

Tervishoiu toimetised



**Tervisetechnoloogiate
hindamise keskus**

Semaglutiid rasvumuse ravis

Tervisetechnologia hindamise raport TTH68

Tartu 2023

Raporti on koostanud:

Katrin Lutsar, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse analüütik

Vallo Volke, Tartu Ülikooli endokriinfüsioloogia professor ja Tartu Ülikooli Kliinikumi arst-õppejõud endokrinoloogia erialal

Janika Alloja, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse analüütik

Martin Määrsepp, Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna üliõpilane

Mikk Jürisson, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse projekti vastutav täitja ning peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi kaasprofessor

Tänuõnad

Täname Tervisekassa analüütika osakonna statistik-analüütikut Triin Vörnot koostöö eest ravikulude väljastamisel, Tartu Ülikooli Kliinikumi abdominaalkirurgia osakonna juhatajat Toomas Sillakivi bariaatrilise kirurgia teenuskoode puudutava info eest ja Erki Laidmäed raporti retsenseerimise eest.

Keeletoimetaja – Merily Šmidt

Viide raportile:

Lutsar K, Volke V, Alloja J, Määrsepp M, Jürisson M. Semaglutiid rasvumuse ravis: tervisetehnoloogiate hindamise raport TTH68. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2023.

Semaglutiid rasvumuse ravis:

ISBN 978-9985-4-1404-0 (pdf)

Tervisetehnoloogia raporti koostamist toetas Tervisekassa.

Sisukord

| | |
|---|-----------|
| Lühendid | 5 |
| Kokkuvõte | 6 |
| 1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused | 9 |
| 2. Rasvumus ja selle epidemioloogia | 10 |
| 2.1. Rasvumus | 10 |
| 2.2. Rasvumuse tüsistused | 11 |
| 2.3. Rasvumuse epidemioloogia | 15 |
| 3. Rasvumuse ravi ja ravijuhendite soovitused | 17 |
| 3.1. Rasvumuse farmakoteraapia | 17 |
| 3.2. Rasvumuse kirurgiline ravi | 20 |
| 4. Rasvumuse farmakoteraapia efektiivsus ja ohutus | 21 |
| 4.1. Semaglutiid | 21 |
| 4.1.1. Kliinilised uuringud | 21 |
| 4.1.2. Metaanalüüsid | 27 |
| 4.2. Liraglutiid võrreldes semaglutiidiga | 29 |
| 4.3. Tirtsepatiid võrreldes semaglutiidiga..... | 31 |
| 4.4. Kokkuvõte rasvumuse farmakoteraapia efektiivsusest ja ohutusest..... | 33 |
| 5. Rasvumuse kirurgilise ravi efektiivsus ja ohutus | 35 |
| 5.1. Bariaatrilise kirurgia efektiivsus | 35 |
| 5.2. Bariaatrilise kirurgia ohutus..... | 39 |
| 5.3. Bariaatriline kirurgia võrreldes semaglutiidiga | 41 |
| 6. Semaglutiidi kulutõhususe uuringute ülevaade | 43 |
| 6.1. Kulutõhususe uuringute meetodika | 43 |
| 6.2. Kulutõhususe uuringute tulemused..... | 46 |
| 6.3. Kokkuvõte semaglutiidi kulutõhususest | 50 |
| 7. Kulutõhususe analüüs Eesti andmetel | 52 |
| 7.1. Kulutõhususe analüüsi meetodika | 52 |
| 7.1.1. Mudeli kirjeldus | 52 |
| 7.1.2. Mudeli eeldused ja sisendid | 53 |
| 7.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused..... | 69 |
| 7.2.1. Baasstsenaariumi tulemused | 69 |
| 7.2.2. Tundlikkuse analüüs | 71 |
| 7.3. Kulutõhususe analüüsi kokkuvõte | 75 |
| 8. Eelarve mõju analüüs | 77 |

| | |
|--|------------|
| 9. Järeldused ja soovitused..... | 81 |
| Kasutatud kirjandus..... | 84 |
| Lisa 1. Lähteülesanne | 91 |
| Lisa 2. Raporti metoodika..... | 93 |
| Lisa 3. Võrgustik-metaanalüüs..... | 95 |
| Lisa 4. Tervisekassa andmepäring | 98 |
| Lisa 5. Tundlikkuse analüüsi tulemused..... | 100 |

Lühendid

| | |
|-------|---|
| CI | ingl <i>confidence interval</i> , usaldusvahemik |
| DBP | ingl <i>diastolic blood pressure</i> , diastoolne vererõhk |
| GIP | ingl <i>gastric inhibitory polypeptide</i> , mao inhibeeriv polüpeptiid |
| GLP | ingl <i>glucagone-like peptide</i> , glükagoonilaadne peptiid |
| HbA1c | ingl <i>glycated hemoglobin</i> , glükosüleeritud hemoglobiin ehk glükohemoglobiin |
| HR | ingl <i>hazard ratio</i> , riskitiheduse suhe |
| ICER | ingl <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> ; täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga |
| KMI | kehamassiindeks |
| LAGB | ingl <i>laparoscopic adjustable gastric banding</i> , laparoskoopiline maopaela operatsioon |
| LRYGB | ingl <i>laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass</i> , laparoskoopiline Roux-en-Y maost möödajuhtiv operatsioon |
| LSG | ingl <i>laparoscopic sleeve gastrectomy</i> , laparoskoopiline vertikaalne maoreseksioon |
| NAFLD | ingl <i>nonalcoholic fatty liver disease</i> , mittealkohoolne rasvmaks |
| NASH | ingl <i>nonalcoholic steatohepatitis</i> , mittealkohoolne steatohepatiit |
| OR | ingl <i>odds ratio</i> , šansside suhe |
| QALY | ingl <i>quality-adjusted life-year</i> , kvaliteetne eluaasta, tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud aastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale |
| SBP | ingl <i>systolic blood pressure</i> , süstoolne vererõhk |
| SVH | südame-veresoonkonnahaigus |
| T2DM | ingl <i>type 2 diabetes mellitus</i> , teist tüüpi diabeet |
| TAI | Tervise Arengu Instituut |
| THI | tarbijahinnaindeks |
| TK | Tervisekassa |

Kokkuvõte

Rasvumus on kompleksne mitmeteguriline haigus, mida iseloomustab liigse rasva ladestumine inimese organismis. Selle määratlemiseks kasutatakse kehamassiindeksit (KMI) – inimene loetakse rasvunuks, kui KMI ületab 30 kg/m^2 . Rasvumuse patogeneesis mängivad rolli erinevad bioloogilised, keskkondlikud ja sotsiaalsed tegurid. Rasvumusega võib kaasned a mitmete organsüsteemide kahjustus ning sellest tingitud haiguskoormus, elukvaliteedi ja töövõime langus on seotud seisundi raskusastmega. Rasvumus ja sellest tingitud tüsistused suurendavad märkimisväärselt üldsuremust, peamiselt südame-veresoonkonna haiguste (SVH), 2. tüüpi diabeedi (T2DM) ning teatud pahaloomuliste kasvujate tõttu.

2022. aastal läbi viidud Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringu andmetel olid 16–64-aastastest vastanutest ligikaudu 33% ülekaalulised ning 21% rasvunud. Võrreldes 2010. aastaga on rasvunute osakaal suurenenud 4% võrra. Üha kasvavast levimusest ja suurest haiguskoormusest tingituna on rasvumus tõsine rahvatervise probleem, millega kaasnevad ulatuslikud ravi- ning sotsiaalhoolekandekulud.

Rasvumuse põhiraviks on elustiili muutmine, mis hõlmab range toitumiskava järgimist ja regulaarset füüsilist aktiivsust. Rasvumuse ravi eesmärk on eelkõige säilitada patsiendi metaboolset tervist ning ennetada või ravida rasvumuse tüsistusi ja parandada patsiendi elukvaliteeti, mitte ainult kaalu langetada. Range treening- ja toitumiskavade järgimisega on võimalik saavutada 3–5% kaalulangus. Kui elustiilimuudatustega saavutatav kaalulangus ei ole piisav, et liigsest kehakaalust tingitud tüsistusi ennetada ja ravida, on soovitatav kasutada täiendavalt nii farmakoteraapilisi kui ka kirurgilisi sekkumisi. Siinse raporti eesmärk oli hinnata subkutaanselt süstitava semaglutidiid efektiivsust, ohutust ja kulutõhusust rasvunud patsientide ravis ning võrrelda seda alternatiivsete ravivõimalustega.

Rasvumuse ravijuhendites soovitatakse rakendada farmakoteraapiat rasvumuse ravis juhul, kui elustiili muutmine ei ole soovitud tulemusi andnud või patsiendil esinevad ülekaalulisusega seotud kaasuvad haigused. Rahvusvaheliste ravijuhendite põhjal on rasvumuse farmakoteraapias esmavaliku ravim semaglutiid, mida manustatakse iganädalase subkutaanse süstena säilitusannuses 2,4 mg. Eesti ülekaalulisuse ja rasvumuse ravijuhendis konkreetsete preparaatide kohta soovitusi ei anta. Kirurgilist kaalulangetavat ravi soovitatakse Eesti bariatrilise patsiendi käsitusjuhendis patsientidele, kelle KMI on $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ või $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ning kellel esineb vähemalt üks ülekaalulisusega seotud kaasuv haigus.

Semaglutiidi kaalu langetav efekt on tõestatud mitmetes kliinilistes uuringutes nii diabeediga kui ka diabeedita patsientide seas. Kliiniliste uuringute andmetel saavutati igapäevase subkutaanselt manustatava 2,4 mg semaglutiidi kombineerimisel elustiili muutmisega keskmiselt 12% suurem kehakaalu langus kui ainult elustiili muutmisega. Kuna semaglutiidravi uuringud on kestnud maksimaalselt 104 kuud, pole teada semaglutiidi kaalu langetav efekt pikas perspektiivis. Kuigi semaglutiid võib põhjustada gastrointestinaalseid kõrvalnähte, on need üldiselt talutavad ja ise mööduvad.

Liraglutiidiga (säilitusannus 3 mg) saavutati kliinilistes uuringutes võrreldes platseeboga keskmiselt 5% suurem kaalukaotus. Semaglutiidi ja liraglutiidi otse võrrelnud uuringus leiti, et semaglutiidi kaalu langetav efekt on 9,4% suurem kui liraglutiidil. Tirtsepatiidi ei ole diabeedita patsientide populatsioonis semaglutiidiga võrreldud, kuid platseebo võrdlusuuringutele tuginedes on tõenäoline, et tirtsepatiidi kaalu langetav toime on semaglutiidi omast suurem. Tirtsepatiidraviga (säilitusannus 5–15 mg) vähenes diabeedita patsientide kehakaal võrreldes platseeboga 12–18% rohkem. Semaglutiidi, liraglutiidi ja tirtsepatiidi kõrvalnähtude profiilid, esinemissagedused ja kõrvalnähtude tõttu ravi katkestamise määrad olid sarnased.

Käesolevalt puuduvad 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 seotud tunduvalt raskemate võimalike kõrvalnähtude ja tüsistustega kui semaglutiidravi. Bariaatrilise operatsiooni järel esineb varaseid tüsistusi keskmiselt 2–3%-l patsientidest ning pikaajalisi tüsistusi 5–10%-l patsientidest.

Avaldatud kulutõhususe uuringutes hinnati semaglutiidravi kulutõhusust rasvumuse ravis võrdluses alternatiivsete ravimeetoditega (ravi puudumine, elustiili muutmine ja liraglutiidravi). Uuringutulemuste võrreldavuse huvides keskenduti uuringutele, milles kasutati semaglutiidi säilitusannuses 2,4 mg. Kulutõhususe uuringute tulemuste põhjal oli semaglutiidravi sõltumata võrreldavast ravimeetodist kallim ja efektiivsem. Täiendkulu tõhususe määr varieerus uuringuti suures ulatuses – võrreldes ravi puudumisega oli see 25 702 eurot (n = 1), võrreldes elustiili muutmisega 16 996 – 224 666 eurot (n = 3) ja võrreldes liraglutiidraviga domineeriv kuni 29 387 eurot (n = 5) lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Erinevused tulemustes olid seotud ajaperspektiivi valiku, sihtrühma määratluse, semaglutiidi

efektiivsuse ja võrreldavate sekkumiste maksumusega. Hinnang ravimi kulutõhususele sõltus ka konkreetse riigi maksevalmidusest.

Eesti andmetel võrreldi semaglutiidi, liraglutiidi, tirtsepatiidi ja elustiili muutmist semaglutiidi näidustusega sihtrühmas ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ või $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ koos vähemalt ühe ülekaalulisusega seotud kroonilise haigusega) ning semaglutiidi, bariaatrilist kirurgiat ja elustiili muutmist 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). Baasstsenaariumis eeldati, et farmakoteraapilise ravi kestus on kaks aastat. Kulutõhusust hinnati täiendkulu tõhususe määrana kvaliteetse eluaasta kohta eluea perspektiivis, kasutades Markovi kohordimudelit.

Analüüsi tulemusena leiti, et võrreldes elustiili muutmisega väheneb kõigi sekkumistega haigestumus SVH-desse ja diabeeti ning pikeneb kvaliteetne eluiga. Samuti kaasnes kõigi ravimite ja bariaatriaga sekkumisega seotud lisakulu, kuid samas saavutati kokkuvõttes ülekaalulisusega seotud haiguste ravikulude arvelt. Täiendkulu tõhususe määr oli võrreldes elustiili muutmisega semaglutiidi näidustusega sihtrühmas semaglutiidi kasutamisel 32 559 eurot, liraglutiidi kasutamisel 38 133 eurot ja tirtsepatiidi kasutamisel 50 364 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Bariaatrilise kirurgia näidustusega patsientide sihtrühmas oli semaglutiidi täiendkulu tõhususe määr võrreldes elustiili muutmisega 26 250 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Bariaatriline kirurgia domineeris nii elustiili muutmist kui ka semaglutiidravi, st suurem tervisekasu saavutati väiksemate kuludega. Kõige enam mõjutasid farmakoteraapiliste sekkumiste kulutõhusust ravi (sh ravitoime) kestus, KMI ja HbA1c algväärtus ja ravi lõppemise järgse taastumise tase, KMI taastumise aeg ja edasine kasv ning diskontomäär. Bariaatriline kirurgia jäi domineerima peaaegu kõigis tundlikkuse analüüsi stsenaariumites, võrreldes nii elustiili muutmisega kui ka semaglutiidiga.

Eelarve mõju analüüsis hinnati semaglutiidravi hüvitamisega kaasnevat lisakulu Tervisekassa eelarvele viie aasta perspektiivis viies KMI-l põhinevas sihtrühmas ning ühe- ja kaheaastase semaglutiidravi kestuse korral. Kaheaastase semaglutiidravi hüvitamisega kaasneks Tervisekassale viie aasta jooksul olenevalt sihtrühma suuruselt 42,47–1148,68 miljoni euro suurune lisakulu. Üheaastase semaglutiidravi hüvitamise korral oleks lisakulu olenevalt sihtrühmast 18,42–523,64 miljonit eurot. Lisakulu tuleneb täiendavast ravimikulust, samas tekib nii kahe- kui üheaastase semaglutiidravi korral kokkuvõttes ülekaalulisusega seotud ravikuludelt. Kuna semaglutiidravi rahastamine on seotud märkimisväärse lisakuluga Tervisekassa eelarvele, peaks kaaluma semaglutiidravi sihtrühmade kitsendamist ja ravi ajalist piiramist.

1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Rasvumus on krooniline haigus, mis on seotud olulise haigestumuse, suremuse ja majandusmõjuga. Rasvumuse farmakoloogiline ja kirurgiline ravi on oluline täiendus tervisekäitumise muutusele, mille kaalu langetav toime võib olla ebapiisav ja ebapüsiv. Siinse raporti eesmärk on hinnata süstitava semaglutiidi efektiivsust, ohutust ja kulutõhusust rasvunud patsientide ravis ning võrrelda seda alternatiivsete ravivõimalustega.

