduslikult arenenud riikides on diabeet 4.–5. peamiseks surma põhjuseks. [22]

Tervisekahjustuste ravi põhjustab olulist ressursikulu haigetele ja tervishoiusüsteemidele. IDFi hinnangul moodustasid 2015. aastal diabeedi ravikulud 12% kõigist tervishoiukuludest maailmas. Kõigist diabeedihaigetest 50% elas 2014. aastal viies riigis: Hiinas (24,4%), Indias (15,3%), USA-s (5,3%), Brasiilias (2,8%) ja Indoneesias (2,8%) [24]. Suure sissetulekuga riikides on diabeedihaigete keskmine ravikulu 5374–9641 USA dollarit aastas, väikse ja keskmise sissetulekuga riikides 401–688 USA dollarit. [23]

Euroopas oli IDFi hinnangul 2015. aastal 59,8 miljonit diabeedihaiget 20–79-aastaste vanuserühmas, ning diabeedi levimus Euroopas oli 9,1% (95% CI 6,8–13,0%). Aastaks 2040 on eeldatav haigestunute arv samas vanuserühmas kasvanud 71,1 miljoni inimeseni (levimus 10,7%). Diabeedi suurima levimusega riigid Euroopas olid 2015. aastal Malta (13,9%), Portugal (13,6%), Serbia (13,2%) ja Türgi (12,5%). [23] Võrreldes 1980. aasta tasemega pole 2014. aastaks üheski Euroopa riigis diabeedi vanusstandarditud levimus vähenenud. [24]

Võrreldes teiste maailmajagudega kasvab 1. tüüpi diabeedi levik Euroopas kõige kiiremini. 2015. aastal oli Euroopas 140 300 1. tüüpi diabeediga kuni 14-aastast last ning igal aastal lisandub hinnanguliselt 21 600 haiget. [23] 44 Euroopa riiki hõlmavas laste diabeedi uuringus EURODIAB leiti, et kuigi üldine 1. tüüpi diabeedi esinemissageduse kasv on 3–4% aastas, on see Kesk- ja Ida-Euroopa riikides oluliselt suurem [25].

IDFi hinnangul oli 2015. aastal Euroopas 627 133 diabeedi ja selle tüsistustega seotud surma, diabeediga seotud kulutuste summaks oli 156 miljardit dollarit. Keskmiselt kulus 2010. aastal Euroopas diabeedile 9% riikide tervishoiueelarvetest. [23]

### 3.5. Epidemioloogia ja haiguskoormus Eestis

WHO hinnangul oli diabeedi levimus Eesti täiskasvanud rahvastiku seas 2016. aastal 9,3% [26], IDF-i hinnangul oli levimus väiksem – 6,0% 20–79-aastaste hulgas [23].

Eesti tervisestatistika andmetel [27] on diabeedi (E10-E14) esmasjuhtude arv viimase 5 aasta jooksul mõnevõrra kasvanud (vt tabel 1). Kõige sagedasem on haigestumine 55–64-aastaselt (29% esmasjuhtudest), vaid 14% esmasjuhtudest puudutavad nooremaid kui 45-aastaseid.

**Tabel 1.** Diabeedi esmasjuhtude sooline ja vanuseline jaotus 2011.–2015. aastal Eestis [27]

Aasta	1. tüüpi diabeet			2. tüüpi diabeet			Diabeet kokku		
	Kokku	sh mehed	sh alla 15 a	Kokku	sh mehed	sh 45 a ja vanemad	Kokku	sh mehed	sh 45 a ja vanemad
2011	743	56%	19%	5404	41%	92%	6436	44%	84%
2012	564	56%	25%	5161	43%	92%	6087	45%	85%
2013	562	53%	25%	5330	46%	90%	6261	47%	85%
2014	552	56%	24%	5428	45%	91%	6442	46%	85%
2015	499	56%	10%	6139	46%	93%	7087	47%	89%

Aastas haigestub Eestis 1. tüüpi diabeeti ligikaudu 620 inimest. Aastatel 2011–2015 registreeriti esmasjuhtudest 2% 1–4-aastastel, 8% 5–9-aastastel ning 10% 10–14-aastastel. [28]

Surmapõhjuste registris oli 2015. aastal diabeet 138 surma põhjuseks (85 naist ja 53 meest). Alla 15-aastaste hulgas aastatel 2011–2015 diabeedist põhjustatud surmajuhtumeid ei esinenud. [27, 29]

Eestis vajab haiglaravi aastas enam kui 2000 diabeedihaiget (2015. aastal 2186 patsienti). Keskmise ravikestus aastatel 2011–2015 oli 11,1 päeva. Alla 15-aastaseid hospitaliseeritud lapsi oli aastas keskmiselt 164, ravi kestus oli keskmiselt 4 päeva. [30] 1. tüüpi diabeet põhjustas Eestis 2002. aasta andmetel 1% rahvastiku tervisekaotusest [31].

Eesti Haigekassa 2015. aasta majandusaasta aruande järgi kulus glükomeetri testribadele 3,8 mln eurot ning insuliinipumpadele ja nende tarvikutele 537 000 eurot. Võrreldes 2014. aastaga on kasvanud nii testribade kui ka insuliinipumpade kasutajate arv. [32] Ravimihüvitiste kogukuludest 16% ehk 18,3 mln eurot kulus



2015. aastal diabeedi ravimitele, sh moodustas insuliini kulu (10,8 mln eurot) 10% ravimikuludest. Diabeedi kogukulu Eesti Haigekassa jaoks oli 2014. aastal 21,8 mln eurot ja 2015. aastal 22,6 mln eurot.

## 4. Diabeedi ravi

Laste ja täiskasvanute diabeedi diagnoosimiseks kasutatakse sarnaseid kriteeriumeid [6]:

- klassikaline hüperglükeemia sümptomaatika või hüperglükeemiline kriis ning juhusliku plasmaglükoosi väärtus  $\geq 11,1$  mmol/l (200 mg/dl);
- tühja kõhu plasmaglükoos  $\geq 7,0$  mmol/l (126 mg/dl). Tühja kõhu veresuhkur eeldab, et eelneva 8 tunni jooksul pole toimunud kalorite tarbimist;
- glükoositaluvuse proov (ingl *oral glucose tolerance test*, OGTT) 2 tundi pärast 1,75 g/kg (maksimaalselt 75 g) glükoosi manustamist plasmaglükoosi väärtus  $\geq 11,1$  mmol/l (200 mg/dl). Harva vajalik 1. tüüpi diabeedi diagnoosimiseks. [33]

### 4.1. Diabeedi ravi eesmärgid

Diabeedi metaboolse kontrolli hindamiseks kasutatakse glükosüleeritud hemoglobiini taset ( $HbA_{1c}$ ). Kõrgenenud  $HbA_{1c}$  taseme korral suureneb mikro- ja makrovaskulaarsete kahjustuste tekkimise tõenäosus [1]. Rahvusvahelise Laste ja Noorte Diabeedi Ühingu (ISPAD) järgi on kõigi vanuserühmade laste soovituslik  $HbA_{1c}$  tase alla 7,5% (täiskasvanutel 7,0%). Eesmärgväärtused võiks olla määratud individuaalselt, kuid peaksid olema võimalikult lähedased normile ning nendega ei tohiks kaasneda rasket ega ka sagedat kerge ja keskmise raskusastmega hüperglükeemiat [34]. Ameerika Diabeedi Assotsiatsiooni (ADA) soovitatavad vanuse-spetsiifilised glükeemilise kontrolli eesmärgid on esitatud tabelis 2.

**Tabel 2.** Soovitatav veresuhkru väärtus ja soovitatav  $HbA_{1c}$  tase sõltuvalt vanusest [35]

Vanus	Soovitatav veresuhkru väärtus magamaminekul mmol/l	Soovitatav veresuhkru väärtus enne söögikordi mmol/l	Soovitatav $HbA_{1c}$ tase %
0–6	6,1–11,1	5,6–10,0	< 8,5
6–12	5,6–10,0	5,0–10,0	< 8,0
13–19	5,0–8,3	5,0–7,2	< 7,5

Nooremate laste puhul on glükosüleeritud hemoglobiini väärtused vähem ranged, kuna paljudel alla 7-aastastel lastel esineb „hüperglükeemia teadmatus“ – nad ei ole võimelised ära tundma hüperglükeemia sümptomeid ega neile reageerima. Erinevalt täiskasvanutest on alla 5-aastastel lastel tõsise hüperglükeemia järel püsiva kogni-

tiivse kahjustuse risk [36]. Praegune ADA ja ISPADi soovitus on, et igas vanuses laste soovituslik HbA<sub>1c</sub> tase on alla 7,5% [37].

## 4.2. 1. tüüpi diabeedi ravi

1. tüüpi diabeediga haiged vajavad eluaegset asendusravi insuliiniga. Parim metaboolne kontroll saavutatakse mitmesüsteskeemi või insuliinipumpa kasutades [38]. Eestis 1. tüüpi diabeedi ravijuhendit koostatud ei ole.

ADA järgi koosneb 1. tüüpi diabeedi soovituslik ravi mitmest komponendist [35]:

- insuliini mitmesüsteskeem või pumpravi;
- kiiretoimelise insuliini koguse määramine vastavalt tarvitatud süsivesikute hulgale, söögieelse veresuhkru väärtusele ja eeldatavale füüsilisele aktiivsusele;
- analooginsuliini kasutamine (eriti neil patsientidel, kellel on probleeme hüpoglükeemiaga).

Laste insuliinivajadus sõltub kehakaalust, vanusest, puberteediastmest, diabeedi kestusest ja faasist, süstekohtade seisukorrast, toitumisest ja kehalisest aktiivsusest. Ravi alustades on insuliini päevadoos 0,5–1,0 TÜ/kg/päevas [34].

Ravi eesmärk on tagada insuliini manustamine võimalikult sarnaselt füsioloogilisele sekretsioonile. Mitmesüsteskeemi korral koosneb süsteravi põhi- ehk baasinsuliinist (pika või keskmise toimeajaga insuliinid), mida manustatakse 1–2 korda päevas (hommikul ja/või õhtul), ning söögikordade eel manustatavast ehk boolusinsuliinist (kiire- või lühitoimelised insuliinid). Eelpuberteedieas lastele võib manustada ka kahe süstena seguinsuliini. [34] Pumpravi korral manustatakse pidevalt kiiretoimelist insuliini ning söögikordade eel toimub lisaks boolusdooside manustamine.

Optimaalse glükeemilise kontrolli saavutamiseks on vajalik pidev veresuhkru monitoring, kas vereproovi võtmisega sõrmeotsast [39] või glükoosi püsimonitooringu seadme abil [40].

## 4.3. Insuliinid

Insuliinid jagunevad toimeaja pikkuse alusel eri tüüpidesse:

- kiiretoimelised analooginsuliinid (aspartinsuliin, lisproinsuliin, insuliinglulisiin);
- lühitoimelised insuliinid (biosünteesiline iniminsuliin Humulin R);

- keskmise toimeajaga insuliinid (biosünteetiline iniminsuliin Humulin N);
- pikatoimelised analooginsuliinid (insuliinglargiin, detemirinsuliin);
- seguinsuliinid.

Varasemalt on kasutatud ka erinevaid loominsuliine, kuid nende kliiniline efektiivsus on väiksem kui iniminsuliinidel [41]. Analooginsuliinid imenduvad iniminsuliinist kiiremini ning nende toime on kiirem.

Kiiretoimelised insuliinid hakkavad mõjuma 5–10 minutit pärast süstimist, maksimaalne toime saabub 45–75 minuti pärast ning toime kestab 2–4 tundi. Neid manustatakse vahetult enne sööki ja korrigeerivalt, kui veresuhkru väärtused on liiga suured. Eestis kasutatakse insuliinglulisiini (Apidra), lisproinsuliini (Humalog) ja aspartinsuliini (Novorapid). Kõiki neid analooginsuliine on võimalik kasutada nii süsteravi kui ka pumpravi korral.

Lühitoimeliste insuliinide toime algab 30 minutit pärast süstimist, maksimaalne toime saabub 2,5–4 tunni pärast ning toime kestab 4–8 tundi. Eestis on kasutusel biosünteetiline iniminsuliin Humulin R.

Keskmise toimeajaga insuliinide toime algab 1–2 tundi pärast süstimist, maksimaalne toime saabub 4–12 tunni pärast ning toime kestab 14–24 tundi. Eestis on kasutusel biosünteetiline iniminsuliin Humulin N.

Pikatoimelisel analooginsuliinil insuliinglargiinil on ühtlane toime, mis kestab rohkem kui 24 tundi [42]. Detemirinsuliinil on insuliinglargiinist oluliselt lühem toime, mis on siiski pikem kui keskmise toimeajaga insuliinidel [43]. Eestis on kasutusel insuliinglargiin (Lantus ja Abasaglar) ja detemirinsuliin (Levemir).

Seguinsuliinid koosnevad kiire- ja keskmisetoimelisest insuliinist. Eestis kasutatakse seguinsuliine Humalog Mix25 ja Humalog Mix50, millest esimeses on 25% lisproinsuliini lahust ja 75% lisproinsuliini protamiinsuspensiooni ning viimases 50% lisproinsuliini lahust ja 50% lisproinsuliini protamiinsuspensiooni. Lisaks on kasutusel ka NovoMix 30, millest 30% on aspartinsuliini ja 70% protamiiniga kristalliseeritud aspartinsuliini.

## 5. Insuliinipumbad

Insuliinipumbad võeti kasutusele 1970-ndatel [44] ja esimesed pumbad, mida inimesed said igapäevaselt kaasas kanda, töötati välja 1990. aastate lõpus. Kaasaegne insuliinipump on väike aparaat, milles on insuliini ampull või reservuaar ja millest läbi kanüüli liigub insuliin nahaaluskoesse. Insuliinipumba abil on võimalik inimese individuaalsetest vajadustest lähtuv baasinsuliini ööpäevane kogus manustada organismi pideva nahaaluse injektsioonina. Lisaks saab inimene igal toidukorral aparaadi nupule vajutades ise manustada täiendavat boolusinsuliini, millega imiteeritakse insuliini füsioloogilist vabanemist vastavalt insuliini vajadusele. [45]

Insuliinipumpade kasutamise eesmärgid [46]:

- parandada diabeedi kontrolli (lähtudes ennekõike HbA<sub>1c</sub> tasemest), et vähendada pikaajaliste tüsistuste riski;
- vähendada hüpoglükeemiaga seonduvaid probleeme (eriti inimestel, kes hüpoglükeemiat hästi ei taju) ja ennetada kognitiivseid kahjustusi lastel;
- vältida „koidiku fenomeni“ (ebanormaalne veresuhkrutaseme tõus, mis esineb tavaliselt öösel kella 2 ja 8 vahel);
- võimaldada paindlikumat elustiili ning parandada tervisega mitteseotud elukvaliteeti.

Viimastel aastatel on võetud kasutusele ka insuliini nn *patch*-pumbad (ingl *insulin patch pumps*), mille puhul ei ole insuliini manustamiseks vaja kateetriga süsteemi, vaid pumba- ja reservuaarisüsteem asuvad infusioonipiirkonnas nahapinnal, kust insuliin liigub läbi kanüüli nahaaluskoesse. Eraldiseisev juhtpult pumbaga füüsiliselt ühendatud ei ole. [47]

Pidevalt arenev insuliinipumpade tarkvara võimaldab jälgida manustatava insuliini kogust ja glükoositaset reaajas ning selle alusel arvutada sobivad boolusinsuliini kogused ja juhtida insuliinipumba tööd.

### 5.1. Insuliinipumpade efektiivsus võrreldes süsteraviga

Siin alapeatükis esitatakse lühikirjeldused otsestest võrdlusuuringutest, mis on avaldatud 2012. aastal või hiljem ja kus uuritavateks on eeskätt lapsed ja noorukid.

### **Slover *et al.* 2012 [48]**

Uuringus STAR 3 osales 82 last vanuses 7–12 aastat ning 74 noorukit vanuses 13–18 aastat, kes randomiseeriti glükoosisensoriga insuliinipumba kasutajate rühma ja mitmesüsteravi saajate rühma. Uuringu kestus oli 1 aasta ja see viidi läbi Ameerikas.

Kõik järgnevad glükohemoglobiini väärtused, mida mõõdeti iga 3 kuu tagant, olid väiksemad glükoosisensoriga insuliinipumba rühmas, tegemist oli statistiliselt olulise erinevusega ( $p < 0,05$ ). Glükoosisensoriga insuliinipumba rühmas saavutas 38 last 43-st (88%)  $HbA_{1c}$  eesmärkväärtuse kolmandaks või kuuendaks uuringus osalemise kuuks. Mitmesüsteravi rühmast saavutas sama tulemuse 20 last 39-st (51%). Autorid järeldasid, et glükoosisensoriga insuliinipumba kasutamine aitab saavutada halva metaboolse kontrolliga lastel ja noorukitel glükohemoglobiini eesmärkväärtusi.

### **Johnson *et al.* 2013 [49]**

Juhtkontrolluuringus sobitati Austraalias pumpravil olevad 345 patsienti süsteravil olevate lastega, kes olid samaealised, kelle diabeet oli kestnud sama kaua ja kellel oli sama  $HbA_{1c}$  väärtus uuringu alguses.

Uuritavate keskmine vanus oli 11 aastat ja keskmine diabeedi kestus oli pumpravi alguses 4,1 aastat. Pumbakohordis oli  $HbA_{1c}$  väärtuse keskmine vähenemine 0,6%. Pumpravi vähendas raskete hüpoglükeemiate esinemissagedust 14,7-lt 7,2-ni 100 patsiendiaasta kohta ( $p < 0,001$ ). Raskete hüpoglükeemiate esinemissagedus süsteravi kohordis kasvas 6,8-lt 10,2-ni 100 patsiendiaasta kohta. Hospitaliseerimise sagedus ketoatsidoosi tõttu oli väiksem pumbakohordis (2,3 vs 4,7 100 patsiendiaasta kohta,  $p = 0,003$ ). Autorid leidsid, et pumpravi tagab püsiva parema glükeemilise kontrolli ja vähendab raskete hüpoglükeemiate ning hospitaliseerimist nõudvate ketoatsidooside sagedust.

### **Mameli *et al.* 2014 [50]**

Retrospektiivses vaatlusuuringus hinnati insuliinipumpravi pikaajast mõju 1. tüüpi diabeediga patsientide glükeemilisele kontrollile 5 aasta jooksul kolmes diabeedikeskuses Kanadas, Itaalias ja Hispaanias. Uuritavad olid vanuses 5–20 aastat ja olid kasutanud insuliinipumpa kauem kui 5 aastat.

Uuringusse kaasati 115 patsienti, pumpravi kestus oli keskmiselt 6,9 aastat.  $HbA_{1c}$  paranes märkimisväärselt pärast 1 aastat pumpravil olemist ja kogu jälgimisperioodi

kestel ( $p = 0,02$ ). Pumba lisafunktsioonide kasutamisel (võimalus varieerida insuliini koguseid boolus- ja püsiinfusioonina) vähenes  $HbA_{1c}$  väärtus enam kui tavapumpade kasutamisel.

### **Dovc *et. al* 2014 [51]**

Juhtkontrolluuring teostati Sloveenia laste diabeediregistri andmetel. Uuringusse kaasati kuni 18-aastased lapsed, kelle kohta olid vähemalt 1 aasta järelkontrolli andmed.

Selgus, et  $HbA_{1c}$  väärtus vähenes oluliselt 12 aasta jooksul, olles 9,26% aastal 2000 ja 7,75% aastal 2011 ( $p < 0,001$ ).  $HbA_{1c}$  väärtus oli otseselt seotud lapse vanuse, ravimeetodi ning diabeedi kestusega ( $p < 0,001$ ). Pumbakasutajate osakaal kõigist 1. tüüpi diabeediga lastest oli 74%. Raskete akuutsete tüsistuste esinemissagedus oli väike: diabeetilise ketoatsidoosi esinemissagedus oli 100 patsiendiaasta kohta 1,07 (95% CI 0,81–1,40) ja raske hüpoglükeemia esinemissagedus oli 100 patsiendiaasta kohta 1,21 (95% CI 0,81–1,40).

Keskmiselt oli mitmesüsteravil olevate patsientide  $HbA_{1c}$  1,02% võrra suurem kui pumpravi saajatel ( $p < 0,001$ ) ning neil oli suurem tõenäosus kuuluda suboptimaalse või halva metaboolse kontrolli rühma. Autorid järeldasid, et kogu kohordi metaboolne kontroll paranes oluliselt 12 jälgimisaasta jooksul. Raskeid tüsistusi esines harva.

### **Steineck *et al.* 2015 [52]**

Vaatlusuuring viidi läbi Rootsi diabeediregistri andmete alusel aastate 2005–2012 kohta. Uuringusse võeti 18 168 patsiendi andmed. 2441 patsienti kasutas insuliinipumpa ja 15 727 mitmesüsteravi.

Jälgimisperioodi pikkus oli keskmiselt 6,8 aastat (kokku 114 135 patsiendiaastat). Võrreldes süsteraviga olid korrigeeritud riskimäärad pumpravi korral oluliselt madalamad südame koronaaride fataalse haiguse esinemiseks (OR 0,55; 95% CI 0,36–0,83), südamehaiguseks või infarktiks (OR 0,58; 95% CI 0,40–0,85) ning üldiseks suremuseks (OR 0,73; 95% CI 0,58–0,92).

Korrigeerimata absoluutne erinevus pumpravi ja süsteravi saajatel oli 3,0 fataalse südame koronaaride haiguse juhtu, 3,3 fataalse kardiovaskulaarse haiguse juhtu ning 5,7 üldise suremuse juhtu 1000 patsiendiaasta kohta.

### **Olsen *et al.* 2015 [53]**

Vaatlusuuring viidi läbi Taani Diabeediregistri andmete alusel. Registreeritud kantud pumpravi kasutanud lastest moodustati uuringurühm. Kontrollrühma võeti samal ajal mitmesüsteravil olevad patsiendid. Jälgiti 3339 registreeritud oleva patsiendi andmeid aastatel 2005–2011. Lapsed jaotati nelja vanuserühma: kuni 4-aastased (n = 251), 5–9-aastased (n = 724), 10–15-aastased (n = 1491) ja üle 15-aastased (n = 873).

Keskmine jälgimise periood oli uuringus 5,11 aastat. Kogu jälgimisperioodi jooksul oli 1846 patsienti mitmesüsteravil ja 1493 vahetas mitmesüsteravi pumpravi vastu. 2005. aastal oli vähem kui 5% lastest pumpravi kasutajatel, aastaks 2011 oli pumpravi kasutajatel 50% lastest.

Uuringu tulemustest selgus, et HbA<sub>1c</sub> väärtus oli märkimisväärselt suurem (0,5% võrra) mitmesüsteravil olevatel lastel ( $p < 0,0001$ ), ning seda kõigis vanuserühmades. Diabeedi pikem kestus oli seotud suurema HbA<sub>1c</sub> väärtusega. Sageasem vere-suhkru mõõtmine ning suurem manustatud insuliini annuste arv seostus väiksema glükohemoglobiini väärtusega.

### **Benkhadra *et al.* 2016 [54]**

Meta-analüüsi kaasati 25 randomiseeritud kontrollitud uuringut, kus osalesid nii lapsed kui ka täiskasvanud. Meta-analüüsi alusel esines statistiliselt oluline HbA<sub>1c</sub> väärtuse vähenemine pumpravi rühmas võrreldes süsteravi saajatega, keskmine HbA<sub>1c</sub> väärtuse erinevus rühmade vahel oli 0,37%. Täiskasvanutel vähenes HbA<sub>1c</sub> väärtus 0,42% pumpravi saajate rühmas (95% CI 0,23–0,61;  $p = 0,001$ ) võrreldes süsteravi saajatega. Lastel vähenes HbA<sub>1c</sub> väärtus 0,32% (95% CI 0,13–0,51;  $p = 0,002$ ) võrreldes süsteravi saajatega. Ei leitud statistiliselt olulist erinevust hüpoplükeemia esinemissageduses pumpravi ja süsteravi kasutajate vahel. Pumpravi kasutajatel esines vähem öiseid hüpoplükeemiaid.

### **Sherr *et al.* 2016 [55]**

Vaatlusuuringu andmed saadi kolmest andmebaasist 2011. ja 2012. aasta kohta: Saksa/Austria Prospektiivne Diabeediregister (ingl *Prospective Diabetes Follow-up Registry*, DPV; n = 26 198), USA 1. tüüpi Diabeedi Vahetusregister (ingl *Type 1 Diabetes Exchange*, T1DX; n = 13 755) ja Inglismaa/Walesi Rahvuslik Laste Diabeediregister (ingl *National Paediatric Diabetes Audit*, NPDA; n = 14 457).



Võrreldi keskmist glükohemoglobiini väärtust süsteravi ja pumpravi kasutajatel. Keskmine HbA<sub>1c</sub> oli NPDA registrisse kuulunud lastel suurem ( $8,9 \pm 1,6\%$ ) kui DPV ( $8,0 \pm 1,6\%$ ,  $p < 0,001$ ) ja T1DXi ( $8,3 \pm 1,4\%$ ,  $p < 0,001$ ) registri lastel.

Kombineeritud analüüsis leiti, et kõigis kolmes registris seostus insuliinipumba kasutamine väiksema glükohemoglobiini väärtusega – pumpravil oli see  $8,0 \pm 1,2\%$ , süsteravil  $8,5 \pm 1,7\%$  ( $p < 0,001$ ), ehk glükohemoglobiini väärtus oli pumpravi kasutavatel lastel keskmiselt 0,5% väiksem kui süsteravi saajatel.

### **Zabeen *et al.* 2016 [56]**

Prospektiivsesse Austraalia uuringusse kaasati 989 last vanuses 12–20 aastat, kelle diabeet oli kestnud üle 5 aasta ja kes olid olnud süsteravil või pumpravil kauem kui aasta. Noorukitel kontrolliti varajase retinopaatia esinemist, perifeersete närvide funktsiooni, autonoomse närvisüsteemi häirete ja albuminuuria esinemist.

Retinopaatiat diagnoositi 17%-l pumpravil olijatest ja 22%-l süsteravil olijatest ( $p = 0,06$ ). Mikroalbuminuuriat esines pumpravi rühmas 1% ja süsteravi rühmas 4% ( $p = 0,07$ ). Perifeerse närvisüsteemi häireid esines pumpravi rühmas 27%-l ja süsteravi rühmas 33%-l ( $p = 0,108$ ). Autonoomse närvisüsteemi häireid leiti pumpravi rühmas 24%-l ja süsteravi rühmas 28%-l ( $p = 0,401$ ). Mitme muutujaga analüüsis leiti, et pumpravi seostus retinopaatia väiksema esinemissagedusega (OR 0,66, 95% CI 0,45–0,95;  $p = 0,029$ ) ja harvemate perifeerse närvisüsteemi häiretega (OR 0,63, 95% CI 0,42–0,95;  $p = 0,026$ ), kuid seost albuminuriaga ei leitud (OR 0,46, 95% CI 0,10–2,17;  $p = 0,33$ ).

## **5.2. Insuliinipumpade kasutamise mõju elukvaliteedile**

Siin alapeatükis kirjeldatakse uuringuid, mis käsitlevad insuliinipumpade kasutamise psühhosotsiaalseid aspekte nii noorukite endi kui ka nende lähedaste vaatenurgast.

Arvestades, et elukvaliteedi uuringud lastel ja noorukitel on keerulised ja valideeritud metodoloogia puudub, on uuringutulemusi keeruline üldistada, sest ka randomiseeritud kontrollitud uuringutes on kasutatud elukvaliteedi hindamiseks erinevaid küsimustikke.

### **Pańkowska *et al.* 2009 [57]**

Süstemaatilises ülevaates analüüsiti nelja randomiseeritud kontrollitud uuringut eraldi, kuna kaasatud laste vanus ning elukvaliteedi hindamiseks kasutatud küsimustikud erinesid. Neist ühes oli rahuolu insuliinipumbaga oluliselt suurem, teises elukvaliteet parem. Kolmandas hindasid vanemad stressitaset oluliselt kõrgemaks mitmesüsteskeemi ravi rühmas ja neljandas erinevusi ei leitud.

### **Ingerski *et al.* 2010 [58]**

Vaatlusuuringus osales 276 noorukit vanuses 13–18 aastat ja nende esmased hooldajad. Raviefektiivsust hinnati osalejate glükohemoglobiini taseme järgi. Ravisoostumist hinnati glükomeetriga veresuhkru määramise sageduse järgi. Samuti analüüsiti glükomeetri andmeid. Noorukid täitsid tervisega seotud elukvaliteedi hindamiseks PedsQLi (Pediatric Quality of Life Inventory) diabeedimooduli, depressioonisümptomite hindamiseks kasutati laste depressiooni määramise küsimustikku („The Children’s Depression Inventory“, CDI). Ka hooldajad täitsid depressiooni küsimustiku ja küsimustiku, mis hindas diabeedi mõju perekonnasisestele suhetele.

