

Rasvumuse ravi kulutõhusus Eestis

Katrin Koiduaru¹, Vallo Volke^{2,3}, Janika Alloja¹, Martin Mürsepp¹, Mikk Jürisson¹

Rasvumuse suurenev levimus ja sellest tingitud haiguskoormuse kasv on muutunud viimastel aastakümnetel tõsiseks rahvatervise probleemiks. Kuigi rasvumuse põhiraviks peetakse elustiili muutmist, ei pruugi seeläbi saavutatav kaalulangus olla piisav liigsest kehakaalust tingitud tüsistuste ennetamisel ja ravis. Seetõttu soovitatakse rahvusvahelistes ravijuhendites kasutada rasvumuse ravis täiendavalt farmakoteraapiat või kirurgilist ravi. Siinse artikli aluseks olevas tervisetehnoloogiate hindamise raportis hinnati semaglutidi ja teiste rasvumuse ravimeetodite efektiivsust, ohutust, kulutõhusust ja eelarvemõju. Teaduskirjandusele tuginedes leiti, et võrreldes elustiili muutmisega on farmakoteraapia ja kirurgilise ravi efektiivsus kaalu langetamisel ja rasvumusega seotud tüsistuste ennetamisel suurem. Eesti andmetel tehtud analüüsi põhjal pikendavad nii farmakoteraapia kui ka kirurgiline ravi patsientide kvaliteetset eluiga, kuid samal ajal tekib märkimisväärne lisakulu Tervisekassa eelarvele.

Rasvumus on kompleksne mitmeteguriline seisund, mida iseloomustab liigse rasva ladestumine inimese organismis. Selle määramiseks kasutatakse kehamassiindeksit (KMI) – inimest peetakse rasvunuks, kui KMI ületab 30 kg/m². Rasvumuse patogeneesis mängivad rolli erinevad bioloogilised, keskkondlikud ja sotsiaalsed tegurid (1). Sellest tulenev haiguskoormus ning inimese elukvaliteedi ja töövõime langus on seotud eelkõige seisundi raskusastmega (2). Rasvumusega kaasnevad tihti peale mitmete elundisüsteemide kahjustused, mistõttu võib oluliselt suureneda üldsuresus, peamiselt südameveresoonkonnahaiguste (SVH), 2. tüüpi diabeedi (ingl *type 2 diabetes mellitus*, T2DM) ning teatud pahaloomuliste kasvaja tõttu (3).

2022. aastal läbiviidud Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringu andmetel oli 16–64aastastest vastanutest ligikaudu 33% ülekaalulised ning 21% rasvunud. Võrreldes 2010. aastaga oli rasvunud täiskasvanute osakaal rahvastikus suurenenud 4% võrra (4, 5). Üha kasvavast levimusest ja suurest haiguskoormusest tingituna on rasvumus tõsine rahvatervise probleem, mistõttu võimaldaks selle süsteemsem käsitus parandada rahvastiku tervist ja vähendada raviniing sotsiaalhoolekandekulusid.

Selleks, et hinnata semaglutidi ja alternatiivsete rasvumuse ravimeetodite efektiivsust, ohutust, kulutõhusust ja eelarvemõju, koostati 2023. aastal tervisetehnoloogiate hindamise (TTH) raport „Semaglutiid rasvumuse ravis“ (6). Raportis käsitleti rasvumuse ravi ilma eelnevate rasvumusega seotud tüsistusteta täiskasvanutel. Artikkel põhineb nimetatud raporti tulemustel ning kõik artiklis esitatud andmed on viidatud raportis.

RASVUMUSE RAVIMEETODID

Rasvumuse ravi eesmärk ei ole vaid langetada kehakaalu, vaid eelkõige säilitada inimese tervist, ennetada

või ravida rasvumuse tüsistusi ja parandada elukvaliteeti. Rasvumuse põhiraviks on elustiili muutmine, mis hõlmab range tootumiskava järgimist ja regulaarset füüsilist aktiivsust. Range treening- ja tootumiskava järgimisega on enamasti võimalik saavutada 3–5%-ne kaalulangus. Kui elustiili muutmisega saavutatav kaalulangus ei ole liigsest kehakaalust tingitud tüsistuste ennetamiseks ja raviks piisav, on soovitatav kasutada täiendavalt farmakoteraapiat või kirurgilist ravi.