Lähteülesandest (vt lisa 1) tulenevad uurimisküsimused olid järgmised:

1. Milline on tõendus semaglutiidi kaalu langetava mõju ja ohutuse kohta rasvumuse diagnoosiga patsientidel võrreldes muu farmakoteraapiaga?
2. Milline on tõendus semaglutiidi kaalu langetava mõju ja ohutuse kohta rasvumuse diagnoosiga patsientidel võrreldes kirurgilise raviga?
3. Millised on ravijuhiste soovitusel semaglutiidi kohta rasvumuse ravis?
4. Milline on tõendus semaglutiidi kulutõhususe kohta rasvumuse ravis võrreldes tavaraviga?
5. Milline on semaglutiidi kulutõhusus rasvumuse ravis Eestis võrreldes tavaraviga?
6. Milline on semaglutiidi rasvumuse ravi eelarve mõju Eestis?

Raportis antakse esmalt ülevaade rasvumusest, selle epidemioloogiast ja tavaravist ning ravijuhendite soovitustest. Teaduskirjanduse süstemaatilise otsingu põhjal kirjeldatakse semaglutiidi ja alternatiivsete ravivõimaluste efektiivsust ja ohutust rasvumuse ravis. Samuti antakse ülevaade semaglutiidi kulutõhususest võrreldes tavaraviga. Teaduskirjanduse andmeid kasutatakse Eesti oludesse sobiva kulutõhususe mudeli koostamiseks ning semaglutiidi kulutõhususe ja eelarve mõju hindamiseks. Raporti lõpus tuuakse välja raporti peamised järeldused ja soovitusel.

2. Rasvumus ja selle epidemioloogia

2.1. Rasvumus

Rasvumus on kompleksne krooniline haigus, mida iseloomustab liigne rasva ladestumine organismis ning sellest tingitud negatiivne mõju inimese tervisele.

Rasvumuse üldine tekkemehhanism seisneb organismi positiivses energiabilansis – toidust saadava energia kaloraaz on suurem kui kulutatava energia hulk, mistõttu lisaenergia säilitatakse kehas rasvkoena. Ülekaalulisuse ja rasvumuse peamised põhjused on tasakaalustamata toitumine ning vähene füüsiline aktiivsus, kuid positiivset energiabilanssi ja rasvumust soodustavad tegurid võivad olla indiviiditi erinevad. Näiteks kuuluvad nende hulka:

- (epi)geneetilised tegurid;
- neurohormonaalse regulatsiooni eripärad;
- kaasuvad haigused ja kasutatavad ravimid;
- sotsiaalkultuurilised praktikad ja uskumused;
- sotsiaalsed tervisetegurid;
- ümbritsev keskkond;
- individuaalne elukogemus ja kasvatus;
- psühholoogilised tegurid (meeleolu, ärevus, söömishäired, aktiivsus- ja tähelepanuhäire, enesehinnang, identiteet).

Epidemioloogilistes uuringutes kasutatakse rasvumuse määratlemiseks kehamassiindeksit (KMI), mis saadakse kehakaalu jagamisel pikkuse ruutväärtusega meetrites ($KMI = kg/m^2$). Inimene loetakse ülekaaluliseks, kui tema KMI väärtus jääb vahemikku 25–29,9 kg/m^2 , ning rasvunuks, kui tema KMI ületab 30 kg/m^2 . KMI väärtuste alusel on rasvumus jaotatud I astme ($KMI = 30–34,9 kg/m^2$), II astme ($KMI = 35–39,9 kg/m^2$) ja III astme ($KMI \geq 40 kg/m^2$) rasvumuseks. Rahvastiku tasandil suureneb KMI väärtuse tõustes erinevate liigsest keharasvast tingitud tüsistuste risk. [1]

Rasvumus ning sellest tingitud tüsistused suurendavad märkimisväärselt üldsuremust (vt tabel 1). Ülekaalulisuse ja rasvumuse elulemust vähendav toime sõltub KMI väärtusest [1–5]. Raskekujuline (II astme) ja morbiidne (III astme) rasvumus vähendavad oodatavat eluiga hinnanguliselt 5–20 aasta võrra [6].

Tabel 1. Üldsuremuse riskitiheduse suhe (HR, ingl *hazard ratio*) võrreldes normaalkaaluga sõltuvalt kaalukategooriast [4]

| KMI (kg/m ²) | Kaalukategooria | HR (95% CI) |
|--------------------------|-----------------------------------|------------------|
| 18,5 – < 20,0 | Normaalkaal | 1,25 (1,14–1,38) |
| 20,0 – < 22,5 | | 1,02 (0,97–1,07) |
| 22,5 – < 25,0 | | 1,00 (0,97–1,03) |
| 25,0 – < 27,5 | Ülekaalulisus | 1,07 (1,06–1,09) |
| 27,5 – < 30,0 | | 1,21 (1,18–1,25) |
| 30,0 – < 35,0 | I astme rasvumus | 1,52 (1,45–1,58) |
| 35,0 – < 40,0 | II astme (raskekujuline) rasvumus | 1,99 (1,87–2,12) |
| 40,0 – < 60,0 | III astme (morbiidne) rasvumus | 3,04 (2,84–3,27) |

HR – üldsuremuse riskitiheduse suhe, CI – usaldusvahemik

Rasvumusel on oluline mõju ka tervisega seotud elukvaliteedile. Buckelli jt 2021. aasta metaanalüüsis [5] leiti seos KMI väärtuse ja tervisega seotud elukvaliteedi vahel – mida kõrgem on KMI väärtus, seda madalam on hinnang elukvaliteedile. Samas ei ole kõrgemate KMI väärtuste juures KMI ja elukvaliteedi hinnangute vaheline seos lineaarne. Analüüsi kohaselt sõltub kaalulangetusega saavutatav elukvaliteedi muutus suuresti KMI algväärtusest – mida kõrgem on KMI algväärtus, seda suurem on kaalulangetuse mõju elukvaliteedile.

Vananemisega seotud füsioloogiliste muutustega kaasneb ka kehapikkuse ja -massi muutus, mistõttu ei pruugi KMI klassifikatsioon olla üle 65-aastastel sama kui noorematel täiskasvanutel. On leitud, et eakatel, kelle KMI on alla 23 kg/m², on suurem suremuse risk kui neil, kelle KMI on kõrgem. Üle 65-aastaste suremuse risk on kõige väiksem KMI vahemiku 24–30,9 kg/m² juures, seega on Eesti toitumis- ja liikumissoovituste alusel üle 65-aastaste soovitatav KMI vahemikus 23–29,9 kg/m². [7]

2.2. Rasvumuse tüsistused

Rasvumuse negatiivne mõju inimorganismile avaldub läbi mitmete nii süsteemsete kui ka lokaalsete biokeemiliste ja mehaaniliste mehhanismide (vt tabel 2). Füsioloogiline energia säilitamine toimub subkutaanse rasvkoe hüperplaasiana adipotsüütides. Jätkuva positiivse energiabilansi korral järgneb subkutaanse rasvkoe rakkude hüpertroofia ehk mahu suurenemine. Subkutaanse rasvkoe laienemisvõime ammendudes ladestub rasv siseorganeid ümbritseva vistseraalse rasvkoena ning teistesse organismi kudedesse. Rasva ladestumisel muudesse organitesse vallandub selle lipotoksiline toime. Erinevalt subkutaanse rasvkoega toimub vistseraalses rasvkoes angiogenees oluliselt tagasihoidlikumal määral. Rasvkoe

hüpoksia foonil tekib adipotsüütide oksüdatiivne kahjustus, fibroos ja nekroos, mille tagajärjena kujuneb välja põletikuline reaktsioon koos põletikku soodustavate geenide ekspressiooniga, mis viib insuliinresistentsuse tekkeni. [8]

Põhiliste suremust suurendavate rasvumuse tüsistuste hulka kuuluvad kardiovaskulaarsed haigused, 2. tüüpi diabeet ja teatud pahaloomulised kasvaja [2].

Tabel 2. Rasvumusega seotud haiguste tekkemehhanismid ja kaalulangusega saavutatav mõju nende kulule [9]

| Haigus | Tekkemehhanism | Kaalulangusega saavutatav mõju |
|------------------------------------|---|--|
| T2DM | Insuliinresistentsus ja β -rakkude düsfunktsioon. Vahendatud ektoopiline lipiidide ladestumise, põletikulise reaktsiooni ja endoplasmaatilise retiikulumi stressi poolt | 5–10% kaalulangus ennetab diabeedi väljakujunemist prediabeediga patsientide seas, > 10% kaalulanguse korral võib diabeet taanduda |
| NAFLD/NASH | Ektoopiline lipiidide ladestumine. Võib progresseeruda põletiku, geneetiliste faktorite, sapphapete koostise ja soole mikrofloora erisuste foonil | > 10% kaalulangus on tõhus NASH histoloogilise leiu parandamisel |
| Düslipideemia | Insuliinresistentsus / hüperinsulineemia | Taandub 5–10% kaalulanguse korral |
| Hüpertensioon | Suurenenud sümpaatilise närvisüsteemi aktivatsioon, hüperaldosteronism, obstruktiivne uneapnoe | Vererõhu langus |
| Obstruktiivne uneapnoe | Mehaaniline toime, toime kesknärvisüsteemi tasandil | > 10% kaalulanguse korral võib taanduda |
| Kardio-/tserebrovaskulaarne haigus | Hüpertensiooni, düslipideemia, insuliinresistentsuse, hüperglükeemia, põletikulise reaktsiooni ja obstruktiivse uneapnoe vahendatud | Võimalik südameveresoonehaiguste ennetamine |
| Maliigsused | Hüperinsulineemia, põletikulise reaktsiooni ja suguhormoonide taseme muutuste vahendatud või lokaalsete toimete vahendatud (näiteks reflukstõbi) | Võib ennetada günekoloogiliste kasvaja väljakujunemist |
| Gastro-ösofageaalne reflukstõbi | Mehaaniline toime | > 10% kaalulanguse korral võib taanduda, maoresektsiooni korral võib halveneda |
| Viljatus | Insuliinresistentsus, muutused suguhormoonides ja neid siduvates globuliinides, aromatisatsiooni suurenemine | Võib parandada viljakust ja polütsüstiliste munasarjade sündroomi naistel ja hüpogonadotroopset hüpogonadismi meestel |
| Vaimne tervis | Tõenäoline mõlemasuunaline seos | Selge efekt ei ole teada |
| Osteoartriit | Mehaaniline toime | Selge efekt ei ole teada |

NAFLD – mittealkohoolne rasvmaks, NASH – mittealkohoolne steatohepatiit

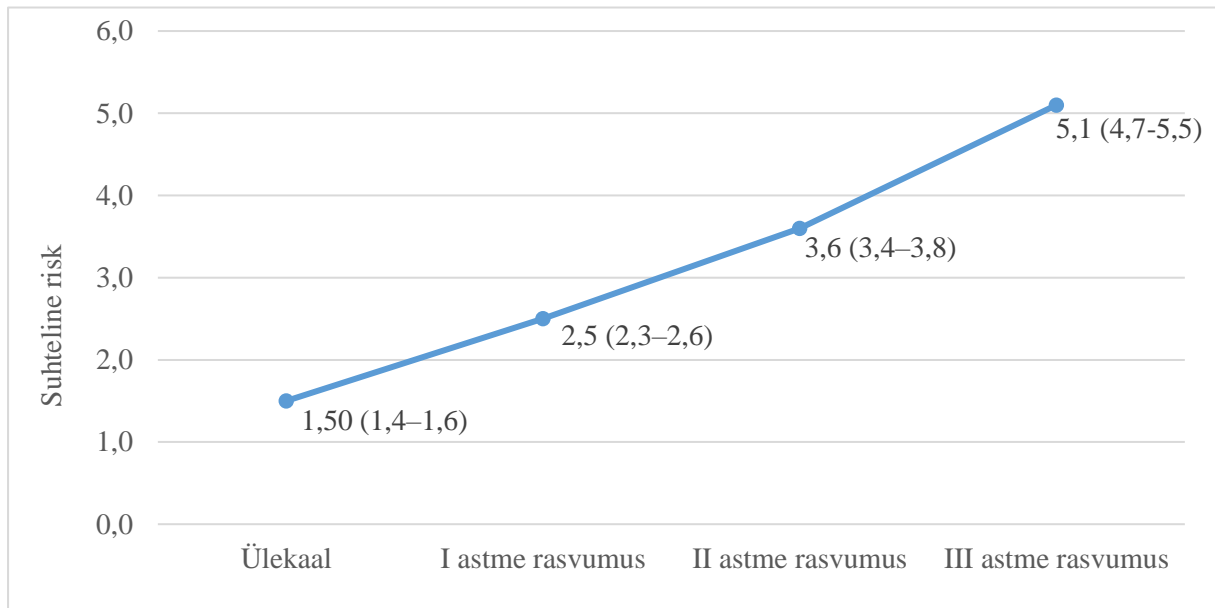
Rasvumuse juhtiv suremuse põhjus on kardiovaskulaarsed haigused, millesse sureb 60% patsientidest. Rasvumus suurendab ateroskleroosi, südame isheemiatõve ja südamepuudulikkuse riski. Kuigi enamasti kasutatakse rasvumuse klassifitseerimiseks KMI-d, on leitud, et talje-puusa ümbermõõtude väiksem suhe on tugevam isheemiatõve riskifaktor ning suurenenud risk on vahendatud diabeedi, düslipideemia, kroonilise põletiku ja hüpertensiooni kaudu [9]. Patsientide seas, kelle KMI väärtus on kõrgem kui 35 kg/m², on südamepuudulikkuse risk võrreldes normaalkaalus inimestega 2,3 korda suurem.

Südamepuudulikkuse patogeneesis mängivad rolli mitmed rasvumuse otsesed ja kaudsed metaboolsed toimed. Sümpaatilise närvisüsteemi ja reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktivatsioon soodustavad diastoolse düsfunktsiooni teket. Südamepuudulikkust soodustavate metaboolsete faktorite hulka kuuluvad südame steatoos, insuliinresistentsus ning glükoosi asemel rasva energiana kasutamise seotud mitokondriaalne düsfunktsioon. Rasvumuse korral on epikardiaalse rasvkoe hulga suurenemine seotud mitraalklapi põletikulise degeneratsiooniga ning lipotoksilisest epikardiaalsest rasvkoest vabanevad põletiku mediaatorid võivad põhjustada müokardi mikrovaskulatuuri düsfunktsiooni koos müokardi fibroosiga. Need faktorid soodustavad vasaku koja remodelleerumist, mis omakorda suurendab kodade virvendusarütmia esinemisriski. [8] Lisaks võib obstruktiivse uneapnoe foonil välja kujuneda nii süsteemne kui pulmonaalhüpertensioon ja südame parema poole puudulikkus [9].

Rasvumus on ka hüpertensiooni riskitegur ning võib moodustada hinnanguliselt kuni 70% primaarse hüpertensiooni riskist. Hüpertensiooni patogeneesis toimivad mitmed rasvumusega seotud mehhanismid, sealhulgas vistseraalse rasvkoe mehaaniline toime natriuresile, leptiini vahendatud sümpaatilise närvisüsteemi aktivatsioon ning suurenenud reniini-aldosterooni toime. Samuti soodustab hüpertensiooni obstruktiivne uneapnoe, mille esinemisrisk patsiendi rasvudes kahekordistub. Rasvumuse tüsistuseks on ka düslipideemia, mis on oluline riskitegur südame-veresoonkonnahaiguste patogeneesis. Rasvumusega kaasneb sageli kõrgeenenud triglütseriidide ja LDL-kolesterooli tase veres, samas kui HDL-kolesterooli tase on madal. Nii kõrgeenenud LDL-kolesterooli kui ka hüperinsulineemia tõttu suurenenud triglütseriidide-rikastel lipoproteiinide osakestel on aterogeenne toime. [9]

Rasvumus on seotud insuliini resistentsusega, mis on määratletud kui vähenenud vastus (nt veresuhkru taseme langus) teatud kogusele insuliinile. Epidemioloogilistes uuringutes on leitud, et insuliinresistentsus on 2. tüüpi diabeedi patogeneesi varane etapp, mis kujuneb välja insuliinresistentsuse ja β -rakkude düsfunktsiooni koosinemisel. [9] Võrreldes normaalkaalus patsientidega mitmekordistub 2. tüüpi diabeeti haigestumise risk liigse kehakaalu kasvades (vt

joonis 1) [10]. Diabeet võib omakorda tüsistuda kardiovaskulaarsete haiguste, insuldi, perifeersete veresoonte haiguste, retinopaatia, nefropaatia ja neuropaatiaga [2].