Uuringus leiti, et glükohemoglobiini väärtus on negatiivses korrelatsioonis elukvaliteedi küsimustiku punktivalemusega. Optimaalse glükohemoglobiiniga noorukid kasutasid pigem insuliinipumpa (OR 5,41, 95% CI 1,51–19,31;  $p < 0,01$ ), mõõtsid sagedamini veresuhkrut (OR 1–87, 95% CI 1,36–2,58;  $p < 0,001$ ) ja neil oli vähem negatiivseid hoiakuid veresuhkru mõõtmise vastu (OR 1,32, 95% CI 1,09–1,58;  $p < 0,01$ ). Uuringu tulemused viitavad, et optimaalse glükohemoglobiini ja hea elukvaliteedi saavutasid eeskätt noorukid, kes kasutasid insuliinipumpa.

### **Yeh *et al.* 2012 [59]**

Ülevaatesse kaasati 6 uuringut insuliinipumpade mõjust elukvaliteedile. Kuna artiklites kasutati erinevaid elukvaliteedi hindamise meetodeid, siis oli järelduste tegemine keeruline. Kaks uuringut leidis, et üldises elukvaliteedis mitmesüsteravi saajatel ja insuliinipumba rühmal erinevust ei esine. Ühes leiti insuliinipumba kasutajatel mitmesüsteskeemi alusel ravi saajatest suurem diabeedispetsiifilise elukvaliteedi paranemine ja ühes suurem rahulolu raviga.

### **Lukács *et al.* 2012 [60]**

Vaatlusuuringus osales 239 last vanuses 8–18 aastat, kellest 106 olid pumpravil ning 133 süsteravil. Uuritavad ja nende vanemad täitsid PedsQLi üldise osa ja diabeedi-

mooduli. Haigusega seotud elukvaliteet oli pumpravil olevatel lastel parem kui mitmesüsteskeemi alusel ravi saajatel ( $82,1 \pm 9,2$  vs  $77,0 \pm 10,0$ ;  $p \leq 0,001$ ). Sama kehtis ka nende vanemate kohta ( $79,3 \pm 9,0$  vs  $74,9 \pm 10,1$ ;  $p \leq 0,001$ ). Insuliinipumpa kasutavad patsiendid raporteerisid paremat füüsilist, emotsionaalset ja kooliga seotud toimetulekut ja neil oli vähem haigusega seotud hirme.

### **Cherubini et al. 2013 [61]**

Multitsentrilises läbilõikelises vaatlusuuringus osales 557 noorukit vanuses 10–17 aastat, kellest 306 olid pumpravil ja 271 manustasid insuliini mitmesüsteskeemi alusel.

Elukvaliteedi hindamiseks kasutati valideeritud küsimustikku („The Insulin Delivery System Rating Questionnaire“, IDSRQ), mille tulemustest selgus, et pumpravil olevatel noorukitel oli rahulolu raviga suurem ja ühtlasi olid nad veendunud ravimeetodi efektiivsuses ( $p < 0,001$ ). Pumpravil olevate patsientide igapäevaelu tegevusi segas insuliinravi vähem kui mitmesüsteskeemil olevate noorukite omi ( $p < 0,001$ ). Artiklis numbrilisi andmeid ei esitatud. Küsimustiku selles osas, mis hindas diabeediga seotud elukvaliteeti (mure haiguse pärast, sotsiaalne toimetulek, haigusega kaasnevad negatiivsed tunded), ei leitud erinevust kahe rühma vahel.

## **5.3. Kokkuvõte insuliinipumpade efektiivsusest ja kasutamise mõjust elukvaliteedile**

Alapeatükis 5.1 kirjeldatud insuliinipumpade efektiivsuse uuringute peamised tulemused on kokku võetud tabelis 3. Pump- ja süsteravi efektiivsust võrreldi peamiselt vaatlusuuringutes, milles osalejate arv oli vahemikus 700 – 55 000 last. Siinse teaduskirjanduse ülevaate (ptk 5.1) ja raportisse TTH03 [4] kaasatud artiklite alusel saab järeldada, et võrreldes mitmesüsteskeemi alusel insuliini manustajatega on insuliinipumpa kasutatavatel lastel ja noorukitel glükosüleeritud hemoglobiini väärtus 0,3–1% väiksem. Vaid ühes meta-analüüsis [59] ei leitud glükosüleeritud hemoglobiini väärtuse erinevust insuliinipumba ja süsteravi kasutajate võrdluses. Lisaks vähendab insuliinipumba kasutamisega saavutatav parem glükeemiline kontroll nii mikro- kui ka makrovaskulaarsete haiguste tekke riski.

**Tabel 3.** Kokkuvõte pumpravi ja süsteravi võrdleva efektiivsuse kohta

Uuringu teostaja	Uuringu tüüp	Osalejate arv	HbA <sub>1c</sub> väärtus süsteravi rühmas	HbA <sub>1c</sub> väärtus pumpravi rühmas
Yeh <i>et al.</i> 2012 [59]	Meta-analüüs	Kaasatud uuringute arv n = 33	Ei leitud erinevust keskmises HbA <sub>1c</sub> väärtuses ega hüpoglükeemiate esinemissageduses.	
Johnson <i>et al.</i> 2013 [49]	Vaatlus-uuring	710	Keskmine HbA <sub>1c</sub> oli 0,6% võrra suurem süsteravil olevatel lastel.	
Dovc <i>et al.</i> 2014 [51]	Vaatlus-uuring	886	Keskmine HbA <sub>1c</sub> oli 1,02% võrra suurem süsteravil olevatel lastel (p < 0,001).	
Olsen <i>et al.</i> 2015 [53]	Vaatlus-uuring	3339	Keskmine HbA <sub>1c</sub> oli süsteravil olevatel lastel suurem 5,29 mmol/mol (CI 95% 4,29–6,29; p < 0,0001).	
Benkhadra <i>et al.</i> 2016 [54]	Meta-analüüs	Kaasatud uuringute arv n = 25	Täiskasvanutel oli süsteravil keskmine HbA <sub>1c</sub> 0,42% võrra suurem kui pumpravil (95% CI 0,23–0,61; p = 0,001). Lastel oli süsteravil keskmine HbA <sub>1c</sub> 0,32% võrra suurem kui pumpravil (95% CI 0,13–0,51; p = 0,002).	
Sherr <i>et al.</i> 2016 [55]	Vaatlus-uuring	54 410	8,5 ± 1,7%	8,0 ± 1,2%
Zabeen 2016 <i>et al.</i> [62]	Vaatlus-uuring	989	8,7%	8,6%

Peatükis 5.2 kirjeldatud uuringutes leiti, et üldiselt on pumpravi kasutajate elukvaliteet parem kui mitmesüsteravi kasutajatel. Enamiku uuringute tulemusena selgus, et insuliinipumpasid kasutavate laste vanemad on pumpraviga rahul, kuid laste ja noorte seas ei ilmne alati eelised võrreldes mitmesüsteraviga. See hinnang võib olla kallutatud, sest haiged (ja nende vanemad), kellele pumpravi ei sobi või kes sellest loobuvad, on uuringutes mitmesüsteravi kasutajad, mistõttu selliste inimeste elukvaliteedi halvenemine pumpravi rühmas tõenäoliselt ei kajastu. Seetõttu saab kinnitada, et kui diabeedihaige saab pumpravi kasutamisega hakkama, siis pigem tema elukvaliteet ja rahulolu paranevad.

Insuliinipumba kasutamisega seotud elukvaliteedi uuringud on teostatud insuliinipumba lühiajalise kasutamiskogemusega haigetel ja pumba pikemaajase kasutamisega kaasnevaid negatiivseid aspekte (armkude jm kõrvalnähud) senised uuringud ei kajasta.

## 6. Veresuhkru monitooring

Ülevaate saamiseks viidi läbi otsingud andmebaasis Pubmed. Raportis kajastatakse ingliskeelseid originaaluuringuid, ülevaateid ja meta-analüüse, mis on avaldatud aastatel 2012–2016.

### 6.1. Veresuhkru monitooring ja glükoosisensor

Diabeediravi põhieesmärk on saavutada võimalikult normilähedane veresuhkrutase kogu ööpäeva jooksul, milleks on vajalik regulaarne veresuhkru monitooring nii süste- kui ka pumpravil olevatel diabeedihaigetel. Traditsiooniliselt mõõdetakse veresuhkrutaset sõrmeotsast võetud kapillaarverest ja mõõtmiseks kasutatakse glükomeetrit.

Veresuhkrutaset on vaja kontrollida vähemalt 4–6 korda ööpäevas, väikestel lastel isegi sagedamini. Kapillaarverest tehtud mõõtmisel saadakse mõõtmise hetke veresuhkru väärtus ning veresuhkrutase kõikumised võivad jääda märkamata. Samuti on sage verevõtmine diabeedihaigete jaoks ebamugav ja valulik. [63]

Glükoosi püsimonitooringu süsteem võimaldab veresuhkrutaset pidevalt jälgida. Olemas on insuliinipumbaga ühilduvad ja mitteühilduvad glükoosi püsimonitooringu seadmed. Insuliinipumbaga mitteühilduvat glükoosi püsimonitooringu seadet saab kasutada lisaks pumpravile koos mitmesüsteraviga. Glükoosi püsimonitooringu süsteem koosneb glükoosisensorist, mida tuleb 6–7 päeva järel vahetada, saatjast ehk transmitterist ning sellega telemeetriliselt ühenduses olevast vastuvõtjast. Glükoosisensor on väike pehme elektrood, mis paigaldatakse nõela abil naha alla. Naha peale jääb glükoosisensori plastikust osa, millele kinnitatakse väike raadio-saatja. Glükoosi tase kuvatakse numbri või graafikuna eraldiseisva vastuvõtja või insuliinipumba ekraanil. Vastuvõtjat on võimalik programmeerida alarmiga teavitama nii aparaadi riketest kui ka liiga suurest või väiksest glükoosiväärtusest [64].

*NB! Glükoosisensorid ei mõõda glükoosi sisaldust veres, vaid nahaaluses koevedelikus.*

Kuna glükoosi liikumine veresoontest rakkudesse võtab aega umbes 10–15 minutit, on glükoosisensori näidud veresuhkru näitudest kuni 15 minutit maas [63, 64], mistõttu on kindlasti vajalik veresuhkrutase perioodiline määramine glükomeetriga 2–3 korda ööpäevas.

Uuemate, pumbaga ühilduvate glükoosi püsimonitooringu süsteemide tarkvara on võimalik seadista viisil, et pump lülitab automaatselt välja insuliini annustamise juhul, kui monitooringu alusel saavutab glükoos etteseadud madala taseme (LGS-funktsioon), vähendades sellega hüpoglükeemia kestust [65].

## 6.2. Glükoosi püsimonitooringu efektiivsus

Kuna glükoosi püsimonitooringu seadmete täpsus ja tehnoloogia on kiirelt arenenud, piirati tõenduspõhisuse otsing viimase 5 aasta publikatsioonidele. Selles ajavahemikus on ilmunud 4 randomiseeritud uuringut ja 2 meta-analüüsi, mida eelmises raportis ei kajastata. Nendes uuringutes on kasutatud nii insuliinipumbaga ühilduvat kui ka mitteühilduvat glükoosi püsimonitooringu seadet.

### **Battelino *et al.* 2012 [66]**

Multitsentrilises randomiseeritud uuringus hinnati glükoosisensoriga insuliinipumba efektiivsust 1. tüüpi diabeedi ravis. Insuliinipumpraviil olevad lapsed ja täiskasvanud ( $n = 153$ ), kelle  $HbA_{1c}$  väärtus oli vahemikus 7,5%–9,5%, randomiseeriti glükoosisensori kasutajate ja mittekasutajate rühma. Pärast nelja kuud esialgses rühmas läksid patsiendid üle teise rühma.

Keskmine  $HbA_{1c}$  väärtuse erinevus rühmade vahel oli 0,43% glükoosisensori kasutajate kasuks (8,04% vs 8,47%; 95% CI –0,32%...–0,55%;  $p < 0,001$ ). Glükoosisensoriga insuliinipumba kasutajatel olid hüpoglükeemias lühema kestvusega kui sensorita pumba kasutajatel (19 vs 31 min;  $p = 0,009$ ). Kokkuvõttes järeldasid autorid, et glükoosisensori lisamine insuliinipumbale vähendab keskmist  $HbA_{1c}$  väärtust ning hüpoglükeemias viibitud aega võrreldes glükoosisensori mittekasutamisega.

### **Ly *et al.* 2013 [67]**

Randomiseeritud kontrollitud uuringusse Austraalias kaasati 95 patsienti ajavahemikus detsember 2009 kuni jaanuar 2012. Patsiendid randomiseeriti glükoosisensori ja LGS-funktsiooniga insuliinipumba kasutajate rühma ( $n = 46$ ) ja insuliinipumba kasutajate ning veresuhkru sõrmeotsast mõõtjate rühma ( $n = 49$ ) kuueks kuuks. Keskmine osalejate vanus oli 18,6 aastat, diabeedi kestus 11 ja pumpravi kestus 4,1 aastat.

Raskete hüpoglükeemiate esinemissagedus oli enne uuringu algust samal tasemel – tavapumba rühmas 1,8 ja LGS-pumba rühmas 2,1 episoodi 100 patsiendikuu kohta. Kuuekuulise uuringu ajal vähenes LGS-pumba rühmas raskete hüpoglükeemiate esinemissagedus 1,85 korda ( $p = 0,037$ ). Veresuhkru sõrmeotsast mõõtjate ja insuliinipumba kasutajate rühmas raskete hüpoglükeemiate esinemissageduses muutust ei olnud. Samuti ei leitud erinevust rühmade vahel  $HbA_{1c}$  väärtuses.

### **Bergenstal *et al.* 2013 [68]**

Randomiseeritud kontrollitud uuringus hinnati glükoosisensoriga insuliinipumba efektiivsust öiste hüpoglükeemiate vältimisel ning  $HbA_{1c}$  vähendamisel. Kokku osales uuringus 247 patsienti, kellest 121 randomiseeriti LGS-funktsiooniga insuliinipumba kasutajate rühma ja 126 LGS-funktsioonita, glükoosisensoriga insuliinipumba kasutajate rühma.

Keskmiised  $HbA_{1c}$  väärtused olid mõlemas rühmas sarnased. LGS-funktsiooniga insuliinipumba rühmas esines öiseid hüpoglükeemiaid 31,8% vähem kui LGS-funktsioonita insuliinipumba rühmas (1,5 juhtu  $\pm$  1,0 vs 2,2 juhtu  $\pm$  1,3 patsiendinädala kohta,  $p < 0,001$ ). Öiste hüpoglükeemiate esinemismäär ( $HbA_{1c} < 2,8\text{mmol/l}$ ) oli oluliselt madalam LGS-funktsiooniga insuliinipumba kasutajate rühmas ( $p < 0,001$ ).

Autorid järeldasid, et LGS-funktsiooniga ja glükoosisensoriga insuliinipump vähendab öiste hüpoglükeemiate esinemissagedust ilma keskmist  $HbA_{1c}$  väärtust suurendamata.

### **Tumminia *et al.* 2015 [69]**

Väikesemahulises randomiseeritud uuringus kasutasid 20 täiskasvanud patsienti 6 kuud glükoosi püsimonitooringu seadet ja seejärel 6 kuud glükoositaseme määramist kapillaarverest. Süsteravi saajatel oli glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamisel  $HbA_{1c}$  tase 0,9% võrra madalam kui veresuhkru mõõtmisel sõrmeotsast (vastavalt 7,7% ja 8,6%).

### **Szypowska *et al.* 2011 [70]**

Meta-analüüsis võrreldi glükoosi püsimonitooringu efektiivsust veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega 1. tüüpi diabeedi ravis. Meta-analüüsi kaasati 7 randomiseeritud kontrollitud uuringut ( $n = 948$  patsienti). Nii süste- kui ka pumpravi kasutajate seas vähenes glükoosi püsimonitooringu kasutamisel  $HbA_{1c}$  väärtus 0,25% võrra

(95% CI  $-0,34-0,17$ ;  $p < 0,001$ ). Glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamisega ei kaasnenud sagedasemat hüpoglükeemiate esinemist. Neil, kes kasutasid glükoosi püsimonitooringut 60–90% ajast, vähenes HbA<sub>1c</sub> väärtus kõige rohkem.

### **Poolsup *et al.* 2013 [71]**

Meta-analüüsi kaasati 10 randomiseeritud uuringut, milles osalesid 1. tüüpi diabeediga lapsed, ja 4 uuringut, kus osalejateks olid 2. tüüpi diabeediga täiskasvanud. Uuringutes võrreldi glükoosi püsimonitooringu kasutamist veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega.

Retrospektiivne glükoosimõõtmine lastel ei mõjutanud HbA<sub>1c</sub> taset, kuid glükoosi püsimonitooringu kasutajatel oli madalam keskmine HbA<sub>1c</sub> tase kui veresuhkru sõrmeotsast mõõtjatel (keskmine erinevus oli  $-0,18\%$  (95% CI  $-0,35\%...-0,02\%$ ;  $p=0,02$ ). Täiskasvanutel oli keskmise HbA<sub>1c</sub> taseme langetamisel glükoosi püsimonitooring efektiivsem kui veresuhkru mõõtmine sõrmeotsast.

## **6.3. Glükoosi püsimonitooringu kasutamise mõju elukvaliteedile**

Siin alapeatükis kirjeldatakse uuringuid, mis käsitlevad glükoosi püsimonitooringu kasutamise psühhosotsiaalseid aspekte nii noorukite endi kui ka nende lähedaste vaatenurgast.

### **DirecNeti uurimus 2006 [72]**

DirecNeti (Diabetes Research in Children Network) uurimisrühm viis läbi 6 kuud kestnud randomiseeritud kontrollitud uuringu, kus osales 200 noorukit vanuses 7–17 aastat. Eesmärk oli hinnata psühholoogilisi reaktsioone, mis kaasnevad glükoosi püsimonitooringu kasutamisega.

Glükoosi püsimonitooringu kasutajate ja kontrollrühma (kus veresuhkru mõõtmine toimus sõrmeotsast) vahel ei ilmnunud statistiliselt olulisi erinevusi HbA<sub>1c</sub> väärtuses, veresuhkru keskmises tasemes ega hüpoglükeemiate esinemissageduses. 6-kuulise uuringu kestel glükoosi püsimonitooringu kasutajate arv järjest vähenes ja uuringu lõpuks oli glükoosi püsimonitooringu kasutamisest loobunud 27% osalejatest.



Lapsevanemate PedsQLi küsimustiku punktisummad olid nii uuringu baastasemel kui ka lõpus märkimisväärselt suuremad kui noorukitel endil, mis näitab, et lapsevanemad hindavad oma lapse elukvaliteeti halvemaks kui lapsed ise.

### **Beck *et al.* 2010 [73]**

Multitsentrilises uuringus, milles osales 451 1. tüüpi diabeediga last ja täiskasvanut, randomiseeriti patsiendid glükoosi püsimonitooringu kasutajate rühma ja kontrollrühma, kus veresuhkru mõõtmine toimus sõrmeotsast. Patsiendid ja kuni 18-aastaste hooldajad täitsid üldise ja diabeedispetsiifilise elukvaliteedi ning rahulolu küsimustiku uuringu alguses ja 26 nädalat pärast uuringu algust.

26 nädalat pärast uuringu algust oli kerge nihe glükoosi püsimonitooringut kasutavatel täiskasvanud patsientidel elukvaliteedi paranemise suunas ( $p < 0,05$ ). Lastel ja nende vanematel elukvaliteedi küsimustike tulemustes statistiliselt olulisi erinevusi glükoosi püsimonitooringu kasutajate ega ka kontrollrühma patsientide hulgas ei esinenud.

### **Tansey *et al.* 2011 [74]**

Kliinilises uuringus osales 224 täiskasvanut ja 208 noorukit alates 8. eluaastast. Patsiendid randomiseeriti glükoosi püsimonitooringu kasutajate rühma ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtjate rühma. Glükoosi püsimonitooringu kasutamise rahulolu küsimustikule (Continuous Glucose Monitoring Satisfaction Scale, CGM-SAT) vastas 224 täiskasvanut, 208 noorukit ja 192 lapsevanemat.

Üldine rahulolu glükoosi püsimonitooringu kasutamisega oli suur, kuna keskmine vastanute CGM-SATi küsimustiku tulemus oli 3,6–3,8 punkti (maksimaalne võimalik tulemus on 5,0 punkti). Täiskasvanutel ja lapsevanematel olid paremad summaarsed CGM-SATi küsimustiku tulemused ( $3,8 \pm 0,5$  ja  $3,8 \pm 0,5$ ) kui noorukitel ( $3,6 \pm 0,6$ ) ( $p < 0,001$ ). Ka kasulikkuse ja tülikuse vähenemise alaskaalal olid täiskasvanute ja lapsevanemate punktisummad suuremad kui noorukitel ( $p < 0,001$ ).

Kõige suurem erinevus täiskasvanute ja noorukite vahel seisnes selles, et noorukid pidasid veresuhkru mõõtmist glükoosi püsimonitooringu abil tülikaks. Sagedasemad takistused glükoosi püsimonitooringu kasutamiseks olid süstekoha valu, alarmide vallandumine ning negatiivne mõju patsiendi keha välisilmele.

### **Mauras *et al.* 2012 [75]**

Randomiseeritud kliinilises uuringus osalesid 4–9-aastased 1. tüüpi diabeediga lapsed. 146 last (keskmine vanus 7,5 aastat ja diabeedi kestus 3,5 aastat) randomiseeriti glükoosi püsimonitooringu kasutajate ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtjate rühma. Lapsevanemaid juhendati suuliselt ja kirjalikult glükoosi püsimonitooringut kasutama. 26 nädalat pärast glükoosi püsimonitooringu kasutamise algust mõõdeti uuringus osalejate HbA<sub>1c</sub> taset ning küsitleti osalejaid raskete hüpoglükeemiate esinemise sageduse osas.

Eesmärk oli HbA<sub>1c</sub> taseme langus vähemalt 0,5% võrra glükoosi püsimonitooringu kasutajatel 26. nädalaks pärast püsimonitooringu kasutuse algust ilma raskete hüpoglükeemiate esinemissageduse kasvuta. See eesmärk saavutati 19%-l glükoosi püsimonitooringu kasutajatest ja 28%-l kontrollrühmas osalenutest ( $p = 0,17$ ). HbA<sub>1c</sub> tase langes mõlemas rühmas keskmiselt 20%.

Glükoosi püsimonitooringut kasutavate laste vanemate rahulolu raviga oli suur, kuid vanemate hirm hüpoglükeemiate ees ei vähenenud.

### **Markowitz *et al.* 2012 [76]**

Randomiseeritud kliinilises uuringus osalesid 8–17-aastased lapsed ja täiskasvanud ( $n = 49$ ), kellest enamik kasutasid insuliinipumpa. Uuritavad randomiseeriti glükoosi püsimonitooringu kasutajate ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtjate rühma. 6 kuud pärast uuringu algust täitsid osalejad valideeritud küsimustikud elukvaliteedi hindamiseks.

Uuringurühmade vahel ei ilmnunud erinevust hirmu osas hüpoglükeemiate ees. Hirm hüpoglükeemiate ees oli mõlemas rühmas oluliselt suurem lapsevanematel kui lastel ( $p = 0,01$ ).

Glükoosi püsimonitooringu kasutajatest noorukid raporteerisid sagedamini suurenenud ärevust kui kontrollrühm. Täiskasvanute tulemus oli vastupidine – glükoosi püsimonitooringu kasutajatel esines ärevust harvem kui kontrollrühmal. Perekondlike konfliktide esinemissagedus kummaski rühmas ei erinenud. Ka ei leitud kummaski rühmas erinevusi elukvaliteedi osas. Glükoosi püsimonitooringut kasutanud laste vanemad raporteerisid oluliselt sagedamini depressiooni ( $8,4 \pm 8,1$ ) kui glükomeetri kasutajate vanemad ( $13,1 \pm 9,4$ ).

### **Norgaard *et al.* 2013 [77]**

12 kuud kestnud vaatlusuuringuga Interpret võrreldi 15 Euroopa riigis glükoosisensoriga insuliinipumba efektiivsust veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega süsteravi ja ainult pumpravi kasutamisel. Uuringus osales 263 patsienti (keskmine vanus 28 aastat, diabeedi kestus 14 aastat), kelle keskmine HbA<sub>1c</sub> oli 8,1 ± 1,4%.

Keskmine glükoosisensori kasutamise sagedus viimase 12 kuu kohta oli 30% ning aja jooksul sensori kasutamine vähenes. Faktorid, mis seostasid HbA<sub>1c</sub> väärtuse paranemisega patsientidel, kelle HbA<sub>1c</sub> ≥ 7%, oli suurem baastaseme HbA<sub>1c</sub> väärtus ( $p < 0,001$ ), kõrgem vanus ( $p < 0,01$ ) ning sagedasem glükoosisensori kasutamine ( $p = 0,047$ ). Glükoosisensoriga insuliinipumba kasutajatel ilmes suurem raviga rahulolu ja vähenenud hirm hüperglükeemiate ees. Vastanute hüperglükeemiate tajumise sagedus ei muutunud.

### **Hommel *et al.* 2014 [78]**

Mitmekeskuselises randomiseeritud kliinilises uuringus vaadeldi 1. tüüpi diabeediga 6–70-aastaseid lapsi ja täiskasvanuid ( $n = 153$ ), kes kasutasid insuliinipumpa. Uuringus osalejad randomiseeriti glükoosi püsimonitooringu kasutajate ja mittekasutajate rühma (iga osaleja oli 6 kuud ühes ja siis teises rühmas). Täiskasvanute hulgas oli raviga rahulolu glükoosi püsimonitooringu kasutajate rühmas 0,32 punkti suurem kui mittekasutajate rühmas ( $p = 0,033$ ). Oluline paranemine ravi mugavuse ja paindlikkuse osas oli vastavalt 0,32 ja 0,29 punkti ( $p = 0,033$  ja  $p = 0,034$ ).

Glükoosi püsimonitooringut kasutavatel ja mittekasutavatel lastel ei leitud elukvaliteedis erinevusi üheski PedsQLi küsimustiku alajaotises. Glükoosi püsimonitooringu kasutajate ja mittekasutajate vahel ei esinenud erinevusi raskete hüperglükeemiate esinemissageduses või diabeedi tõttu hospitaliseerimise vajaduse tekkimise sageduses. Glükoosi püsimonitooringu kasutajate rühmas olnud lastel oli 70% vähem puudutud päevi koolist ( $p = 0,0046$ ), kuid täiskasvanutel töölt puudutud päevade osas erinevusi ei ilmnenud.

### **Pickup *et al.* 2015 [79]**

Uuringu eesmärk oli selgitada välja 1. tüüpi diabeediga patsientide hoiakud ja kogemused glükoosi püsimonitooringu kasutamisel, kasutades kvalitatiivset patsientide jutustuste analüüsi (ingl *qualitative framework analysis of patient narratives*). Uuringus osales 50 täiskasvanud patsienti ja 50 1. tüüpi diabeediga alaealise patsiendi hooldajat.

Patsientidel ja nende hooldajatel olid valdavalt positiivsed psühholoogilised hoiakud glükoosi püsimonitooringu suhtes (52%-l vastanuist) tänu paranenud metaboolsele kontrollile ja hüpoglükeemiate vähenemisele. 22% vastanuist leidis, et glükoosi püsimonitooringu kasutamine aitab ennetada hüpoglükeemiate teket ja vältida raskeid hüpoglükeemiaid. 10% vastanuist arvas, et glükoosi püsimonitooringu kasutamine öösel häiris nende unekvaliteeti. 32% vastanuist arvas, et glükoosi püsimonitooringu puuduseks on seadme ebatäpsus veresuhkru määramisel ja teised tehnilised aspektid.

### **Patton *et al.* 2016 [80]**

Ülevaateartiklis võeti kokku seni ilmunud teaduskirjandus (14 uuringut) glükoosi püsimonitooringu kasutajatel ilmnevate käitumuslike ja psühholoogiliste reaktsioonide kohta. Kokkuvõtvalt hinnati, et glükoosi püsimonitooringu kasutamisega kaasnevad nii positiivsed kui ka negatiivsed psühholoogilised aspektid ning uuringud annavad vastukäivaid tulemusi. Glükoosi püsimonitooringu kasutajate hulgas oli rahulolu suurem tänu diabeediravi hõlbustumisele, hüpoglükeemiate paremale äratundmisele ning paremale glükeemilisele kontrollile.

Samas leiti, et glükoosi püsimonitooringu seadmete kasutamisel on negatiivne mõju patsientide keha välisilme tajumisele. Kasutajatel suurenesid ka valuaistingud ning probleemiks oli suurenenud ärevus tänu glükoosi püsimonitooringu seadmest saadud info kompleksusele ja mahule. Patsientides tekitas glükoosisensori näite glükomeetri näitudega võrreldes kahtlus, kas glükoosi püsimonitooringu seadme näidud on õiged.