Rasvumuse rahvusvahelistes ravijuhendites soovitatakse rakendada farmakoteraapiat juhul, kui elustiili muutmine ei ole soovitud tulemusi andnud või patsiendil esinevad ülekaalulisusega seotud kaasuvad haigused. Esmavaliku ravimina soovitatakse semaglutidi, mida manustatakse iganädalase nahaaluse süstena. Eesti ülekaalulisuse ja rasvumuse ravijuhendis konkreetsete preparaatide kohta soovitusi ei anta. Seetõttu võrreldi TTH-raportis semaglutidi ka teiste rasvumuse ravis kasutatavate glükagoonilaadse peptiid 1 (ingl *glucagone-like peptide-1*, GLP-1) retseptori agonistide liraglutidi ja tirtsepatiidiga.

Kirurgilist kaalulangetavat ravi soovitatakse Eesti bariaatrilise patsiendi käsitusjuhendis inimestele, kelle KMI on ≥ 40 kg/m² või ≥ 35 kg/m² koos vähemalt ühe ülekaalulisusega seotud kaasuva haigusega. Ka Euroopa endoskoopilise kirurgia ühingu bariaatrilise kirurgia ravijuhendis on tugev soovitus kaaluda nimetatud siht-rühmadel bariaatrilist operatsiooni. Tänapäeval on levinuimad bariaatrilise kirurgia protseduurid laparoskoopiline maost mööda-juhtiv operatsioon (ingl *laparoscopic gastric bypass*) ning laparoskoopiline

¹ Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi tervisetehnoloogiate hindamise keskus,
² Lääne-Tallinna Keskhaigla,
³ Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituut

Kirjavahetajaautor:
Katrin Koiduaru
katrin.koiduaru@ut.ee

Võtmesõnad:
tervisetehnoloogiate hindamine, kulutõhusus, eelarvemõju, rasvumus

vertikaalne maoresektsoon (ingl *laparoscopic sleeve gastrectomy*), mis koos moodustavad umbes 90% kogu maailmas (sh Eestis) tehtud bariaatrilistest operatsioonidest. Sellest tulenevalt võrreldi TTH-raportis semaglutiidravi ka kirurgiliste ravimeetoditega just eelnimetatud bariaatrilisi kirurgilisi protseduure puudutavale tõendusele tuginedes.

RASVUMUSE RAVIMEETODITE EFEKTIIVUSUS JA OHUTUS

Semaglutidi kaalu langetav toime on tõestatud mitmetes kliinilistes uuringutes nii diabeediga kui diabeedita patsientidel. TTH-raportis võrreldi rasvumuse ravimeetodeid vaid eelneva diabeedita patsientide populatsioonis. Kliinilistes uuringutes on näidatud, et elustiilimuutuste kombineerimisel igapäevase nahaalusi manustatava semaglutiidiga (säilitusannus 2,4 mg) on võimalik saavutada ligikaudu 12% suurem kaalulangus kui vaid elustiili muutmisega. Samas on semaglutidi kaalulangetav toime pikas perspektiivis ebaselge, sest ravimiuuringud on kestnud maksimaalselt 104 kuud. Samuti on leitud, et peale semaglutiidravi katkestamist tõuseb patsientide kehakaal algtasemele, mistõttu eeldab semaglutiidiga saavutatud kaalulanguse püsimine ravimi järjepidevat manustamist. Võrreldes platseeboga on semaglutiidravi seotud sagedasema gastrointestinaalsete kõrvalnähtude esinemisega, mis on aga enamasti patsientide jaoks talutavad ja mööduvad. Sellele vaatamata katkestas kliinilistes uuringutes kõrvalnähtude tõttu ravi 2–7% patsientidest.

Teise kaalulangetamisel kasutatava GLP-1 retseptori agonisti liraglutiidiga (säilitusannus 3 mg) saavutati kliinilistes uuringutes võrreldes platseeboga keskmiselt 5% suurem kaalukaotus. Semaglutidi liraglutiidiga võrrelnud uuringus leiti, et semaglutidi kaalu langetav efekt on 9,4% suurem kui liraglutiidil. Tirtsepatiidi ei ole kliinilistes uuringutes diabeedita patsientide populatsioonis

semaglutiidiga võrreldud. Tuginedes platseeboga kontrollitud uuringute andmetele, on tõenäoline, et tirtsepatiidi kaalu langetav toime on semaglutidi omast suurem. Tirtsepatiidraviga (säilitusannus 5–15 mg) vähenes kehakaal kliinilistes uuringutes võrreldes platseeboga 12–18% rohkem. Semaglutidi, liraglutidi ja tirtsepatiidi kõrvalnähtude profiilid, esinemissagedused ja kõrvalnähtude tõttu ravi katkestamise määrad olid kliinilistes uuringutes sarnased.