Joonis 1. 2. tüüpi diabeeti haigestumise suhteline risk võrreldes normaalkaaluga sõltuvalt kaalukategooriast [10]

Lisaks vistseraalsele rasvkoele võib üleliigne rasv ladestuda maksakoesse. Maksa steatoos võib progresseeruda mittealkohoolseks steatohepatiidiks, fibroosiks ja lõpuks tsirroosiks, mis omakorda suurendab hepatotsellulaarse kartsinoomi esinemisriski [2, 9]. Mittealkohoolne maksa steatoos on juhtiv tsirroosi ning maksa transplantatsiooni põhjus [8].

Rasvumus suurendab epidemioloogiliste andmete põhjal vähemalt 13 eri kasvajalise haiguse esinemisriski. Nende kasvajate hulka kuuluvad näiteks kolorektaalsed, söögitoru-, hepatotsellulaarsed ja maokasvajad, pankrease adenokartsinoom, neerurakuline kartsinoom, sapipõie ja kilpnäärme kasvajakasvaja, ka hulгимüeloom ja meningeoom. Samuti on rasvumus seotud emaka ja munasarja pahaloomuliste kasvajate suurema riskiga ning postmenopausaalsetel naistel rinnavähi riskiga. Kaalutõus lapsepõlves ja varajases täiskasvanueas on seotud suurenenud pahaloomuliste kasvajate esinemisega hilisemas elus. Rasvumus on ühtlasi seotud kasvajaliste haigustega patsientide halvema prognoosiga.

Vaimse tervise häired võivad olulisel määral mõjutada rasvunud patsientide tervist. Sagedasimad rasvumusega seotud vaimse tervise häired on depressioon, buliimia ja ärevushäired. Hinnanguliselt esineb elu jooksul psüühilisi häireid 60–70%-l rasvunud patsientidest. Samas on rasvumus levinud eri psühhiaatriliste haigustega patsientide seas.

Bipolaarse häirega patsientidest esineb rasvumust 25–60%-l, skisofreenia puhul 30–70%-l ja depressiooni puhul 20–50%-l. Geneetilistes uuringutes on viidatud, et rasvumuse ja mõne psühhiaatrilise häire geneetiline etioloogia võib kattuda. [9]

2.3. Rasvumuse epidemioloogia

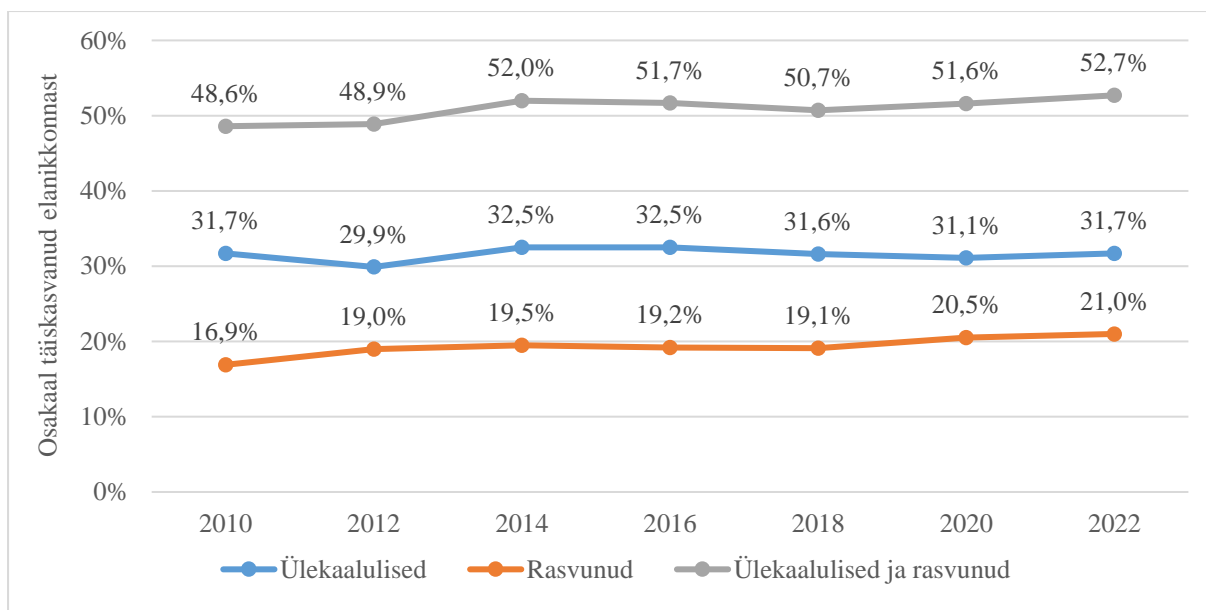
Ülekaalusisus ja rasvumus on järjest suurenev rahvastiku terviseprobleem kogu maailmas, sealhulgas Eestis. 2022. aasta WHO raporti kohaselt on Euroopa regioonis (53 riiki) ülekaalusised või rasvunud 59% täiskasvanud elanikest ning 49 riigis on rasvunud enam kui iga viies elanik. Nii Eestis kui ka Euroopas keskmiselt on ülekaalusisus ja rasvumus levinum meeste hulgas (vt tabel 3). WHO Euroopa regiooni rasvunud ja ülekaalusise elanikkonna osakaal on vahemikus 2006–2016 tõusnud 8% võrra ning rasvumuse levimus 21% võrra. [11]

Tabel 3. Rasvumuse ja ülekaalusisuse levimuse sooline jaotus Eestis aastatel 2010–2022 võrreldes WHO Euroopa regiooni keskmisega [11–14]

| | | Eesti | | | Euroopa keskmine |
|---------------|--------|-------|-------|-------|------------------|
| | | 2010 | 2020 | 2022 | 2022 |
| Ülekaalusisus | Mehed | 36,6% | 39,7% | 38,7% | 41,1% |
| | Naised | 28,4% | 25,3% | 26,7% | 29,8% |
| Rasvumus | Mehed | 17,0% | 22,9% | 22,3% | 21,8% |
| | Naised | 16,8% | 18,9% | 20,1% | 24,5% |
| Kokku | Mehed | 53,6% | 62,6% | 61,0% | 62,9% |
| | Naised | 45,2% | 44,2% | 46,8% | 54,3% |

WHO Euroopa regioonis paikneb Eesti ülekaalusisuse levimuse poolest 38. ning rasvumuse levimuse poolest 34. kohal, jäädes alla nii WHO Euroopa regiooni kui ka Euroopa Liidu liikmesriikide keskmisele [11].

Viimase, 2022. aastal läbi viidud Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringu andmetel oli 16–64-aastastest vastanutest 31,7% ülekaalusisusega ning 21,0% rasvunud. 2010. aasta uuringus olid ülekaalusised samuti 31,7% täiskasvanutest, kuid rasvunute osakaal oli 16,9%. Seega on rasvunute osakaal suurenenud viimase 12 aasta jooksul 4,1% võrra (vt joonis 2). [12–14]



Joonis 2. Ülekaaluliste ja rasvunute osakaal Eesti täiskasvanud elanikkonnast aastatel 2010–2022 [12–14]

3. Rasvumuse ravi ja ravijuhendite soovitus

Rasvumuse ravi eesmärk on eelkõige patsiendi metaboolse tervise säilitamine, rasvumuse tüsistuste ennetamine või ravi ning patsiendi elukvaliteedi parandamine positiivse kehakuvandi ja enesehinnangu loomise teel, mitte niivõrd kaalulangus ise. Teadaolevalt avaldab juba 10% kehakaalu langus märkimisväärsed positiivset tervisemõju rasvunud patsientidel, kelle KMI on alla 40 kg/m². 2013. aastal avaldatud Ameerika kardioloogide ühingu täiskasvanute rasvumuse käsitusjuhendi kohaselt võib kliiniliselt oluline kasu tervisele ilmned ka juba 3–5% kaalulanguse korral [15].

Rasvumuse ravi nurgakivi on elustiilimuutus: toidu kaloraaži vähendamine ja füüsilise aktiivsuse suurendamine. Kaalulangus ning selle säilitamine nõuavad kestva toitumuskava kaloraaži piiramist. Tervisliku toitumiskava jätkusuutlikuks järgimiseks on tähtis, et selle koostamisel oleks arvesse võetud nii patsiendi isiklike väärtuseid ja eelistusi kui ka toitumuskava vajadusi ning ravi eesmärke.

Käitumuslike muutustega on tavaliselt võimalik esile kutsuda umbes 3–5% kehakaalu langus, mis võib olla piisav, et rasvumusega seotud tüsistusi vältida. Tervisliku toitumise ja liikumise jätkuval harrastamisel stabiliseerub kehakaal teatud punktis, mida kutsutakse n-ö parimaks kaaluks. See ei pruugi aga olla ideaalne kaal, mida on vaja, et patsiendi rasvumusest tingitud muutusi kompenseerida. [1]

Sõltuvalt elustiilimuutustega saavutatud tulemustest ning konkreetse patsiendi ravi eesmärkidest on võimalik ja soovitatav käitumuslike meetmeid toetada erinevate psühholoogiliste, farmakoloogiliste ning kirurgiliste võtetega [7, 16].

3.1. Rasvumuse farmakoteraapia

Eesti ülekaalulisuse ja rasvumuse ravijuhendi soovitus on rakendada medikamentooset ravi kehakaalu vähendamiseks vaid siis, kui elustiili muutmine ei ole soovitud tulemusi andnud või patsiendil esinevad kaasuvad haigused ning ta on teadlik ravimite kõrvalnähtudest. Ravijuhendis ei anta konkreetseid soovitusi kasutatavate preparaatide kohta, kuid selles on lorkaseriini, fenteremiini, orlistaati, naltreksoon-bupropiooni ning liraglutidi kirjeldatud kui tõhusaid kaalu langetavaid preparaate. [7] Lorkaseriin ja fenteremiin ei ole raporti koostamise ajal Eestis kättesaadavad [17].

Orlistaat on pankrease lipaasi selektiivne inhibiitor, mille kehakaalu langetav toime põhineb soolestikus rasvade imendumise pidurdamises. Värskemates ravijuhendites soovitatakse

orlistaadi kasutamist pigem vältida tagasihoidliku kaalulanguse (2,8% algskaalust) ja sagedaste gastrointestinaalsete kõrvalnähtude tõttu. Orlistaadi eelis on soodne hind, kuid ravi ajal on vaja lisaks manustada ka rasvlahustuvaid vitamiine. [18]

Naltreksoon-bupropioon on preparaat, milles on kombineeritud opioidretseptorite antagonist naltreksoon dopamiini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite klassi kuuluva antidepressandi bupropiooniga. Bupropioon aktiveerib anoreksigeenseid neuroneid hüpotalamuses. Naltreksoon toetab bupropiooni anoreksigeenset toimet, blokeerides β -endorfiini autoinhibitoorset mõju nendele retseptoritele. Kombinatsioonis madala kaloraažiga toiduga ning mõõduka füüsilise aktiivsusega on naltreksoon-bupropiooni kaalu langetav efekt võrreldes platseeboga umbes 3% suurem. Kuna bupropioon on heaks kiidetud nikotiinsõltuvuse ravis abivahendina suitsetamisest loobumisel ning depressiooni ravis, on ravijuhendites soovitatud kaaluda ravi ülekaalulistel patsientidel, kes suitsetavad või kellel esineb depressioon. [18]

GLP-1 retseptori agonistid

GLP-1 (ingl *glucagone-like peptide*) retseptori agonistid toimivad analoogselt soolestiku enteroendokriinsetes L-rakkudes toodetava inkretiinhormooniga GLP-1, mis vabaneb vereringesse söömise järel. Edasi seondub GLP-1 vastavate GLP-1 retseptoritega pankrease B-rakkude pinnal, mille toime suureneb insuliini sekretsioon ning kaasneb veresuhkru taseme langus. GLP-1 agonistide kaalu langetav toime avaldub läbi mitme eri mehhanismi. GLP-1 toime aeglustub mao tühjenemine esimesel tunnil pärast söömist. Lisaks leidub GLP-1 retseptoreid hüpotaalamuses, millega seostumisel väheneb näljatunne ja söögiisu ning paraneb kontroll toitumise üle. Esimene rasvumuse raviks heakskiidetud GLP-1 retseptori agonist oli **liraglutiid**. Liraglutiidi manustatakse ülekaalulisuse ravis igapäevaste subkutaansete süstetena säilitusannuses kuni 3,0 mg. [19]

Semaglutiidi kiitsid USA ja Euroopa ravimiametid ülekaalulisuse ravis heaks vastavalt 2021. ning 2022. aastal. Võrreldes liraglutiidiga on selle kaalu langetav efekt oluliselt suurem (vt ptk 4.2). Semaglutiid on saadaval nii subkutaanse süstena kui ka suukaudse ravimvormina. Raporti koostamise ajal on ülekaalulisuse raviks heaks kiidetud vaid subkutaanne ravi. Enamikus kaalu langetamise eesmärgiga uuringutes on kasutatud semaglutiidi säilitusannuses 2,4 mg.

Tirtsepatiid on uudne GLP-1 ja GIP (ingl *gastric inhibitory polypeptide*) retseptori ko-agonist. Füsioloogiliselt kutsub GIP sekretsiooni esile maosisaldise jõudmine duodenumisse ning selle toime suureneb insuliini sekretsioon pankreasest. Seega on tirtsepatiidi puhul kombineeritud

kaks erinevat veresuhkru taset langetavat mehhanismi. Tirtsepatiidil on Ameerika ja Euroopa ravimiameti luba diabeedi raviks ning 2022. aasta lõpus võeti ravim Ameerika ravimiameti kiirmenetlusse ka kaalu langetamise näidustusel.

Raporti seisukohalt oluliste toimeainete (liraglutiid, semaglutiid ja tirtsepatiid) efektiivust ja ohutust on täpsemalt kirjeldatud peatükis 4.

Ameerika gastroenteroloogide ühingu 2022. aasta novembris avaldatud ülekaalulisuse medikamentoosse ravi juhendi kohaselt on tuisistunud ülekaalulisuse ja rasvumuse ravis soovitatav farmakoteraapiat ja elustiili muutmist kombineerida. Ravijuhendis on mainitud, et semaglutiidi annuses 2,4 mg nädalas võib pidada valikravimiks. Muu hulgas on antud mõõdukalt tugev soovitus kasutada rasvumuse täiendavaks raviks sõltuvalt olukorrast liraglutiidi, fentermiin-topiramaati ja naltreksoon-bupropiooni. Ravijuhendis soovitatakse ravi orlistaadiga madala tõhususe ja sagedaste gastrointestinaalsete kõrvalnähtude esinemise tõttu pigem vältida. [18]

Farmakoteraapiat soovitatakse samadel näidustustel ka Iirimaa 2022. aasta rasvumuse ravijuhendis. Ravijuhendi kohaselt on 2,4 mg semaglutiidi kasutamine tugeva tõendusega ja soovitatav. [20] Värskeima, 2023. aasta märtsis uuendatud NICE rasvumuse ravijuhendi kohaselt on soovituslik kaaluda semaglutiidi lisaks elustiilimuutustele patsientidel, kelle KMI väärtus on vähemalt 35,0 kg/m² ning kellel esineb vähemalt üks ülekaalulisusega seotud kaasuv haigus. Ravijuhendi kohaselt on soovitatav kasutada semaglutiidi maksimaalselt kahe aasta jooksul.