## **6.4. Kokkuvõtte glükoosi püsimonitooringu kasutamisest**

Glükoosi püsimonitooringu kasutamine koos insuliinipumbaga või süsteraviga langetab HbA<sub>1c</sub> taset 0,18–0,9% võrreldes veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega. Suurim HbA<sub>1c</sub> taseme langus (0,9%) saavutati uuringus [69], milles glükoosi püsimonitooringu efektiivsust süsteravi kasutajatel võrreldi veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega. See uuring oli ka ainus, milles oli hinnatud glükoosi püsimonitooringu efektiivsust ainult süsteravi kasutajatel. Uuringutes leiti, et glükoosi püsimonitooringu kasutamine vähendab lisaks glükohemoglobiini tasemele hüpoglükeemiate kestust ja esinemissagedust.

Glükoosi püsimonitooringu kasutamisega kaasnevad nii positiivsed kui ka negatiivsed psühholoogilised aspektid ja patsiendid reageerivad neile erinevalt. Positiivsed psühholoogilised reaktsioonid on langenud stressitase paranenud metaboolse kontrolli tõttu ja ärevuse vähenemine hüpoglükeemiate parema avastamise ja vältimise tõttu.

Negatiivseks psühholoogiliseks reaktsiooniks on informatsiooni üleküllus glükoosi püsimonitooringult saadud info kompleksuse ja mahu tõttu. Glükoosi püsimonitooringu kasutamisega kaasnevad valureaktsioonid (~30%-l patsientidest) ja keha välisilme tajumise probleemid (~10%-l patsientidest), mispärast osa haigetest loobub selle kasutamisest.

Uuringud näitavad, et nendel, kes jäävad glükoosi püsimonitooringu seadet kasutama, on rahulolu sellega suur. Täiskasvanud patsientide seas on rahulolu enam kui noorukite seas.

Randomiseeritud uuringutes ei ole üldiselt lastel leitud glükoosi püsimonitooringu ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisel erinevusi elukvaliteedis, küll aga on lapsevanemad glükoosi püsimonitooringuga rohkem rahul kui lapsed ja noorukid ise. Kõige enam on rahul need, kellel on suur hirm hüpoglükeemiate ees.

## 7. Insuliinipumpade kasutamine Eestis

Eestis kasutavad insuliinipumpa enamasti lapsed, kuna alates 2006. aastast kompenseerib Eesti Haigekassa osaliselt laste insuliinipumbad ja nende tarvikud [81]. Hüvitatakse üks insuliinipump iga viie aasta järel.

Insuliinipumba vajaduse määrab Eestis raviarst. Raviarsti nõue patsiendile ja tema vanematele on motiveeritus – laps või lapsevanem peab olema valmis sageli mõõtma veresuhkrut, oskama arvutada toidu süsivesikute sisaldust ja kohandada insuliini doosi vastavalt süsivesikute sisaldusele, ning saama hakkama pumba kasutamisega. Selleks, et saada Eesti Haigekassa soodustust, koostab raviarst digitaalse meditsiini-seadme kaardi, misjärel on võimalik apteegist või meditsiineseadme müüjalt osta raviarsti määratud meditsiineseade.

Eesti Haigekassa hüvitab insuliinipumbad kõikidele kuni 4-aastastele lastele. 5–18-aastastele lastele hüvitatakse insuliinipump juhul, kui pumpraviga on alustatud enne 5. eluaastat, esineb sage hüpoglükeemia, glükosüleeritud hemoglobiini tase on üle 8,0% või esinevad veresuhkrutaseme suured kõikumised.

2016. aasta seisuga hüvitab Eesti Haigekassa järgmised insuliinipumba mudelid: Paradigm MMT-515, Paradigm MMT-715, Paradigm Veo MMT-554, Paradigm Veo MMT-754 ja Accu-Chek Spirit. Eestis on enim kasutusel insuliinipumba Paradigm 5. ning 7. seeria mudelid, mis on sarnaste omadustega, kuid erinevad teineteisest mõnevõrra suuruse ja kaalu poolest.

Vanemate mudelite (Paradigm MMT ja Accu-Chek) puhul kompenseeritakse 90% nende piirhinnast, mis on vastavalt 1035,5 eurot ja 1095,11 eurot.

Paradigm Veo insuliinipumbad ühilduvad glükoosisensoriga ning lisandusid kompenseeritavate insuliinipumpade nimekirja 2012. aastal. Paradigm Veo pumpade piirhind on 1972 eurot ja sellest kompenseeritakse 50%.

Insuliinipumpa on võimalik osta ka neil, kes ei vasta Eesti Haigekassa poolt määratud kriteeriumitele, kuid sellisel juhul peab ostja maksma täishinna. Samas kompenseeritakse insuliinipumba tarvikud ka neile diabeedihaigetele, kes on ise insuliinipumba ostnud.

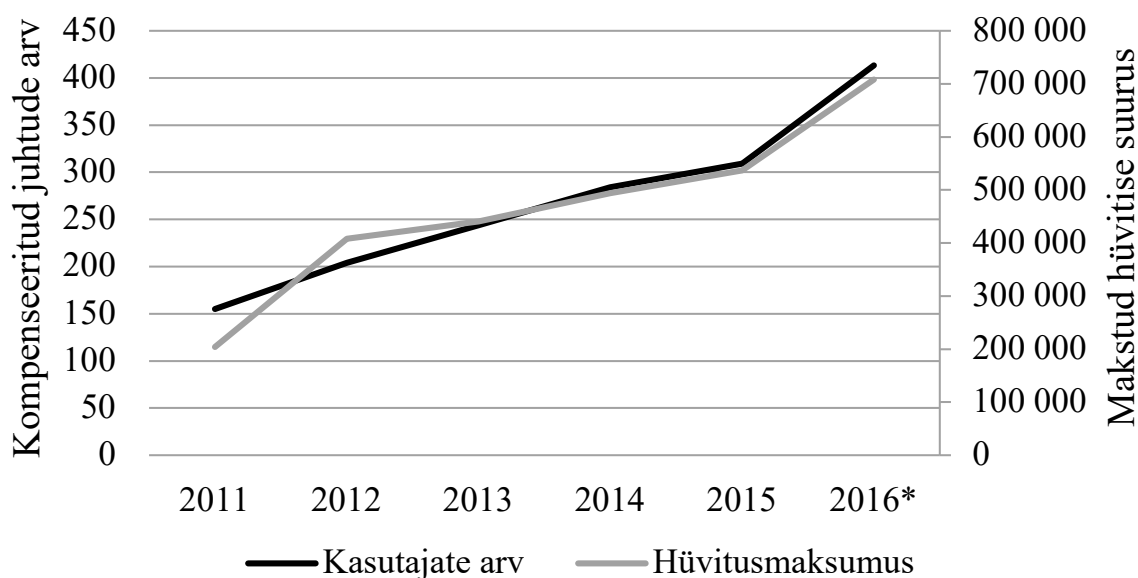
Insuliinipumpade tarvikutest on kuni 18-aastaste ravikindlustatud lastele ja noortele 90% ulatuses kompenseeritavad reservuaarid (75–100 reservuaari kalendri-

aastas, piirhinnaga 2,8–3,4 eurot tk) ning infusioonivahendid (120–180 infusiooni-  
vahendit kalendriaastas, piirhinnaga 8,6–14,7 eurot tk).

Glükoosisensoreid hüvitab Eesti Haigekassa kuni 4-aastastele lastele 90% ulatuses  
48 tk kalendriaastas. Alates 2017. aastast hüvitatakse 5–18-aastastele insuliini  
pumpravil olevatele lastele või noortele 50% soodusmääraga 48 glükoosisensorit  
kalendriaastas (2017. aastani hüvitati aastas 12 glükoosisensorit 90% soodusmää-  
raga). Glükoosisensorite piirhind on suurusjärgus 46 eurot tk.

Veresuhkrutaseme mõõtmiseks vajalikud glükomeetri testribad kompenseeritakse  
90% ulatuses (kuni 18-aastastele ravikindlustatud isikutele kuni 1650 testriba  
kalendripoolaastas, piirhinnaga 0,35–0,42 eurot tk). Kuni 18-aastastele diabeedi-  
haigetele hüvitab Eesti Haigekassa 90% soodusmääraga kuni 1650 lantsetti kalend-  
ripoolaastas (lantsettide piirhind on suurusjärgus 0,06 eurot tk). [81]

Eestis kasutas 2016. aasta alguse seisuga insuliinipumpa 300 kuni 18-aastast ravi-  
kindlustatud diabeedihaiget, mis on kaks korda enam kui 2011. aastal (vt joonis 5).



**Joonis 5.** Kuni 18-aastaste insuliinipumba kasutajate arv ning Eesti Haigekassa  
kulutused insuliinipumpele ja nende tarvikutele aastatel 2011–2016 (\*2016. aasta  
on hinnang esimese kolme kvartali andmete ekstrapoleerimisel)

Jooniselt 5 on näha, et igal aastal on insuliinipumpade kasutajate arv suurenenud ligi 40 kasutaja võrra. Aastatel 2011–2016 hüvitati insuliinipumba ost keskmiselt 50 inimesele aastas. 2012. aastal kasvas insuliinipumpadega seotud hüvitiste arv võrreldes 2011. aastaga kahekordseks (suurenes 204 000 euro võrra). Selle põhjuseks oli 2011. aastal tehtud heategevuslik kampaania, mille raames jagati diabeedihaigetele lastele tasuta insuliinipumpasid, ning 2012. aastal uue insuliinipumba ning glükoosisensorite lisamine meditsiiniseadmete loetellu. Aastatel 2012–2015 on Eesti Haigekassa hüvitised insuliinipumpadele ja nende tarvikutele suurenenud keskmiselt 45 000 euro võrra aastas.

Kuna insuliinipumpade ja nende tarvikute kompenseerimisele kehtivad ranged vanusega ning tervislike näitajatega seotud piirangud, on Eestis alates 2004. aastast lastele insuliinipumpade ostuks korraldatud mitmeid kampaaniaid. Eesti Haigekassa hüvitab insuliinipumpade tarvikud ka sel viisil insuliinipumba hankinud peredele.

Seniajani toimuvad pea igal aastal erinevad annetuskampaaniad ja üritused, mille raames kogutakse raha lastele insuliinipumpade, glükoosisensorite ja tarvikute ostuks ning insuliinipumpade patsientide omaosaluse katmiseks.



## 8. Insuliinipumpade kulutõhusus

Raporti lähteülesandele vastava otsinguga leiti 4 kulutõhususe uuringut, 1 süstemaatiline teaduskirjanduse ülevaade ja 1 kulutõhususe raport. Seni ei ole avaldatud insuliinipumpade kulutõhususe uuringuid laste ja noorukite kohta. Kõik alljärgnevalt kirjeldatud kulutõhususe uuringud põhinevad täiskasvanute andmetel.

Inglismaal teostatud TTH raportis [82] tõdeti, et insuliinipumpade kulutõhususe modelleerimiseks laste populatsioonis ei ole usaldusväärseid andmeid diabeedist põhjustatud tüsistustega kaasneva elukvaliteedi halvenemise, pikaajaliste terviseriskide ega ravimeetodite efektiivsuse kohta.

### 8.1. Insuliinipumpade kulutõhususe analüüsid

Nelja erineva riigi andmetel koostatud kulutõhususe uuringutes [83, 84, 85, 86] võrreldi glükoosisensori ja LGS-funktsiooniga insuliinipumba kasutamist pumpravi ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega 1. tüüpi diabeediga täiskasvanutel. Kõiki nelja uuringut rahastas meditsiinivahendite tootja Medtronic.

Uuringutes oli peamiselt kasutatud CORE mudelit ning tervishoiu rahastaja perspektiivi (vt tabel 4). Vaid ühes uuringus kasutati otsustusanalüüsi mudelit [86] ja lisaks tervishoiu rahastaja perspektiivile ühiskonna perspektiivi [84]. Keskmine vanus kohordil, kellel pumpravi kasutama hakati, oli vahemikus 18,6–36 aastat ja neil oli selleks ajaks diabeet kestnud keskmiselt 12–17 aastat. Patsientide keskmine HbA<sub>1c</sub> tase varieerus pumpraviga alustamisel vahemikus 7,5–9%. Enamasti modelleeriti pumpravi kasutamist eluea perspektiivis, 1 uuringus [86] 6 kuu perspektiivis. Täiendkulu tõhususe määra väärtuseks saadi 15 800 – 60 300 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. Ühes uuringus, kus oli kasutatud ühiskonna perspektiivi [84], saadi täiendkulu tõhususe määra väärtuseks 40 700 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. Kõige enam mõjutas uuringutes kulutõhususe hinnanguid hüpoglükeemia kartusest tingitud elukvaliteedi halvenemine, ja pumpravi efektiivsus (st HbA<sub>1c</sub> taseme langus ning hüpoglükeemia juhtude vähenemine insuliinipumba kasutamisel).

Lisaks kulutõhususe uuringutele leiti üks teaduskirjanduse ülevaade [87], milles hinnati insuliinipumba ja glükomeetri kasutamise kulutõhusust võrreldes süsteravi ja glükomeetri kasutamisega. Ülevaates oli 11 uuringut, mis olid koostatud 8 erineva riigi andmetel aastatel 2003–2010. 9 uuringus oli kasutatud CORE mudelit ja 2 uuringus Markovi mudelit. Ülevaateartiklit ja enamikku sellesse kaasatud uuringuid

sponsoreeris meditsiinivahendite tootja Medtronic. Keskmise täiendkulu tõhususe määr insuliinipumba ja süsteravi võrdluses oli 11 uuringu põhjal 30 862 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. Analüüsisist järeldus, et pumpravi on süsteravist kallim, kuid langetab olulisel määral HbA<sub>1c</sub> taset ja hoiab ära rohkem hüpoglükeemiaid, mis on omakorda seotud parema elukvaliteedi ja pikema elueaga.

Inglismaal koostatud TTH raporti [82] eesmärk oli hinnata glükoosisensori ja LGS-funktsiooniga insuliinipumba ning LGS-funktsioonita glükoosisensoriga insuliinipumba kasutamise kulutõhusust võrreldes:

- pumpravi ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega;
- süsteravi ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega;
- süsteravi ja glükoosi püsimonitooringu seadme kooskasutamisega;
- insuliinipumba ja sellega mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamisega.

Analüüsis kasutati CORE diabeedimudelit ja pumpravi kulutõhusust hinnati eluea perspektiivis. Analüüsitava kohordi vanus oli 41,6 aastat, diabeedi kestus 27,1 aastat. HbA<sub>1c</sub> tase oli modelleerimise alguses 7,26%.

Kuna puudusid andmed süsteravi ja glükoosi püsimonitooringu seadme kooskasutamise efektiivsuse kohta, siis seda võrdlust analüüsi ei kaasatud.

Võrreldavatest meetoditest osutus kõige odavamaks, kuid kõige vähem efektiivseks süsteravi koos veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega. Võrreldes insuliinipumba kasutamist ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmist süsteravi ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega, saadi täiendkulu tõhususe määraks 52 381 Englise naela ehk 60 752 eurot kvaliteetse eluaasta kohta.

Võrreldes glükoosisensori ja LGS-funktsiooniga insuliinipumba kasutamist süsteravi ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega, insuliinipumba kasutamise ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega, ning insuliinipumba ja sellega mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamisega, saadi täiendkulu tõhususe määraks vastavalt 123 375 Englise naela ehk 143 093 eurot, 730 501 Englise naela ehk 847 252 eurot ja 422 849 Englise naela ehk 490 430 eurot kvaliteetse eluaasta kohta.

Võrreldes LGS-funktsioonita glükoosisensoriga insuliinipumba kasutamist süsteravi ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega ning insuliinipumba kasutamise ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega, saadi täiendkulu tõhususe määraks vastavalt 133 323 Englise naela ehk 154 631 eurot ja 668 789 Englise naela ehk 775 677 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. Analüüsi tulemusena selgus, et insuliinipumba ja sellega

mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamine on sama efektiivne, kuid odavam kui glükoosisensoriga insuliinipumba kasutamine.

## 8.2. Kokkuvõtte avaldatud kulutõhususe analüüsides

Võrreldes varasemas raportis kirjeldatud kulutõhususe uuringutega on siinsesse raportisse lisatud 6 uut kulutõhususe analüüsi, milles hinnati insuliinipumba kasutamist 1. tüüpi diabeediga täiskasvanutel. Keskmise modelleeritava kohordi vanus oli vahemikus 18,6–41 aastat ja neil oli selleks ajaks diabeet kestnud keskmiselt 12–27 aastat. Keskmise HbA<sub>1c</sub> tase varieerus pumpraviga alustamisel vahemikus 7,26–9%. Kõigis kirjeldatud kulutõhususe uuringutes peale ühe [86] kasutati CORE mudelit, mistõttu on nende kõigi puhul arvestatud samade võimalike terviseseisundite ja tüsistustega. Kõiki uuringuid, v.a TTH raportit [82], rahastas meditsiinivahendite tootja Medtronic.

**Tabel 4.** Tulemused uuringutest, milles võrreldi glükoosisensori ja LGS-funktsiooniga insuliinipumba kasutamist pumpravi ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega

Uuring	Riik	Perspektiiv	Võidetud QALYd	ICER originaalvaluutas QALY kohta	ICER eurodes QALY kohta
Roze <i>et al.</i> 2016 [85]	Inglismaa	Tervishoiu rahastaja	3	12 233 Inglise £	15 797 €
Roze <i>et al.</i> 2016 [83]	Prantsusmaa	Tervishoiu rahastaja	1,19–1,44	22 005 – 30 163 €	
Roze <i>et al.</i> 2015 [84]	Rootsi	Tervishoiu rahastaja, ühiskond	0,76	Tervishoiu rahastaja perspektiiv: 60 332 € Ühiskonna perspektiiv: 40 690 €	
Ly <i>et al.</i> 2014 [86]	Austraalia	Tervishoiu rahastaja	0,04	40 803 Austraalia \$	26 253 €
Riemsma <i>et al.</i> 2016 [82]	Inglismaa	Tervishoiu rahastaja	0,1	730 501 Inglise £	847 252 €

Uuringutes oli glükoosisensori ja LGS-funktsiooniga insuliinipumba kasutamisel võrdluses pumpravi ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega täiendkulu tõhususe määr vahemikus 15 800 – 847 252 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. Kõige kõrgem täiendkulu tõhususe määr saadi TTH raportis [82], mis erinevalt teistest uuringutest ei olnud rahastatud meditsiinivahendite tootja poolt. Kõige enam mõjutas

kulutõhususe hinnanguid insuliinipumba efektiivsus (ehk HbA<sub>1c</sub> taseme langus ja hüpoglükeemia juhtude vähenemine) ning hüpoglükeemia kartusest tingitud elukvaliteedi halvenemine.

## 9. Kulutõhususe arvutamise metoodika

### 9.1. Mudeli kirjeldus

Insuliinipumpade kulutõhususe analüüsimiseks kasutatakse veebipõhist valideeritud CORE (Center for Outcomes and Research) diabeedimudelit (<http://www.core-diabetes.com>), mis võimaldab simuleerida diabeedist põhjustatud akuutsete ja hilistüsistuste tekkimist ning progresseerumist.

Mudel sobib nii 1. kui ka 2. tüüpi diabeedi modelleerimiseks. Mudelis arvestatakse 16 erineva tüsistuse tekkimise võimalusega. Surmaga lõppeda võivateks tüsistusteks on müokardi infarkt, insult, nefropaatia, kongestiivne südamepuudulikkus, hüpoplükeemia, ketoatsidoos, laktatsidoos ja diabeetiline haavand/amputatsioon.

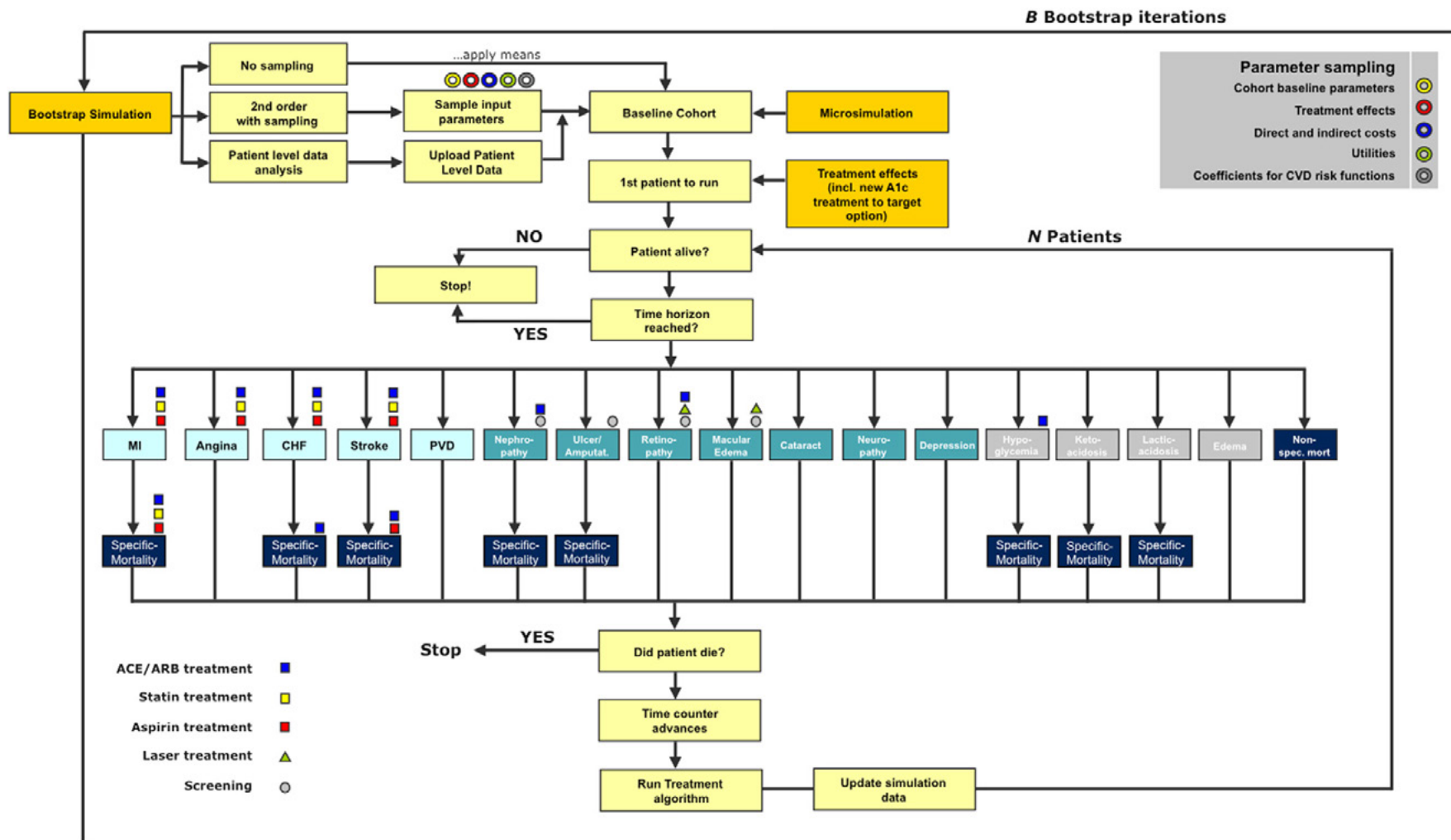
Mittefataalsete tagajärgedega tüsistusteks on stenokardia, perifeerne vaskulaarne haigus, retinopaatia, makulaarödeem, katarakt ehk hallkae, neuropaatia, depressioon ja ödeem ehk turse. Lisaks arvestab mudel loomuliku suremuse tõenäosusega.

Iga tüsistuse ning loomuliku suremuse modelleerimine toimub eraldi Markovi mudeli abil. Igas Markovi mudelis on seisundid, mis kirjeldavad tüsistuse kulgemist. Näiteks müokardi infarkti mudelis on 3 erinevat seisundit: ei ole olnud müokardi infarkti, on olnud müokardi infarkt ja surm müokardi infarkti tagajärjel.

Kõikide tüsistuste Markovi mudelite simulatsioonid toimuvad samaaegselt ja seejuures on võimalik, et haigel võib ühe tsükli jooksul tekkida mitu tüsistust samaaegselt. Iga olemasolev tüsistus suurendab riski mõne teise tüsistuse tekkeks. Näiteks tüsistuse tekkimine neerudes suurendab kardiovaskulaarse tüsistuse tekkimise võimalust.

Tüsistuste tekkimise riski suurendab ka vanuse ja diabeedi eelneva kestuse suurendamine, samuti kohorti kirjeldavate tervisenäitajate halvenemine. Tulemusena leitakse võrreldavate ravimeetoditega kaasnevad keskmised väljundid, kvaliteetsed eluaastad ja kulu ning täiendkulu tõhususe määr.

CORE mudeli struktuur on esitatud joonisel 6.



**Joonis 6.** CORE diabeedimudeli struktuur [88]

## 9.2. Mudeli sisendid

### 9.2.1. Ajaperspektiiv ja populatsioon

Eestis on lastel 1. tüüpi diabeeti haigestumise mediaanvanus 10 aastat. Mudelis modelleeritakse 1. tüüpi diabeedi kulgemist eraldi 10-aastastel lastel, kellel diagnoositakse haigus esimest korda ja kes hakkavad saama ravi, ning 19-aastastel täiskasvanutel, kes on olnud pumpravil.

10-aastaste laste kohorti jälgitakse mudelis 90 aastat ja 19-aastaste kohorti 81 aastat ehk 100 aasta vanuseks saamiseni. Mudelis jälgitakse haigestumist üheaastaste tsüklite kaupa.

10-aastaste kohordi simuleerimisel kasutatakse eeldust, et sellele vanuserühmale kehtivad Eesti Haigekassa soodusmäärad ja pump- ja süsteraviks vajalikud meditsiiniseadmete ja insuliini kogused hüvitatakse kogu eluea jooksul. 19-aastaste kohordi jaoks kasutatakse kuni 18-aastastele kehtivaid Eesti Haigekassa poolt hüvitatavate pump- ja süsteraviks vajalike meditsiiniseadmete ja insuliini koguseid ning soodusmäärasid eluea perspektiivis.

### 9.2.2. Kohordi demograafilised tunnused ja riskitegurid

Andmed 1. tüüpi diabeedihaigete 10-aastaste ja 19-aastaste kohordi demograafiliste tunnuste ja riskitegurite kohta (vt tabel 5) pärinevad teaduskirjandusest või põhinevad eksperthinnangutel. Mudelis määratakse kohorte kirjeldavad tunnused simulatsiooni algul. Aja möödudes mõned näitajad muutuvad (suureneb vanus, diabeedi kestus,  $HbA_{1c}$ , kehamassiindeks). Kehamassiindeks suureneb kuni 50. eluaastani  $0,2375 \text{ kg/m}^2$  aastas ja jääb siis samale tasemele.

Mudelis eeldatakse, et kummalgi kohordil pole simulatsiooni algul tekkinud kardiovaskulaarseid tüsistusi, jala haavandeid, lõppfaasis neeruhaigust, makroproteinuuriat, proliferatsiooni, diabeetilist retinopaatiat, rasket nägemiskaotust, katarakti ega makulaarõdeemi. Mõlema kohordi kõik liikmed kuuluvad euroopiid-  
sesse ehk valgesse rassi.

**Tabel 5.** Kohortide demograafilised tunnused, riskitegurid ja olemasolevad tüsistused

Parameeter	10-aastased		19-aastased	
	Keskmine hinnang	Allikas	Keskmine hinnang	Allikas
Diabeedi eelnev kestus aastates	0	Ekspert hinnang	9	Ekspert hinnang
Poiste/meeste osakaal kohordis %	50,79	[27]	50,79	[27]
Keskmine HbA <sub>1c</sub> %	8,5	[89]	8,5	Ekspert hinnang
Süstoolne vererõhk (mmHg)	103,2	[90]	118,1	[90]
Diastoolne vererõhk (mmHg)	59,9	[90]	63,7	[90]
Üldkolesteroolitase (mg/dl)	153,3	[90]	153,33	[90]
LDL-i kolesteroolitase (mg/dl)	88,2	[91]	90,10	[90]
HDL-i kolesteroolitase (mg/dl)	57,1	[91]	59,75	[90]
Triglütseriid (mg/dl)	64,66	[90]	81,04	[90]
Kehamassiindeks (kg/m <sup>2</sup> )	20,70	[92]	22,40	[90]
Glomerulaarfiltratsioon ehk eGFR ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	120	Ekspert hinnang	120	Ekspert hinnang
Hemoglobiinitase (g/dl)	13,5	Ekspert hinnang	13,5	Ekspert hinnang
Valgete vereliblede arv (106/ml)	6,8	Ekspert hinnang	6,8	Ekspert hinnang
Südamerütm (b.p.m.)	79	Ekspert hinnang	72	Ekspert hinnang
Talje ja puusa suhe	0,838	[93]	0,8	Ekspert hinnang
Albumiini ja kreatiniini suhe uriinis (mg/mmol)	1,03	[94]	3,1	Ekspert hinnang
Seerumi kreatiniin (mg/dl)	0,735	Ekspert hinnang	0,735	Ekspert hinnang
Seerumi albumiin (g/dl)	4,2	Ekspert hinnang	4,2	Ekspert hinnang
Suitsetajate osakaal kohordis %	0	Ekspert hinnang	20	Ekspert hinnang allika [95] põhjal
Tarbitav sigarettide arv päevas	0	Ekspert hinnang	12	Ekspert hinnang
Tarbitav alkoholi kogus nädalas (oz)	0	Ekspert hinnang	10,5	[96]
Mikroalbuminuuria %	4	[91]; [62]	10	Ekspert hinnang
Taustaretinopaatia %	1	Ekspert hinnang	10	Ekspert hinnang
Neuropaatia %	0,5	Ekspert hinnang	1	Ekspert hinnang
Depressioon %	4	[97]	10	Ekspert hinnang



### 9.2.3. Insuliini pumpravi ja süsteravi efektiivsus

Siinses analüüsis kirjeldatakse insuliini pump- ja süsteravi efektiivsust HbA<sub>1c</sub> vähendamisel esimese raviaasta jooksul võrreldes baasväärtusega (vt tabel 5) ning raskete hüpoglükeemiate arvuga (vt tabel 6). Ketoatsidoosi ja kergete hüpoglükeemiate sageduses pole insuliini pump- ja süsteravi võrdlemisel olulisi erinevusi leitud ja seetõttu ei arvestata nendega efektiivsuse hindamisel.