TTH-raporti koostamise ajal puudusid otsesed bariaatrilise kirurgia ja semaglutiidravi võrdlusuuringud. Kliinilistes uuringutes on bariaatrilise kirurgia kaalu langetav efekt olnud võrreldes konservatiivse raviga ligikaudu 21% suurem, jälgimisuuringutes on näidatud veelgi suuremat efektiivsust. Kliiniliste uuringute ja metaanalüüside põhjal püsib bariaatrilise kirurgia ravieffekt ka üle kümneaastase jälgimisperioodi jooksul. Samas on bariaatrilised lõikused võrreldes farmakoteraapiaga seotud tunduvalt raskemate võimalike kõrvalnähtude ja tüsistustega, mis võivad avalduda kogu patsiendi edasise elu jooksul. Bariaatrilise operatsiooni järel esineb varaseid tüsistusi keskmiselt 2–3%-l ja pikaajalisi tüsistusi 5–10%-l patsientidest.

RASVUMUSE RAVI KULUTÖHUSUS

Kulutõhusust kirjeldatakse tavapäraselt täiendkulu tõhususe määrana (ingl *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER), mis näitab uuritava sekkumise rakendamise täiendavat kulu ühe tervisetulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse sekkumisega. Tervisetulemina eelistatakse kulutõhususe analüüsis kvaliteetseid eluaastaid (ingl *quality-adjusted life-years*, QALY), mis võtavad arvesse nii inimese elatud eluaastad kui ka nende jooksul kogetud elukvaliteedi. Sekkumist peetakse kulutõhusaks, kui ICER on väiksem kui kulutõhususe piirmäär ehk summa, mida ollakse tinglikult valmis maksuma sekkumise tulemusena lisandunud tervisetulemi ühiku eest.

Teaduskirjanduses avaldatud kulutõhususe uuringutes on semaglutiidravi kulutõhusust rasvumuse ravis hinnatud võrdluses ravi puudumise või alternatiivsete ravimeetoditega (elustiili muutmine ja liraglutiidravi). Kulutõhususe uuringute tulemuste võrreldavuse huvides keskenduti TTH-raportis vaid uuringutele, milles oli kasutatud semaglutidi soovitatavas säilitusannuses 2,4 mg nädalas. Avaldatud uuringute tulemuste põhjal leiti, et semaglutiidravi oli sõltumata võrreldavast ravimeetodist kallim ja tõhusam. ICER oli võrreldes ravi puudumisega 25 702 eurot ($n = 1$), võrreldes liraglutiidraviga 688 – 29 387 eurot ($n = 3$) ja võrreldes elustiili muutmisega 16 996 – 224 666 eurot ($n = 5$) lisandunud QALY kohta. Kõigis uuringutes, milles võrreldi semaglutidi ravi puudumise või liraglutiidraviga, leiti, et semaglutiidravi on kulutõhus. Samale järeldusele jõuti ka kolmes semaglutiidravi elustiili muutmisega võrrelnud kulutõhususe uuringus.

Erinevused kulutõhususe uuringute tulemustes olid seotud eelkõige ajaperspektiivi valiku, sihtrühma määratluse, semaglutidi efektiivsuse ja võrreldavate sekkumiste maksumusega. Hinnang ravimi kulutõhususele sõltus ka konkreetse riigi maksevalmidusest. TTH-raporti koostamise ajaks ei olnud avaldatud ühtegi kulutõhususe uuringut, milles oleks võrreldud semaglutidi teiste Eesti TTH-raportis hinnatud alternatiivsete ravimeetoditega (tirtsepatiidi ja bariaatrilise kirurgia).