Kuigi rasvumus on eluaegne terviseprobleem, mille käsitus ei lõppe eesmärkkaalu saavutamisel, soovitas ravimitootja NICE-le esitatud taotluses pikemaajaliste uuringute puudumise tõttu kaheaastast ravi kestust. NICE ekspertkomisjon ei pidanud kroonilise haiguse lühiajalist käsitlust optimaalseks. Samas leiti, et semaglutiidi kasutusaja piiramine on õigustatud, sest Inglismaal on kõrge ressursimahuga spetsiaalse kaalujälgimise teenuse (ingl *specialist weight management service*), mille raames soovitatakse semaglutiidi kasutada, kestust piiratud samuti kahe aastaga. Semaglutiid võib olla näidustatud ka patsientidele KMI väärtusega vahemikus 30,0–34,9 kg/m², kui patsiendil on täidetud spetsiifilisele kaalu langetamist puudutavale nõustamisele suunamise kriteeriumid (mitmed kaasuvad haigused, tavaravi ebaõnnestumine ja kirurgilise ravi kaalumise). [21]

3.2. Rasvumuse kirurgiline ravi

2016. aastal koostatud ja rahvusvahelistel soovitustel baseeruva Eesti bariaatrilise patsiendi käsitusjuhendi kohaselt tasuks kirurgilist kaalu langetavat ravi kaaluda täiskasvanud patsientidel, kelle KMI on vähemalt 40 kg/m² või vähemalt 35 kg/m² ning kellel esineb ülekaalulisusega seotud kaasuv haigus [16].

Ka 2020. aastal avaldatud Euroopa endoskoopilise kirurgia ühingu bariaatrilise kirurgia ravijuhendis on tugev soovitus eelkirjeldatud sihtrühmal bariaatrilist lõikust kaaluda. Lisaks soovitatakse seda patsientidele, kelle KMI on vahemikus 30–35 kg/m² ning kellel esineb kaasuvana medikamentoosse raviga halvasti kontrollitav 2. tüüpi diabeet või arteriaalne hüpertensioon. [22] Samad näidustused on esitatud ka Irimaa 2022. aasta rasvumuse ravijuhendis [20]. 2022. aasta oktoobris avaldas Ameerika metaboolse ja bariaatrilise kirurgia ühing uue ravijuhendi ülekaalulisuse ja metaboolsete häirete kirurgiliseks raviks. Värske ravijuhendi kohaselt on bariaatriline kirurgia soovitatav kõikidele ≥ 35 kg/m² KMI väärtusega patsientidele, hoolimata ülekaalulisusega kaasuvate haiguste olemasolust või raskusastmest. Rasvumuse kirurgilist ravi tasuks kaaluda ka KMI väärtuse 30–34,9 kg/m² korral, kui patsiendil esineb kaasuvalt metaboolseid häireid. [23]

Tänapäeval on levinuimad bariaatrilise kirurgia protseduurid laparoskoopiline Roux-en-Y maost möödajuhtiv operatsioon (LRYGB, ingl *laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass*) ning laparoskoopiline vertikaalne maoreseksioon (ingl *laparoscopic sleeve gastrectomy*, LSG), mis koos moodustavad umbes 90% üle maailma tehtud bariaatrilistest lõikustest. Vähesel määral tehakse ka laparoskoopilisi maopaela operatsioone (ingl *laparoscopic adjustable gastric banding*, LAGB). [24]

Eestis tehti aastatel 2004–2020 kokku 7374 kaalukirurgilist operatsiooni. 2020. aastal olid valdavad operatsioonimeetodid vertikaalne maoreseksioon (38,5%), maost möödajuhtiv operatsioon (35,5%) ja mini-*bypass* (möödajuhtiv) operatsioon (17%). Ülejäänud operatsioonidest moodustasid revisioonlõikused 6,4%, maopaela operatsioon 2,4% ja muud lõikused 9%. [25]

4. Rasvumuse farmakoteraapia efektiivsus ja ohutus

4.1. Semaglutiid

4.1.1. Kliinilised uuringud

O'Neili jt 2018. aasta [26] rahvusvaheline II faasi kliiniline uuring oli esimene, milles võrreldi semaglutiidi kaalu langetavat mõju platseebo ja liraglutiidiga ilma diabeedita ülekaaluliste patsientide populatsioonis.

Uuringusse kaasati 957 täisealist patsienti KMI väärtusega $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, kellel oli tahtlik kaalu langetamine vähemalt ühe mittekirurgilise sekkumisega varem ebaõnnestunud. Patsientide keskmine vanus oli 47 aastat, kehakaal 111,5 kg, KMI väärtus $39,3 \text{ kg/m}^2$ ning 65% olid naised. Uuringu jälgimisaeg oli 52 nädalat.

Patsiendid randomeeriti eri säilitusannuses (0,05 mg, 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg ja 0,3 mg aeglase tiitrimisega ning 0,4 mg kiire tiitrimisega) semaglutiidi või liraglutiidi rühmadesse (3,0 mg päevas). Igale aktiivravi rühmale vastas uuringus platseebo rühm, kus manustati platseebot aktiivraviga samas mahus. Lisaks medikamentoossele ravile nõustati kõiki patsiente iga nelja nädala tagant vähendatud kaloraažiga (–500 kcal päevas) toitumiskava järgimise ning regulaarse füüsilise aktiivsuse teemal.

Rühmades, kus annust eskaleeriti iga nelja nädala tagant, varieerus keskmine kaalulangus 6,0%-st (säilitusannus 0,05 mg) kuni 11,4%-ni (säilitusannus 0,4 mg). Kiire tiitrimise rühmas, milles suurendati raviannust iga kahe nädala tagant, oli kaalulangus veelgi suurem – 0,4 mg säilitusannuse rühmas saavutati suurim keskmine kaalulangus ehk 16,3%. Platseebo rühmas vähenes patsientide kehakaal keskmiselt 2,3% võrra. Seega vähenes patsientide kehakaal semaglutiidravi korral võrreldes platseebo rühmaga 3,7% (95% CI 1,5–5,9) (0,05 mg säilitusannuse, aeglase tiitrimise rühmas) kuni 14,0% (95% CI 11,8–16,2) (0,4 mg säilitusannuse, kiire tiitrimise rühmas) rohkem.

Uuringu käigus esines kõrvalnähte semaglutiidi rühmades sõltuvalt annusest 85–96% ja platseebo rühmas 79%-l patsientidest. Gastrointestinaalseid kõrvalnähte esines semaglutiidi rühmades 62–84%-l ja platseebo rühmas 38%-l patsientidest, nende tõttu katkestas uuringu vastavalt 3–13% ja 1% patsientidest. Enim katkestajaid oli suurima säilitusannusega (0,4 mg) semaglutiidi saanud patsientide seas. Semaglutiidi rühmades esines võrreldes platseeboga

sagedamini sapikivitõbe ja koletsüstiiti. [26] Liraglutiidi rühma tulemusi on kirjeldatud peatükis 4.2.

Semaglutiidi kaalu langetavat toimet on hinnatud ka III faasi randomeeritud kontrollitud uuringute STEP (ingl The Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity) programmis.

Kõik STEP programmi uuringud olid mitmekeskuselised rahvusvahelised III faasi randomeeritud kontrolluuringud, mille kaasamis- ja välistamiskriteeriumid olid üsna sarnased. Uuringutesse kaasati vähemalt 18-aastased inimesed, kelle KMI oli kas $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ või $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ koos vähemalt ühe ravitud või ravimata ülekaalulisusega seotud kroonilise haigusega (hüpertensioon, düslipideemia, obstruktiivne uneapnoe, SVH). STEP programmi esimeses, kolmandas, neljandas, viiendas ja kaheksandas uuringus uuriti ilma kaasuva diabeedi diagnoosita patsiente [27–31]. Kuna ka siinses raportis käsitletakse vaid kaasuva diabeedita patsiente, siis ülejäänud STEP uuringute metoodikat ja tulemusi raportis ei kirjeldata.

Sekkumised olid kõikides STEP programmi uuringutes üldjoontes samad. Semaglutiidi rühmas manustati kõikidele patsientidele subkutaanselt semaglutiidi algannuses 0,25 mg ühel korral nädalas. Annuseid tõsteti iga nelja nädala tagant kuni säilitusannuseni 2,4 mg (saavutati 16. nädalal), millega jätkati kuni 68. nädalani. Platseebo rühmas süstiti patsientidele subkutaanselt semaglutiidiga samas mahus platseebot. Lisaks nõustati kõiki patsiente elustiili muutmise osas, mis hõlmas madala kaloraažiga (–500 kcal) toitumisskeemi järgimist ning regulaarset kehalist aktiivsust (150 min/n). Kõik patsiendid pidasid toitumis- ja liikumispäevikut ning said igakuiseid konsultatsioone liikumis- ja toitumiskava järgimise osas. [27–31]

STEP programmi esimeses (**STEP 1**) uuringus võrreldi kord nädalas subkutaanselt manustatava 2,4 mg semaglutiidi kaalu langetavat efekti platseeboga. See on senimaani suurima uuringupopulatsiooniga semaglutiidi randomeeritud kontrolluuring. [27]

STEP programmi kolmandas uuringus (**STEP 3**) võrreldi platseeboga iganädalase subkutaanselt manustatava 2,4 mg semaglutiidi kaalu langetavat efekti kombineerituna intensiivse käitumisteraapia ja fikseeritud toitumiskavaga. Selleks rakendati uuringus suuremat kehalist aktiivsust (algmäär 100 min/n, millele järgnes iganädalane 25 min lisamine kuni 200 min/n) ning esimese kaheksa ravinädala jooksul fikseeritud madala kaloraažiga toitumiskava järgimist (toidu energiaväärtus 1000–1200 kcal/p). [28]

STEP programmi neljas uuring (**STEP 4**) oli iganädalase subkutaanse 2,4 mg semaglutiidi platseebo kontrolluuring, kus rühmad randomeeriti pärast ravimi säilitusannuseni tiitrimist. Uuringu alguses manustati semaglutiidi kõikidele subkutaanselt algannuses 0,25 mg ühel

korral nädalas. Annuseid tõsteti iga nelja nädala tagant kuni 16. nädalani ehk annuseni 2,4 mg, millega jätkati kuni 20. nädalani. Seejärel randomeeriti patsiendid kahte rühma, milles manustati semaglutiidi või platseebot järgneva 48 nädala jooksul. [29]

STEP programmi viies uuring (**STEP 5**) on senistest pikima jälgimisperiodiga (104 nädalat) semaglutiidi kontrolluuring, kus võrreldi iganädalast subkutaanset 2,4 mg semaglutiidi ja platseebot [30].

STEP programmi kaheksas uuring (**STEP 8**) oli iganädalase subkutaanse 2,4 mg semaglutiidi ja igapäevase subkutaanse 3,0 mg liraglutiidi võrdlusuuring. Uuringus randomeeriti patsiendid semaglutiidi ja liraglutiidi rühma ning mõlemale ravirühmale vastavasse platseebo rühma. [31]

Kõikides uuringutes olid kaasatute keskmine vanus, kehakaal ja KMI algväärtus sarnased. Enamus uuringus osalejatest olid naised (vt tabel 4).

Uuringute esmased tulemusnäitajad olid kehakaalu protsentuaalne langus võrreldes algtasemega ja teatud kaalulanguse eesmärkväärtuste (nt algkaalust 5%, 10%, 15%) saavutamise tõenäosus. Lisaks hinnati uuringutes semaglutiidi mõju kehakaalu absoluutväärtusele, vööümbermõõdu ja KMI muutusele, süstoolsele vererõhule (ingl *systolic blood pressure*, SBP), diastoolsele vererõhule (ingl *diastolic blood pressure*, DBP), paastuglukoosi tasemele, glükohemoglobiini (ingl *glycated hemoglobin*, HbA1c) tasemele ning eri lipiidide kontsentratsioonile veres.

Tabel 4. Semaglutiidi randomeeritud kontrollitud uuringute metoodika ja erisused

| Uuringu andmed | O'Neil jt 2018 [26] | Wilding jt 2021 (STEP 1) [27] | Wadden jt 2021 (STEP 3) [28] | Rubino jt 2021 (STEP 4) [29] | Garvey jt 2022 (STEP 5) [30] | Rubino jt 2022 (STEP 8) [31] |
|------------------------|---|------------------------------------|---|--|--|---|
| Uuritavate arv | 957 | 1961 | 611 | 902 | 304 | 338 |
| Sekkumine | Semaglutiid 0,1–0,4 mg 1 × p | Semaglutiid 2,4 mg 1 × n | Semaglutiid 2,4 mg 1 × n | Semaglutiid 2,4 mg 1 × n | Semaglutiid 2,4 mg 1 × n | Semaglutiid 2,4 mg 1 × n |
| Võrdlusrühm | Platseebo, liraglutiid | Platseebo | Platseebo | Platseebo | Platseebo | Platseebo, liraglutiid |
| Uuringu kestus, n | 52 | 68 | 68 | 68 | 104 | 68 |
| Vanus, a | 47 | 46 | 46 | 46 | 47 | 49 |
| KMI, kg/m ² | 39,3 | 37,8 | 38,1 | 38,4 | 38,5 | 37,5 |
| Kehakaal, kg | 111,5 | 105,3 | 105,8 | 107,2 | 106,0 | 104,5 |
| Naiste osakaal, % | 65,0 | 73,1 | 77,4 | 79,0 | 77,6 | 78,4 |
| Eripära | Igapäevase semaglutiidi ja liraglutiidi võrdlus kasvavas annuses | Suure populatsiooniga uuring | Iganädalase semaglutiidi ja platseebo võrdlus, kui uuringu esimesel nädalal sai patsient fikseeritud madala kaloraažiga toidukordi | Randomeerimine 20-nädalase semaglutiidravi järel, pärast randomeerimist jätkati semaglutiidi või platseeboga | Pikima jälgimisperioodiga uuring | Otsene võrdlusuuring liraglutiidiga |

KMI – kehamassiindeks

STEP 1 uuringu esmased tulemusnäitajad olid kehakaalu protsentuaalne langus ning vähemalt 5% kaalulanguse saavutanute osakaal 68. nädalaks. Uuringust selgus, et semaglutiidi rühmas vähenes patsientide kehakaal keskmiselt 14,9% võrra, platseebo rühmas oli keskmine kaalulangus 2,4%. Seega oli semaglutiidi keskmine kaalu langetav efekt võrreldes platseeboga 12,4% (95% CI 11,5–13,4) võrra suurem. [27]

STEP 3 uuringus leiti, et semaglutiidi rühmas vähenes patsientide kehakaal keskmiselt 16% võrra, platseebo rühmas oli keskmine kaalulangus 5,7%. Seega oli semaglutiidi keskmine kaalu langetav efekt võrreldes platseeboga 10,3% (95% CI 8,6–12,0) võrra suurem. Uuringust järeldus, et intensiivsed elustiilisekkumised ei mõjuta semaglutiidiga saavutatavat täiendavat raviefekti kuigi olulisel määral. [28]

STEP 4 uuringus leiti, et uuringu algusest kuni randomeerimiseni 20. nädalal vähenes kõikide patsientide kehakaal keskmiselt 10,6%. Randomeerimisest uuringu lõpuni vähenes semaglutiidi rühmas patsientide kehakaal keskmiselt 7,9% võrra. Platseebo rühma patsientide kehakaal aga tõusis keskmiselt 6,9% võrra. Seega oli semaglutiidi kaalu langetav efekt võrreldes platseeboga 14,8% (95% CI 13,5–16,0) võrra suurem. Kui arvestada ka randomeerimise-eelse kaalulangusega, oli summaarne keskmine kaalulangus semaglutiidi rühmas 17,4%. Samas illustreeris see uuring, kuidas semaglutiidi kaalu langetav efekt eeldab järjepidevat ravimi manustamist ning ravi lõpetamisel algne kehakaal taastub. [29]

STEP 5 uuringus leiti, et semaglutiidi kasutamise korral patsientide kehakaal langeb keskmiselt 15,2% võrra. Platseebo rühmas oli kaalulanguseks 2,6%. Seega kaasnes semaglutiidi kasutamisega võrreldes platseeboga keskmiselt 12,6% (95% CI 9,8–15,3) võrra suurem kaalulangus. [30]

Semaglutiidi platseebo-kontrolluuringute tulemused on koondatud tabelisse 5. Semaglutiidi liraglutiidiga võrrelnud STEP 8 uuringu tulemusi on kirjeldatud peatükis 4.2.