Nii 10-aastaste kui ka 19-aastaste laste kohordi HbA<sub>1c</sub> väärtus on simulatsiooni algul 8,5%. Ekspert hinnangu ja teaduskirjanduse põhjal eeldatakse, et süsteravi ei muuda HbA<sub>1c</sub> taset esimesel aastal (nt NICE'i raportis on [83] eeldatud, et mitmesüsteravi foonil kasvab HbA<sub>1c</sub> väärtus 0,05%). Kuna mudelis kasutame Eesti tegelikku HbA<sub>1c</sub> algaset, mis on kõrgem kui mujal koostatud kulutõhususe analüüsid, siis mitmesüsteravi kasutamisel ei ole ekspertide hinnangul HbA<sub>1c</sub> taseme tõus tõenäoline. Ülejäänud raviviisid langetavad HbA<sub>1c</sub> taset vastavalt Inglismaa TTH raportis [82] esitatud andmetele. Alates teisest raviaastast hakkab HbA<sub>1c</sub> tase tõusma 0,045% aastas [98].

Raske hüpoglükeemia esinemismäär on arvatud 100 patsiendiaasta kohta ning mudelis kasutatud andmed pärinevad Inglismaa TTH raportist [82].

**Tabel 6.** Mudelis kasutatud pump- ja süsteravi efektiivsus HbA<sub>1c</sub> taseme langetamisel ja raskete hüpoglükeemiate esinemismäär 100 patsiendiaasta kohta [82]

Ravimeetod	HbA <sub>1c</sub> muutus	Raske hüpoglükeemia
Süsteravi + veresuhkru sõrmeotsast mõõtmine	0	19,58
Insuliinipump + veresuhkru sõrmeotsast mõõtmine	-0,59	5,02
Insuliinipump + mitteühilduv glükoosi püsimonitooringu seade	-0,7	16,32
Insuliinipump + ühilduv glükoosisensor	-0,7	16,32

Kuna glükoosi püsimonitooringu kasutamise efektiivsust süsteravi korral on uuritud väga vähe, siis ebapiisava tõendusmaterjali tõttu ei ole võimalik hinnata mitmesüsteravi ja glükoosi püsimonitooringu kulutõhusust võrreldes mitmesüsteravi ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega. Samal põhjusel ei analüüsitud Inglismaa TTH raportis [82] mitmesüsteravi ja glükoosi püsimonitooringu kulutõhusust võrreldes mitmesüsteravi ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega (põhjus on esitatud raportis [82] lk 59).

## 9.2.4. Elukvaliteedi hinnangud

Elukvaliteedi hinnangud mudelis mikro- ja makrovaskulaarsete tüsistuste kohta pärinevad teaduskirjandusest (vt tabel 7) ning kirjeldavad tüsistustest tingitud elukvaliteedi halvenemist täiskasvanutel. Kardiovaskulaarsed tüsistused avalduvad üldjuhul alates keskeast (40-aastastel ja vanematel).

Mikrovaskulaarsed tüsistused, eriti neuro-, nefro- ja retinopaatia avalduvad juba lapseas ning nende tekkimine vähendab lisaks lapse elukvaliteedile teadmata määral ka lapsevanema elukvaliteeti. Kuna mudelis ei saa arvestada tüsistustest tingitud elukvaliteedi halvenemist eraldi lapse- ja täiskasvanueas ning elukvaliteedi uuringuid pole laste puhul siiani läbi viidud, siis kasutatakse mudelis läbivalt täiskasvanute elukvaliteedi hinnanguid, sõltumata sellest, kas tüsistus tekib lapse- või täiskasvanueas.

Mudelis eeldatakse, et tüsistumata 1. tüüpi diabeedi puhul on elukvaliteet 0,814 QALYt aastas [99]. Kuna glükoosi püsimonitooringu seade annab märku tekkiva hüpoglükeemia ohust, siis kasutatakse mudelis eeldust, et diabeedihaige elukvaliteet on glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamisel 0,0329 QALY [100] võrra suurem kui veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisel.

**Tabel 7.** Elukvaliteedi halvenemine mudelis tüsistuse toimel QALYdes

Tüsistus	Elukvaliteedi muutus esimesel aastal	Allikas	Elukvaliteedi hinnang järgnevatel aastatel	Allikas
Müokardi infarkt	-0,055	[101]	0,759	Ekspert hinnang allika [82] põhjal
Stenokardia	-	-	0,695	[101]
Südamepuudulikkus	-	-	0,677	[101]
Insult	-0,164	[101]	0,65	Ekspert hinnang allika [82] põhjal
Perifeerne vaskulaarhaigus	-	-	0,724	[101]
Mikroalbuminuuria	-	-	0,814	Ekspert hinnang allika [82] põhjal
Proteinuuria	-	-	0,737	[101]
Hemodialüüs	-	-	0,621	[101]
Peritoneaaldialüüs	-	-	0,581	[101]
Neeru siirdamine	-	-	0,762	[101]

Tüsistus	Elukvaliteedi muutus esimesel aastal	Allikas	Elukvaliteedi hinnang järgnevatel aastatel	Allikas
Retinopaatia	–	–	0,745	[101]
Valesti ravitud retinopaatia	–	–	0,745	[101]
Laserravitid proliferatiivne retinopaatia	–	–	0,715	[101]
Mitte-laserravitid proliferatiivne retinopaatia	–	–	0,715	[101]
Ödeem	–	–	0,745	[101]
Raske nägemiskaotus	–	–	0,711	[101]
Katarakt	–	–	0,769	[101]
Neuropaatia	–	–	0,701	[101]
Paranenud haavand	–	–	0,814	[101]
Aktiivne haavand	–	–	0,615	[101]
Amputatsioon	–0,28	[101]	0,534	Eksperthinnang allika [82] põhjal
Raske hüpoglükeemia (vajab meditsiinilist sekkumist) päeval/öösel	–0,047/–0,051	[102]	–	–
Mitteravitid depressioon	–	–	0,6059	[103]
Ravitid depressioon	–	–	0,814	Eksperthinnang allika [82] põhjal

– andmed puuduvad

Mitme tüsistuse samaaegsel tekkimisel arvestatakse ainult ühe, kõige rohkem elukvaliteeti vähendava tüsistuse põhjustatud elukvaliteedi halvenemisega (ingl *minimum approach*).

### 9.2.5. Üleminekutõenäosused

Diabeedist põhjustatud mikrovaskulaarsete tüsistuste toimumise tõenäosused on pärit EDICi uuringust „The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications“ [3]. Kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkimise tõenäosused sõltuvad ptk-s 9.2.2 toodud demograafiliste tunnuste ja riskitegurite muutumisest ning varasemate tüsistuste olemasolust. Kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkimise tõenäosused lei-

take EDICi uuringu [3] või EDC uuringu „Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study“ [104] võrrandite abil.

Mudelis arvestatakse Eesti elanike vanusespetsiifilise suuremuse tõenäosustega, mille andmed pärinevad Statistikaametist (vt lisa 4). Diabeedi loomuliku kulgemisega seotud parameetrid on esitatud lisa 3.

### 9.2.6. Insuliini pumpravi kulud

Metaboolse kontrolli kuludena summeeritakse insuliini pumpravi, süsteravi ning veresuhkru monitooringu kulud. Insuliini pumpravi kulu koosneb insuliinipumba, reservuaari, infusioonikomplekti, insuliini ja algse spetsiaalse väljaõppe kuludest.

Insuliinipumpade hindade arvutamisel võetakse aluseks pumpade Paradigm MMT-515/715 ja Paradigm Veo MMT-554/754 hinnad Eestis. Paradigm Veo pumpasid on võimalik ühildada glükoosisensoriga ja seetõttu võetakse glükoosisensoriga ühilduva insuliinipumba kogumaksumuse arvutamisel arvesse selle pumba hind. Paradigmi pumpasid kasutatakse, kui veresuhkrutaset mõõdetakse sõrmeotsast või kasutatakse pumbaga mitteühilduvat glükoosi püsimonitooringu seadet. Insuliinipumpade arvestuslik eluiga on keskmiselt 5 aastat.

Analüüsis kasutatavate insuliinipumpade ja nende tarvikute piirhinnad ning Eesti Haigekassa kompenseerimise tingimused on esitatud tabelis 8. Tarvikute vahetamise sagedus põhineb eksperthinnangul, neid andmeid kasutati ka raportis TTH03 [4]. Vastavalt sellele, mitu päeva ühte tarvikut kasutatakse, leitakse vajaminev tarvikute kogus aastas.

Tarvikute kompenseeritava hulga ületamisel kannab patsient täiendavate tarvikute kulu täies mahus. Kui Eesti Haigekassa meditsiiniseadmete loetelus on meditsiiniseadmete rühmas rohkem kui kaks võrreldavat meditsiiniseadet, siis on Haigekassa poolt tasu maksmise kohustuse ülevõtmise aluseks odavuselt teise võrreldava meditsiiniseadme piirhind ning kallima piirhinnaga meditsiiniseadme ostmisel kannab diabeedihaike piirhindade vahelisest erinevusest tekkiva kulu.

Insuliinipumpades kasutatav insuliin kuulub Eesti Haigekassa poolt 100% kompenseeritavate ravimite hulka. Mudelis lähtutakse insuliini hinna arvutamisel Eestis insuliinipumpades enim kasutatud insuliinide (NovoRapid, Apidra) piirhindade keskmisest väärtusest – 0,031 eurot toimeühiku ehk TÜ kohta [105]. Pumpravi kasutamisel arvestatakse insuliini koguseks 0,56 TÜd kehakaalu kilogrammi kohta ööpäevas. Insuliinipumpades kasutatav insuliinikogus on 20% väiksem kui

süsteravi korral. Insuliini ööpäevase vajaduse arvutamisel kasutatakse eestlaste vanusespetsiifilisi kehakaalu väärtuseid, mis on saadud seni publitseerimata „Rahvastiku toitumise uuringust“ (2014).

**Tabel 8.** Insuliinipumpade ja nende tarvikute piirhinnad ning Eesti Haigekassa kehtestatud hüvitamismäärad ja hüvitatavate tarvikute kogus [81]

Tarvik (kogus pakendis)	Piirhind eurodes	Vahetamise sagedus	Hüvitamise määr	Hüvitatav kogus tükki aastas
Paradigm MMT 515/715	1035,5	5 aastat	90%	NA
Paradigm Veo 554/754	1972,0	5 aastat	50%	NA
Reservuaar MMT-326/A 1,5 ml (10 tk) ja reservuaar MMT-332/A 3ml (10 tk)	28,91	6 päeva	90%	100
Quick-Seti infusioonikomplektid MMT 399 (10 tk) ja MMT 397 (10 tk)	127,48	3 päeva	90%	120
Sure-T infusioonikomplektid MMT-862 (6mm/45cm) (10 tk) ja MMT-864 (6mm/60cm) (10 tk)	86,75	3 päeva	90%	180

NA mittekohaldatav

Lisaks pumpravi otsestele kuludele arvestatakse mudelis ka insuliini pumpravi alustamisega seotud väljaõppe kuluga. Tartu Lastekliiniku ja Tallinna Lastehaigla praktika järgi viibivad pumpravi alustavad lapsed pumbaga kohanemise ja pideva järelevalve eesmärgil keskmiselt ühe ööpäeva statsionaarsel haiglaravil. Siinses mudelis arvestatakse väljaõppe kuluks ühe pediaatria voodipäeva maksumus 98 eurot [105]. Kuna kõik 1. tüüpi diabeedi diagnoosi saavad lapsed on esimesed 2 kuud süsteravil ja alles seejärel saab vahetada süsteravi pumpravi vastu, siis süsteravi puhul ei arvestata ravi alustamisega seotud väljaõppe kuludega.

NB! Mudelis võetakse arvutuste aluseks piirhinnad, millest Haigekassa hüvitab osa vastavalt hüvitamismääradele, ülejäänud osa piirhinnast tasub diabeedihaige. Kui aastas kulub tarvikuid rohkem, kui Haigekassa neid hüvitab, kannab diabeedihaige piirkoguse ületanud tarvikute kulu täies mahus ise. Kõik siinse analüüsi arvutustes kasutatud meditsiiniseadmete kogused aastas leitakse ühe seadme kasutusea põhjal (need andmed põhinevad eksperthinnangutel ning olid kasutuses raportis TTH03 [4].)

### 9.2.7. Insuliini süsteravi kulud

Insuliini süsteravi kulu koosneb insuliini *pen*-süstalde ja *pen*-nõelte kulust.

Eesti Haigekassa hüvitab insuliini sisaldavad *pen*-süstlad patsiendile 100% hüvitasmäära alusel. Süsteravis on kõige enam kasutusel insuliinide kombinatsioonid Levemir ja Novorapid, Lantus ja Apidra, Levemir ja Apidra, Lantus ja Humalog ning Lantus ja Novorapid. Nende insuliinide keskmine piirhind on 0,034 eurot TÜ kohta [106]. Süsteravi korral arvestatakse insuliinivajaduseks keskmiselt 0,7 TÜd kehakaalu kilogrammi kohta ööpäevas.

Insuliini süstevahendite ühekordse kasutusega nõelad kompenseerib Eesti Haigekassa 90% ulatuses. Kuni 18-aastasele diabeedihaigele hüvitatakse kuni 700 nõela kalendripoolaastas. Süstevahendi nõelte vajaduseks arvestatakse mudelis 5 tükki ööpäevas. *Pen*-nõelte hind arvutatakse 6–8-millimeetrise kompenseeritavate nõelte piirhindade keskmiste väärtuste põhjal – 0,15 eurot tükk [81]. Juhul kui nõelte vajadus on suurem kui Eesti Haigekassa kompenseeritav hulk, kannab diabeedihaige täiendavate nõelte kulu täies mahus.

### 9.2.8. Veresuhkru monitooringu kulud

Veresuhkru monitooringus kasutatakse veresuhkru mõõtmist sõrmeotsast, insuliinipumbaga ühilduvat glükoosisensorit või pumbaga mitteühilduvat glükoosi püsimonitooringu seadet. Veresuhkru sõrmeotsast mõõtmise kulud koosnevad glükomeetri testribade ja lantsettide kulust (vt tabel 9). Glükomeetreid jagatakse diabeedihaigetele tasuta. Keskmiselt mõõdetakse veresuhkrutaset sõrmeotsast 6 korda päevas.

Glükoosisensoriga ühilduvate insuliinipumpade puhul arvestatakse mudelis glükoosisensori ja veresuhkru näitu pumbale vahendava transmitteri kuludega (vt tabel 9). Alates 2017. aasta jaanuarist kompenseerib Eesti Haigekassa 50% ulatuses insuliinipumba ravil olevale 5–18-aastasele patsiendile kuni 48 glükoosisensorit kalendriaastas. Tarvikute kompenseeritava hulga ületamisel kannab patsient täiendavate tarvikute kulu täies mahus. Alates 2017. aastast hüvitab Eesti Haigekassa 50% ühe transmitteri piirhinnast kahe aasta jooksul. Mudelis arvestatakse transmitteri elueaks 3 aastat. Lisaks glükoosisensori mõõtmistele kontrollib diabeedihaige 3 korda päevas veresuhkrutaset sõrmeotsast mõõtes.

Insuliinipumbaga mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamisel arvestatakse veresuhkru monitooringu kuludeks seadme Dexcom G4 Platinum,

glükoosisensorite ja transmitteri kulud (vt tabel 9) (seade Dexcom G4 Platinum oli võrreldes Abbotti ja Medtronicu seadmetega odavam). Ka glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamisel peab diabeedihaike keskmiselt 3 korda päevas veresuhkrutaset sõrmeotsast mõõtma.

Eesti Haigekassa kompenseerib nimetatud tarvikutest osaliselt glükoosisensoreid ning glükomeetri testribad. Kuni 4-aastasele lapsele kompenseeritakse 90% ulatuses 48 glükoosisensorit kalendriaastas ning 5–18-aastasele pumpravil olevale patsiendile (HbA<sub>1c</sub> üle 8,0 või sage hüpoglükeemia või HbA<sub>1c</sub> suur kõikumine) 50% ulatuses kuni 48 glükoosisensorit kalendriaastas. Ühe glükoosisensori kasutusajaks arvestatakse mudelis 6 päeva ning kuluks keskmise piirhinna põhjal 46,60 eurot tükk. Tarvikute kompenseeritava hulga ületamisel kannab patsient täiendavate tarvikute kulu täies mahus. Kui Eesti Haigekassa meditsiiniseadmete loetelus on meditsiiniseadmete rühmas rohkem kui kaks võrreldavat meditsiiniseadet, siis on Eesti Haigekassa poolt tasu maksmise kohustuse ülevõtmise aluseks odavuselt teise võrreldava meditsiiniseadme piirhind ja kallima piirhinnaga seadme ostmisel kannab diabeedihaike piirhindade vahelisest erinevusest tekkiva kulu.

**Tabel 9.** Veresuhkru monitooringu tarvikute hinnad eurodes (Eesti Haigekassa poolt hüvitatavate tarvikute puhul ka Eesti Haigekassa kehtestatud hüvitamismäärad ja hüvitatavate tarvikute kogus [81])

Tarvik (kogus pakendis)	Hind	Vahetamise sagedus	Hüvitamise määr	Hüvitatav kogus tükki aastas
<b>Lantsetid</b>				
Accu-Chek Softclix (200 tk)	12,9			
Digitest (200 tk)	13,6	6 tk päevas	90%	3300*
Vitrex Soft Sterile Blood (200 tk)	12,26			
<b>Glükomeetri testribad</b>				
Accu-Chek Performa (50 tk)	18,65			
CareSens (50 tk)	17,90			
Contour TS (50 tk)	18,65			
Glucocard X-Sensor (50 tk)	17,70	6 tk päevas	90%	3300*
Accu-Chek Active (50 tk)	18,65			
Contour Plus (50 tk)	18,65			
BGStar (50 tk)	20,75			

Tarvik (kogus pakendis)	Hind	Vahetamise sagedus	Hüvitamise määr	Hüvitatav kogus tükki aastas
<b>Insuliinipumbaga ühilduv glükoosi püsimonitooringu seade</b>				
Enlite MMT-7008A glükoosisensorid (5 tk)	233,08	6 päeva	50%	48
Enlite MMT-7008B glükoosisensor (1 tk)	46,6			
Minilinki saatja komplekt	420	3 aastat	50%	NA
<b>Insuliinipumbaga mitteühilduv glükoosi püsimonitooringu seade [107]</b>				
Dexcom G4 Platinum	1150	5 aastat	NA	NA
Dexcom G4 Platinum CGMi sensor	55	7 päeva	NA	NA
Dexcom G4 Platinum CGMi transmitter	383	6 kuud	NA	NA

\*kuni 18-aastasele diabeedihaijele hüvitatakse kuni 1650 lantsetti kalendripoolaastas  
NA mittekohaldatav

Mudelis kasutatud metaboolse kontrolli keskmised kogukulud aastas insuliinipumba ja süsteravi kasutamisel on esitatud tabelis 10. Esimese raviaasta kulude juurde arvestatakse pumpravi alustamisega seotud väljaõppe kulu, mis on 98 eurot.

**Tabel 10.** Pumpravi ja süsteravi kogukulud aastas eurodes erinevate veresuhkru monitoorimisviiside kasutamisel ning Eesti Haigekassa kaetav osa protsentides

Ravimeetod	Pump-/süsteravi tarvikute kulu	Insuliini kulu	Veresuhkru monitooring	Kulud kokku
Süsteravi + glükomeeter	266 (61%)	662 (100%)	961 (85%)	1889 (87%)
Glükoosisensoriga insuliinipump	2044 (82%)	485 (100%)	3456 (46%)	5984 (63%)
Insuliinipump + mitteühilduv glükoosi monitooringu seade	1856 (90%)	485 (100%)	3961 (10%)	6303 (41%)
Insuliinipump + glükomeeter	1856 (90%)	485 (100%)	961 (85%)	3302 (90%)

### 9.2.9. Diabeedihaije kliinilise jälgimise kulud

Kõik 1. tüüpi diabeedihaijed käivad üks kord aastas silmaarsti juures ning neile tehakse silmapõhja uuring. Kord aastas käiakse ka perearsti juures, kus määratakse



albumiini ja kreatiniini suhe uriinis. Kõrge kolesteroolitaseme korral kasutatakse atrovastatiini ning nefropaatia korral AKE-inhibiitoreid. Pärast kardiovaskulaarset tüsistust kasutatakse aspiriini. Kliinilise jälgimise kulud on toodud tabelis 11.

**Tabel 11.** Kliinilise jälgimise kulud aastas eurodes

Kuluartikkel	Kulu	Allikas
Statiinide kasutamine	18,25	Raviminfo.ee, ravim Atoris (piirhind 1,50 €)
Aspiriini kasutamine	20,21	Raviminfo.ee, ravim Hjertemagnyl (hind 3,91 €), Aspirin Cardio Gastroresist (hind 7,02 €)
AKE-inhibiitorite kasutamine	58,40	Raviminfo.ee, ravim Cardace (piirhind 8,96 €)
Mikroalbuminuuria skriining	22,75	Tervishoiuteenus 66102 (piirhind 1,46 €); 66116 (piirhind 6,29 €); perearsti visiit 15 €
Silmade skriining	25,04	Tervishoiuteenus 7263 (piirhind 4,81 €); 3002 (piirhind 20,23 €)

Mudelis on võimalik arvestada ka proteiinuuria ning jala skriiningu kuludega, kuid kuna Eestis vastavad skriiningud puuduvad, siis analüüsis sellega ei arvestata.

### 9.2.10. Tüsistuste ravikulud

Ravikuludena kaasatakse mudelisse diabeedist põhjustatud tüsistuste ravikulud ning tüsistuste jääknähtude ravi püsikulud järgnevatel aastatel. Kulud arvutatakse Eesti Haigekassa raviarvete andmebaasi andmetel ning ravimite jaemüügihindade põhjal Eesti apteekides. Kui Eesti andmete põhjal pole ravikulu võimalik arvutada, kasutatakse koefitsienti 0,5, mille abil korrigeeritakse Inglismaa ravikulud [82] Eesti konteksti sobivaks. Infarkti, stenokardia, insuldi ja südamepuudulikkuse ravikuludeks võetakse Eestis varem publitseeritud raportites [108], [109] kasutatud kulud. Insuldi jääknähtude ravi püsikulu leidmisel kasutatakse Rootsisis läbi viidud uuringut [110], milles leiti, et insuldijärgne püsiv ravikulu moodustab 4,2% mittefataalse insuldi ravikuludest. Mudelis eeldatakse ka, et nende hüpoglükeemia juhtudega, mis meditsiinilist sekkumist ei vaja, ravikulusid ei kaasne. Mudelis kasutatud ravikulud on esitatud tabelis 12.

Eesti Haigekassa raviarved on perioodi 2002–2011 kohta. Arvetel kajastuvad isikud, kes on aastatel 2002–2003 esmakordselt ostnud ravimi 2. tüüpi diabeedi raviks ning seejärel olnud pidevad diabeediravimi tarvitajad. Nende diabeedihaigete haiglaravi arvete alusel arvutatakse tüsistuste ravikulud tüsistuse tekkimise aastal ning tüsistustega kaasnevad püsivad ravikulud järgneva 3 aasta raviarvete põhjal.

Diagnoosikoodid, mille abil tüsistustega seotud raviarved leitakse, on esitatud lisa 2.

**Tabel 12.** Mudelis kasutatud ravikulud aastas eurodes

<b>Kuluartikkel</b>	<b>Kulu</b>	<b>Allikas</b>
Müokardiinfarkt (esimene aasta)	6 348	[108]
Müokardiinfarkt (järgnevad aastad)	149	[108]
Stenokardia (esimene aasta)	867	[108]
Stenokardia (järgnevad aastad)	38	[108]
Südamepuudulikkus (esimene aasta)	867	[108]
Südamepuudulikkus (järgnevad aastad)	82	[108]
Fataalsete tagajärgedega insult (surm 30 päeva jooksul)	1 258	[109]
Fataalsete tagajärgedeta insult	1 921	[109]
Insult (järgnevad aastad)	81	Arvutuslik
Perifeerne vaskulaarhaigus (esimene aasta)	3 349	Arvutuslik
Perifeerne vaskulaarhaigus (järgnevad aastad)	3 349	Arvutuslik
Hemodialüüs (esimene aasta)	19 109	Arvutuslik
Hemodialüüs (järgnevad aastad)	19 109	Arvutuslik
Peritoneaaldialüüs (esimene aasta)	18 941	Arvutuslik
Peritoneaaldialüüs (järgnevad aastad)	18 941	Arvutuslik
Neeru siirdame (esimene aasta)	12 444	Arvutuslik
Neeru siirdamine (järgnevad aastad)	12 444	Arvutuslik
Raske hüpoglükeemia (vajab meditsiinilist sekkumist)	102	[108]
Silma laserravi	257	Arvutuslik
Katarakti opereerimine (esimene aasta)	1 190	Arvutuslik
Katarakti opereerimine (järgnevad aastad)	855	Arvutuslik
Nägemise kaotus (esimene aasta)	3 300	Arvutatud allika [82] põhjal
Nägemise kaotus (järgnevad aastad)	3 195	Arvutatud allika [82] põhjal
Neuropaatia (esimene aasta)	39	Raviminfo.ee, Neurontin (piirhind 10,67 €)*
Neuropaatia (järgnevad aastad)	39	Raviminfo.ee, Neurontin (piirhind 10,67 €)*
Jäseme amputatsioon	2 738	Arvutuslik

Kuluartikkel	Kulu	Allikas
Jäseme amputatsioon koos proteesiga	9 030	Arvutatud allika [82] põhjal
Gangreen	1 772	Arvutuslik
Paranenud haavand	155	Arvutatud allika [82] põhjal
Nakatunud (ingl <i>infected</i> ) haavand	4 340	Arvutatud allika [82] põhjal
Standardne mittenakatunud (ingl <i>uninfected</i> ) haavand	2 410	Arvutatud allika [82] põhjal
Paranenud haavand koos eelneva amputatsiooniga	14 970	Arvutatud allika [82] põhjal

\*25% haigetest, kellel on neuropaatia, kasutab ravimeid

Kõiki tervisetulemeid ja kulusid diskonteeritakse mudeli baasstsenaariumis 5% määraga aastas.

## 10. Kulutõhususe modelleerimise tulemused

Siin peatükis esitatakse kõigepealt baasstsenaariumi ja alternatiivse stsenaariumi tulemused ning seejärel baasstsenaariumi tundlikkuse analüüs, milles varieeritakse sisendite väärtusi, et hinnata nende mõju analüüsi tulemustele.

Arvestades teaduskirjanduse seisukohti, Eesti andmeid ja eksperthinnanguid, koostati baasstsenaarium ja alternatiivne stsenaarium alapeatükis 9.2 kirjeldatud sisenditega, millest peamised on:

- 1. tüüpi diabeedi kohortide kirjeldus (Eesti andmed, teaduskirjandus): baasstsenaariumis kasutati 10-aastaste kohorti kirjeldavaid andmeid ja alternatiivses stsenaariumis 19-aastaste kohorti kirjeldavaid andmeid;
- insuliinipumba, süsteravi ja veresuhkru püsimonitooringu seadmete/vahendite efektiivsus (teaduskirjandus);
- diabeedist põhjustatud tüsistustest tulenev elukvaliteedi halvenemine (teaduskirjandus);
- diabeedist põhjustatud tüsistustesse haigestumise tõenäosused (teaduskirjandus);
- insuliinipumpade, süsteravi ja veresuhkru püsimonitooringu seadmete/vahendite hinnad (Eesti andmed);
- diabeedist põhjustatud tüsistuste ravikulud (Eesti andmed).