Eesti TTH-raportis võrreldi farmakoteraapilisi sekkumisi (semaglutiid, liraglutiid, tirtsepatiidi) koos elustiili muutmisega vaid elustiili muutmisega semaglutiidinäidustusega sihtrühmas ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ või $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ koos vähemalt ühe ülekaalulisusega seotud kroonilise haigusega) ning semaglutidi ja bariaatrilist kirurgiat koos elustiili muutmisega vaid elustiili muutmisega bariaatrilise kirurgia näidustusega sihtrühmas ($KMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ või $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ koos vähemalt ühe ülekaalulisusega seotud kroonilise haigusega). Kulu-

tõhusust hinnati eluea perspektiivis, kasutades Markovi kohordimudelit. Teaduskirjanduse ja Eesti andmetele tuginedes hinnati mõlemas sihtrühmas ülekaalulisusega seotud haiguste (T2DM, SVH, uneapnoe) riskitegurite esinemist ja nende loomulikku kulgu, haigestumise- ja suremistõenäosusi, ravimeetodite efektiivsust ja ravi katkestamise tõenäosusi ning patsientide vanusest ja KMIst sõltuvat elukvaliteeti. Baasstsenaariumis eeldati varem avaldatud kulutõhususe uuringutele tuginedes, et farmakoteraapilise ravi kestus on kaks aastat. Ülekaalulisuse ravimeetodite ja ülekaalulisusega seotud haiguste ravikulud hinnati Tervisekassa andmetel. Tulevikus tekkivad kulud ja tervisetulemid hinnati praegusesse väärtusesse ehk diskonteeriti 5%-lise aastase määraga.

Eesti andmetel tehtud analüüsi tulemusena leiti, et võrreldes vaid elustiili muutmisega vähenes kõigi rasvumuse ravimeetoditega haigestumus nii T2DMi kui SVHdesse ning pikenes patsientide kvaliteetne eluiga. Kõigi farmakoteraapiliste sekkumiste ja bariaatrilise kirurgiaga kaasnes võrreldes ainult elustiili muutmisega lisakulu, kuid samas saavutati kokkuhoid ülekaalulisusega seotud haiguste ravikulude arvelt (vt tabel 1).

Täiendkulu tõhususe määr oli võrreldes elustiili muutmisega semaglutidiinäidustusega sihtrühmas semaglutidi kasutamisel 32 559 eurot, liraglutiidi kasutamisel 38 133 eurot ja tirtsepatiidi kasutamisel 50 364 eurot lisanduva QALY kohta. Bariaatrilise kirurgia näidustusega patsientide sihtrühmas oli semaglutidi ICER võrreldes elustiili muutmisega 26 250 eurot lisanduva QALY kohta. Bariaatriline kirurgia domineeris nii elustiili muutmise kui ka semaglutidravi üle, s.t võrreldes elustiili muutmise ja semaglutidraviga saavutati bariaatrilise kirurgiaga väiksemate kuludega suurem tervisekasu. Kõige enam mõjutasid farmakoteraapiliste sekkumiste kulutõhusust ravi (sh ravitoime) kestus, KMI algtase ja taastumise tase pärast ravi lõppemist, KMI taastumise aeg ja edasine kasv ning diskontomäär.

Arvestades Eestis TTH-raporti koostamise ajal krooniliste haiguste puhul rakendatud kulutõhususe piirmäära (20 000 eurot QALY kohta), ei saa ühtegi võrreldud farmakoteraapilist sekkumist pidada võrreldes elustiili muutmisega kulutõhusaks.

RASVUMUSE RAVI EELARVEMÕJU

Kuna farmakoteraapilistest sekkumistest oli kõige madalama ICERiga

semaglutidravi, hinnati eelarvemõju analüüsis semaglutidravi hüvitamisega kaasnevat lisakulu Tervisekassa eelarvele viie aasta perspektiivis ühe- ja kaheaastase semaglutidravi kestuse korral. Lisakulu hinnati viie KMI-l põhineva sihtrühma kaupa:

- semaglutidiinäidustusega sihtrühm: KMI ≥ 30 kg/m² või ≥ 27 kg/m² koos vähemalt ühe ülekaalulisusega seotud kroonilise haigusega;
- KMI ≥ 30 kg/m²;
- KMI ≥ 35 kg/m²;
- bariaatrilise kirurgia näidustusega sihtrühm: KMI ≥ 40 kg/m² või ≥ 35 kg/m² koos vähemalt ühe ülekaalulisusega seotud kroonilise haigusega;
- KMI ≥ 40 kg/m².