Valdavas osas STEP programmi uuringutest esines semaglutiidi rühmades kõrvalnähte mõnevõrra rohkem kui platseebo rühmades (vt tabel 6). Gastrointestinaalseid kõrvalnähte (iiveldust, oksendamist, kõhukinnisust ja -lahtisust) esines semaglutiidi rühmades märkimisväärselt sagedamini võrreldes platseeboga. Kuigi enamus seedetrakti kõrvalnähtudest olid kergekujulised ja lühiaegsed, katkestas ravi semaglutiidi rühmades siiski oluliselt suurem osa patsientidest kui platseebo rühmades. Semaglutiid oli enamikus uuringutes seotud ka suurema sapiteede haiguste esinemisega, sagedasim neist oli sapikivitõbi. On teada, et kiire kaalulangus iseenesest on sapikivide teket soodustav asjaolu. [32]

Tabel 5. Semaglutidi keskmine raviefekt võrreldes platseeboga STEP programmi uuringutes

| Tulemusnäitaja | Keskmine raviefekt võrreldes platseeboga (95% CI) | | | | | | | |
|--|---|-----------------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|----------------|
| | Wilding jt 2021 (STEP 1) [27] | | Wadden jt 2021 (STEP 3) [28] | | Rubino jt 2021 (STEP 4) [29] | | Garvey jt 2022 (STEP 5) [30] | |
| Kehakaalu absoluutne muutus, kg | -2,7 | (-13,7...-11,7) | -10,6 | (-12,5...-8,8) | -13,2 | (-14,3...-12,0) | -12,9 | (-16,1...-9,8) |
| Kehakaalu muutus, % | -12,4 | (-13,4...-11,5) | -10,3 | (-12,0...-8,6) | -14,8 | (-16,0...-13,5) | -12,6 | (-15,3...-9,8) |
| KMI väärtuse muutus, kg/m ² | -4,6 | (-5,0...-4,3) | -3,8 | (-4,4...-3,1) | -4,7 | (-5,2...-4,3) | -4,3 | (-5,7...-2,9) |
| Vööümbermõõdu muutus, cm | -9,4 | (-10,3...-8,5) | -8,3 | (-10,1...-6,6) | -9,7 | (-10,9...-8,5) | -9,2 | (-12,2...-6,2) |
| SBP muutus, mmHg | -5,1 | (-6,3...-3,9) | -3,9 | (-6,4...-1,5) | -3,9 | (-5,8...-2,0) | -4,2 | (-7,3...-1,0) |
| DBP muutus, mmHg | -2,4 | (-3,3...-1,6) | -2,2 | (-3,9...-0,6) | -0,6 | (-2,0...-0,9) | -3,7 | (-6,1...-1,2) |
| Paastuglükooosi taseme muutus, mmol/l | -0,4 | (-0,5...-0,4) | -0,3 | (-0,5...-0,2) | -0,4 | (-0,5...-0,3) | -0,5 | (-0,7...-0,4) |
| HbA1c muutus, % | -0,29 | (-0,32...-0,26) | -0,24 | (-0,29...-0,19) | -0,2 | (-0,3...-0,2) | -0,3 | (-0,4...-0,3) |
| Üldkolesterooli muutus, % | -3 | (-2...-5) | -5,8 | (-8,4...-3,2) | -6 | (-8...-4) | -4,6 | (-8,4...-0,6) |
| LDL-kolesterooli muutus, % | -4 | (-2...-6) | -7,1 | (-0,9...-3,2) | -6 | (-9...-3) | -3,4 | (-9,1...2,6) |
| Vähemalt 5% kehakaalu langus, OR | 11,2 | (8,9...14,2) | 6,1 | (4,0...9,3) | - | | 5,0 | (3,0...8,4) |
| Vähemalt 10% kehakaalu langus, OR | 14,7 | (1,1...19,4) | 7,4 | (4,9...11,0) | - | | 7,2 | (4,0...13,2) |
| Vähemalt 15% kehakaalu langus, OR | 19,3 | (12,9...28,8) | 7,9 | (4,9...12,6) | - | | 9,4 | (4,4...20,0) |
| Vähemalt 20% kehakaalu langus, OR | 26,9 | (14,2...51,0) | 13,7 | (6,2...30,3) | - | | 12,8 | (3,9...41,9) |

CI – usaldusvahemik, SBP – süstoolne vererõhk, DBP – diastoolne vererõhk, HbA1c – glükohemoglobiin, OR – šansside suhe

Tabel 6. Kõrvalnähtude esinemine semaglutidi ja platseebo rühmades STEP programmi uuringutes

| Tulemusnäitaja | Wilding jt 2021 (STEP 1) [27] | | Wadden jt 2021 (STEP 3) [28] | | Rubino jt 2021 (STEP 4) [29] | | Garvey jt 2022 (STEP 5) [30] | |
|--|----------------------------------|-----------|---------------------------------|-----------|---------------------------------|-----------|---------------------------------|-----------|
| | Semaglutiid | Platseebo | Semaglutiid | Platseebo | Semaglutiid | Platseebo | Semaglutiid | Platseebo |
| | Kõrvalnähtude esinemine, % | 89,7 | 86,4 | 95,8 | 96,1 | 81,3 | 75,0 | 96,1 |
| Gastrointestinaalsed kõrvalnähtud, % | 74,2 | 47,9 | 82,8 | 63,2 | 41,9 | 26,1 | 82,2 | 53,9 |
| Kõrvalnähtude tõttu ravi katkestamine, % | 7,0 | 3,1 | 5,9 | 2,9 | 2,4 | 2,2 | 3,9 | 0,7 |

4.1.2. Metaanalüüsid

Zhongi jt 2021. aastal [33] avaldatud metaanalüüsis hinnati iganädalaselt subkutaanselt manustatava 2,4 mg semaglutüidi kaalu alandavat toimet ja ohutust ülekaaluliste ja rasvunud patsientide ravis. Metaanalüüsi kaasati neli vähemalt 20 nädala pikkuse jälgimisajaga kliinilist uuringut (sh STEP 1, 3 ja 4), kokku 3447 patsiendi andmetega. Keskmist kehakaalu muutust hinnati semaglutüidi puhul 2248 ning platseebo puhul 1127 patsiendi seas.

Analüüsis leiti, et semaglutüidi kasutamisega kaasneb võrreldes platseeboga keskmiselt 12,6% (95% CI 10,4–14,8) suurem kehakaalu langus. Lisaks oli semaglutüidi kasutamisel võrreldes platseeboga 2,1 (95% CI 1,6–2,8) korda suurem šans saavutada vähemalt 5% kehakaalu langus. Semaglutüidi abil oli vähemalt 10%, 15% ja 20% kaalulanguse saavutamise šans võrreldes platseeboga vastavalt 4,0 (95% CI 2,6–6,1), 6,7 (95% CI 3,9–11,5) ja 11,4 (95% CI 6,8–19,0) korda suurem. Samas esines semaglutüidi kasutamisel platseeboga võrreldes sagedamini kergekujulisi ja mõõdukaid gastrointestinaalseid kõrvalnähte, võrreldes platseeboga oli nende esinemise risk vastavalt 1,9–3,4 korda suurem.

Arastu jt 2021. aastal avaldatud metaanalüüs [34] oli koostatud nelja randomeeritud kontrolluuringu (sh STEP 1 ja 2) ning 2882 patsiendi andmete põhjal. Keskmist kehakaalu muutust hinnati semaglutüidi puhul 1851 (sh semaglutüid säilitusannuses 2,4 mg 1749) ja platseebo puhul 1031 patsiendi seas. Uuringute jälgimisaeg oli vähemalt 20 nädalat. Semaglutüidi kasutamise korral esines platseeboga võrreldes 11,6 kg (95% CI 10,2–13,0) suurem keskmine kehakaalu langus, iganädalase 2,4 mg annuse korral oli keskmine kehakaalu langus võrreldes platseeboga 11,3% (95% CI 9,5–13,1) suurem.

Tani jt 2022. aastal [35] avaldatud nelja kliinilise uuringu (sh STEP 1, 3 ja 4) ja 3613 patsiendi andmete põhjal koostatud metaanalüüsis rakendati suure rühmadevahelise heterogeensuse korrigeerimiseks juhuslike efektide mudelit. Kuna ka seejärel esines märkimisväärne heterogeensus, viidi lisaks läbi tundlikkuse analüüs, mille käigus jäeti välja STEP 3 uuringu tulemused, pärast mida oli heterogeensus 0%. Keskmist kehakaalu muutust hinnati tundlikkuse analüüsis semaglutüidi puhul 1943 ja platseebo puhul 1059 patsiendi andmetel.

Semaglutüidi kasutamisega kaasnes võrreldes platseeboga keskmiselt 12,3 kg (95% CI 11,6–13,1) võrra suurem kaalulangus. Gastrointestinaalsete kõrvalnähtude esinemissagedus oli semaglutüidi kasutamisel võrreldes platseeboga 1,6 (95% CI 1,3–1,7) korda suurem. Kõrvalnähtude tõttu ravi katkestamise tõenäosus oli semaglutüidi rühmas 6,0% ehk 1,6 (95% CI 1,2–2,1) korda tõenäolisem kui platseebo rühmas, kus see oli 2,9%.

GLP-1 agonistide (sh semaglutiiidi) kaalu alandavat toimet hinnati ka **Iqballi jt 2022.** aasta metaanalüüsis [36]. 11 459 patsiendiga metaanalüüs koostati 12 randomeeritud kontrolluuringu (sh STEP 1 ja 2) põhjal. Analüüsi kaasatud uuringute jälgimisperiodid varieerus 14 nädalast kuni kolme aastani. Keskmist kehakaalu muutust hinnati semaglutiiidi puhul 1849, liraglutiiidi puhul 4153 ning platseebo puhul 3435 patsiendi andmete pealt. Semaglutiiidi kasutamisega langes kehakaal võrreldes platseeboga keskmiselt 12,4 kg (95% CI 11,5–13,2) rohkem.

Lisaks on GLP-1 agonistide (sh semaglutiiidi) kaalu alandavat toimet võrreldud **Guo jt 2022.** aastal avaldatud metaanalüüsis [37]. 5867 patsiendiga metaanalüüs koostati 24 randomeeritud kontrolluuringu (sh STEP 1, 2 ja 4) põhjal. Keskmist kehakaalu muutust hinnati semaglutiiidi puhul 2366, liraglutiiidi puhul 3022 ja platseebo puhul 2947 patsiendi andmetelt. Semaglutiiidi kasutamisega kaasnes võrreldes platseeboga keskmiselt 8,1 kg (95% CI 3,8–12,4) suurem kehakaalu langus. Võrreldes platseeboga esines semaglutiiidi rühmas gastrointestinaalseid kõrvalnähte 1,2 (95% CI 0,9–1,5) korda sagedamini.

Semaglutiiidi platseeboga võrrelnud metaanalüüside tulemused on koondatud tabelisse 7. Semaglutiiidi liraglutiiidiga võrrelnud metaanalüüside [36, 37] tulemusi on täiendavalt kirjeldatud peatükis 4.2.

Tabel 7. Semaglutiiidi kaalu langetav efekt võrreldes platseeboga metaanalüüsid

| Metaanalüüs | Uuritavaid | Sekkumine | Aeg | Kaalu langetav efekt (95% CI) |
|---------------------|------------|----------------------------------|--------|-------------------------------|
| Zhong jt 2021 [33] | 2248 | Semaglutiiid 2,4 mg 1 × n | > 20 n | -12,6% (-14,8...-10,4) |
| Arastu jt 2021 [34] | 1749 | Semaglutiiid 2,4 mg 1 × n | > 20 n | -11,3 kg (-13,1...-9,5) |
| Tan jt 2022 [35] | 1943 | Semaglutiiid erinevates annustes | > 52 n | -12,3 kg (-13,1...-11,6) |
| Iqbal jt 2022 [36] | 1849 | Semaglutiiid erinevates annustes | > 52 n | -12,4 kg (-13,2...-11,5) |
| Guo jt 2022 [37] | 2366 | Semaglutiiid erinevates annustes | > 20 n | -8,1 kg (-12,4...-3,8) |

CI – usaldusvahemik

Kliinilistest uuringutest ja metaanalüüsides järeldub, et iganädalaselt subkutaanselt manustatava semaglutiiidi kombineerimisel elustiilimuutustega on võimalik saavutada keskmiselt umbes 12% suurem kehakaalu langus võrreldes platseeboga. Ühtlasi oli kõikides analüüsides semaglutiiidiga märkimisväärselt suurem šans 5%, 10%, 15% või 20% kaalulangetuse eesmärgi saavutamiseks võrreldes platseeboga. Semaglutiiidi kasutamisega langes patsientide paastuglühkoosi tase keskmiselt 0,4 mmol/l, LDL-kolesterooli väärtus umbes

4% ning süstoolse vererõhu väärtus 4 mmHg võrra võrreldes platseeboga. Muutused on väikesed, kuid võivad siiski vähendada patsientide vajadust hüpertensiooni ravi järele.

Semaglutiidi kasutamine oli seotud sagedasema gastrointestinaalsete kõrvalnähtude esinemisega, mida esines 42–83%-l patsientidest. Kuigi enamasti olid semaglutiidi kasutamisega kaasnevad kõrvalnähud kerged ja sümptomaatilise raviga lahenevad, oli siiski semaglutiidi rühmas oluliselt suurem risk kõrvalnähtude tõttu ravi katkestamiseks (2–7,0%).

4.2. Liraglutiid võrreldes semaglutiidiga

Rahvusvaheline III faasi kliiniline uuring **SCALE** Obesity and Pre-diabetes [38] on suurima uuringupopulatsiooniga liraglutiidi kaalu langetavat efekti platseeboga võrrelnud uuring. Uuringusse kaasati 3731 täisealist diabeedita patsienti, kelle KMI väärtus oli $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ või $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ koos ravitud või ravimata düslipideemia või hüpertensiooniga. Patsiendid randomeeriti 2 : 1 suhtes 3 mg päevadoosiga liraglutiidi ja platseebo rühmadesse. Mõlemas rühmas läbisid patsiendid raviga samal ajal ka kaalulangust toetava elustiili muutmise nõustamise. Uuringu jälgimisaeg oli 56 nädalat.

Uuringu esmased tulemusnäitajad olid kehakaalu langus võrreldes algtasemega ning 5% ja 10% kaalulanguse eesmärkide saavutamise tõenäosus. Uuringust selgus, et liraglutiidi rühmas vähenes patsientide kehakaal keskmiselt 8,0% ja platseebo rühmas 2,6% ehk liraglutiidiga oli kaalulangus keskmiselt 5,4% (95% CI 5,0–5,8) võrra suurem kui platseeboga. Liraglutiidi rühma patsientide šanss saavutada vähemalt 5% kehakaalu langus oli 4,8 (95% CI 4,1–5,6) ja vähemalt 10% kehakaalu langus 4,3 (95% CI 3,5–5,3) korda suurem kui platseebo rühmas. Kõige sagedasemad liraglutiidraviga seotud kõrvalnähud olid kerge kuni mõõdukas iiveldus ning kõhulahtisus. Tõsiseid kõrvalnähte esines liraglutiidravil natuke rohkem (6,2%) kui platseebo rühmas (5,0%). [38]

Raporti kirjutamise ajaks oli liraglutiidi ja semaglutiidi kaalu langetavat efekti otseselt võrreldud kahes uuringus [26, 31]. Vastavate uuringute metoodikat on kirjeldatud peatükis 4.1.1 ning uuringute tulemused on esitatud tabelites 8 ja 9.