Kulutõhususe analüüsis on 10-aastaste kohordi diabeedist põhjustatud tüsistuste kumulatiivne arv arvestatud 1000-liikmelise kohordi kohta 90 aasta perspektiivis ehk 100 aasta vanuseks saamiseni. 19-aastaste kohordi diabeedist põhjustatud tüsistuste kumulatiivne arv on arvestatud 1000-liikmelise kohordi kohta 81 aasta perspektiivis ehk 100 aasta vanuseks saamiseni. Kulud ja elukvaliteet on arvestatud sama perspektiiviga mõlema kohordi kohta.

### 10.1. Baasstsenaariumi tulemused

Baasstsenaariumis hinnati 10-aastaste laste haigestumist diabeedist põhjustatud tüsistustesse. Võrreldes süsteraviga vähendab insuliinipumba ja sellega ühilduva või mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamine tüsistuste esinemis-tõenäosust (vt tabel 13). Eeskätt väheneb jalgade haavandite, amputatsioonide, neuropaatia, silmahaiguste ja neeruhaiguste esinemise tõenäosus.

**Tabel 13.** Diabeedihaigete arv 1000-liikmelises 10-aastaste kohordis, kes on saanud pump- või süsteravi ja kellel on tekkinud diabeedist põhjustatud tüsistus 90 aasta jooksul (sulgudes on märgitud erinevus süsteravi ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmise kombinatsioonist)

Tüsistus	Süsteravi + glükomeeter	Glükoosi-sensoriga insuliinipump	Insuliinipump + mitteühilduv glükoosi monitooringu seade	Insuliinipump + glükomeeter
<b>Kardiovaskulaarsed haigused</b>				
Südamepuudulikkus	43	44 (+1)	44 (+1)	44 (+1)
Perifeerne vaskulaarhaigus	165	148 (-17)	148 (-17)	151 (-14)
Stenokardia	212	217 (+5)	217 (+5)	217 (+6)
Insult	23	25 (+2)	25 (+2)	24 (+1)
Müokardiinfarkt	187	193 (+6)	193 (+6)	193 (+6)
<b>Neeruhaigused</b>				
Mikroalbuminuuria	856	734 (-123)	734 (-123)	756 (-100)
Proteinuuria	556	421 (-135)	421 (-135)	443 (-113)
Lõppfaasis neeruhaigus	196	138 (-58)	138 (-58)	146 (-50)
<b>Haavandid, amputatsioonid, neuropaatia</b>				
Haavandid	858	777 (-81)	777 (-81)	791 (-67)
Amputatsioon	593	503 (-90)	503 (-90)	516 (-77)
Neuropaatia	902	827 (-76)	827 (-76)	841 (-61)
<b>Silmahaigused</b>				
Retinopaatia	973	938 (-35)	938 (-35)	946 (-27)
Proliferatiivne retinopaatia	526	407 (-119)	407 (-119)	426 (-100)
Ödeem	835	708 (-126)	708 (-126)	732 (-103)
Raske nägemiskaotus	650	545 (-105)	545 (-105)	563 (-87)
Katarakt	322	330 (+8)	330 (+8)	329 (+7)
<b>Raske hüpoglükeemia*</b>	<b>10,6</b>	<b>9,1 (-2)</b>	<b>9,1 (-2)</b>	<b>2,8 (-7,8)</b>
<b>Tüsistustest põhjustatud surmajuhud</b>	<b>662</b>	<b>619 (-43)</b>	<b>619 (-43)</b>	<b>628 (-34)</b>

\*keskmise hüpoglükeemia arv inimese kohta

Baasstsenaariumis selgus, et kõige suuremad kulud kaasnevad insuliinipumba ja glükoosi püsimonitooringu kasutamisel, kuid nende kasutamisel on oodatav eluaastate ja kvaliteetsete eluaastate arv suurim (vt tabel 14). Kõige väiksemad on kogukulud süsteravi kasutamisel, kuid see meetod on teistega võrreldes kõige vähem efektiivne. Insuliinipumbaga mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamiskulud on insuliinipumbaga ühilduvast glükoosisensorist suuremad mitteühilduva seadme kõrge hinna tõttu, mida mudelis kasutati.

**Tabel 14.** Insuliini süsteravi ja pumpraviga kaasnevad diskonteeritud kulud eurodes ja kvaliteetsed eluaastad (QALYd) ühe 10-aastase lapse kohta 90 aasta perspektiivis

	Süsteravi + glükomeeter	Glükoosisensoriga insuliinipump	Insuliinipump + mitteühilduv glükoosi monitooringu seade	Insuliinipump + glükomeeter
Kulud	77 968	142 414	148 232	94 698
Kulude erinevus võrreldes süsteraviga	NA	64 446	70 264	16 730
Eluaastad	18,017	18,155	18,155	18,137
Lisandunud eluaastad võrreldes süsteraviga	NA	0,139	0,139	0,121
QALYd	13,112	13,778	13,778	13,529
Lisandunud QALYd võrreldes süsteraviga	NA	0,665	0,665	0,417
<b>ICER eluaasta kohta võrreldes süsteraviga</b>	<b>NA</b>	<b>464 975</b>	<b>506 956</b>	<b>138 723</b>
<b>ICER QALY kohta võrreldes süsteraviga</b>	<b>NA</b>	<b>96 838</b>	<b>105 581</b>	<b>40 110</b>

NA mittekohaldatav

Võrreldes süsteraviga kujuneb 10-aastastel lastel glükoosisensoriga insuliinipumba kasutamisel lisanduva eluaasta maksumuseks 464 975 ja kvaliteetse eluaasta maksumuseks 96 838 eurot. Võrreldes süsteraviga on insuliinipumba ja sellega mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamisel lisanduva eluaasta maksumus 506 956 eurot ja kvaliteetse eluaasta maksumus 105 581 eurot. Insuliinipumba kasutamisel ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisel on lisanduva eluaasta maksumus 138 723 eurot ja lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumus 40 110 eurot.

## 10.2. Alternatiivse analüüsi tulemused

Alternatiivses stsenaariumis hinnati 19-aastaste haigestumist diabeedist põhjustatud tüsistustesse. Tulemused sarnanevad baasstsenaariumis kirjeldatuga, mille järgi on tüsistustesse haigestunute arv kõige suurem süsteravi kasutamisel (vt tabel 15). Võrreldes süsteraviga tekib tüsistusi kõige vähem insuliinipumba ja glükoosi püsimonitooringu kasutamisel. 19-aastaste kohordis väheneb pumpravi kasutamisel kõige enam haavandite, amputatsioonide, neuropaatia, silmahaiguste ja neeruhaiguste esinemistõenäosus.

**Tabel 15.** Diabeedihaigete arv 1000-liikmelises 19-aastaste kohordis, kes on saanud pump- või süsteravi ja kellel on tekkinud diabeedist põhjustatud tüsistus 81 aasta jooksul (sulgudes on märgitud erinevus süsteravi ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmise kombinatsioonist)

Tüsistus	Süsteravi + glükomeeter	Glükoosisensoriga insuliinipump	Insuliinipump + mitteühilduv glükoosi monitooringu seade	Insuliinipump + glükomeeter
<b>Kardiovaskulaarsed haigused</b>				
Südamepuudulikkus	57	59 (+3)	59 (+3)	58 (+1)
Perifeerne vaskulaarhaigus	150	134 (-16)	134 (-16)	135 (-15)
Stenokardia	225	233 (+8)	233 (+8)	230 (+6)
Insult	35	36 (+1)	36 (+1)	35 (+0,3)
Müokardiinfarkt	204	215 (+11)	215 (+11)	213 (+9)
<b>Neeruhaigused</b>				
Mikroalbuminuuria	822	681 (-141)	681 (-141)	705 (-117)
Proteinuuria	551	417 (-134)	417 (-134)	438 (-113)
Lõppfaasis neeruhaigus	207	149 (-58)	149 (-58)	159 (-48)
<b>Haavandid, amputatsioonid, neuropaatia</b>				
Haavandid	826	736 (-90)	736 (-90)	752 (-74)
Amputatsioon	536	446 (-90)	446 (-90)	459 (-77)
Neuropaatia	892	810 (-83)	810 (-83)	824 (-68)
<b>Silmahaigused</b>				
Retinopaatia	969	922 (-46)	922 (-46)	932 (-37)
Proliferatiivne retinopaatia	526	390 (-137)	390 (-137)	410 (-116)

Tüsistus	Süsteravi + glükomeeter	Glükoosisenso- riga insuliini- pump	Insuliinipump + mitteühilduv glükoosi monitooringu seade	Insuliinipump + glükomeeter
Ödeem	819	681 (-138)	681 (-138)	704 (-114)
Raske nägemiskaotus	628	519 (-110)	519 (-110)	537 (-91)
Katarakt	284	290 (+5)	290 (+5)	287 (+3)
<b>Raske hüpoglükeemia*</b>	<b>9,0</b>	<b>7,7 (-1)</b>	<b>7,7 (-1)</b>	<b>2,4 (-6,6)</b>
<b>Tüsistustest põhjustatud surmajuhud</b>	<b>654</b>	<b>613 (-40)</b>	<b>613 (-40)</b>	<b>620 (-34)</b>

\*keskmise hüpoglükeemia arv inimese kohta

19-aastaste kohordi puhul on kõige suuremad kulud insuliinipumba ja glükoosi püsimonitooringu kasutamisel, kuid nende kasutamisel on oodatav eluaastate ja kvaliteetsete eluaastate arv suurim (vt tabel 16). Insuliinipumbaga mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamiskulud on insuliinipumbaga ühilduvast glükoosisensorist suuremad mitteühilduva seadme kõrge hinna tõttu, mida mudelis kasutati.

**Tabel 16.** Insuliini süsteravi ja pumpraviga kaasnevad diskonteeritud kulud eurodes ja kvaliteetsed eluaastad (QALYd) ühe 19-aastase diabeedihaige kohta 81 aasta perspektiivis

	Süsteravi + glükomeeter	Glükoosisenso- riga insuliini- pump	Insuliinipump + mitteühilduv glükoosi monitooringu seade	Insuliinipump + glükomeeter
Kulud	81 634	141 546	147 116	96 111
Kulude erinevus võrreldes süsteraviga	–	59 912	65 481	14 477
Eluaastad	17,143	17,336	17,336	17,3
Lisandunud eluaastad võrreldes süsteraviga	–	0,193	0,193	0,157
QALYd	12,148	12,782	12,782	12,612
QALYde erinevus võrreldes süsteraviga	–	0,634	0,634	0,465



	Süsteravi + glükomeeter	Glükoosisenso- riga insuliini- pump	Insuliinipump + mitteühilduv glükoosi monitooringu seade	Insuliinipump + glükomeeter
<b>ICER eluaasta kohta võrreldes süsteraviga</b>	–	<b>310 263</b>	<b>339 106</b>	<b>92 035</b>
<b>ICER QALY kohta võrreldes süsteraviga</b>	–	<b>94 498</b>	<b>103 283</b>	<b>31 154</b>

Võrreldes süsteraviga kujuneb 19-aastastel glükoosisensoriga insuliinipumba kasutamisel lisanduva eluaasta maksumuseks 310 263 eurot ja kvaliteetse eluaasta maksumuseks 94 498 eurot. Võrreldes süsteraviga on insuliinipumba ja sellega mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme kooskasutamisel lisanduva eluaasta maksumus 339 106 eurot ja kvaliteetse eluaasta maksumus 103 283 eurot. Insuliinipumba kasutamisel ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisel on lisanduva eluaasta maksumus 92 035 eurot ja lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumus 31 154 eurot.

### 10.3. Mudeli ja andmetega seotud piirangud analüüsis

Siinses analüüsis tuleb arvestada mõningate mudelist ja sisendandmetest tulenevate piirangutega. Mudeliga seotud piirangud on peamiselt tingitud sellest, et paljusid sisendandmeid ei ole võimalik vanusespetsiifiliselt arvestada. Diabeedist põhjustatud tüsistuste ravikulude ja elukvaliteedi halvenemise kohta saab mudelis sisestada iga tüsistuse kohta vaid ühe väärtuse. Keskmise ravikulu võib täiskasvanu- ja lapseas sama tüsistuse puhul olla erinev, samuti võib olla erinev ühe ja sama tüsistuse põhjustatud elukvaliteedi halvenemine. Kuna diabeedist põhjustatud tüsistustega kaasneva elukvaliteedi halvenemise kohta lastel uuringuid avaldatud ei ole, kasutati täiskasvanute elukvaliteedi hinnanguid ja eeldati, et need on kohased ka lastele. Analüüsis kasutati lapseale kohaseid meditsiiniseadmete ja ravimite koguseid (ehk kulusid) kogu eluea perspektiivis, sest mudel ei võimalda arvesse võtta vajaminevate tarvikute ja ravimite koguseid eraldi lapse- ja täiskasvanueas.

Mudelis arvestatakse erinevate ravimeetodite kasutamise mõju  $HbA_{1c}$  väärtusele vaid esimese 12 kasutamiskuu jooksul. Kui kasutatava ravimeetodi mõju  $HbA_{1c}$  väärtusele kestab kauem kui 12 kuud (lastel võib raviefekt kesta pikemalt kui 12 kuud), siis sellega mudelis arvestada ei ole võimalik. Samuti ei võimalda mudel

arvestada, et diabeedihaike arstlik jälgimine või täiendavate ravimite tarvitamine erineb lastel ja täiskasvanutel.

1. tüüpi diabeedi jaoks saab mudelis kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkimise riski arvutada Framinghami [111, 112, 113], EDICi [3] või EDC [2] uuringute tulemuste põhjal koostatud võrrandite abil. Framinghami uuringus osalesid 1. tüüpi diabeediga 30–60-aastased patsiendid ja seetõttu pole selle uuringu tulemuste põhjal koostatud kardiovaskulaarsete tüsistuste võrrandid laste kohordi modelleerimiseks sobilikud. EDC Pittsburghis läbi viidud uuringus oli osalejate vanus alla 17 aasta ning 1. tüüpi diabeedi tekkimisel oli nende keskmine vanus 8 aastat. Kuna EDC uuring põhines kõige nooremal kohordil, siis kasutati siinse analüüsi baasstsenaariumis EDC uuringu tulemuste põhjal koostatud kardiovaskulaarsete tüsistuste võrrandeid ning tundlikkuse analüüsis testiti EDICi uuringu põhjal koostatud võrrandite rakendamisega kaasnevat mõju tulemustele.

CORE mudelis arvutatakse mikrovaskulaarsete tüsistuste tekkimise risk USAs ja Kanadas läbi viidud DCCT [1] ja selle järeluuringu EDICi [3] tulemuste põhjal. DCCT uuring kestis 12 aastat ja uuritava kohordi vanus oli 13–39 aastat. DCCT uuringu tulemusi kasutatakse mudelis esimese 12 aasta kohta. Ainult laste kohordil põhinevat pikaajalise diabeediravi ja mikrovaskulaarsete tüsistuste epidemioloogilisi uuringuid avaldatud ei ole.

Tuleb rõhutada, et diabeedi puhul on modelleerimise jaoks tegemist keerulise haigusega, millega kaasneb palju erinevaid lühiajalisi ja eluaegseid tüsistusi ning kõik tekkinud tüsistused ja muutused tervisenäitajates mõjutavad omakorda järgnevate tüsistuste tekkimise tõenäosust.

## **10.4. Tundlikkuse analüüsi tulemused**

Enamik mudeli eelduseid ja sisendeid on hinnangulised ja võivad aja jooksul muududa. Muutuste mõju hindamiseks tehti tundlikkuse analüüs, kus baasstsenaariumis kasutatud sisendite väärtusi muudeti muutuste tõenäolisele suunale ja ulatusele vastavalt, ning tulemusi võrreldi baasstsenaariumi tulemustega. Analüüsis hinnati ühe (nt diskonteerimismäära) või sarnaste sisendite samaaegse (nt kõikide ravikulude) muutuse mõju tulemustele. Tegelikuses võivad sisendid muutuda ka üheskoos ning erinevates kombinatsioonides.

Tundlikkuse analüüsis hinnatakse olukordi, kus:

- kohordi HbA<sub>1c</sub> väärtus on simulatsiooni algul baasstsenaariumist erinev;
- kohordi vanus on simulatsiooni algul 41 aastat;
- insuliinipumba ja glükoosi püsimonitooringu efektiivsus on HbA<sub>1c</sub> taseme langetamisel baasstsenaariumist erinev;
- tüsistusteta diabeedihaige elukvaliteedi hinnang erineb glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamisel baasstsenaariumist;
- insuliinipumbad, nende tarvikud ja glükoosi püsimonitooringu seadmed on odavamad kui baasstsenaariumis;
- tüsistuste ravikulud suurenevad 25%;
- simuleeritav ajaperspektiiv on 60 aastat;
- kardiovaskulaarsete tüsistuste riskid arvutatakse EDICi uuringu võrrandite abil;
- diskonteerimismäär on väiksem kui 5%.

#### 10.4.1. Kohordi HbA<sub>1c</sub> väärtus

Baasstsenaariumis oli 10-aastaste keskmine HbA<sub>1c</sub> väärtus 8,5%. Tabelis 17 on võrreldud analüüsi tulemusi, kui HbA<sub>1c</sub> väärtus oleks baasstsenaariumis kasutatud väärtusest 0,5% suurem või väiksem, või oleks HbA<sub>1c</sub> väärtus 7,26% nagu Inglismaa TTH raportis [82].

**Tabel 17.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER eurodes lisanduva QALY kohta, võrreldes süsteraviga) baasstsenaariumist erineva HbA<sub>1c</sub> väärtuse korral

	Glükoosisenso- riga insuliini- pump	Insuliinipump + mitteühilduv glükoosi monitooringu seade	Insuliinipump + glükomeeter
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>96 838</b>	<b>105 581</b>	<b>40 110</b>
Variant 1 – HbA <sub>1c</sub> 9,0%	95 416	104 322	34 426
Variant 2 – HbA <sub>1c</sub> 8,0%	99 169	107 843	45 627
Variant 3 – HbA <sub>1c</sub> 7,26%	103 338	112 069	57 058

HbA<sub>1c</sub> baasväärtus diabeediravi algul muudab täiendkulu tõhususe määra väheoluliselt. Kõige suurem HbA<sub>1c</sub> väärtuse mõju täiendkulu tõhususe määrale on insuliinipumba kasutamisel ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisel. Kui HbA<sub>1c</sub> algväärtus kohordil oleks 7,26%, suureneks täiendkulu tõhususe määr insuliinipumba kasuta-

misel ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisel 17 000 euro võrra lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

#### 10.4.2. Kohordi vanus

Baasstsenaariumis modelleeriti 1. tüüpi diabeedi kulgemist 10-aastastel lastel. Tabelis 18 on esitatud andmed olukorras, kus kohordi vanus simulatsiooni alguses on 41 aastat, diabeedi eelnev kestus 31 aastat ja HbA<sub>1c</sub> väärtus on simulatsiooni algul 8,5%. Ülejäänud 41-aastaste diabeedihaigete kohorti kirjeldavad demograafilised tunnused, riskitegurid ja olemasolevad tuisistused pärinevad Inglismaa TTH raporti [82] tabelist 28.

**Tabel 18.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER eurodes lisanduva QALY kohta, võrreldes süsteraviga) baasstsenaariumist erineva kohordi algvanuse korral

	Glükoosisenso- riga insuliini- pump	Insuliinipump + mitteühilduv glükoosi monitooringu seade	Insuliinipump + glükomeeter
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>96 838</b>	<b>105 581</b>	<b>40 110</b>
Variant 4 – algvanus 41 aastat	120 797	131 231	48 865

Kohordi algvanusel on oluline mõju analüüsi tulemustele. 41-aastase kohordi algvanuse korral suureneb täiendkulu tõhususe määr 20% võrra.

#### 10.4.3. Insuliinipumba ja glükoosi püsimonitooringu efektiivsus

Teaduskirjanduse järgi (vt ptk 6.3) võib insuliinipumba kasutamine koos glükoosi püsimonitooringu seadmega vähendada HbA<sub>1c</sub> taset rohkem, kui eeldati baasstsenaariumis. Tabelis 19 on esitatud andmed olukorras, kus insuliinipump koos glükoosi püsimonitooringu seadmega langetab HbA<sub>1c</sub> taset 0,8% (baasstsenaariumis langetas 0,7%).

**Tabel 19.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER eurodes lisanduva QALY kohta, võrreldes süsteraviga), kui insuliinipumba ja glükoosi püsimonitooringu seadme efektiivsus on baasstsenaariumist erinev

	Glükoosisenso- riga insuliinipump	Insuliinipump + mitteühilduv glükoosi monitooringu seade	Insuliinipump + glükomeeter
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>96 838</b>	<b>105 581</b>	<b>40 110</b>
Variant 5 – HbA <sub>1c</sub> taseme 0,8% langetamine pumpravi ja glükoosi püsimonitooringu seadme abil	88 738	96 904	40 110

Insuliinipumba ja glükoosi püsimonitooringu seadme suurem efektiivsus HbA<sub>1c</sub> vähendamisel langetab täiendkulu tõhususe määra 8000 euro võrra lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

#### 10.4.4. Elukvaliteedi hinnangud

Baasstsenaariumis lähtuti teaduskirjanduses avaldatud elukvaliteedi hinnangutest, kus glükoosi püsimonitooringu seadet kasutava tüsistusteta diabeedihaige elukvaliteet on 0,0329 QALY võrra parem kui veresuhkrutaset sõrmeotsast mõõtvat diabeedihaigel. Tabelis 20 on toodud täiendkulu tõhususe määra võrdlus baasstsenaariumiga olukorras, kus glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamisel elukvaliteet ei parane, vaid on sarnaselt baasstsenaariumis eeldatuga 0,814 QALYt.

**Tabel 20.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER eurodes lisanduva QALY kohta, võrreldes süsteraviga) baasstsenaariumist erineva tüsistusteta diabeedihaige elukvaliteedi hinnangu korral, kui kasutatakse glükoosi püsimonitooringu seadet

	Glükoosisenso- riga insuliini- pump	Insuliinipump + mitteühilduv glükoosi monitooringu seade	Insuliinipump + glükomeeter
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>96 838</b>	<b>105 581</b>	<b>40 110</b>
Variant 6 – tüsistusteta diabeedihaige elukvaliteedi hinnang 0,814	175 553	191 403	40 110

Parem elukvaliteedi hinnang glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamisel mõjutab väga oluliselt täiendkulu tõhususe määra. Kui glükoosi püsimonitooringu

seadme kasutamine elukvaliteeti ei paranda, kahekordistub täiendkulu tõhususe määra väärtus.

#### 10.4.5. Insuliinipumpade, nende tarvikute ja glükoosi püsimonitooringu seadmete hinnad

Baasstsenaariumis kasutati Eesti Haigekassa meditsiiniseadmete loetelus toodud hindasid insuliinipumpade, nende tarvikute ja glükoosi püsimonitooringu seadmete kohta. Insuliinipumbaga mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme hinnaks võeti müügihind Inglismaal, sest seda seadet Eestis ei müüda. Tabelis 21 on toodud täiendkulu tõhususe määra võrdlus baasstsenaariumiga olukorras, kus insuliinipumpade, nende tarvikute (reservuaaride, infusioonivahendite) ja glükoosi püsimonitooringu seadmete hind on 20% madalam.

**Tabel 21.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER eurodes lisanduva QALY kohta, võrreldes süsteraviga) 20% väiksemate insuliinipumpade, nende tarvikute ja glükoosi püsimonitooringu seadmete hindade korral

	Glükoosisenso- riga insuliini- pump	Insuliinipump + mitteühilduv glükoosi monitooringu seade	Insuliinipump + glükomeeter
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>96 838</b>	<b>105 581</b>	<b>40 110</b>
Variant 7 – insuliinipumbad, nende tarvikud ja glükoosi püsimonitooringu seadmed 20% odavamad	69 342	76 306	23 897

Insuliinipumpade, nende tarvikute ja glükoosi püsimonitooringu seadmete hinna 20% langetamine vähendab täiendkulu tõhususe määra 30–40% võrra.

#### 10.4.6. Tüsistuste ravikulud

Baasstsenaariumis kasutati ravikulude hindamiseks Eesti Haigekassa andmebaasi raviarveid ning teaduskirjandusest leitud kulusid, mis korrigeeriti Eesti konteksti sobivaks. On ilmne, et tulevikus on ravikulud suuremad, mistõttu vaatlesime, kui palju mõjutab tulemusi ravikulude suurendamine 25% võrra (vt tabel 22).

**Tabel 22.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER eurodes lisanduva QALY kohta, võrreldes süsteraviga) tüsistuste 25% suuremate ravikulude korral

	Glükoosisenso- riga insuliini- pump	Insuliinipump + mitteühilduv glükoosi monitooringu seade	Insuliinipump + glükomeeter
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>96 838</b>	<b>105 581</b>	<b>40 110</b>
Variant 8 – tüsistuste ravikulud 25% suuremad	92 296	100 987	33 052

Ravikulude suurenemine 25% vähendab insuliinipumba ja glükoosi püsi-  
monitooringu seadme kasutamisel täiendkulu tõhususe määra 5% ning insuliini-  
pumba kasutamisel ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisel 15% võrra.

#### 10.4.7. Ajaperspektiiv

Baasstsenaariumis hinnati insuliinipumpade kasutamise kulutõhusust 1. tüüpi  
diabeedi ravis eluea perspektiivis ehk kohordi 100-aastaseks saamiseni. Tabelis  
23 on toodud täiendkulu tõhususe määra võrdlus olukorras, kus modelleeritav  
ajaperspektiiv on 60 aastat.

**Tabel 23.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER eurodes lisanduva QALY kohta, võrreldes süsteraviga) 60-aastase ajaperspektiivi korral

	Glükoosisenso- riga insuliini- pump	Insuliinipump + mitteühilduv glükoosi monitooringu seade	Insuliinipump + glükomeeter
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>96 838</b>	<b>105 581</b>	<b>40 110</b>
Variant 9 – ajaperspektiiv 60 aastat	98 677	107 562	41 532

Lühema ajaperspektiivi kasutamine muudab täiendkulu tõhususe määra väheoluliselt.

#### 10.4.8. Kardiovaskulaarsete tüsistuste risk

Baasstsenaariumis kasutati kardiovaskulaarsete tüsistuste arvutamiseks EDC  
uuringu põhjal koostatud võrrandeid. Alternatiivse võimalusena hinnatakse tund-  
likkuse analüüsis EDICi uuringu põhjal koostatud kardiovaskulaarsete tüsistuste  
võrrandite kasutamise mõju analüüsi tulemustele (vt tabel 24).

**Tabel 24.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER eurodes lisanduva QALY kohta, võrreldes süsteraviga) EDIC võrrandite kasutamisel kardiovaskulaarsete tüsistuste arvutamiseks

	Glükoosisenso- riga insuliini- pump	Insuliinipump + mitteühilduv glükoosi monitooringu seade	Insuliinipump + glükomeeter
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>96 838</b>	<b>105 581</b>	<b>40 110</b>
Variant 10 – EDICi võrrandid kardiovaskulaarsete tüsistuste arvutamiseks	94 625	103 198	39 234

EDICi võrrandite kasutamine kardiovaskulaarsete tüsistuste arvutamisel mõjutab täiendkulu tõhususe määra väheoluliselt.

#### 10.4.9. Diskonteerimine

Baasstsenaariumis kasutati Eesti kulutõhususe uuringutes reegliliselt diskonteerimismäära (5% aastas), kuid avaldatud uurimustes on peamiselt kasutatud madalamaid diskonteerimismäärasid. Tundlikkuse analüüsis hinnatakse diskonteerimismäära alandamise mõju analüüsi tulemustele (vt tabel 25). 3% diskonteerimismäära kasutamine langetab täiendkulu tõhususe määra 10–30%.

**Tabel 25.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER eurodes lisanduva QALY kohta, võrreldes süsteraviga) 3% diskonteerimismäära korral

	Glükoosisenso- riga insuliini- pump	Insuliinipump + mitteühilduv glükoosi monitooringu seade	Insuliinipump + glükomeeter
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>96 838</b>	<b>105 581</b>	<b>40 110</b>
Variant 11 – diskonteerimismäär 3%	85 939	94 181	27 172

### 10.5. Kokkuvõte kulutõhususe modelleerimise tulemustest

Baasstsenaariumis hinnati 10-aastaste laste ja alternatiivses stsenaariumis 19-aastaste noorte haigestumist diabeedist põhjustatud tüsistustesse. Mõlema kohordi puhul on diabeedist põhjustatud tüsistustesse haigestunute arv kõige suurem süsteravi kasu-



tamisel. Võrreldes süsteraviga vähendab tüsistuste esinemistõenäosust kõige enam insuliinipumba ja sellega ühilduva või mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamine. Eelkõige väheneb jalgade haavandite, amputatsioonide, neuropaatia, silmahaiguste ja neeruhaiguste esinemistõenäosus.