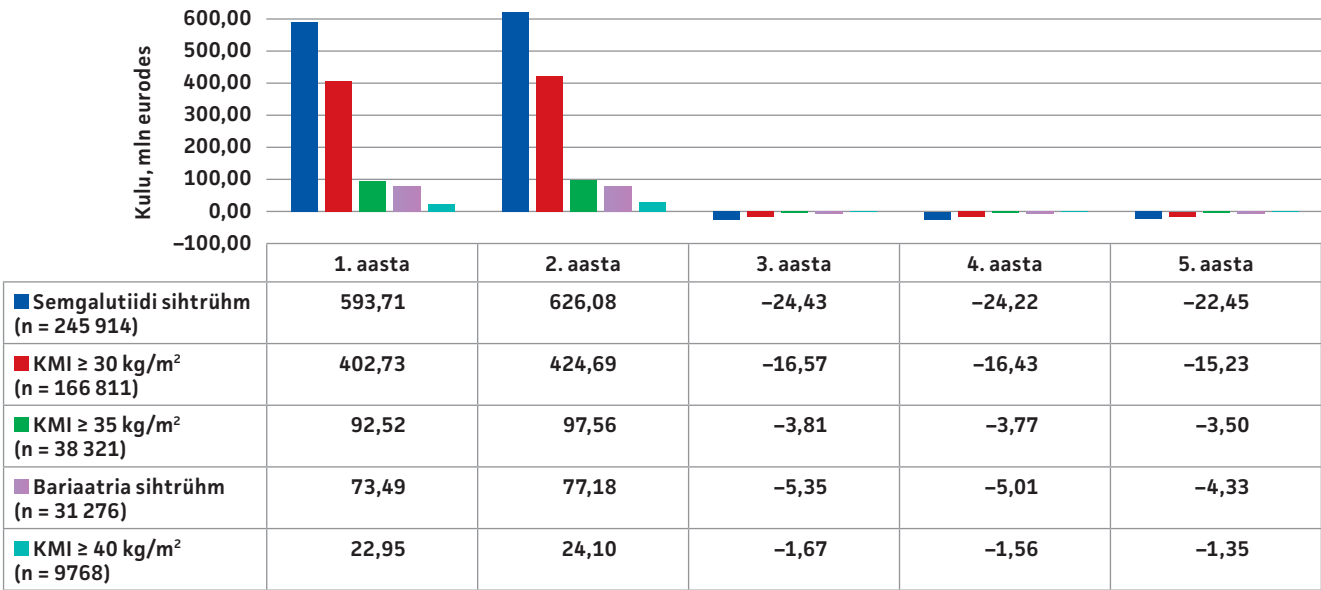
Eelarvemõju analüüsis võeti arvesse kulutõhususe analüüsis arvatud esimese viie aasta diskonteerimata ravimikulud ja ülekaalulisusega seotud haiguste ravikulud elustiili muutmise ja semaglutidravi rühmades. Eelarvemõju analüüsis leiti, et kaheaastase semaglutidravi kestuse korral on prognoositav viie aasta lisakulu semaglutidraviga võrreldes praeguse olukorraga vahemikus 42,47 miljonit kuni 1,15 miljardit eurot. Seejuures esimesel kahel aastal ületab semaglutidi ravimikulu ravikulude

Tabel 1. Ülekaalulisusega seotud haiguste esmasjuhtude, kvaliteetsete eluaastate ja kulude erinevus ning täiendkulu tõhususe määr sekkumiste kaupa võrreldes ainult elustiili muutmisega inimese kohta eluea perspektiivis

	Semaglutidiinäidustusega patsiendid			Bariaatrilise kirurgia näidustusega patsiendid	
	Liraglutiid	Semaglutiid	Tirtsepatiid	Semaglutiid	Bariaatriline kirurgia
Tervisetulemid					
SVH	-1%	-1%	-2%	-1%	-6%
T2DM	-6%	-7%	-9%	-3%	-17%
QALYd	0,08	0,12	0,16	0,14	0,55
Kulud					
Sekkumised	3750	5003	9172	5001	4002
Tüsistuste ravi	-783	-1105	-1350	-1431	-5073
Kogukulu	2967	3898	7822	3570	-1071
ICER lisandunud QALY kohta	38 133	32 559	50 364	26 250	odavam ja efektiivsem

Märkus: Kulud ja tervisetulemid on diskonteeritud määraga 5% aastas.