Tabel 8. Semaglutiidi ja liraglutiidi keskmine raviefekt võrreldes platseeboga kliinilistes uuringutes

| Tulemusnäitaja | O'Neil jt 2018 [26] | | Rubino jt 2022 (STEP 8) [31] (95% CI) | | |
|--------------------------------------|---------------------|--------------|--|--------------------------|------------------------|
| | Liraglutiid | Semaglutiid | Liraglutiid | Semaglutiid | Erinevus |
| Kehakaalu absoluutne muutus, kg | -6,0 | -4,2...-14,9 | -6,8 (-8,8...-4,9) | -15,3 (-17,3...-13,4) | -8,5 (-11,2...-5,7) |
| Kehakaalu muutus, % | -5,5 | -3,7...-14,0 | -6,4 (-8,2...-4,6) | -15,8 (-17,6...-13,9) | -9,4 (-12,0...-6,8) |
| KMI muutus, kg/m ² | -2,2 | -1,5...-5,3 | - | - | - |
| Vööümbermõõdu muutus, cm | -4,9 | -2,6...-11,4 | -6,6 (-8,3...-4,9) | -13,2 (-15,0...-11,5) | -6,6 (-9,1...-4,2) |
| SBP muutus, mmHg | -3,9 | -2,9...-8,7 | -2,9 (-5,3...-0,5) | -5,7 (-8,1...-3,3) | -2,8 (-6,1...-0,6) |
| DBP muutus, mmHg | -1,2 | -1,1...-4,0 | -0,5 (-2,3...1,3) | -5,0 (-7,0...-3,1) | -4,5 (-7,1...-1,9) |
| Paastuglükoosi taseme muutus, mmol/L | -0,4 | -0,3...-0,5 | -0,2 (-0,4...-0,1) | -0,5 (-0,6...-0,3) | 0,2 (-0,4...-0,1) |
| Üldkolesterooli muutus, % | -1,0 | -1,0...-5,0 | -0,1 (-3,3...3,2) | -7,1 (-10,7...-3,3) | -7,0 (-11,7...-2,1) |
| LDL-kolesterooli muutus, % | -2,0 | 0,0...-8,0 | 0,9 (-4,4...6,5) | -6,5 (-12,4...-0,1) | -7,3 (-14,9...1,0) |

CI – usaldusvahemik, SBP – süstoolne vererõhk, DBP – diastoolne vererõhk

O'Neili jt 2018. aasta uuringus oli liraglutiidi rühmas keskmine kaalulangus võrreldes platseeboga 7,8% ja semaglutiidi rühmas olenevalt annusest 6,0–16,3% suurem, kusjuures suurim kehakaalu langus saavutati semaglutiidi 0,4 mg säilitusannuse ja kiire tiitrimise rühmas. Patsientide kehakaal vähenes liraglutiidravi korral 5,5% (95% CI 3,3–7,7) ja semaglutiidravi korral 3,7% (95% CI 1,5–5,9) kuni 14,0% (95% CI 11,8–16,2) rohkem võrreldes platseeboga. Kõrvalnähte esines semaglutiidi rühmas sõltuvalt annusest 85–96%-l ja liraglutiidi rühmas 85%-l patsientidest. Gastrointestinaalseid kõrvalnähte esines semaglutiidi rühmas 62–84%-l ja liraglutiidi rühmas 75%-l patsientidest ning nende tõttu katkestas uuringu vastavalt 3–13% ja 4% patsientidest. [26]

STEP 8 uuringu esmane tulemusnäitaja oli kehakaalu protsentuaalne langus 68-nädalase perioodi jooksul. Uuringust selgus, et semaglutiidi rühmas vähenes patsientide kehakaal keskmiselt 15,8% võrra ja liraglutiidi rühmas 6,4% võrra. Seega oli semaglutiidi keskmine kaalu langetav efekt võrreldes liraglutiidiga 9,4% (95% CI 6,8–12,0) suurem. Kõrvalnähte esines semaglutiidi rühmas 95,2%-l ja liraglutiidi rühmas 96,1%-l patsientidest, seejuures gastrointestinaalsed kõrvalnähte vastavalt 84,1%-l ja 82,7%-l patsientidest. Kõrvalnähtude tõttu katkestas semaglutiidi rühmas ravi 3,2% ja liraglutiidi rühmas 12,6% patsientidest. [31]

Tabel 9. Kõrvalnähtude esinemine semaglutiidiga võrreldes platseebo ja liraglutiidiga

| | O'Neil jt 2018 [26] | | | Rubino jt 2022 (STEP 8) [31] | | |
|---|---------------------|-------------|-----------|------------------------------|-------------|-----------|
| | Semaglutiid | Liraglutiid | Platseebo | Semaglutiid | Liraglutiid | Platseebo |
| Kõrvalnähtude esinemine | 90–96% | 85% | 79% | 95,2% | 96,1% | 95,3% |
| Gastrointestinaalsed kõrvalnähud | 62–82% | 75% | 38% | 84,1% | 82,7% | 55,3% |
| Kõrvalnähtude tõttu ravi katkestanute osakaal | 4–17% | 9% | 3% | 3,2% | 12,6% | 3,5% |
| Sapiteede patoloogiad | 2–7% | 0% | 1% | 0,8% | 3,1% | 1,2% |

GLP-1 agonistide kaalu alandavat toimet hinnanud **Iqbali jt 2022.** aasta metaanalüüsis [36] leiti, et võrreldes platseeboga vähenes kehakaal liraglutiidiga keskmiselt 5,3 kg (95% CI 4,7–5,9) rohkem. Võrdluseks, semaglutiidiga oli kaalulangus 12,4 kg (95% CI 11,5–13,2) suurem kui platseeboga. Lisaks võrreldi uuringus kõrvalnähtude esinemist igapäevase 2,4 mg semaglutiidi ja igapäevase 3,0 mg liraglutiidi kasutamisel. Gastrointestinaalsete kõrvalnähtude esinemisrisk oli 1,2–1,9 korda suurem semaglutiidi saanud patsientide seas. Ka kõrvalnähtude tõttu uuringu katkestamise risk oli semaglutiidi puhul 1,4 (95% CI 0,8–2,5) korda suurem võrreldes liraglutiidiga.

Teises GLP-1 agonistide kaalu alandavat toimet võrrelnud **Guo jt 2022.** aasta metaanalüüsis [37] leiti, et liraglutiidi kasutamisega kaasnes võrreldes platseeboga keskmiselt 5,5 kg (95% CI 5,0–5,9) ja semaglutiidi kasutamisega keskmiselt 8,1 kg (95% CI 3,8–12,4) suurem kehakaalu langus. Semaglutiid oli võrreldes teiste GLP-1 agonistidega seotud vähesema gastrointestinaalsete kõrvalnähtude esinemisega. Liraglutiidi kasutamisel esines gastrointestinaalseid kõrvalnähte 1,5 (95% CI 1,1–2,0) ja semaglutiidi kasutamisel 1,2 (95% CI 1,0–1,5) korda sagedamini kui platseebo rühmas.

Käesolevate andmete põhjal on semaglutiidi ohutusprofiil sarnane liraglutiidiga, kuid semaglutiidi kaalu langetav efekt ja positiivne mõju rasvumusega seotud biokeemilistele parameetritele on oluliselt suurem.

4.3. Tirtsepatiid võrreldes semaglutiidiga

Raporti kirjutamise ajaks ei ole tirtsepatiidi ja semaglutiidi kaalu langetavat efekti diabeedita patsientidel kliinilistes uuringutes otse võrreldud. Iganädalaselt subkutaanselt manustatava tirtsepatiidi kaalu langetavat efekti on võrreldud platseeboga rahvusvahelises III faasi kliinilises uuringus **SURMOUNT-1** [39]. Uuringus osales kokku 2539 täiskasvanud ilma diabeedita

patsienti, kelle KMI väärtus oli kas $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ või $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ koos vähemalt ühe ravitud või ravimata ülekaalulisusega seotud kroonilise haigusega (hüpertensioon, düslipideemia, obstruktiivne uneapnoe, SVH). Patsientide keskmine vanus oli 44,9 aastat, keskmine kehakaal 104,8 kg ning KMI algväärtus $38,0 \text{ kg/m}^2$. Uuringus osalejatest 67,5% olid naised.

Uuringus randomeeriti patsiendid nelja võrdse suurusega rühma, et saada iganädalast tirtsepatiidi annuses 5 mg, 10 mg, 15 mg või platseebot. Tirtsepatiidi rühmades manustati kõikidele patsientidele subkutaanselt tirtsepatiidi algannuses 2,5 mg ühel korral nädalas. Annuseid tõsteti iga nelja nädala tagant 2,5 mg võrra kuni säilitusannuseni ning jätkati selle annusega kuni 72. nädalani. Platseebo rühmas süstiti patsientidele subkutaanselt tirtsepatiidiga samas mahus platseebot. Lisaks rakendati kõikide patsientide puhul kaalu alandamiseks elustiilimuudatusi, mis hõlmasid vähendatud kaloraažiga (–500 kcal) toitumiskava järgimist ning regulaarset kehalist aktiivsust (150 min/n). Patsiendid said toitumis- ja treeningkava järgimisel regulaarselt nõustamist.

Uuringu esmased tulemusnäitajad olid kehakaalu protsentuaalne langus ja vähemalt 5% kaalulanguse saavutanute osakaal 72. nädalaks. Uuringust selgus, et 5 mg tirtsepatiidi rühmas vähenes patsientide kehakaal keskmiselt 15,0%, 10 mg rühmas 19,5% ning 15 mg rühmas 20,9% võrra. Platseebo rühmas oli keskmine kaalulangus 3,1%. Seega oli tirtsepatiidi keskmine kaalu langetav efekt 5 mg korral 11,9% (95% CI 10,4–13,4), 10 mg puhul 16,4% (95% CI 14,8–17,9) ja 15 mg korral 17,8% (95% CI 16,3–19,3) võrra suurem võrreldes platseeboga. Uuringu lõppedes oli vähemalt 5% kaalulanguse 5 mg, 10 mg ja 15 mg tirtsepatiidi rühmades saavutanud vastavalt 85%, 89% ja 91% patsientidest. Platseebo rühmas saavutas vähemalt 5% kaalulanguse 31,5% patsientidest. Tirtsepatiidi raviefekt üle kõikide ravimi annuste on esitatud järgnevas tabelis 10.

Tabel 10. Raviefekt üle kõikide tirtsepatiidi annuste SURMOUNT-1 uuringus [39]

| Tulemusnäitaja | Keskmine raviefekt võrreldes platseeboga (95% CI) |
|----------------------------------|---|
| Kehakaalu absoluutne muutus, kg | –12,8 (–13,1...–12,5) |
| Süstoolse vererõhu muutus, mmHg | –6,2 (–7,7...–4,8) |
| Diastoolse vererõhu muutus, mmHg | –4,0 (–4,9...–3,1) |
| Üldkolesterooli muutus, % | –3,1 (–5,2...–1,0) |
| LDL-kolesterooli muutus, % | –4,2 (–7,2...–1,0) |

CI – usaldusvahemik

Uuringu käigus raporteeriti kõrvalnähtude esinemisest tirtsepatiidi rühmades 79–82%-l ja platseebo rühmas 72%-l patsientidest. Kõige sagedamini esines gastrointestinaalseid

kõrvalnähte. Enamus kõrvalnähtudest olid lühiajalised ja kergekujulised. Platseebo rühmas katkestas ravi kõrvalnähtude tõttu 2,6% patsientidest, 4,1% 5 mg tirtsepatiidi rühmas, 7,1% 10 mg rühmas ja 6,2% 15 mg rühmas. [39]

Iganädalaselt subkutaanselt manustatava tirtsepatiidi kaalu langetavat efekti on võrreldud 2. tüüpi diabeediga patsientidel 1 mg semaglutiidiga III faasi kliinilises uuringus **SURPASS-2** [40]. Uuringus osales 1879 2. tüüpi diabeediga patsienti, kes olid vähemalt 18-aastased ning kelle KMI väärtus oli ≥ 25 kg/m². Uuringus manustati patsientidele iganädalase subkutaanse süstena semaglutiidi annuses 1 mg või tirtsepatiidi annustes 5 mg, 10 mg või 15 mg.

Uuringust ilmnis, et pärast 40 nädala pikkust ravi oli keskmine kaalulangus tirtsepatiidi rühmades vastavalt 7,6 kg, 9,3 kg ja 11,2 kg, samas kui semaglutiidi rühmas langes kaal keskmiselt 5,7 kg. Seega langes 15 mg tirtsepatiidiga ravitud patsientide kehakaal keskmiselt 5,5 kg (95% CI 4,6–6,4) enam kui semaglutiidi kasutamise korral. Ravi katkestamiseni viinud kõrvalnähte esines 15 mg tirtsepatiidi kasutamisel 8,5%-l patsientidest, samas kui semaglutiidi rühmas oli nende esinemissagedus 4,1%. [40] Kuna uuring viidi läbi diabeedi diagnoosiga patsientide seas, ei saa tulemust üldistada diabeedita patsientidele.

SURPASS-2 uuringust järelalus, et subkutaanselt manustatav tirtsepatiidi oli diabeediga patsientide populatsioonis kaalu langetamisel tõhusam kui semaglutiidi annuses 1 mg nädalas. Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli glükeemiline kontroll, mistõttu kasutati semaglutiidi väiksemas annuses kui kaalu langetamiseks soovitatav. Samuti kaasnes tirtsepatiidi kasutamisega võrreldes semaglutiidiga rohkem kõrvalnähte.

SURMOUNT-1 uuringu kaasamiskriteeriumid ja populatsioonid olid sarnased STEP programmi uuringutega ning tirtsepatiidiga saavutatud kaalulangus võrreldes platseeboga mõnevõrra suurem kui semaglutiidi puhul STEP uuringutes. Siinsete andmete põhjal on tõenäoline, et tirtsepatiidi osutub tulevikus alternatiiviks semaglutiidile ka ilma diabeedita rasvunud patsientide ravis. Ühe või teise preparaadi eelistamisel mängivad rolli nii vastavas populatsioonis läbi viidud otseste võrdlusuuringute tulemused kui ka ravimite hinnad.

4.4. Kokkuvõtte rasvumuse farmakoteraapia efektiivsusest ja ohutusest

Semaglutiidi kaalu langetav efekt on tõestatud mitmetes kliinilistes uuringutes nii diabeediga kui ka diabeedita patsientide seas. Kliiniliste uuringute andmetel on võimalik elustiilimuutuste kombineerimisel iganädalaselt subkutaanselt manustatava 2,4 mg semaglutiidiga saavutada märkimisväärselt suurem kaalulangus kui pelgalt elustiilimuutusega. Kliiniliste uuringute ja

metaanalüüside tulemuste põhjal on semaglutüidi kaalu langetav efekt võrreldes platseeboga ligikaudu 12% suurem. Siiski on semaglutüidi kaalu langetav efekt pikas perspektiivis ebaselge, kuna ravimiuuringud on kestnud maksimaalselt 104 kuud. Samuti on semaglutüid võrreldes platseeboga seotud sagedasema gastrointestinaalsete kõrvalnähtude esinemisega, mis on enamasti patsientide jaoks talutavad ja mööduvad. Sellele vaatamata katkestas kliinilistes uuringutes kõrvalnähtude tõttu ravi 2–7% patsientidest. STEP 4 uuringust selgus, et semaglutüidravi katkestanud patsientide kehakaal tõusis tagasi algtasemele, mistõttu eeldab semaglutüidiga saavutatud kaalulanguse püsimine ravimi järjepidevat manustamist.