10-aastaste kohordi puhul on sarnaselt 19-aastaste kohordiga kõige suuremad kulud insuliinipumba ja sellega ühilduva või mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamisel, kuid nende kasutamisel on oodatav eluaastate ja kvaliteetsete eluaastate arv suurim. Insuliinipumbaga mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamiskulud on insuliinipumbaga ühilduvast glükoosisensorist suuremad mitteühilduva seadme kõrge hinna tõttu, mida mudelis kasutati.

Võrreldes süsteraviga kujuneb 10-aastastel lastel glükoosisensoriga insuliinipumba kasutamisel lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumuseks 96 838 eurot ja 19-aastastel 94 498 eurot.

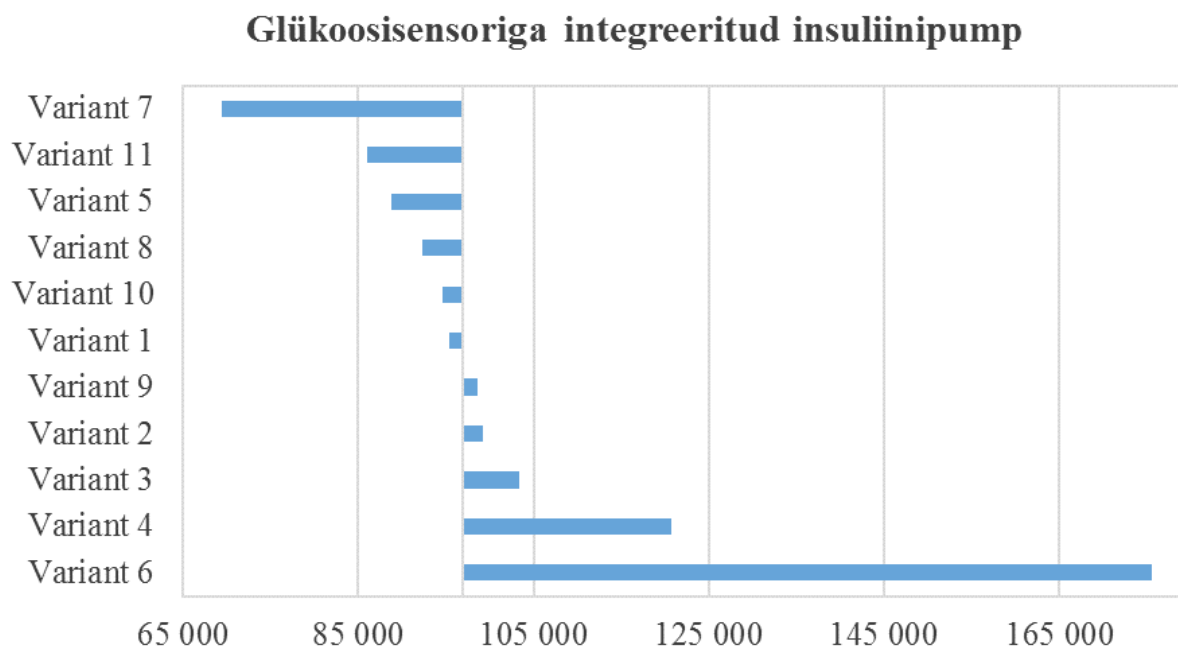
Võrreldes süsteraviga on insuliinipumba kasutamisel ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisel 10-aastaste kohordi puhul lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumus 40 110 eurot ja 19-aastastel 31 154 eurot.

Võrreldes süsteraviga kujuneb insuliinipumba ja sellega mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme kooskasutamisel 10-aastaste kohordil lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumuseks 105 581 eurot ja 19-aastastel 103 283 eurot.

Tundlikkuse analüüsi tõenäoliste stsenaariumite järgi jääb glükoosisensoriga insuliinipumba kasutamisel täiendkulu tõhususe määr vahemikku 69 342 – 175 553 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Insuliinipumba ja sellega mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamisel jääb täiendkulu tõhususe määr vahemikku 76 306 – 191 403 eurot ning insuliinipumba kasutamisel ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisel vahemikku 23 897 – 57 058 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

Joonisel 7 on esitatud tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite muutuste mõju analüüsi tulemustele glükoosisensoriga insuliinipumba kasutamisel. Enim mõjutab leitud kulutõhususe hinnanguid tüsistusteta diabeedihaigel parema elukvaliteedi hinnangu arvestamine insuliinipumbaga ühilduva või mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamisel (variant 6), insuliinipumpade ja glükoosi püsimonitooringu seadmete hind (variant 7) ja kohordi algne vanus analüüsis (variant 4).

Insuliinipumba ja sellega mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme täiendkulu tõhususe määr muutus tundlikkuse analüüsis valitud sisendandmete muutumisel sarnaselt glükoosisensoriga insuliinipumba täiendkulu tõhususe määraga.



**Joonis 7.** Glükoosisensoriga insuliinipumba täiendkulu tõhususe määr (ICER eurodes lisanduva QALY kohta, võrreldes süsteraviga) valitud sisendandmete muutumise korral

Üldiselt on tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite muutuste mõju kulutõhususe hinnangule kõigi kolme raviviisi puhul sarnane. Kõige vähem avaldab kulutõhususele mõju EDICi uuringu põhjal koostatud kardiovaskulaarsete tüsistuste võrrandite kasutamine EDC uuringu põhjal koostatud võrrandite asemel, ja lühema ajaperspektiivi kasutamine. Kulutõhususe analüüsi tulemused näitavad, et insuliinipumba kasutamisega hoitakse ära diabeedist põhjustatud tüsistusi ning saavutatakse võit kvaliteetsetes eluaastates. Kui lisaks insuliinipumbale kasutatakse glükoosi püsimonitooringu seadet, on saavutatav võit veelgi suurem.

## **11. Eelarve mõju analüüs**

Siinses peatükis hinnatakse insuliinipumpade ja nende tarvikute hüvitamise mõju ravikindlustuse eelarvele kolme stsenaariumi alusel. Esiteks, kui Eesti Haigekassa hüvitaks glükoosisensorite hinnast 50% asemel 90%. Teiseks, kui jätkataks 19-aastaseks saanud insuliinipumba kasutajatele insuliinipumba ja nende tarvikute hüvitamist ja kolmandaks, kui insuliinipumpade ja nende tarvikute hüvitamine laieneks kuni 40-aastastele diabeedihaigetele. Eelarve mõju prognoosimiseks kasutati lihtsustatud mudelit, sisendeid kulutõhususe analüüsist ja Eesti Haigekassa andmeid insuliinipumpade ja glükoosisensorite kasutajate kohta aastatel 2013 ja 2016. Prognoos koostati viie aasta perspektiivis.

### **11.1. Eelarve mõju analüüsi eeldused ja sisendid**

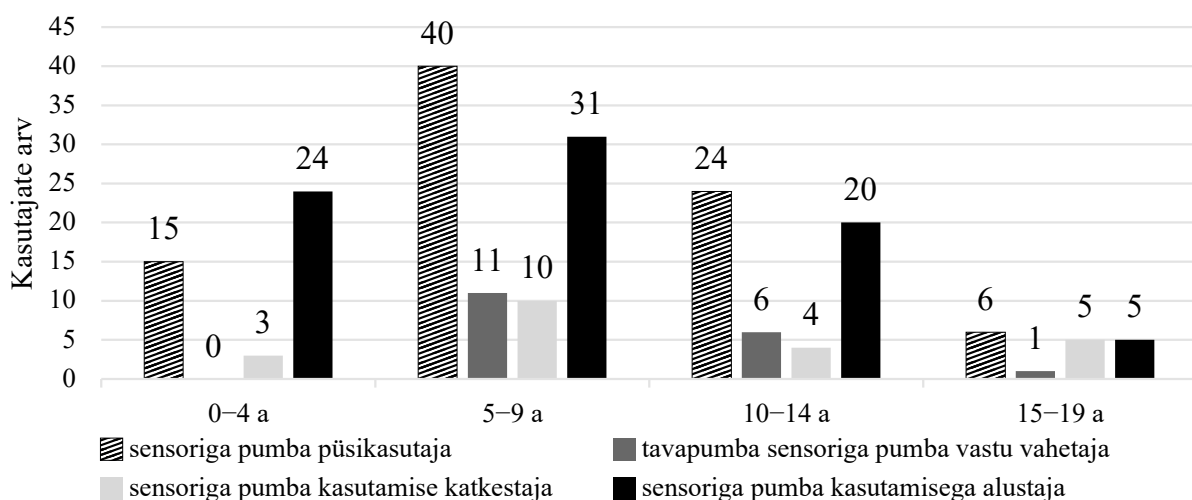
Eesti Haigekassast saadi andmed 2013. ja 2016. aastal tavapumpasid (glükoosisensoriga mitteühilduvad pumbad, Paradigm MMT-715/515) ja glükoosisensoriga ühilduvaid insuliinipumpasid (Paradigm Veo MMT-754/554) kasutanud laste kohta, keda oli kokku 391 (vt tabel 26). Tavapumba kasutajad identifitseeriti Eesti Haigekassa poolt hüvitatud insuliinipumpade infusioonivahendeid ostnud isikute järgi ja glükoosisensoriga ühilduvate insuliinipumpade kasutajate arv Eesti Haigekassa poolt hüvitatud glükoosisensori ostnud isikute järgi.

Insuliinipumpade püsikasutajate arv (kasutasid pumpa nii 2013. kui ka 2016. aastal) oli sarnane tavapumba ja glükoosisensoriga ühilduva insuliinipumba kasutajate seas. Kolme aasta jooksul vahetas tavapumba glükoosisensoriga ühilduva insuliinipumba vastu 18 diabeedihaiget. Pumpravi katkestajate hulgas oli kolmandiku võrra rohkem tavapumba kasutajaid. 2016. aastal oli glükoosisensoriga ühilduva insuliinipumbaga ravi alustajaid 20% rohkem võrreldes tavapumbaga ravi alustanutega. Glükoosisensoriga ühilduva insuliinipumbaga ravi alustanute seas oli kõige enam alla 15-aastaseid diabeedihaigeid.

**Tabel 26.** Tavapumpade ja glükoosisensoriga ühilduvate insuliinipumpade kasutajate arv 2013. ja 2016. aastal vanuserühmade kaupa

	Kasutajate arv				Vanuserühmad kokku
	0–4 a	5–9 a	10–14 a	15–18 a	
Tavapumba kasutaja 2013 ja 2016 (püsikasutaja)	4	32	44	6	86
Sensoriga pumba kasutaja 2013 ja 2016 (püsikasutaja)	15	40	24	6	85
Tavapumba kasutaja 2013 ja sensoriga pumba kasutaja 2016 (vahetaja)	0	11	6	1	18
Tavapumba kasutaja 2013 ja mittekasutaja 2016 (katkestaja)	0	1	7	26	34
Sensoriga pumba kasutaja 2013 ja mittekasutaja 2016 (katkestaja)	3	10	4	5	22
Tavapumba mittekasutaja 2013 ja kasutaja 2016 (alustaja)	0	19	32	15	66
Sensoriga pumba mittekasutaja 2013 ja kasutaja 2016 (alustaja)	24	31	20	5	80
					<b>391</b>

Joonisel 8 on toodud sensoriga ühilduva insuliinipumba kasutajate arv vanuserühmade lõikes.



**Joonis 8.** Glükoosisensoriga ühilduva insuliinipumba kasutamine 2013. ja 2016. aastal

Alates 1. jaanuarist 2017 lisandus Eesti Haigekassa meditsiiniseadmete loetellu insuliinipumba saatja (transmitteri) komplekt 50% soodustusega kõigile kuni 18-aastastele. Lisaks tõsteti 5–18-aastastele lastele hüvitatavate glükoosisensorite aastakogus neljakordseks (12-lt 48-le), kuid soodustust vähendati 90%-lt 50%-le.

Siinses analüüsis kasutati tabelis 26 esitatud insuliinipumpade kasutajate arvu 2013. ja 2016. aastal. Selle järgi oli 2013. aastal kuni 19-aastaste seas insuliinipumba kasutajaid kokku 244. Nendest 106 (43%) kasutas glükoosisensoriga ühilduvat insuliinipumpa. 2016. aastal oli insuliinipumba kasutajaid 343, kellest 178 (52%) kasutas glükoosisensoriga ühilduvat insuliinipumpa.

Insuliinipumba kasutusaeg on keskmiselt 5 aastat. Insuliinipumba tarvikud on reservuaar ja infusioonivahendid. Reservuaari tuleb vahetada iga 6 ning infusioonivahendeid iga 3 päeva järel. Aastas kasutab diabeedihaige keskmiselt 61 reservuaari, millest Eesti Haigekassa kompenseerib 90% soodusmääraga 100 tk aastas, ja 122 infusioonivahendit, millest Eesti Haigekassa kompenseerib 90% soodusmääraga, sõltuvalt kasutatavast komplektist, 120 või 180 tk aastas. Glükoosisensorit tuleb vahetada iga 6 päeva järel, seega kulub aastas 61 sensorit, millest Eesti Haigekassa hüvitab 5–18-aastastele diabeedihaigetele alates 1. jaanuarist 2017 50% soodusmääraga 48 tk aastas. Kõik eelarve mõju analüüsis kasutatud sisendid on esitatud tabelis 27. Insuliinipumpade ja nende tarvikute kasutusaeg ehk vajaminev kogus aastas on sarnane baasstsenaariumis kasutatud kogustega, sest insuliinipumba ja nende tarvikute kasutuseas pole täiskasvanute ja laste vahel erinevust.

**Tabel 27.** Eelarve mõju analüüsi sisendid. Sulgudes on esitatud Eesti Haigekassa hüvitamise määrad ja aastased hüvitatavad kogused

Eelarve mõju analüüsi sisendid	Hind eurodes (EHK hüvitamismäär % ja hüvitatav kogus aastas tk)
<b>Insuliinipumbad</b>	
Paradigm MMT-515/715 – tavapump	1035,5 (90%)
Paradigm Veo MMT-554/754 – sensoriga ühilduv pump	1972 (50%)
<b>Glükoosisensorid</b>	
Glükoosisensorid Enlite MMT-7008A (5 tk)	233,08 (50%)
Glükoosisensorid Enlite MMT-7008B (1 tk)	46,60 (50%)
<b>Reservuaarid</b>	
Reservuaar MMT-326/A 1,5 ml (10 tk)	28,91 (90%)
Reservuaar MMT-332/A 3 ml (10 tk)	28,91 (90%)

Eelarve mõju analüüsi sisendid	Hind eurodes (EHK hüvitamismäär % ja hüvitatav kogus aastas tk)
<b>Infusioonivahendid</b>	
Quick-Seti infusioonikomplekt MMT 399/397 (10 tk)	127,48 (90%, 120 tk)
Sure-T infusioonikomplekt MMT-862 (6 mm / 45 cm) / MMT-864 (6 mm / 60 cm) (10 tk)	86,75 (90%, 180 tk)
<b>Transmitter</b>	
MiniLinki saatjakomplekt	420 (50%)

Insuliinipumpade ja nende tarvikute soodustuse laiendamisel hinnati kolme võimalust:

- glükoosisensorid hüvitatakse 5–18-aastastele 90% soodustusega 50% soodustuse asemel;
- kõigile, kes kasutasid insuliinipumpa 18. eluaastal, jätkab Eesti Haigekassa insuliinipumba ja nende tarvikute hüvitamist samadel tingimustel (50% soodustusega) ka edaspidi;
- insuliinipumbad ja nende tarvikud hüvitatakse 19–40-aastastele, kelle veresuhkrutase ei ole süsteraviga kontrolli alla saanud. Neile, kes on 40. eluaastani insuliinipumpa kasutanud, jätkatakse hüvitamist ka alates 41. eluaastast.

## 11.2. Soodustuste laiendamisest tekkiv lisakulu Eesti Haigekassale

Eestis on hetkel ligikaudu 350 insuliinipumpa kasutavat kuni 19 aasta vanust last, kellest 178 kasutas 2016. aastal glükoosisensoriga ühilduvat insuliinipumpa. Aastatel 2013–2016 alustas glükoosisensoriga ühilduva insuliinipumba kasutamist igal aastal keskmiselt 27 last ning 6 last aastas vahetas tavapumba sensoriga ühilduva insuliinipumba vastu. Keskmiselt 7 last aastas katkestas sensoriga ühilduva insuliinipumba kasutamise. Kui Eesti Haigekassa hüvitaks glükoosisensorid 5–18-aastastele 50% soodusmäära asemel 90% soodusmääraga, suureneks glükoosisensori kasutajate arv prognoosi järgi 35 lapse võrra aastas.

Eesti Haigekassal kulub ühe diabeedihaige glükoosisensorite hüvitamisele 50% soodusmäära korral 1119 eurot ( $46,6 \times 48 \times 50\% = 1119$ ) ja 90% soodusmäära rakendamisel 2013 eurot ( $46,6 \times 48 \times 90\% = 2013$ ) aastas. Patsiendil kulub glükoosisensorite ostuks 50% soodusmäära korral 1717 eurot ( $46,6 \times 48 \times 50\% + 46,6 \times 13 = 1717$ ) ja 90% määra rakendamisel 822 eurot ( $46,6 \times 48 \times 10\% + 46,6 \times 13 = 822$ ) aastas.

Tabelis 28 on esitatud lisakulu Eesti Haigekassale ja kokkuhoid 5–18-aastastele diabeedihaigetele glükoosisensorite soodusmäärade suurendamisel 50%-lt 90%-le. 2017. aasta tingimustel, kui Eesti Haigekassa hüvitab 5–18-aastastele 48 glükoosisensorit aastas, on kulu viie aasta jooksul kokku 1,32 mln eurot. Kui glükoosisensorite hüvitamismäär oleks 90%, tekiks Haigekassale 5 aasta jooksul lisakulu 1,05 mln eurot ehk keskmiselt 895 eurot kasutaja kohta aastas. See oleks summa, mille diabeedihaiged kokku hoiaksid.

**Tabel 28.** Lisakulu Eesti Haigekassale ja kokkuhoid inimesele, kui 5–18-aastastele hüvitatakse glükoosisensorid 50% asemel 90% soodusmääraga

	Sensori kasutajate arv	Eesti Haigekassa makstav osa eurodes			Inimese makstav osa eurodes	
		<b>EHK tingimused 2017. aastal:</b> sensorite soodusmäär 50%	<b>Variant 1:</b> sensorite soodusmäär 90%	EHK lisakulu	<b>EHK tingimused 2017. aastal:</b> sensorite soodusmäär 50%	<b>Variant 1:</b> sensorite soodusmäär 90%
1. aasta	180	201 347	362 424	161 077	309 011	147 934
2. aasta	215	240 497	432 895	192 398	369 097	176 699
3. aasta	250	279 648	503 366	223 718	429 182	205 464
4. aasta	285	318 799	573 838	255 039	489 267	234 229
5. aasta	250	279 648	503 366	223 718	429 182	205 464
<b>Kokku 5 aastat</b>		<b>1 319 939</b>	<b>2 375 889</b>	<b>1 055 951</b>	<b>2 025 739</b>	<b>969 788</b>

Kuni 18 aasta vanuste seas on tavapumba püsikasutajaid 86 ja glükoosisensoriga ühilduva insuliinipumba püsikasutajad 85 (vt tabel 26). Mõlema pumbatüübi kasutajate puhul on igas aastakäigus 5 inimest. Tavapumba kasutajatest saab igal aastal 5 inimest 19-aastaseks ning igal aastal lisandub 10 uut inimest pumba saajate hulka (tavapumba kasutamise alustajad miinus tavapumba kasutamise katkestajad, vt tabel 26) ja neile tuleks täiendavalt insuliinipumba tarvikud (reservuaarid, infusioonivahendid) praegustel tingimustel hüvitada.

Glükoosisensoriga ühilduva insuliinipumba kasutajatest saab samuti igal aastal 5 inimest 19-aastaseks ning igal aastal lisandub 25 uut inimest pumba saajate hulka (glükoosisensoriga ühilduva insuliinipumba kasutamise alustajad ja tavapumbalt glükoosisensoriga ühilduvale insuliinipumbale üleminejad miinus glükoosisensoriga insuliinipumba kasutamise katkestajad, vt tabel 26) ja neile tuleks täiendavalt insuliinipumba tarvikud (reservuaarid, infusioonivahendid, glükoosisensorid ja transmitter) praegustel tingimustel hüvitada.

Tabelis 29 on toodud Eesti Haigekassale tekkiv lisakulu, kui jätkataks insuliinipumpade ja nende tarvikute hüvitamist 19-aastastele ja vanematele, kes 18. eluaastani on kasutanud insuliinipumpa. 5 aasta jooksul kuluks Haigekassal tavapumba ja tavapumba tarvikute (infusioonivahendite, reservuaaride) hüvitamisele kokku 473 590 eurot. Glükoosisensoriga ühilduva insuliinipumba tarvikutele (reservuaaridele, infusioonivahenditele, glükoosisensoritele ja transmitteritele) ning sensoriga ühilduvatele insuliinipumpadele kuluks 5 aasta jooksul kokku 1,56 mln eurot.

**Tabel 29.** Eesti Haigekassale tekkiv lisakulu, kui jätkuks insuliinipumpade ja nende tarvikute hüvitamine 19-aastastele ja vanematele, kes on 18. eluaastani kasutanud insuliinipumpa

		Eesti Haigekassa makstav osa eurodes			
	Kumulatiivne tarvikute kasutajate arv (tavapump / sensoriga pump)	Lisanduv pumba kasutajate arv (tavapump / sensoriga pump)	Variant 2: jätkub sensoriga ühilduva insuliinipumba hüvitamine 50% määraga ≥ 19-aastastele	Variant 2: jätkub tavapumba hüvitamine 90% määraga ≥ 19-aastastele	EHK lisakulu kokku
1. aasta	16/31	11/26	103 792	31 573	135 365
2. aasta	32/62	22/52	207 584	63 145	270 730
3. aasta	48/93	33/78	311 377	94 718	406 095
4. aasta	64/124	44/104	415 169	126 291	541 460
5. aasta	80/155	55/130	518 961	157 863	676 824
<b>Kokku 5 aastat</b>			<b>1 556 883</b>	<b>473 590</b>	<b>2 030 473</b>

Kolmanda variandina hinnati olukorda, kui Eesti Haigekassa hüvitaks insuliinipumbad ja nende tarvikud kuni 40-aastastele ning hüvitamist jätkataks ka siis, kui 40. eluaastani insuliinipumpa kasutanud patsiendi vanus on üle 40 aasta (vt tabel 30). 40. eluaastaks on diabeedist põhjustatud tüsistused enamjaolt välja kujunenud ja seetõttu ei hoita üle 40 aasta vanustel pumpraviga alustamisel rohkem tüsistusi ära kui süsteravi kasutamisel.

Selleks kasutati eksperthinnangut, mille järgi oleks 19–40-aastaste insuliinipumba kasutajate arv esimese viie aasta jooksul kokku 500. Esimesel aastal lisanduks 400, teisel aastal 100 ning järgnevatel aastatel 50 pumba kasutajat. 50% pumba kasutajatest kasutaks glükoosisensoriga ühilduvat insuliinipumpa. Siia lisanduvad need pumba kasutajad, kes saavad 19-aastaseks ning kellest 2/3 alustab glükoosisensoriga ühilduva insuliinipumba kasutamist (vt lisanduv pumba kasutajate arv



tabelis 29). Insuliinipumpade ja nende tarvikute hüvitamisel kuni 40-aastastele oleks Eesti Haigekassa lisakulu 5 aasta jooksul 6,25 mln eurot.

**Tabel 30.** Eesti Haigekassale tekkiv lisakulu, kui insuliinipumpasid ja tarvikuid hüvitatakse 19–40-aastastele

	Kumulatiivne tarvikute kasutajate arv tavapump / sensoriga pump	Lisanduv pumba kasutajate arv tavapump / sensoriga pump	Eesti Haigekassa makstav osa eurodes		
			Variant 3: jätkub sensoriga ühilduva insuliinipumba hüvitamine 50% määraga ≤ 40-aastastele	Variant 3: jätkub tavapumba hüvitamine 90% määraga ≤ 40-aastastele	EHK lisakulu kokku
1. aasta	216/231	211/226	567 507	484 478	1 051 985
2. aasta	282/312	72/102	590 029	442 887	1 032 915
3. aasta	323/368	58/103	702 485	484 475	1 186 960
4. aasta	364/424	69/129	839 592	549 362	1 388 954
5. aasta	405/480	80/155	976 698	614 249	1 590 948
<b>Kokku 5 aastat</b>			<b>3 676 311</b>	<b>2 575 452</b>	<b>6 251 763</b>

### 11.3. Eelarve mõju analüüsi kokkuvõte

Siinses analüüsis hinnati insuliinipumpade ja nende tarvikute soodusmäärade laienemisest tulenevat täiendavat kulu riigi eelarvele. Eelarve mõju analüüsis lähtuti insuliinipumpade kasutajate arvust ning nende võimalikust suurenemisest, Eesti Haigekassa kehtivatest soodusmääradest ning insuliinipumpade ja nende tarvikute hindadest.

Kui 2017. aastal kehtima hakanud glükoosisensorite hüvitamise soodusmäär 5–18-aastastele insuliinipumba kasutajatele suureneks 50%-lt 90%-le, oleks kokkuhoid haigetele ja täiendav kulu Eesti Haigekassale 5 aasta jooksul kokku 1,06 mln eurot. Kui Eesti Haigekassa jätkaks insuliinipumpade ja nende tarvikute hüvitamist 19-aastastele ja vanematele, kes on 18. eluaastani kasutanud insuliinipumpa, oleks 5 aasta jooksul täiendav kulu Haigekassale 2,03 mln eurot. Insuliinipumpade ja nende tarvikute hüvitamisel 19–40-aastastele oleks Haigekassa lisakulu 5 aasta jooksul kokku 6,25 mln eurot.

## 12. Järeldused

Raporti eesmärk oli teaduskirjanduse põhjal analüüsida tõendusmaterjali glükoosi püsimonitooringu ja insuliinipumpade kliinilise efektiivsuse ja kulutõhususe kohta ning teaduskirjanduse ja Eesti andmete alusel hinnata glükoosi püsimonitooringu ja insuliinipumpade kulutõhusust ja kasutegurit diabeedi tüsistuste ärahoidmisel. Järeldused on sõnastatud vastustena lähteülesandes esitatud uurimisküsimustele.

### **Milline on uus tõendus glükoosisensoriga insuliinipumba kliinilise efektiivsuse kohta?**

1. Viimase viie aasta jooksul ei ole avaldatud kliinilisi prospektiivseid uuringuid, kuhu oleks kaasatud lapsi, mis annaks olulisi uusi tõendeid insuliinipumpade kasutamise mõjust diabeedi hilistüsistuste tekkimisele, sealhulgas kui pumpravi alustatakse lapse- või noorukieas.
2. Teaduskirjandus insuliinipumpade ja glükoosi püsimonitooringu (st glükoosisensorite) kasutamise kliinilise efektiivsuse kohta kinnitab, et võrreldes mitmesüsteraviga on kliinilistes uuringutes saavutatud insuliinipumba kasutamisel 0,3–1,0% võrra väiksemaid glükohemoglobiini väärtuseid ja glükoosisensori lisamine pumbale annab täiendava vähenemise kuni 0,2%. Kõige noorem vanuserühm, mida uurin-gutes käsitleti, on 10–15-aastased.
3. Glükoosi püsimonitooringu seadme efektiivsust mitmesüsteravi kasutavatel patsientidel hindavate võrdlusuuringute hulk ja maht on ebapiisav, et teha kindlaid järeldusi püsimonitooringu efektiivsuse kohta mitmesüsteravi kasutajatel.
4. Lisaks väiksematele glükohemoglobiini väärtustele on pumpravi kasutamisel ja glükoosisensori lisamisel oluline mõju diabeedihaigete tervisega seotud elukvaliteedile, eeskätt elukvaliteedi psühholoogilistele aspektidele. Osades randomiseeritud uuringutes, kus on süstemaatiliselt mõõdetud elukvaliteeti, on insuliinipumpade kasutajate üldine ja diabeediga seotud elukvaliteet parem ja rahulolu diabeedi raviga suurenenud, kuid teistes uuringutes ei ole erinevus oluline. Üldiselt on pumpravi näidanud elukvaliteedi uuringutes paremaid tulemusi kui süsteravi, kuid erinevad elukvaliteedi hindamise meetodikad ei võimalda saavutatud kasutegurile omistada kindlaid arvulisi väärtusi. Lastel ja noorukitel läbi viidud elukvaliteedi uuringutest selgub, et suurem on just patsientide vanemate rahulolu raviga. Enamikele haigetele avaldab pumpravi positiivset mõju, kuid mõned on

häiritud oma keha välisilme muutustest ja pumba paigaldamise ning kandmise valulikkusest.

5. Glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamine koos insuliinipumbaga parandab elukvaliteeti tänu vähenenud hirmule hüpoglükeemiate ees. Samas kinnitab senine teaduskirjandus, et glükoosisensori lisamise mõju haigete elukvaliteedile pole ühesuunaline ja kõigil sarnane. Näiteks glükoosisensori kasutajate seas on osade haigete ärevus suurenenud seoses sensorilt saadud info kompleksuse ja mahuga. Siiski on põhjust järeldada, et võrreldes mitmesüsteraviga paraneb glükoosisensori kasutamisel haigete elukvaliteet keskmiselt kuni 0,03 punkti võrra. Seejuures tuleb veel kord rõhutada, et see on arvutuslik keskmine väärtus ja ei tähenda, et mõju on eranditult kõigile sarnane.

### **Milline on uus tõendus glükoosisensoriga insuliini pumpravi kulutõhususe kohta?**

6. Aastatel 2012–2016 on insuliini pumpravi kulutõhusust täiskasvanutel modelleeritud mitmes uuringus, kuid pumpravi kulutõhususe kohta lastel ei ole 2016. aasta seisuga uuringuid teaduskirjanduses avaldatud. Kõige nooremad vanuserühmad, mida on kulutõhususe uuringutes käsitletud, algavad 26. eluaastast.

7. Alates 2012. aastast avaldatud kulutõhususe uuringutes võrreldi peamiselt glükoosisensoriga ja LGS-funktsiooniga insuliinipumba kasutamise kulutõhusust insuliinipumba ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega. Vaid ühes TTH raportis oli analüüsitud pumpravi kulutõhusust võrreldes süsteraviga. Selles raportis leiti, et täiskasvanutel on täiendkulu tõhususe määr insuliinipumba kasutamisel ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisel võrreldes süsteravi ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega ligikaudu 60 000 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. Glükoosisensoriga insuliinipumba kasutamine annab võrreldes süsteravi ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega täiendkulu tõhususe määraks 150 000 eurot kvaliteetse eluaasta kohta.

8. Avaldatud kulutõhususe uuringute tulemused näitavad, et pumpravi kasutamine aitab süsteravist rohkem ära hoida diabeedist põhjustatud tüsistusi ja vähendada nendega seotud ravikulusid. Glükoosi püsimonitooringu seadmel on täiendav positiivne efekt. Saavutatav kokkuhoid ravikuludes ei kompenseeri siiski süsteravi tarvikute maksumusest suuremat insuliinipumpade ja nende tarvikute maksumust.

## **Milline on diabeedi ägedate ja hilistüsistustega seotud prognoositav haiguskoormus ja ressursikulu, võrreldes insuliini süsteravi pumpraviga?**

9. Kasutades valideeritud veebipõhist CORE mudelit, modelleeriti 1. tüüpi diabeediga inimeste tervisetulemeid pump- ja süsteravi korral, et hinnata akuutsete ja hilistüsistustega kaasnevat haiguskoormust Eesti tingimustes haigete eluea perspektiivis.

10. Nii 10- kui ka 19-aastaste kohordi puhul on diabeedist põhjustatud tüsistustesse haigestunute arv kõige suurem süsteravi kasutamisel. Võrreldes süsteraviga vähendab tüsistuste esinemistõenäosust kõige enam insuliinipumba ja glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamine. Eelkõige väheneb jalgade haavandite, amputatsioonide, neuropaatia, silmahaiguste ja neeruhaiguste esinemistõenäosus.

11. Võrreldes süsteraviga on 90 aasta perspektiivis lisanduv kulu ühe 10-aastaselt 1. tüüpi diabeedi ravi alustanud lapse kohta glükoosisensoriga insuliinipumba kasutamisel 64 446 eurot, insuliinipumba ja sellega mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme kooskasutamisel 70 264 eurot ja insuliinipumba kasutamisel ning veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisel 16 730 eurot. Võrreldes süsteraviga on 81 aasta perspektiivis ühe 19-aastase diabeedihaike kohta lisanduv kulu glükoosisensoriga insuliinipumba kasutamisel 59 912 eurot, insuliinipumba ja sellega mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme kooskasutamisel 65 481 eurot ja insuliinipumba kasutamisel ning veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisel 14 477 eurot. Kulutõhususe arvutamiseks kasutati kogukulusid (nii ravikindlustuse kui ka patsiendi poolt tasutud osa), eelarve analüüs teostati ravikindlustuse eelarve perspektiivist.

## **Milline on insuliini pumpravi kulutõhusus 1. tüüpi diabeediga lastel (10 a) ja täiskasvanutel (19 a) süsteraviga võrreldes?**

12. Kasutades valideeritud veebipõhist CORE mudelit, oli võrreldes süsteraviga 10-aastaste laste kohordi puhul insuliinipumba kasutamisel ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisel lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumus 40 110 eurot ja 19-aastaste kohordi puhul 31 154 eurot.

13. Võrreldes glükoosisensoriga insuliinipumba kasutamist süsteraviga, kujunes 10-aastaste kohordi puhul lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumuseks 96 838 eurot ja 19-aastaste kohordi puhul 94 498 eurot.

14. Võrreldes süsteraviga on insuliinipumba ja sellega mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme kooskasutamisel 10-aastaste kohordil lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumus 105 581 eurot ja 19-aastastel 103 283 eurot.

15. Insuliinipumbaga mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamiskulud on insuliinipumbaga ühilduvast glükoosisensorist suuremad mitteühilduva seadme kõrge hinna tõttu, mida mudelis kasutati. Kuna insuliinipumbaga mitteühilduvat glükoosi püsimonitooringu seadet Eestis ei müüda, kasutati mudelis Inglismaal kehtivaid hindasid, mille järgi on mitteühilduv glükoosi püsimonitooringu seade kallim kui Eestis Haigekassa poolt hüvitatavad insuliinipumbaga ühilduvad glükoosisensorid.

16. Tundlikkuse analüüsis jääb glükoosisensoriga insuliinipumba kasutamisel täiendkulu tõhususe määr vahemikku 69 342 – 175 553 eurot, insuliinipumba ja sellega mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamisel 76 306 – 191 403 eurot ning insuliinipumba kasutamisel ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisel 23 897 – 57 058 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Enim mõjutab kulu tõhususe hinnanguid parema elukvaliteedi hinnangu arvestamine glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamisel võrreldes veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega, insuliinipumpade ja glükoosi püsimonitooringu seadmete hind ning kohordi algne vanus analüüsis.

17. Eesti andmetega teostatud kulutõhususe analüüsi tulemused lastel ja noortel ei ole võrreldavad mujal riikides koostatud kulutõhususe uuringute tulemustega täiskasvanutel, sest laste 1. tüüpi diabeedi ravi pole seni pikaajalises perspektiivis kaugtüsistusi arvestades modelleeritud. Laste kohordi modelleerimisel on algvanus ja sellest tulenevalt modelleeritav ajaperspektiiv erinev, samuti erineb kohordi tervisenäitajate profiil. See mõjutab oluliselt laste ja täiskasvanute kohordi analüüsi tulemusi.

18. Insuliini pumpravi kasutajatel esineb parema metaboolse kontrolli tulemusena vähem rasket hüpoglükeemiat ja väheneb hilistüsistuste tekkimise tõenäosus. Pikaajalised uuringud täiskasvanutel on näidanud, et range metaboolse kontrolli tulemusena väheneb nii retinopaatia, nefropaatia, kliinilise neuropaatia kui ka kardiovaskulaarsete haiguste tekke risk. Samas on oluline rõhutada, et insuliini pumpravi ei ole näidustatud kõigile 1. tüüpi diabeediga patsientidele. Sihtrühmaks on ennekõike lapsed ning täiskasvanud, kellel esinevad suured glükosüleeritud hemoglobiini väärtused ja probleemid sagedase hüpoglükeemiaga.

19. Kuna glükoosisensori kasutamine annab täiendava metaboolse kontrolli paranemise ja üldjuhul ka elukvaliteedi paranemise (eelkõige lapsevanematel), siis glükoosisensori kasutajate sihtrühmaks peaksid olema eeskätt kuni 10-aastased lapsed, kelle sõltuvus lapsevanematest ja vajadus tõhusa järelevalvemeetodi järele (eeskätt hüpoglükeemiate tõttu) on suur. Kuna efektiivne glükoosisensoriga toi-

metamine ei ole kõigile lastele ja lapsevanematele jõukohane, sest nõuab rohkem teadmisi, oskusi ja pühendumist, peab otsus sensori kasutamise kohta olema individualiseeritud.

**Milline on glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamise kulutõhusus 1. tüüpi diabeediga mitmesüsteravil olevatel lastel ja täiskasvanutel võrreldes veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega hinnatuna lühi- ja pikaajalises perspektiivis, ning milline on pumpravi kasutajate tõenduspõhine sihtrühm?**

20. Glükoosi püsimonitooringu efektiivsust koos mitmesüsteraviga on väga vähe uuritud. Ebapiisava tõendusmaterjali tõttu ei olnud siinses raportis võimalik analüüsida mitmesüsteravi ja glükoosi püsimonitooringu kulutõhusust võrreldes mitmesüsteravi ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega. Sel teemal puuduvad ka rahvusvahelised kulutõhususe uuringud.

**Milline on insuliini pumpravi eelarvemõju 1. tüüpi diabeediga lastel ja täiskasvanutel süsteraviga võrreldes?**

21. Eestis 2014.–2016. aastal kehtinud insuliinipumpade kompenseerimise süsteem on taganud pumba hankimise kõigile lastele, kes seda vajavad. Igal aastal on lisanud 40–50 kasutajat ja katmata vajadust laste seas pumpade osas ei ole. Küll aga on küsimus sama haigusega laste ebavõrdses kohtlemises, sest glükoosisensoriga pumpade kasutajad peavad maksma omaosalust pumpade ja glükoosisensorite eest oluliselt rohkem. Seetõttu saavad sensoriga pumpasid oma lastele lubada ainult pered, kes on paremal majanduslikul järjel. Teiseks on küsimus noortes, kes on aastaid olnud insuliinipumba kasutajad ja kaotavad täiskasvanuks saades soodustuse, olles sunnitud senikasutatud ravimeetodilt minema üle harjumatu ravimeetodile. Kolmandaks on insuliinipumpadest abi ka täiskasvanutele, kel süsteraviga ei saavutata oodatud ravitulemust.

Nimetatud kolme soodustuse laiendamise stsenaariumi kohta teostati eelarve mõju analüüsid.

22. Kui 2017. aastal kehtima hakanud glükoosisensorite hüvitamise soodusmäär 5–18-aastastele insuliinipumba kasutajatele suureneks 50%-lt 90%-le, oleks kokkuvõttes haigetele ja täiendav kulu Eesti Haigekassale viie aasta jooksul kokku 1,05 mln eurot.

23. Kui Eesti Haigekassa jätkaks insuliinipumpade ja nende tarvikute hüvitamist 19-aastastele ja vanematele, kes on 18. eluaastani kasutanud insuliinipumpa, oleks viie aasta jooksul täiendav kulu Haigekassale kokku 2,03 mln eurot.

24. Insuliinipumpade ja nende tarvikute hüvitamisel kuni 40-aastastele oleks Eesti Haigekassa lisakulu viie aasta jooksul kokku 6,25 mln eurot.

## Kirjandus

1. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977–86.
2. Miller RG, Mahajan HD, Costacou T, et al. A contemporary estimate of total mortality and cardiovascular disease risk in young adults with type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study. *Diabetes care* 2016;39(12):2296–303.
3. Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes care* 2014;37(1):9–16.
4. Lutsar K, Heilman K, Simre K, et al. Insuliinipumpade kasutamine laste 1. tüüpi diabeedi ravis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2013.
5. Drummond MF, Schulpher MJ, GW T. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2005.
6. Ambos A, Raie E, Kiudma T, et al. 2. tüüpi diabeedi Eesti ravijuhend 2016. *Eesti Arst* 2016;95(7):465–73.
7. Edmonton Institute of Health Economics. Insulin pump therapy for type 1 diabetes. Edmonton: Institute of Health Economics; 2012.
8. Lubi M. Diabeedi klassifikatsioon, diagnoosimine ja kompensatsiooni kriteeriumid. *Eesti Arst* 2006;85(6):362–5.
9. Rajasalu T, Salur L, Einberg Ü, et al. Laste ja täiskasvanute 1. tüüpi diabeet Eestis: HLA-DQB1 alleelid ja haigusseoselised autoantikehad. *Eesti Arst* 2006;85(7):418–24.
10. Devendra D. Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ* 2004;328(7442):750–4.
11. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2003;27(Suppl 1):S5–S10.
12. World Health Organization. About diabetes. 2012. ([http://www.who.int/diabetes/action\\_online/basics/en/index.html](http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index.html)).
13. International Diabetes Federation. What is diabetes? 2012. (<http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/what-is-diabetes>).
14. Campbell S, Suebwongpat A, Standfield L, et al. Systematic review update and economic evaluation for the New Zealand setting: subcutaneous insulin pump therapy. Health services assessment collaboration report. Canterbury: HSAC; 2008.
15. Tillmann V, Grünberg H. Laste diabeetilise ketoatsidoosi ravijuhend. *Eesti Arst* 2003;82(2):135–39.
16. Üldarsti käsiraamat. 4 tr. Tallinn: Medicina; 1999.
17. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care* 2004;28(1):186–212.
18. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diabetes* 2008;26(2):77–82.



19. Huxley R. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: Meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332(7533):73–8.
20. Volke V. Suhkurtõve tüsistused. *Eesti Arst* 2006;85(6):367–70.
21. World Health Organization. Diabetes: fact sheet. 2016. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>).
22. World Health Organization. Global report on diabetes. 2016. ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf)).
23. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 7th ed. 2015
24. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4,4 million participants. *Lancet* 2016;387(10027):1513–30.
25. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000;355(9207):873–6.
26. World Health Organization. Diabetes: country profiles: Estonia. 2016. ([http://www.who.int/diabetes/country-profiles/est\\_en.pdf?ua=1](http://www.who.int/diabetes/country-profiles/est_en.pdf?ua=1)).
27. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel EH10: esmashaigusjuhud soo ja vanuserühma järgi 27.01.2016 seisuga. (<http://pxweb.tai.ee/esf/pxweb2008/dialog/statfile2.asp>).
28. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel EH12: esmashaigestumus 100 000 elaniku kohta soo ja vanuserühma järgi 23.11.2016 seisuga. (<http://pxweb.tai.ee/esf/pxweb2008/dialog/statfile2.asp>).
29. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel SD21: surmad, sh jääknähud surma põhjuse, soo ja vanuserühma järgi 21.06.2016 seisuga. (<http://pxweb.tai.ee/esf/pxweb2008/dialog/statfile2.asp>).
30. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel PH1: haiglast väljakirjutatute arv ja keskmine ravikestus ravi põhjuse, vanuserühma ja teenuseosutaja maakonna järgi 16.12.2016 seisuga. (<http://pxweb.tai.ee/esf/pxweb2008/dialog/statfile2.asp>).
31. Lai T, Vals K, Kiivet RA. Haiguskoormuse tõttu kaotatud eluaastad Eestis: seosed riskifaktoritega ja riskide vähendamise kulutõhusus Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2004.
32. Eesti Haigekassa. Eesti Haigekassa aastaraamat 2015. Tallinn; 2016. ([https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/uuringud\\_aruanded/haigekassa\\_aastaraamat\\_2015\\_web.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/uuringud_aruanded/haigekassa_aastaraamat_2015_web.pdf)).
33. Vehik K, Haller MJ, Beam CA, et al. Islet autoantibody seroconversion in the DPT-1 study: justification for repeat screening throughout childhood. *Diabetes care* 2011;34(2):358–62.
34. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009;10:3–12.
35. Standards of medical care in diabetes – 2012. *Diabetes Care* 2011;35(suppl 1):S11–63.
36. Northam EA, Anderson PJ, Werther GA, et al. Neuropsychological complications of iddm in children 2 years after disease onset. *Diabetes care*. 1998;21(3):379–84.

37. American Diabetes Association. Diabetes association sets new A1C target for children with type 1 diabetes. 2014. (<http://www.diabetes.org/newsroom/press-releases/2014/diabetes-association-sets-new-a1c-target-for-children-with-type-1-diabetes.html?referrer=https://www.google.ee/>).
38. de Beaufort CE, Bruining GJ, Home PD, et al. Overnight metabolic profiles in very young insulin-dependent diabetic children. *Eur J Pediatr* 1986;145(1–2):73–6.
39. Levine B-S, Anderson BJ, Butler DA, et al. Predictors of glycemic control and short-term adverse outcomes in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2001;139(2):197–203.
40. Chase HP, Kim LM, Owen SL, et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2001;107(2):222–6.
41. Richter B, Neises G. ‘Human’ insulin versus animal insulin in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1: CD003816.
42. Hamann A, Matthaei S, Rosak C, et al. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2003;26(6):1738–44.
43. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes care* 2005;28(5):1107–12.
44. Davies AG, Baum JD. A decade of insulin infusion pumps. *Archives of Disease in Childhood*. 1988;63(3):329–32.
45. Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, et al. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2003;26(4):1142–6.
46. Cummins E, Royle P, Snaith A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14(11):1–181.
47. Schaepelynck P, Darmon P, Molines L, et al. Advances in pump technology: insulin patch pumps, combined pumps and glucose sensors, and implanted pumps. *Diabetes Metab* 2011;37:S85–93.
48. Slover RH, Welsh JB, Criego A, et al. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Pediatr Diabetes* 2012;13(1):6–11.
49. Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, et al. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case–control study. *Diabetologia* 2013;56(11):2392–400.
50. Mameli C, Scaramuzza AE, Ho J, et al. A 7-year follow-up retrospective, international, multicenter study of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2014;51(2):205–10.
51. Dove K, Telic SS, Lusa L, et al. Improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a nationwide prospective 12-year time trends analysis. *Diabetes Technol Ther* 2014;16(1):33–40.

52. Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, et al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18 168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ* 2015;350:h3234.
53. Olsen B, Johannesen J, Fredheim S, et al. Insulin pump treatment; increasing prevalence, and predictors for better metabolic outcome in Danish children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2015;16(4):256–62.
54. Benkhadra K, Alahdab F, Tamhane SU, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2016;55(1):77–84.
55. Sherr JL, Hermann JM, Campbell F, et al. Use of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and its impact on metabolic control: Comparison of results from three large, transatlantic paediatric registries. *Diabetologia* 2016;59(1):87–91.
56. Zabeen B, Craig ME, Virk SA, et al. Insulin pump therapy is associated with lower rates of retinopathy and peripheral nerve abnormality. *PloS one*. 2016;11(4):e0153033.
57. Pańkowska E, Błazik M, Dziechciarz P, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes* 2009;10(1):52–8.
58. Ingerski LM, Laffel L, Drotar D, et al. Correlates of glycemic control and quality of life outcomes in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2010;11(8):563–71.
59. Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2012;157(5):336–47.
60. Lukács A, Kiss-Tóth E, Varga B, et al. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion on quality of life. *Int J Technol Assess Health Care* 2012;29(1):48–52.
61. Cherubini V, Gesuita R, Bonfanti R, et al. Health-related quality of life and treatment preferences in adolescents with type 1 diabetes. The VIPKIDS study. *Acta Diabetol* 2013;51(1):43–51.
62. Zabeen B, Craig ME, Virk SA, et al. Insulin pump therapy is associated with lower rates of retinopathy and peripheral nerve abnormality. *PloS One* 2016;11(4):e0153033.
63. Langendam M, Luijf YM, Hooft L, et al. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1: CD008101.
64. Eesti Laste ja Noorte Diabeedi Ühing. Glükoosisensor. 2016. (<http://lastediabeet.ee/diabeedist/diabeetiku-abivahendid/mis-on-glukoosisensor/>).
65. Danne T, Kordonouri O, Holder M, et al. Prevention of hypoglycemia by using low glucose suspend function in sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Technol Ther* 2011;13(11):1129–34.
66. Battelino T, Conget I, Olsen B, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2012;55(12):3155–62.

67. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2013;310(12):1240.
68. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013;369(3):224–32.
69. Tuminia A, Crimi S, Sciacca L, et al. Efficacy of real-time continuous glucose monitoring on glycaemic control and glucose variability in type 1 diabetic patients treated with either insulin pumps or multiple insulin injection therapy: a randomized controlled crossover trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2015;31(1):61–8.
70. Szybowska A, Ramotowska A, Dzygalo K, et al. Management of endocrine disease: beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycemic control in type 1 diabetic patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Endocrinol* 2011;166(4):567–74.
71. Poolsup N, Suksomboon N, Kyaw A. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2013;5:39.
72. The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Psychological aspects of continuous glucose monitoring in pediatric type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2006;7(1):32–8.
73. Beck RW, Lawrence JM, Laffel L, et al. Quality-of-life measures in children and adults with type 1 diabetes: juvenile diabetes research foundation continuous glucose monitoring randomized trial. *Diabetes care* 2010;33(10):2175–7.
74. Tansey M, Laffel L, Cheng J, et al. Satisfaction with continuous glucose monitoring in adults and youths with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2011;28(9):1118–22.
75. Mauras N, Beck R, Xing D, et al. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to <10 years. *Diabetes care* 2012;35(2):204–10.
76. Markowitz JT, Pratt K, Aggarwal J, et al. Psychosocial correlates of continuous glucose monitoring use in youth and adults with type 1 diabetes and parents of youth. *Diabetes Technol Ther* 2012;14(6):523–6.
77. Norgaard K, Scaramuzza A, Bratina N, et al. Routine sensor-augmented pump therapy in type 1 diabetes: the interpret study. *Diabetes Technol Ther* 2013;15(4):273–80.
78. Hommel E, Olsen B, Battelino T, et al. Impact of continuous glucose monitoring on quality of life, treatment satisfaction, and use of medical care resources: analyses from the SWITCH study. *Acta Diabetol* 2014;51(5):845–51.
79. Pickup JC, Ford Holloway M, Samsi K. Real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a qualitative framework analysis of patient narratives. *Diabetes care* 2015;38(4):544–50.
80. Patton SR, Clements MA. Psychological reactions associated with continuous glucose monitoring in youth. *J Diabetes Sci Technol* 2016;10(3):656–61

81. Eesti Haigekassa meditsiiniseadmete loetelu ja meditsiiniseadmete loetellu kantud meditsiiniseadme eest tasu maksmise kohustuse ülevõtmise kord. Määrus 28.12.2016 nr 76. RT I, 29.12.2016, 70.
82. Riemsma R, Corro Ramos I, Birnie R, et al. Integrated sensor-augmented pump therapy systems [the MiniMed Paradigm Veo system and the Vibe and G4 PLATINUM CGM (continuous glucose monitoring) system] for managing blood glucose levels in type 1 diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016;20(17):v–xxxix,1–251.
83. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine W, et al. Cost-effectiveness of sensor-augmented pump therapy with low glucose suspend versus standard insulin pump therapy in two different patient populations with type 1 diabetes in France. *Diabetes Technol Ther* 2016;18(2):75–84.
84. Roze S, Saunders R, Brandt AS, et al. Health-economic analysis of real-time continuous glucose monitoring in people with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2015;32(5):618–26.
85. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine WJ, et al. Long-term health economic benefits of sensor-augmented pump therapy vs continuous subcutaneous insulin infusion alone in type 1 diabetes: a U.K. perspective. *J Med Econ* 2016;19(3):236–42.
86. Ly TT, Brnabic AJ, Eggleston A, et al. A cost-effectiveness analysis of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension versus standard pump therapy for hypoglycemic unaware patients with type 1 diabetes. *Value Health* 2014;17(5):561–9.
87. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine W, et al. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin in type 1 diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2015;32(11):1415–24.
88. McEwan P, Foos V, Palmer JL, et al. Validation of the IMS core diabetes model. *Value Health* 2014;17(6):714–24.
89. Heilman K, Peet A, Reppo I, et al. Results of the type 1 diabetes treatment in Estonia in 2012. *Baltic Paediatric Congress ettekande slaidid*.
90. Harro J, Kiive E, Orav P, et al. Lapsest täiskasvanuks, Eestis. ELIKTU 1998–2015. Taru; 2015.
91. Simsek DG, Aycan Z, Ozen S, et al. Diabetes care, glycemic control, complications, and concomitant autoimmune diseases in children with type 1 diabetes in Turkey: a multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5(1):20–6.
92. van Vliet M, Van der Heyden JC, Diamant M, et al. Overweight is highly prevalent in children with type 1 diabetes and associates with cardiometabolic risk. *J Pediatr* 2010;156(6):923–9.
93. Hermanussen M, ed. *Auxology: studying human growth and development*. Stuttgart: Schweizerbart Science Publishers; 2013.
94. Maftai O, Pena AS, Sullivan T, et al. Early atherosclerosis relates to urinary albumin excretion and cardiovascular risk factors in adolescents with type 1 diabetes: adolescent type 1 diabetes cardio-renal intervention trial (ADDIT). *Diabetes care* 2014;37(11):3069–75.
95. Aasvee K, Liiv K, Eha M, et al. Eesti kooliõpilaste tervisekäitumine: 2013/2014. õppeaasta uuringu raport. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2016.

96. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. Geneva: WHO; 2011. ([www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/msbgsruprofiles.pdf?ua=1](http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msbgsruprofiles.pdf?ua=1)).
97. Kristensen LJ, Birkebaek NH, Mose AH, et al. Symptoms of emotional, behavioral, and social difficulties in the Danish population of children and adolescents with type 1 diabetes – results of a national survey. *PloS One* 2014;9(5):e97543.
98. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1996;45(10):1289–98.
99. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making* 2002;22(4):340–9.
100. Kamble S, Schulman KA, Reed SD. Cost-effectiveness of sensor-augmented pump therapy in adults with type 1 diabetes in the united states. *Value Health* 2012;15(5):632–8.
101. Beaudet A, Clegg J, Thuresson PO, et al. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value Health* 2014;17(4):462–70.
102. Evans M, Khunti K, Mamdani M, et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. *Health Qual Life Outcomes* 2013;11:90.
103. Goldney RD, Phillips PJ, Fisher LJ, et al. Diabetes, depression, and quality of life: a population study. *Diabetes care* 2004;27(5):1066–70.
104. Zgibor JC, Ruppert K, Orchard TJ, et al. Development of a coronary heart disease risk prediction model for type 1 diabetes: the Pittsburgh CHD in type 1 diabetes risk model. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;88(3):314–21.
105. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu. VV määrus 27.04.2017 nr 82. RT I, 29.04.2017, 7.
106. Piirhinnaveeb. 2017. (<http://www.raviminfo.ee/>).
107. Our Diabetes. CGMs – Continuous Glucose Monitors. 2016. (<http://www.our-diabetes.org.uk/resources/resources-made-doc/cgms-continuous-glucose-monitors/>).
108. Juus E, Männik A, Volke V, et al. Diabeediravi sitagliptiini ja dapaglifloosiniga. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2014.
109. Reile R, Kõrv J, Voik J, et al. Antikoagulantide kulutõhusus virvendusarütmia tüsistuste ennetamisel Eestis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2014.
110. Gerdtham UG, Clarke P, Hayes A, et al. Estimating the cost of diabetes mellitus-related events from inpatient admissions in Sweden using administrative hospitalization data. *Pharmacoeconomics* 2009;27(1):81–90.
111. Wolf PA, D’Agostino RB, Belanger AJ, et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham study. *Stroke* 1991;22(3):312–8.
112. Kannel WB, D’Agostino RB, Silbershatz H, et al. Profile for estimating risk of heart failure. *Arch Intern Med* 1999;159(11):1197–204.
113. D’Agostino RB, Russell MW, Huse DM, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J* 2000;139(2 Pt 1):272–81.

114. Rahvusvaheline haiguste ja nendega seotud terviseprobleemide statistiline klassifikatsioon: kümnes väljaanne: RHK-10. (<http://rhk.sm.ee/>).
115. NOMESCO kirurgiliste protseduuride klassifikatsioon (NCSP), versioon 1.6. Tallinn: Sotsiaalministeerium; 2002.
116. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: The perspective of the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1996;45(10):1289–98.
117. White NH, Sun W, Cleary PA, et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the diabetes control and complications trial. *Arch Ophthalmol* 2008;126(12):1707–15.
118. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2009;116(3):497–503.
119. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003;290(16):2159–67.
120. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med* 2011;171(5):412–20.
121. Rosolowsky ET, Skupien J, Smiles AM, et al. Risk for ESRD in type 1 diabetes remains high despite renoprotection. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(3):545–53.
122. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R. Neuropathy and related findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes care* 2014;37(1):31–8.
123. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353(25):2643–53.
124. Grauslund J, Green A, Sjolie AK. Cataract surgery in a population-based cohort of patients with type 1 diabetes: long-term incidence and risk factors. *Acta ophthalmol* 2011;89(1):25–9.
125. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):412–9.
126. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(1):57–65.
127. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373(9678):1849–60.

128. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
129. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9346):1623–30.
130. Heart Outcomes Prevention Evaluation study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355(9200):253–9.
131. Sonke GS, Beaglehole R, Stewart AW, et al. Sex differences in case fatality before and after admission to hospital after acute cardiac events: analysis of community based coronary heart disease register. *BMJ* 1996;313(7061):853–5.
132. Antiplatelet trialists' collaboration. Collaborative overview of randomised trials of Antiplatelet therapy – I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308(6921):81–106.
133. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285(4):430–6.
134. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295(17):2046–56.
135. Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Kober L, et al. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Trace Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(1):83–9.
136. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *The N Engl J Med* 2006;355(6):549–59.
137. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358(9287):1033–41.
138. Eriksson SE, Olsson JE. Survival and recurrent strokes in patients with different subtypes of stroke: a fourteen-year follow-up study. *Cerebrovasc Dis* 2001;12(3):171–80.
139. Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD002091.
140. Sandercock PA, Counsell C, Gubitz GJ, et al. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD000029.
141. Chitravas N, Dewey HM, Nicol MB, et al. Is prestroke use of angiotensin-converting enzyme inhibitors associated with better outcome? *Neurology* 2007;68(20):1687–93.
142. Asberg S, Henriksson KM, Farahmand B, et al. Ischemic stroke and secondary prevention in clinical practice: a cohort study of 14 529 patients in the Swedish Stroke Register. *Stroke* 2010;41(7):1338–42.



143. Ascencao R, Fortuna P, Reis I, et al. Drug therapy for chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: a review. III. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Rev Port Cardiol* 2008;27(9):1169–87.
144. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, et al. Survival after the onset of congestive heart failure in framingham heart study subjects. *Circulation* 1993;88(1):107–15.
145. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998;351(9095):28–31.
146. Penno G, Chaturvedi N, Talmud PJ, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism on progression of renal disease and the influence of ACE inhibition in IDDM patients: findings from the EUCLID Randomized Controlled Trial. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in IDDM. *Diabetes* 1998;47(9):1507–11.
147. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329(20):1456–62.
148. Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A, et al. Drug-induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. *Arch Intern Med* 1999;159(3):281–4.
149. Persson U, Willis M, Odegaard K, et al. The cost-effectiveness of treating diabetic lower extremity ulcers with becaplermin (Regranex): a core model with an application using Swedish cost data. *Value Health* 2000;3(suppl 1):39–46.
150. Borkosky SL, Roukis TS. Incidence of re-amputation following partial first ray amputation associated with diabetes mellitus and peripheral sensory neuropathy: a systematic review. *Diabet Foot Ankle* 2012;3.
151. Ragnarson Tennvall G, Apelqvist J. Prevention of diabetes-related foot ulcers and amputations: a cost-utility analysis based on Markov model simulations. *Diabetologia* 2001;44(11):2077–87.
152. Egede LE, Nietert PJ, Zheng D. Depression and all-cause and coronary heart disease mortality among adults with and without diabetes. *Diabetes care* 2005;28(6):1339–45.
153. Yoshida S, Hirai M, Suzuki S, et al. Neuropathy is associated with depression independently of health-related quality of life in Japanese patients with diabetes. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009;63(1):65–72.
154. Whyte EM, Mulsant BH, Vanderbilt J, et al. Depression after stroke: A prospective epidemiological study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(5):774–8.
155. de Boer IH. Kidney disease and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes care* 2014;37(1):24–30.
156. Gubitosi-Klug, RA. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: summary and future directions. *Diabetes care* 2014;37(1):44–9.

157. Lachin JM, Orchard TJ, Nathan DM. Update on cardiovascular outcomes at 30 years of the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes care* 2014;37(1):39–43.
158. White NH, Sun W, Cleary PA, et al. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes* 2010;59(5):1244–53.
159. Statistikaamet. Statistika andmebaas, tabel RV046: suremustõenäosus ja ellujääjad sünipõlvkonna hulgast 09.09.2016 seisuga. ([http://pub.stat.ee/pxweb.2001/Database/Rahvastik/01Rahvastikunaitajad\\_ja\\_koosseis/02Demograafilised\\_pehinaitajad/02Demograafilised\\_pehinaitajad.asp](http://pub.stat.ee/pxweb.2001/Database/Rahvastik/01Rahvastikunaitajad_ja_koosseis/02Demograafilised_pehinaitajad/02Demograafilised_pehinaitajad.asp)).

# Lisa 1. Lähteülesanne

## Insuliini pumpravi kulutõhusus 1. tüüpi diabeedi ravis

### Eesmärk

Hinnata 1. tüüpi diabeediga lastel kasutatava insuliini pumpravi efektiivsust ja kulutõhusust võrreldes süsteraviga pikaajalises perspektiivis hilistüsistuste kontekstis.

### Taust

Diabeet (ld *diabetes mellitus*) on krooniline energiaainevahetushäire, mille puhul kõhunäärme poolt toodetava insuliini kogus on ebapiisav või organism ei suuda seda efektiivselt kasutada. Diabeedihageid on täiskasvanud elanikkonna hulgas hinnanguliselt 8% ja tulenevalt urbaniseerumisega seotud elustiilimuutusest prognoositakse 2030. aastaks levimuse jõudmist 10%-ni maailma täisealisest rahvastikust. Lapsed haigestuvad valdavalt 1. tüüpi diabeeti, kusjuures 1. tüüpi diabeedi esmashaigestumus kasvab maailmas keskmiselt 3% aastas.

Diabeet süvendab ateroskleroosi ja suurendab südame-veresoonkonna haiguste (infarkt, insult) riski ning põhjustab mikrovaskulaarseid kahjustusi (retinopaatia, nefropaatia ja neuropaatia), mis viivad süvenedes raske haiguse või surmani. 1. tüüpi diabeediga haiged vajavad eluaegset asendusravi insuliiniga. Ebapiisava ravi korral võib diabeet põhjustada mitmesuguseid haigusest endast või ebaregulaarsest ravist tingitud ägedaid või hilistüsistusi.

### Teema olulisus

Diabeediga ja selle tüsistuste raviga seotud kulud moodustasid 2010. a 11,6% kõigist tervishoiukuludest maailmas. Eesti Haigekassa hüvitas 2014. aastal insuliine kokku 11,5 miljoni euro ja diabeetikutele mõeldud meditsiiniseadmeid 4,5 miljoni euro eest; kulutused diabeediravis kasutatavatele ravimitele ja meditsiiniseadmetele kasvavad aasta-aastalt.

Tartu Ülikooli tervishoiu instituudis valmis 2013. a tervisetehnoloogiate hindamise raport „Insuliinipumpade kasutamine laste 1. tüüpi diabeedi ravis“. Kuna raporti koostamise ajal ei olnud avaldatud uuringuid insuliinipumpade kulutõhususe kohta lastel ja puudusid uuringud lastel kasutatavate insuliinipumpade tõhususest hilis-

tüsistuste tekke ennetamisel täiskasvanueas, piirdus analüüs lühiajalise perspektiivi (15 aastat) ning akuutsete tüsistuste (hüpoglükeemia ja ketoatsidoos) käsitlemisega.

Eesti Endokrinoloogia Seltsi jt huvigruppide ettepanekutele tuginedes uuendatakse analüüsi, hinnates insuliini pumpravi eluea perspektiivis, võttes arvesse hilis-tüsistuste ennetamise mõju ja võimalusi pidevaks veresuhkru jälgimiseks.

## **Tehnoloogia**

Regulaarne veresuhkru kontroll (minimaalselt 4–6 korda ööpäevas) on määrava tähtsusega insuliinravi efektiivsuse tagamisel. Veresuhkru mõõtmiseks kasutatakse glükomeetrit (koos glükomeetri testribade ja lantsettidega). Insuliini pumpravi korral on võimalus kasutada ka pidevat veresuhkru jälgimise süsteemi – insuliinipumpa koos sensori ja saatjaga (transmitter).

Ilma sensorita insuliinipumpadega seotud kulu hüvitatakse Eestis kuni 18-aastastele lastele ja noorukitele 90% ulatuses. Pideva glükoosijälgimise võimalusega pumpade soodusmäär on madalam (50%) ja Haigekassa ei hüvita sensoriga pumba korral transmitteri maksumust.

## **Sihtrühm ja võrdlus**

Esmaseks sihtrühmaks on 10-aastased lapsed, kellel on diagnoositud 1. tüüpi diabeet ja kellel tuleb alustada mitmesüste- või pumpravi. Ravi tulemust hinnatakse tervisekasu, lisakulu ja kulutõhususe kontekstis.

Teiseks sihtrühmaks on 1. tüüpi diabeediga 19-aastased täiskasvanud, kellel võrreldakse mitmesüsteravi kasutamist pumpraviga tervisekasu, lisakulu ja kulutõhususe kontekstis.

Mõlema sihtrühma puhul võrreldakse kombinatsiooni mitmesüsteravist ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisest:

- 1) pumpravi ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega;
- 2) pumpravi ja glükoosisensoriga;
- 3) pumpravi ja sellega mitteühilduva glükoosi püsimonitooringu seadmega.

## **Uurimisküsimused ja lahendused:**

### **1. Milline on uus tõendus sensoriga insuliini pumpravi kliinilise efektiivsuse kohta?**

*Lahendus:* Koostatakse teaduskirjanduse ülevaade aastatel 2012–2016 avaldatud insuliini pumpravi käsitlevatest ravijuhenditest ja insuliinipumpade ning glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamise kliinilist efektiivsust käsitlevatest teadusuuringutest.

### **2. Milline on uus tõendus sensoriga insuliini pumpravi kulutõhususe kohta?**

*Lahendus:* Koostatakse teaduskirjanduse ülevaade aastatel 2012–2016 avaldatud insuliini pumpravi käsitlevatest kulutõhususe uuringutest ja raportitest.

### **3. Milline on diabeedi ägedate ja hilistüsistustega seotud prognoositav haiguskoormus ja ressursikulu võrreldes insuliini süsteravi pumpraviga?**

*Lahendus:* Kasutades CORE kulutõhususe mudelit (IMS Diabetes Core Model; <http://www.core-diabetes.com/>), modelleeritakse 1. tüüpi diabeediga patsientide tervisetulemeid pump- ja süsteravi korral eluea perspektiivis. Hinnatakse akuutsete ja hilistüsistustega kaasnevat haiguskoormust Eesti tingimustes.

### **4. Milline on insuliini pumpravi kulutõhusus 1. tüüpi diabeediga lastel (10 a) ja täiskasvanutel (19 a) süsteraviga võrreldes?**

*Lahendus:* Mõlema sihtrühma puhul kasutatakse CORE kulutõhususe mudelit (IMS Diabetes Core Model; <http://www.core-diabetes.com/>). Kulutõhususe hindamisel kasutatakse pikaajalist perspektiivi ja arvestatakse hilistüsistustega, kasutades andmeid teaduskirjandusest, Haigekassa statistikat ning meditsiiniseadmete tootjatelt saadud hinnainfot. Leitakse täiendava raviefekti (QALY) saavutamise seotud täiendkulu tõhususe määr (ICER/QALY).

### **5. Milline on glükoosi püsimonitooringu seadme kasutamise kulutõhusus 1. tüüpi diabeediga mitmesüsteravil olevatel lastel ja täiskasvanutel võrreldes veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega hinnatuna lühi- ja pikaajalises perspektiivis, ning milline on pumpravi kasutajate tõenduspõhine sihtrühm?**

*Lahendus:* koostatakse kulutõhususe analüüs mitmesüsteravil olevate 1. tüüpi diabeeti põdevate laste ja täiskasvanute osas. Võrreldakse glükoosi püsimonitooringu seadme (ilma insuliini pumbata) kasutamise efektiivsust ja kulutõhusust veresuhkru

sõrmeotsast mõõtmisega lühi- ja pikaajalises perspektiivis, võttes arvesse teaduskirjandusest, Haigekassa hinnakirjast ja statistikast ning meditsiiniseadmete tootjatelt pärinevaid andmeid. Leitakse täiendava raviefekti (QALY) saavutamise seotud täiendkulu tõhususe määr (ICER/QALY).

## **6. Milline on insuliini pumpravi eelarvemõju 1. tüüpi diabeediga lastel ja täiskasvanutel süsteraviga võrreldes?**

*Lahendus:* Koostatakse eelarve mõju analüüs, milles hinnatakse pump- ja süsteravi erinevates ulatustes rakendamise kaasnevat kulu Eesti tervishoiusüsteemile.

## Lisa 2. Diagnoosid ja Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus toodud teenusekoodid, mille abil identifitseeriti diabeedi tüsistused

Kood	Diagnoosi/tervishoiuteenuse nimetus	Allikas
	<b>Perifeerne vaskulaarhaigus</b>	
I73	Perifeersete veresoonte muud haigused	[114]
	<b>Hemodialüüs</b>	
7709	Hemodialüüsi seanss	[105]
	<b>Peritoneaaldialüüs</b>	
TJA33	Peritoneaaldialüüsi kateetri perkutaanne sisseviimine	[115]
7033	Kodune peritoneaaldialüüsi ravipäev	[105]
7715	Äge peritoneaaldialüüs täiskasvanul ööpäevas	[105]
7716	Äge peritoneaaldialüüs lapsel ööpäevas	[105]
030309	Peritoneaaldialüüsikateetri paigaldamine laparatoomia abil	[105]
010303	Peritoneaaldialüüsikateetri paigaldamine troakaari abil	[105]
	<b>Neeru siirdamine</b>	
302	Neeru siirdamine	[105]
80303	Neeru siirdamine	[105]
	<b>Katarakt*</b>	
060905	Katarakti operatsioon IOLita	[105]
070902	Katarakti ja glaukoomi operatsioon	[105]
070904	Katarakti fakoemulsifikatsioon	[105]
070909	Katarakti operatsioon IOLiga	[105]
2248K	Katarakti operatsioon	[105]
2251K	Katarakti fakoemulsifikatsioon	[105]
	<b>Amputatsioon**</b>	
30111	Sääre või reie amputatsioon	[105]
30604	Sääre või reie amputatsioon	[105]
113	Amputatsioonid vereringesüsteemi haiguste tõttu, v.a ülajäseme ja varba amputatsioonid	[105]
285	Alajäseme amputatsioon endokriin-, toitumis- ja ainevahetushäirete puhul	[105]

Kood	Diagnoosi/tervishoiuteenuse nimetus	Allikas
<b>Gangreen</b>		
E10.5	Diabeetiline gangreen	[114]
E11.5	Diabeetiline gangreen	[114]
E12.5	Diabeetiline gangreen	[114]
E13.5	Diabeetiline gangreen	[114]
<b>Silmade laserravi</b>		
7807	Võrkkesta laserpankoagulatsioon	[105]

\*katarakti ravikulu arvutamisel kasutati ka neid arveid, millel oli märgitud teenusekoodi kolm esimest tähte "CJB", "CJC" või "CJD"

\*\*amputatsiooni ravikulu arvutamisel kasutati ka neid arveid, millel oli märgitud teenusekoodi viis esimest tähte "NFQ19", "NGQ09", "NGQ19" või teenuskoodi neli esimest tähte "NHQ0", "NHQ1", "NHQ9"



## Lisa 3. 1. tüüpi diabeedi loomuliku kulgemisega seotud parameetrid

Parameeter	Keskmine väärtus	Allikas
<b>HbA1c adjustments</b>		
Risk reduction for a relative 10% lower HbA1c versus comparator - BDR	39%	[116]
Risk reduction for a relative 10% lower HbA1c versus comparator - BDR	50%	[117]
Risk reduction for a relative 10% lower HbA1c versus comparator - PDR	43%	[116]
Risk reduction for a relative 10% lower HbA1c versus comparator - PDR	50%	[117]
Risk reduction for a relative 10% lower HbA1c versus comparator - SVL	0%	–
Risk reduction for a relative 10% lower HbA1c versus comparator - SVL	0%	–
Risk reduction for a relative 10% lower HbA1c versus comparator - ME	13%	[118]
Risk reduction for a relative 10% lower HbA1c versus comparator - ME	50%	[117]
Risk reduction for a relative 10% lower HbA1c versus comparator - MAU	28%	[116]
Risk reduction for a relative 10% lower HbA1c versus comparator - MAU	50,2%	[119]
Risk reduction for a relative 10% lower HbA1c versus comparator - GRP	37%	[116]
Risk reduction for an absolute 1% -point lower HbA1c versus comparator - GRP	20%	[120]
Risk reduction for a relative 10% lower HbA1c versus comparator - ESRD	21%	[121]
Risk reduction for a relative 10% lower HbA1c versus comparator - ESRD	0%	–
Risk reduction for a relative 10% lower HbA1c versus comparator - Neuro	32%	[116]
Risk reduction for a relative 10% lower HbA1c versus comparator - Neuro	45,05%	[122]
Risk reduction for a relative 10% lower HbA1c versus comparator - MI	20%	[123]
Risk reduction for an absolute 1% -point lower HbA1c versus comparator - Cataract	0%	[124]
Risk reduction for a relative 10% lower HbA1c versus comparator - HF	20%	[123]
Risk reduction for a relative 10% lower HbA1c versus comparator - stroke	20%	[123]
Risk reduction for a relative 10% lower HbA1c versus comparator - angina	20%	[123]
<b>SBP (systolic blood pressure) adjustments</b>		
Risk reduction of microalbuminuria with 10mmHg lower SBP	13%	[125]
Risk reduction of severe vision loss with 10mmHg lower SBP	0%	–
<b>MI (myocardial infarction)</b>		
Proportion with MI having an initial CHD event, female	0,361	[113]
Proportion with MI having an initial CHD event, male	0,522	[113]

Parameeter	Keskmine väärtus	Allikas
Proportion with MI having a subsequent CHD event MI, female	0,474	[113]
Proportion with MI having a subsequent CHD event MI, male	0,451	[113]
RR of MI if microalbuminuria is present	1	–
RR of MI if gross proteinuria is present	1	–
RR of MI if end-stage renal disease is present	1	–
RR of recurrent MI if DIGAMI165 [126] intensive control is used	1	–
RR of MI mortality if DIGAMI165 [126] intensive control is used	1	–
RR of MI if aspirin used for primary prevention	0,82	[127]
RR of MI if aspirin used for secondary prevention	0,8	[127]
RR of MI if statins used for primary prevention	0,7	[128]
RR of MI if statins used for secondary prevention	0,81	[129]
RR of MI if ACEIs used for primary prevention	0,78	[130]
RR of MI if ACEIs used for secondary prevention	0,78	[130]
<b>MI (myocardial infarction) mortality</b>		
Probability of sudden death after first MI, male	0,393	[131]
Probability of sudden death after first MI, female	0,364	[131]
Probability of sudden death after recurrent MI, male	0,393	[131]
Probability of sudden death after recurrent MI, female	0,364	[131]
RR of 12-month mortality after MI conventional treatment	1,45	[126]
RR of mortality first year after MI aspirin treatment	0,88	[132]
RR of mortality each subsequent year after MI aspirin treatment	0,88	[132]
RR of mortality first year after MI statin treatment	0,75	[133]
RR of mortality each subsequent year after MI statin treatment	1	–
RR of sudden death after MI aspirin treatment	1	–
RR of sudden death after MI statin treatment	1	[134]
RR of sudden death after MI ACEI treatment	1	-
RR of long-term mortality after MI using ACEIs	0,64	[135]
RR 12-month mortality after MI using ACEIs	0,64	[135]
<b>Stroke</b>		
RR of stroke with microalbuminuria	1	–
RR of stroke with gross proteinuria	1	–
RR of stroke with end-stage renal disease	1	–
RR of first stroke if aspirin used	0,86	[127]

Parameeter	Keskmine väärtus	Allikas
RR of second stroke if aspirin used	0,78	[127]
RR of first stroke if statins used	0,81	[128]
RR of second stroke if statins used	0,84	[136]
RR of first stroke if ACEIs used	0,67	[130]
RR of recurrent stroke if ACEIs used	0,72	[137]
<b>Stroke mortality</b>		
Probability of 30-day death after first stroke, male	0,124	[138]
Probability of 30-day death after first stroke, female	0,124	[138]
Probability of 30-day death after recurrent stroke, male	0,422	[138]
Probability of 30-day death after recurrent stroke, female	0,422	[138]
RR of mortality after stroke if aspirin used, first year	0,84	[132]
multiplier Aspirin mortality 2nd+ years stroke, second+ years	0,84	[132]
RR of mortality if statins used, first year	1	[139]
RR of mortality if statins used, second+ years	1	[139]
RR of sudden death after stroke if aspirin used	0,95	[140]
RR of sudden death after stroke if statins used	1	[134]
RR of sudden death after stroke if ACEIs used	0,49	[141]
RR of long-term mortality after stroke using ACEIs	1	[142]
RR of 12-month mortality after stroke using ACEIs	1	[142]
<b>Angina</b>		
Proportion with angina having first CHD event, female	0,621	[113]
Proportion with angina having first CHD event, male	0,42	[113]
Proportion with angina having subsequent CHD event, female	0,359	[113]
Proportion with angina having subsequent CHD event, male	0,301	[113]
RR of angina with microalbuminuria	1	–
RR of angina with gross proteinuria	1	–
RR of angina with end-stage renal disease	1	–
<b>Heart failure</b>		
RR of heart failure with microalbuminuria	1	–
RR of heart failure with gross proteinuria	1	–
RR of heart failure with end-stage renal disease	1	–
RR of heart failure if aspirin used	1	–
RR of heart failure if statins used	1	–

Parameeter	Keskmine väärtus	Allikas
RR of heart failure if ACEIs used	0,8	[130]
RR of heart failure death if ACEIs used	0,8	[143]
RR of heart failure death diabetic, male	1	[144]
RR of heart failure death diabetic, female	1,7	[144]
<b>ACE inhibitor adjustments for microvascular complications</b>		
RR of background diabetic retinopathy if ACEIs used	0,75	[145]
RR of proliferative diabetic retinopathy if ACEIs used	0,19	[145]
RR of macular oedema if ACEIs used	1	–
RR of severe vision loss if ACEIs used	1	–
RR of worsening microalbuminuria if ACEIs used, no complications	0,79	[146]
RR of worsening gross proteinuria if ACEIs used, with microalbuminuria	0,41	[146]
RR of worsening end stage renal disease if ACEIs used, with gross proteinuria	0,63	[147]
RR of neuropathy if ACEIs used	1	–
<b>Probabilities for ACE side effects</b>		
Probability stopping ACEIs because of side effects first year	0	–
Probability stopping ACEIs because of side effects each subsequent year	0	–
<b>Adverse events</b>		
Probability of death from severe hypoglycaemic event	0	[148]
RR of hypoglycaemic events with ACEIs	1	–
<b>Foot ulcer and amputation</b>		
Probability of gangrene to amputation	0,1818	[149]
Probability of gangrene to healed amputation	0,3082	[149]
Probability of death following onset gangrene	0,0098	[149]
Probability of death with history amputation	0,004	[149]
Probability of death following healed ulcer	0,004	[149]
Probability of developing recurrent uninfected ulcer	0,0393	[149]
Probability of amputation following infected ulcer	0,0037	[149]
Probability of infected ulcer after amputation healed	0,0445	[149]
Probability of death from infected ulcer	0,0098	[149]
Probability of gangrene from infected ulcer	0,0075	[149]

<b>Parameeter</b>	<b>Keskmine väärtus</b>	<b>Allikas</b>
Probability of infected ulcer from uninfected ulcer	0,1397	[149]
Probability of recurrent amputation	0,008451	[150]
Probability of death from uninfected ulcer	0,004	[149]
Probability of uninfected ulcer from infected ulcer	0,0473	[149]
Probability of healed ulcer from uninfected ulcer	0,0787	[149]
Probability of developing ulcer with neither neuropathy or PVD	0,00025	[151]
Probability of developing ulcer with either neuropathy or PVD	0,006092	[151]
Probability of developing ulcer with both neuropathy or PVD	0,006092	[151]
<b>Depression</b>		
RR for all-cause death if depression	1,33	[152]
RR for CHF if depression	1	–
RR for MI if depression	1	
RR for depression if neuropathy	3,1	[153]
RR for depression if stroke	6,3	[154]
RR for depression if amputation	1	–
<b>Metabolic Memory Effect</b>		
RR for non proliferative diabetic retinopathy	1,57	[117]
RR for proliferative diabetic retinopathy	1,58	[117]
RR for proliferative macular edema	1,38	[117]
RR for severe vision loss	1	–
RR for microalbuminuria	1,59	[155]
RR for gross proteinuria	1,4	[156]
RR for end-stage renal disease	1,51	[155]
RR for neuropathy	1,3	[156]
RR for cardiovascular disease	1,42	[157]
<b>Others</b>		
Probability of severe vision loss from background diabetic retinopathy	0,015	Eeldus
Probability of reversal of neuropathy	0	–
RR for eye disease if adolescents with type 1 diabetes	1,7	[158]
RR for cardiovascular mortality if type 1 diabetes	1	–

– andmed puuduvad

## Lisa 4. Vanusespetsiifilised loomuliku suremuse tõenäosused

[159]

Vanus	Surma tõenäosus	Vanus	Surma tõenäosus
10	0,00037	60	0,01033
11	0,00037	61	0,01098
12	0,00037	62	0,01254
13	0,00024	63	0,01563
14	0,00025	64	0,01479
15	0,00042	65	0,0169
16	0,0006	66	0,01545
17	0,00052	67	0,01834
18	0,00049	68	0,01938
19	0,00056	69	0,0215
20	0,00062	70	0,02293
21	0,00044	71	0,02603
22	0,00039	72	0,02383
23	0,0006	73	0,03086
24	0,00022	74	0,0322
25	0,00077	75	0,03175
26	0,00079	76	0,03531
27	0,00074	77	0,04064
28	0,00112	78	0,04451
29	0,00089	79	0,04733
30	0,00168	80	0,05573
31	0,00172	81	0,06087
32	0,00133	82	0,06052
33	0,00141	83	0,07137
34	0,00159	84	0,08638
35	0,00184	85	0,08987
36	0,00157	86	0,10338
37	0,00173	87	0,11091
38	0,00138	88	0,12957

<b>Vanus</b>	<b>Surma tõenäosus</b>	<b>Vanus</b>	<b>Surma tõenäosus</b>
39	0,0016	89	0,14817
40	0,00144	90	0,15831
41	0,00277	91	0,17553
42	0,00203	92	0,17443
43	0,00253	93	0,21171
44	0,0028	94	0,22272
45	0,0028	95	0,2518
46	0,00307	96	0,27439
47	0,00274	97	0,31081
48	0,00397	98	0,33094
49	0,00446	99	0,35233
50	0,00388	100	0,41916
51	0,00455		
52	0,00485		
53	0,00626		
54	0,00704		
55	0,00703		
56	0,00698		
57	0,00767		
58	0,01044		
59	0,01087		

## The cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for patients with type 1 diabetes

### Summary

**Objectives:** To assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of multiple daily insulin injections (MDIs) with blood glucose (SMBG) self-monitoring by capillary blood testing (MDI + SMBG) compared with: continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) with an insulin pump with SMBG (CSII + SMBG); CSII with integrated continuous glucose monitoring (CGM) (CSII + CGM) and non-integrated, stand-alone CSII and CGM (CSII + non-integrated CGM).

**Methods:** Literature reviews for evidence on the effectiveness, safety and cost-effectiveness of CSII and CGM were carried out in relevant databases. Cost-effectiveness analysis was performed using the CORE Diabetes Model version 9.0. The analysis was performed in two cohorts: 10 years old and 19 years old. Data for baseline cohort characteristics, effectiveness and quality of life outcomes was obtained from the published literature. Costs were calculated based on Estonian data and expert opinions. The analysis was conducted from the perspective of the Estonian Health Insurance Fund over a lifetime time horizon. Costs and effects were discounted using an annual discount rate of 5%. Results are presented in terms of costs, QALYs and cost per QALY (ICER). Additional budget impact analysis was carried out.

**Results:** In the base-case scenario, the cost-effectiveness results suggest that technologies that use CSII resulted in improved quality-adjusted life expectancy but higher mean lifetime costs. In patients whose baseline age was 10 years, the ICER was estimated at €96,838 (CSII + CGM), €105,581 (CSII + non-integrated CGM) and €40,110 (CSII + SMBG) per QALY ranging between €69,342–175,553 (CSII + CGM), €76,306–191,403 (CSII + non-integrated CGM) and €23,897–57,058 (CSII + SMBG) in sensitivity analysis. In patients whose baseline age was 19 years the ICER was estimated at €94,498 (CSII + CGM), €103,283 (CSII + non-integrated CGM) and €31,154 (CSII + SMBG) per QALY. The results were most influenced by the increased estimate of quality of life while using CGM instead of SMBG, the prices of CSIIs and CGMs and the mean baseline age of the cohort.

**Conclusions:** The cost-effectiveness analysis showed that improvements in glycaemic control associated with insulin pump use led to a reduced incidence of diabetes-related complications and a longer (quality-adjusted) life expectancy. Using an insulin pump with continuous glucose monitoring increases the positive effect furthermore.

**Citation:** Juus E, Volke V, Peet A, Lukka M, Kiivet R-A. *Insuliini pumpravi kulutõhusus 1. tüüpi diabeedi ravis*. Tartu: Tartu Ülikooli Peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2017.