Lühendid: ICER – täiendkulu tõhususe määr, QALY – kvaliteetne eluaasta, SVH – südame-veresoonkonnahaigused, T2DM – 2. tüüpi diabeet



Lühendid: KMI – kehamassiindeks

Joonis 1. Lisakulu Tervisekassale kaheaastase semaglutiidravi rahastamisel võrreldes elustiili muutmisega viie aasta perspektiivis sihtgruppade kaupa.

kokkuhoiu, kuid alates kolmandast aastast hoitakse semaglutiidirühmas võrreldes elustiili muutmisega kulusid kokku (vt joonis 1).

Kõige enam sõltub lisakulu sihtgruppa suuruselt – viie aasta lisakulu oli suurim juhul, kui semaglutiidravi saavad kahe aasta vältel kõik semaglutiidravi näidustusega patsiendid (n = 245 914). Sihtgruppa kitsendamine võimaldab lisakulu vähendada. Samuti on võimalik lisakulu märkimisväärselt vähendada juhul, kui semaglutiidravi hüvitatakse vaid ühe aasta jooksul. Juhul kui semaglutiidravi hüvitatakse vaid ühel aastal, on prognoositav semaglutiidraviga seotud lisakulu võrreldes praeguse olukorraga viie aasta perspektiivis 18,42–523,64 miljonit eurot. Sellisel juhul tekib lisakulu vaid esimesel raviaastal ning järgnevatel aastatel saavutatakse kokkuhoid ülekaalulisusega seotud haiguste ravikuludelt, kuigi see on võrreldes kaheaastase raviga mõnevõrra väiksem. Samas on ka üheaastase semaglutiidravi rahastamine seotud märkimisväärselt lisakuluga Tervisekassa eelarvele, seda eelkõige laiemates sihtgruppades.

Seetõttu võib olla täiendavalt vaja semaglutiidravi sihtgruppa kitsendada KMI või ülekaalulisusega seotud kaasuvate haiguste alusel.

RAPORTI SOOVITUSED

- Semaglutiidravi näidustusega sihtgrupp moodustab üle veerandi Eesti täiskasvanud rahvastikust, mistõttu kaasneks semaglutiidi rahastamisega kogu sihtgrupmale märkimisväärne lisakulu Tervisekassale. Üks võimalus eelarvemõju vähendamisel on piirata sihtgruppa KMI alusel, sest kõrgemate KMI väärtuste juures saavutatakse semaglutiidraviga ka suurem tervisekasu ja madalam täiendkulu tõhususe määr.
- Lisaks peaks kaaluma semaglutiidravi ajaliselt piiratud rahastamist, sest semaglutiidiga ilmneb suurim raviefekt riskiteguritele esimesel raviaastal ning edasine ravitoime on riskitegurite taset säilitav.
- Tirtsepatiidravi uuringud viitavad, et ravim on efektiivsem kui semaglutiid, kuid kalli hinna tõttu osutus tirtsepatiidi raportis semaglutiidist vähem kulu-

tõhusaks. Samas ei turustatud tirtsepatiidi TTH-raporti koostamise ajal Eestis, mistõttu oli siinses analüüsis kasutatud hind umbkaudne. Samuti ei olnud TTH-raporti koostamise ajaks avaldatud tirtsepatiidi ja semaglutiidi võrdlevaid uuringuid.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt seoses artiklis käsitletud teemaga.

KIRJANDUS

1. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. CMAJ 2020;192:E875–91.

2. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. JAMA 2003;289:187–93.

3. Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. Ann Transl Med 2017;5:161.

4. Tekkel M, Veideman T. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring 2010. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2011. <https://www.tai.ee/et/valjaanded/eesti-taiskasvanud-rahvastiku-tervisekaitumise-uuring-2010>.

5. Reile R, Veideman T. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring 2022. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2023. <https://www.tai.ee/et/valjaanded/eesti-taiskasvanud-rahvastiku-tervisekaitumise-uuring-2022-metoodika-ja-standardtabelite>.

6. Lutsar K, Volke V, Alloja J, Mürsepp M, Jürisson M. Semaglutiidi ravimuse ravis: tervistehnoloogiate hindamise raport TTH68. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2023. <https://dspace.ut.ee/items/c92bddad-9ab6-4cc4-8284-bb447cd4e8b8>.