Säilitusannuses 3 mg liraglutüidi kaalu langetav efekt on võrreldes platseeboga ligikaudu 5% suurem, kuid võrreldes semaglutüidiga väiksem. Semaglutüidi liraglutüidiga otse võrrelnud STEP 8 uuringus vähenes kaal semaglutüidiga 9,4% rohkem kui liraglutüidiga. Samas uuringus leiti, et semaglutüidravil vähenevad võrreldes liraglutüidraviga oluliselt suuremal määral ka patsientide vererõhu, paastuglükoosi ja vere lipiidide tasemed. Semaglutüidi ja liraglutüidi kõrvalnähtude profiil ja esinemissagedus on sarnased. Seetõttu on semaglutüid rasvumuse ravis eelistatud preparaat võrreldes liraglutüidiga.

Käesolevalt ei ole uuringuid, kus võrreldaks semaglutüidi ja tirtsepatiidi kaalu langetavat efekti ilma diabeedita patsientide populatsioonis. Tirtsepatiidi uuringud viitavad, et ravimi kaalu langetav efekt võib ületada semaglutüidi oma. Diabeedita patsientide populatsioonis läbi viidud SURMOUNT-1 uuringus saavutati tirtsepatiidiga olenevalt säilitusannusest 11,9–17,8% suurem kaalulangus kui platseeboga. Nii semaglutüidi kui ka tirtsepatiidi kõrvalnähtude profiil ja esinemissagedus ning kõrvalnähtude tõttu ravi katkestamise määr olid uuringutes sarnased.

Kuivõrd semaglutüidi kaalu langetav efekt on tõestatud kombinatsioonis elustiilimuutustega, on tähtis, et tervishoiuteenuste osutajatel oleksid selged juhised, kuidas füüsilise aktiivsuse harrastamise ja toitumise järgimise jätkusuutlikkust toetada. Rasvunud patsiendi holistiline käsitus eeldab elustiilialase nõu ja psühholoogilise toe tagamist. Semaglutüidi kaalu langetavat efekti ilma elustiilimuutusteta ei ole hinnatud, kuid on võimalik, et see on piisav kehakaalu ja rasvumusest tingitud tüsistuste riski vähendamiseks ka vähem kontrollitud ning personaliseeritud elustiilimuutuste korral.

5. Rasvumuse kirurgilise ravi efektiivsus ja ohutus

5.1. Bariaatrilise kirurgia efektiivsus

Kirurgiliste kaalulangetusmeetodite eelis on pikaegne ravikogemus. Bariaatriliste lõikuste efektiivsuse kohta on enim infot saadaval jälgimisuuringute kujul, mille andmete põhjal on koostatud mitmeid metaanalüüse.

Laparoskoopiliste bariaatriliste protseduuride mõju üleliigse kehakaalu vähendamisele ja KMI-le on pikaajaliselt hinnatud **Golzarandi jt 2017.** aastal avaldatud metaanalüüsis [41]. Üleliigset kehakaalu määratleti patsiendi algkaalu ja normaalkaalule ($KMI = 25 \text{ kg/m}^2$) vastava kaalu vahena. Üleliigse kehakaalu protsentuaalne muutus leiti kaalukaotuse jagamisel algkaalu ja normaalkaalu vahega: $((\text{algkaal} - \text{lõppkaal}) / (\text{algkaal} - \text{normaalkaal})) \times 100$.

Laparoskoopilise Roux-en-Y maost möödajuhtiva operatsiooni tulemusi analüüsiti 23 uuringu ja 1671 patsiendi (79,4% naised, keskmine vanus 40,8 aastat, kaal 134,7 kg, KMI 47,2 kg/m^2), laparoskoopilise mao vertikaalse reseksiooni tulemusi 20 uuringu ja 1114 patsiendi (67,3% naised, keskmine vanus 46,4 aastat, kaal 126,2 kg ja KMI 47,3 kg/m^2) ning laparoskoopilise maopaela operatsiooni tulemusi 44 uuringu ja 3040 patsiendi (73,6% naised, keskmine vanus 42,7 aastat, kaal 125,6 kg ja KMI 45,7 kg/m^2) andmete põhjal. Analüüsi kaasatud uuringutes ei esitatud üle kümne aasta pikkuse jälgimisperiodiga uuringute tulemusi.

Tabel 11. Laparoskoopiliste bariaatriliste protseduuridega saavutatud liigse kehakaalu ^a ja KMI muutused viie ja kümne aasta pikkuse jälgimisperiodi jooksul [41]

| Protseduur | 5 aasta tulemused | | 10 aasta tulemused | |
|--------------|----------------------------------|--|----------------------------------|--|
| | Liigse kehakaalu langus (95% CI) | KMI muutus (95% CI) | Liigse kehakaalu langus (95% CI) | KMI muutus (95% CI) |
| LRYGB | 62,5% (58,3...66,8) | -13,7 kg/m^2 (-14,8...-12,7) | 63,5% (54,1...73,0) | -14,7 kg/m^2 (-17,9...-11,6) |
| LSG | 53,2% (50,3...56,2) | -11,3 kg/m^2 (-12,9...-9,8) | - | - |
| LAGB | 47,9% (45,3...50,6) | -11,0 kg/m^2 (-12,4...-9,7) | 47,4% (37,5...57,4) | -9,6 kg/m^2 (-11,3...-8,1) |

CI – usaldusvahemik, KMI – kehamassiindeks, LRYGB – laparoskoopiline Roux-en-Y maost möödajuhtiv operatsioon, LSG – laparoskoopiline mao vertikaalne reseksioon, LAGB – laparoskoopiline maopaela operatsioon

^a liigne kehakaal – algkaalu ja KMI väärtusele 25 kg/m^2 vastava kaalu vahe

Analüüsist ilmnes, et maopaela, mao reseksiooni ja maost möödajuhtiva operatsiooniga ravitud patsientide kehakaal oli algtasemega võrreldes märkimisväärselt madalam nii viiendal kui ka kümnendal operatsioonijärgsel aastal (vt tabel 11).

O'Brieni jt 2019. aasta metaanalüüsis [42] hinnati kõikide bariatriliste protseduuride pikaajalisi tulemusi vähemalt kümneaastase jälgimisperioodiga uuringute põhjal. Analüüsi kaasati 57 uuringut aastatest 1993–2017 ja nende tulemustele tuginedes hinnati bariatriliste lõikuste kaalu langetava efekti püsimist. Kaalulanguse tulemused avaldati protsendina üleliigsest kehakaalust, mida määratleti kui patsiendi algkaalu ning KMI väärtusele 25 kg/m² vastava kaalu vahet.

Maost möödajuhtiva operatsiooni pikaajalisi tulemusi kirjeldati 18 uuringus, millest 16 olid Roux-en-Y operatsioonid ja kaks ühe anastomoosiga möödajuhtivad operatsioonid. Maost möödajuhtiva lõikuse läbinud patsientide üleliigne kehakaal oli operatsioonist vähemalt kümne aasta möödudes keskmiselt 56,7% võrra väiksem. Laparoskoopilise maopaela operatsiooni pikaajalisi tulemusi hinnati 17 uuringus: üleliigse kehakaalu langus oli keskmiselt 45,9%.

Syni jt 2021. aasta metaanalüüsis [43] hinnati patsientide pikaajalist elulemust nii diabeediga kui ka diabeedita patsientide hulgas. Analüüs viidi läbi 17 uuringu ja 174 772 patsiendi andmetel. Bariatrilise kirurgiaga vähenes suremus 49,2% (95% CI 46,3–51,9) võrra ja keskmine oodatav eluiga pikenes 6,1 (95% CI 5,2–6,9) aasta võrra võrreldes tavaraviga. Üldsuresus oli väiksem nii diabeediga (HR = 0,41; 95% CI 0,31–0,45) kui ka diabeedita (HR = 0,70; 95% CI 0,59–0,84) patsientide seas. Keskmine oodatav eluiga oli kirurgilise ravi rühmas diabeediga patsientide hulgas 9,3 (95% CI 7,1–11,8) aastat ja diabeedita patsientide hulgas 5,1 (95% CI 2,0–9,3) aastat pikem kui tavaravi rühmas. Raviefekt bariatriliste protseduuride vahel ei erinenud. Analüüsi tulemustest järeldus, et ühe surma ennetamiseks kümne aasta jooksul on vaja bariatriline lõikus teha keskmiselt 8,4-le (95% CI 7,8–9,1) diabeediga ja 29,8-le (95% CI 21,2–56,8) diabeedita patsiendile.

Bariatriliste operatsioonide efektiivsust on tõendatud ka mitme randomeeritud kontrolluuringu tingimustes. Samas on tegemist võrdlemisi madala kvaliteediga tõendusega – uuringupopulatsioonid on väikesed ja enamus uuringutest on läbi viidud diabeediga patsientide hulgas (vt tabel 12).

Tabel 12. Bariaatriliste lõikuste randomeeritud kontrolluuringute kohortide kirjeldus

| | Jälgimisaeg, a | Võrdlusrühmad | Rühma suurus | Vanus, a | Naiste osakaal | Kaal, kg | KMI, kg/m ² | HbA1c, % | SBP, mmHg | Diabeedi osakaal |
|--|----------------|--------------------------------|--------------|----------|----------------|----------|------------------------|----------|-----------|------------------|
| Courcoulas jt 2020 [44] | 5 | LRYGB + elustiil | 20 | 45 | 80% | 99,3 | 35,7 | 8,6 | 139,7 | 100% |
| | | elustiil | 20 | 49 | 82% | 102,0 | 35,8 | 7,0 | 132,0 | 100% |
| Schauer jt 2012, 2014, 2017 [45–47] | 1, 3, 5 | LRYGB + farmak ravi | 50 | 48 | 57% | 106,8 | 37,0 | 9,3 | 134,7 | 100% |
| | | LSG + farmak ravi | 50 | 48 | 77% | 100,4 | 36,0 | 9,5 | 136,7 | 100% |
| | | Farmak ravi | 50 | 50 | 66% | 105,0 | 36,4 | 8,8 | 135,6 | 100% |
| Schiavon jt 2018, 2020 [48, 49] | 1, 3 | LRYGB + farmak ravi | 50 | 43 | 82% | 102,0 | 37,4 | 5,7 | 123,0 | 8% |
| | | Farmak ravi | 50 | 45 | 70% | 100,1 | 36,4 | 5,7 | 122,8 | 8% |
| Mingrone jt 2012, 2021 [50, 51] | 2, 10 | LRYGB + farmak ravi | 20 | 44 | 60% | 129,8 | 44,9 | 8,6 | 145,8 | 100% |
| | | Farmak ravi | 20 | 43 | 50% | 136,4 | 45,6 | 8,5 | 155,2 | 100% |
| Verrastro jt 2023 [52] | 1 | LRYGB | 96 | 47 | 49% | 125,8 | 42,9 | 6,8 | – | 33,3% |
| | | LSG | 96 | 47 | 46% | 119,2 | 41,4 | 5,9 | – | 26,0% |
| | | Elustiil + farmak ravi | 96 | 48 | 46% | 118,5 | 41,9 | 6,3 | – | 36,5% |
| Ikramuddin jt 2013 [53] | 1 | LRYGB + elustiil + farmak ravi | 60 | 49 | 63% | 98,8 | 34,9 | 9,6 | 127,0 | 100% |
| | | Elustiil + farmak ravi | 60 | 49 | 57% | 97,9 | 34,3 | 9,6 | 132,0 | 100% |

LRYGB – laparoskoopiline Roux-en-Y maost möödajuhtiv operatsioon, LSG – laparoskoopiline mao vertikaalne reseksioon

farmak ravi – kaasuvate haiguste (diabeet, hüpertensioon, mittealkohoolne steatohepatiit) farmakoteraapiline ravi

Bariaatriliste operatsioonide pikaajaliste randomeeritud kontrolluuringute põhjal saavutatakse suurim kaalulangus esimesel operatsioonijärgsel aastal. Järgnevate aastate jooksul kehakaal kasvab keskmiselt umbes ühe protsendi võrra aastas (vt tabel 13). Viieaastase jälgimisperioodiga uuringutes kasvas patsientide kaal alates esimesest operatsioonijärgsest aastast kuni uuringu lõpuni 0,5–5%, kuid jäi siiski algse kaaluga võrreldes 13–20% madalamale tasemele. Samas on oluline märkida, et enamikus diabeediga patsientide seas läbi viidud uuringutes oli esmane tulemusnäitaja diabeedi remissioon ning patsiendid kasutasid lisaks bariaatrilisele lõikusele diabeediravimeid, mis võisid samuti kehakaalu mõjutada.

Tabel 13. Bariaatrilise lõikuse järgne kehakaalu muutus võrreldes kontrollsekkumisega kuni kümneaastase jälgimisperioodiga randomeeritud uuringutes

| | Algtaase, kg | 1. aasta | 2. aasta | 3. aasta | 4. aasta | 5. aasta | 10. aasta |
|---|--------------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| Laparoskoopiline Roux-en-Y maost möödajuhtiv operatsioon | | | | | | | |
| Courcoulas jt 2020 [44] | 105,0 | –21,2% | –20,6% | –19,5% | –19,7% | –20,1% | – |
| Schauer jt 2012, 2014, 2017 [45–47] | 106,8 | –22,4% | –21,3% | –20,3% | –18,5% | –16,7% | – |
| Schiavon jt 2018, 2020 [48, 49] | 102,0 | –28,2% | –28,1% | –28,0% | – | – | – |
| Mingrone jt 2012, 2021 [50, 51] | 129,8 | – | –28,6% | –27,4% | –26,3% | –25,1% | –24,0% |
| Verrastro jt 2023 [52] | 125,8 | –26,3% | – | – | – | – | – |
| Ikramuddin jt 2013 [53] | 98,8 | –18,2% | – | – | – | – | – |
| Laparoskoopiline mao vertikaalne reseksioon | | | | | | | |
| Schauer jt 2012, 2014, 2017 [45–47] | 100,4 | –19,8% | –18,3% | –16,9% | –15,2% | –13,5% | – |
| Verrastro jt 2023 [52] | 119,2 | –18,5% | – | – | – | – | – |

Andmed glükoheemoglobiini taseme muutuse kohta ilma diabeedita patsientidel olid saadaval ainult Schiavoni jt [48, 49] ja Verrastro jt [52] uuringus. Esimeses neist langes HbA1c tase esimese operatsioonijärgse aasta lõpuks 6,0% enam võrreldes ainult medikamentoosse raviga. Kolme aasta möödudes oli patsientide HbA1c tase võrreldes medikamentoosse ravi rühmaga 8,1% madalam. Teises langes patsientide HbA1c tase LRYGB rühmas keskmiselt 9,2% enam kui medikamentoosse ravi rühmas, samas kui LSG rühmas oli esimese aasta lõpuks erinevus kontrollrühmaga –2,0%.

Courcoulas jt [44] leidsid, et bariaatriline lõikus langetab süstoolset vererõhku oluliselt enam võrreldes ainult elustiili muutmisega ning mõju on püsiv ka viiendal operatsioonijärgsel aastal. Schauer jt [45–47] ning Mingrone jt [50, 51] ei leidnud statistiliselt olulist erinevust süstoolse

vererõhu väärtuste muutuse osas ravirühmade vahel, küll aga vähenes kirurgilise ravi rühmades vajadus hüpertensiooni ravi järele märgatavalt (vt tabel 14).

Tabel 14. Bariaatrilise lõikuse järgne süstoolse vererõhu taseme muutus võrreldes kontrollsekkumisega kuni kümneaastase jälgimisperioodiga randomeeritud uuringutes

| | Algtase, mmHg | 1. aasta | 2. aasta | 3. aasta | 4. aasta | 5. aasta | 10. aasta |
|---|------------------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| Laparoskoopiline Roux-en-Y maost möödajuhtiv operatsioon | | | | | | | |
| Courcoulas jt 2020 [44] | 139,7 | -5,1% | -11,1% | -9,3% | -7,8% | -12,7% | - |
| Schauer jt 2012, 2014, 2017 [45–47] | 134,7 | 2,0% | - | 4,2% | - | 3,6% | - |
| Mingrone jt 2012, 2021 [50, 51] | 145,8 | - | 2,2% | - | - | - | 3,2% |
| Laparoskoopiline mao vertikaalne reseksioon | | | | | | | |
| Schauer jt 2012, 2014, 2017 [45–47] | 136,7 | -0,9% | - | -3,7% | - | -3,1% | - |

5.2. Bariaatrilise kirurgia ohutus

Bariaatriliste protseduuridega võivad kaasnedä mitmed tüsistused. Varaste (30 päeva lõikusest) tüsistuste tõenäosus on 2–3% ja nende korral pikeneb hospitaliseerimisaeg ning vajalikud võivad olla kordusoperatsioonid, vereülekanded, intensiiv- ja antibakteriaalne ravi. Hilised tüsistused võivad avalduda kogu edasise elu jooksul. Tüsistuste iseloom ja sagedus sõltuvad operatsioonist.

Laparoskoopilise maost möödajuhtiva operatsiooni korral on võimalikest tüsistustest kõige tõsisem peritoniit, mis võib tekkida mao või soole õmbluste lekke korral. Peritoniidi teke või kahtlus nõuab tavaliselt kohest korduslõikust. Postoperatiivses perioodis võib esineda ka veritsust kas seedetrakti valendikku või kõhuõõnde – ka sellisel juhul võib olla vajalik korduslõikus. Varaste tüsistustena võib tekkida süvaveenide tromboos ja kopsuarteri trombemboolia, südamelihase infarkt, kopsupõletik, infektsioonikolded kõhuõõnes ja haavainfektsioonid. Maost möödajuhtiva lõikuse korral esineb õmbluste leket 1–2%-l, veritsust 0,5–1%-l, haavainfektsioone 0,5–1%-l ning südame-veresoonkonna- ja kopsutüsistusi 0,5–1%-l patsientidest. Varane postoperatiivne suremus on 0,3–0,5%.

Hiliste tüsistustena võivad 5–10%-l patsientidest tekkida maohaavandid mao ja peensoole ühenduskoha lähedal. Suurim risk maohaavanditeks on kuni kolm kuud peale lõikust. 20–30%-l menstrueerivatest naistest esineb rauavaegust. Umbes 15%-l patsientidest võib ilma profülaktilise asendusravita tekkida operatsiooni järel vitamiin B12 defitsiit. Pärast operatsiooni ei pruugi keha omastada ka piisavalt kaltsiumi. Ühtlasi võib tekkida *dumping-*

sündroom, mis kujutab endast toidu liigkiirest peensoolde jõudmisest tingitud veresuhkrutaseme kõikumist ja sellega kaasnevat väsimustunnet, südamepekslemist, iiveldust, valu ja kõhulahtisust. 2–3% patsientidest vajab pärast maost möödajuhtivat operatsiooni korduslõikust soolesulguse tõttu.

Mao vertikaalse resektsiooni korral esineb varaseid tüsistusi 4–6%-l juhtudest. Varaste tüsistuste hulka kuuluvad veritsus klambrijoonest või põrnast, õmbluste lekked, fistulid, kõhuõõne abstsessid ja neelamisraskused. Pikas perspektiivis võib magu välja venida ja kaal taas tõusta. Korduvate operatsioonide põhjuseks on tavaliselt kehakaalu taastõus või protseduuri põhjustatud kõrvetised või nende süvenemine.

Maopaela lõikuse varaseid operatsioonijärgseid tüsistusi (veritsus, söögitoru perforatsioon, infektsioon, kopsupõletik jt) esineb 2–5%-l patsientidest. Laparoskoopilise maopaela lõikusega seotud varane operatsioonijärgne suremus on 0,1%.

Hiliseid tüsistusi, mille põhjus on valdavalt maopaela migreerumine, purunemine ja mao ülevenitus, esineb 4–11%-l patsientidest. Nende tüsistuste sümptomid on enamasti ülakõhuvalu, kõrvetised, oksendamine, kehakaalu tõus ja pordi infektsioon. Tavaliselt vajatakse hilistüsistuste raviks korduvat operatsiooni. 15–20% maopaela patsientidest otsustavad ebapiisava kaalulanguse või kaalu taastõusu tõttu hiljem uue bariatrilise lõikuse kasuks.

Peale kõiki bariatrilisi operatsioone võib esimese aasta jooksul tekkida ajutine tavalisest suurem juuste väljalangemine. Kiire kaalulangus võib tagajärjena kaasa tuua sapikivide moodustumise, umbes 35%-l patsientidest võivad peale operatsioone tekkida sapikivid. Kiirest kaalulangusest tingituna võivad patsiendil operatsiooni järel tekkida rippuvad nahavoldid kõhu, tuharate, reite ja õlavarte piirkonda. On teada, et umbes 20% patsientidest kasutab neist vabanemiseks plastikakirurgide abi. Mõni patsient kaebab peale lõikust kõhukinnisust, peamiselt sõltub see vähenenud toidukogusest, mille tõttu aeglustub sooletegevus. [54]

Eelnevas peatükis kirjeldatud kliinilistes uuringutes oli kordusoperatsiooni määr keskmiselt 1–5%. Courcoulasi jt [44] uuringus vajas alates 30. operatsioonijärgsest päevast kuni viienda operatsioonijärgse aastani LRYGB rühmas anastomoosi haavandumise tõttu kordusoperatsiooni üks (5%) patsient. Lisaks vajas korduvat lõikust kaks (10%) LSG rühma patsienti. Schaueri jt [45–47] uuringus tehti esimesel operatsioonijärgsel aastal kirurgilise ravi rühmades korduv lõikus neljale (4%) patsiendile. Samuti vajas üks patsient korduvat lõikust neljandal operatsioonijärgsel aastal retsidiiveeruva mao fistli tõttu.

Schiavoni jt [48, 49] uuringus hospitaliseeriti esimesel operatsioonijärgsel aastal LRYGB rühmas kuus patsienti, kellest kaks lõikusega seotud tüsistuste tõttu. Nelja kuu möödudes peale esmast lõikust vajab korduvat operatsiooni jejunumi anastomoosi piirkonna abstsessi tõttu üks (2%) patsient ning kaheksa (16%) patsienti vajab jälgimisperioodi jooksul laparoskoopilist koletsüstektoomiat. Ikramuddini jt [53] uuringus esines LRYGB rühmas perioperatiivseid tüsistusi neljal (6,7%) ja hilistüsistusi kuuel (10%) patsiendil. Kaks (3,3%) patsienti vajab vahetus postoperatiivses perioodis korduvat lõikust anastomoosi lekke tõttu. Mingrone jt [50, 51] uuringus tehti maost möödajuhtiva operatsiooni rühmas soolesulgse tõttu korduv lõikus ühele (1,7%) patsiendile. Verrastro jt [52] uuringus ei vajanud ükski kirurgilise rühma patsientidest (n = 192) üheaastase jälgimisperioodi jooksul korduslõikust.

5.3. Bariaatriline kirurgia võrreldes semaglutiidiga

Käesolevalt puuduvad otsesed võrdlusuuringud, milles oleks võrreldud semaglutiidravi kaalu langetavat efekti bariaatrilise kirurgiaga.

Bariaatrilist kirurgiat on teiste GLP-1 agonistidega võrreldud Sarma jt 2022. aasta metaanalüüsis [55]. Uuringusse kaasati kolm randomeeritud kontrolluuringut ja kolm jälgimisuuringut kokku 332 täiskasvanud patsiendiga. Uuringusse kaasati nii 2. tüüpi diabeediga kui ka ilma kaasuvate haigusteta patsiendid ning nii medikamentoosse ravi kui ka kirurgilise ravi rühmades kasutasid diabeediga patsiendid muudesse ravimiklassidesse kuuluvaid diabeediravimeid. Uuritavad GLP-1 agonistid olid eksenatiid ja liraglutiid.

Metaanalüüsi kaasatud randomeeritud kontrolluuringutes oli bariaatriliste protseduuride keskmine kaalu langetav efekt 26,5 kg (95% CI 23,9–29,0) ning jälgimisuuringutes 40,4 kg (95% CI 37,0–43,8). GLP-1 agonistide kaalu langetav efekt oli randomeeritud kontrolluuringutes 5,6 kg (95% CI 2,5–8,8) ja jälgimisuuringutes 14,5 kg (95% CI 10,7–18,3). Seega saavutati bariaatriliste protseduuridega võrreldes vanema põlvkonna GLP-1 agonistidega randomeeritud kontrolluuringutes keskmiselt 22,7 kg ning jälgimisuuringutes 25,1 kg suurem kehakaalu langus. Kuigi analüüsis saavutati bariaatriliste protseduuridega võrreldes GLP-1 agonistidega märkimisväärselt suurem kaalulangus, ei esinenud ravirühmade vahel olulist erinevust glükeemilise ohje saavutamisel.

Kokkuvõtvalt on bariaatrilise kirurgia uuringutes leitud, et võrreldes konservatiivse raviga vähendab see olulisel määral suremust ja pikendab oodatavat eluiga. Metaanalüüside kohaselt õnnestus kümne aasta jooksul erinevate bariaatriliste lõikustega patsientidel langetada 46–64% üleliigsest kehakaalust. Eestis levinuimate maost möödajuhtivate operatsioonide korral oli

patsientide KMI vähenenud kümne aasta möödudes keskmiselt 14,7 kg/m² ning mao vertikaalse resektsiooni korral viie aasta möödudes keskmiselt 11,3 kg/m². Diabeedita patsientide seas pikendasid bariaatrilised sekkumised oodatavat eluiga keskmiselt 5,1 aasta võrra. Randomeeritud kontrolluuringute tingimustes langes patsientide kaal bariaatriliste protseduuride tulemusena aasta peale operatsiooni umbes 21% võrra enam võrreldes konservatiivse raviga. Uuringute andmetel on bariaatriliste lõikustega saavutatud kaalulangus püsinud ka viie kuni kümne aasta möödudes. Kuigi pärast bariaatrilisi protseduure esines mõningast kaalutõusu ja elukvaliteedi langust, oli see enamasti tingitud normaalset kehakaalu soosivate elustiilivalikute järgimise hääbumisest ning sellele järgnevast kehakaalu tõusust.

Samas on bariaatrilised lõikused seotud tunduvalt tõsisemate kõrvalnähtude ja tüsistustega võrreldes semaglutüidi kasutamisel esinevate kergekujuliste gastrointestinaalsete kõrvalnähtudega. Varaseid tüsistusi esineb protseduuride lõikes keskmiselt 2–3%-l patsientidest ning need tüsistused võivad vajada hospitaliseerimist, korduvaid lõikuseid ja intensiivravi. Pikaajalisi tüsistusi esineb umbes 5–10%-l patsientidest. Nende tüsistuste hulka kuuluvad kroonilised seedevaegused ja toitainete defitsiidid, mis võivad vajada järjepidevat medikamentoosset ravi ja erinevate mikrotoitainete lisamanustamist. Samuti tuleb arvestada, et semaglutüidravi on võimalik ravimi kõrvalnähtude ja tüsistuste tekkimisel koheselt katkestada, samas kui bariaatriline operatsioon tagasipööratav ei ole.

Bariaatriliste lõikuste eelis semaglutüidravi ees on asjaolu, et kaalulangus saavutatakse kiiremini ja on püsivam – semaglutüidi on aga kehakaalu säilitamiseks vaja järjepidevalt manustada. Samas on bariaatria näol tegemist kirurgilise protseduuriga, mistõttu on võimalik, et patsiendid eelistaksid kaalu langetamiseks vähem invasiivset medikamentoosset ravi. Samuti eeldavad bariaatrilised protseduurid suurema hulga tervishoiuressursside (meditsiinipersonal, operatsioonitoad, palatid jm) kasutamist.

Kuigi bariaatriliste protseduuridega on saavutatud suurem kaalulangus kui semaglutüidiga, on uuringute populatsioonid väga erinevad ja tegeliku ravierinevuse hindamiseks oleksid vajalikud pika jälgimisperioodiga otsesed võrdlusuuringud, mis raporti koostamise ajal veel puuduvad.

6. Semaglutiidi kulutõhususe uuringute ülevaade

Järgnevalt antakse ülevaade semaglutiidi kulutõhusust alternatiivsete strateegiatega võrrelnud üksikuuringutest ja tervisetehnoloogiate hindamise (TTH) raportitest. Süstemaatilise teaduskirjanduse otsingu tulemusena (vt lisa 2) kaasati siinsesse raportisse neli artiklit [56–59], milles hinnati semaglutiidi kulutõhusust rasvunud või vähemalt ühe kaasuva haigusega ülekaaluliste patsientide ravis. Ülevaatesse kaasati artiklid, milles hinnati semaglutiidi kasutamise kulu ja tervisetulemeid ning esitati täiendkulu tõhususe määr (ICER, ingl *incremental cost-effectiveness ratio*) võidetud kvaliteetse eluaasta (QALY, ingl *quality-adjusted life-year*) kohta.

Lisaks teaduskirjanduses avaldatud kulutõhususe artiklitele kirjeldati siinses raportis kolme tervisetehnoloogiate hindamise raportit [21, 60–62], milles anti hinnang ravimitootja tehtud kulutõhususe analüüsile ja/või arvutati semaglutiidi kasutamise kulu, tervisetulemid ja täiendkulu tõhususe määr rasvunud või vähemalt ühe kaasuva haigusega ülekaaluliste patsientide ravis.

6.1. Kulutõhususe uuringute metoodika

Siinsesse raportisse kaasatud semaglutiidi kulutõhususe artiklitest kolm olid tehtud Ameerika Ühendriikides ja üks Suurbritannias. Kimi jt [58] ning Sandhu jt [59] kulutõhususe analüüse rahastas semaglutiidi tootja, ülejäänud analüüsid ei olnud ravimitootjate rahastatud. TTH raportid olid koostatud Ameerika Ühendriikide, Suurbritannia ja Kanada andmetel. Neist ühe, Ameerika Ühendriikide andmetel põhineva raporti, oli koostanud sõltumatu teadusasutus ICER (ingl Institute for Clinical and Economic Review), ülejäänud kahes anti hinnang ravimitootja poolt riiklikule rahastamisotsuse tegijale esitatud kulutõhususe analüüsidele, korrigeeriti tootja mudeli sisendeid ning tehti täiendavaid arvutusi. Kaasatud kulutõhususe uuringute metoodika kokkuvõte on esitatud tabelis 15.

Tabel 15. Semaglutiidi kulutõhususe uuringute metoodika

| Uuring | Riik | Sihtrühm | Võrreldavad ravistrateegiad ^a | Analüüsi-perspektiiv | Analüüsimeetod | Aja-perspektiiv | Diskontomäär |
|---|---------------|---|---|----------------------|--------------------------|------------------|--------------|
| Semaglutiidi kulutõhususe artiklid | | | | | | | |
| Lee jt 2020 [56] | USA | KMI 30–35 kg/m ² | 1. ravi puudub 2. liraglutiid (3,0 mg/p) 3. elustiili muutmine 4. semaglutiid (0,4 mg/p) | tervishoiu-süsteem | mikrosimulatsiooni mudel | 1, 3 ja 5 aastat | 3% |
| Hu jt 2022 [57] | USA | rasvunud, KMI täpsustamata | 1. ravi puudub 2. liraglutiid (1,8 mg/p) 3. semaglutiid (1,0 mg/n) | tervishoiu-süsteem | otsustuspuu | 0,5 aastat | 3% |
| Kim jt 2022 [58] | USA | KMI ≥ 30 kg/m ² või KMI ≥ 27 kg/m ² ja ≥ 1 kaasuv haigus | 1. ravi puudub 2. elustiili muutmine 3. liraglutiid (3,0 mg/p) 4. semaglutiid (2,4 mg/n) | tervishoiu-süsteem | Markovi mudel | 30 aastat | 3% |
| Sandhu jt 2023 [59] | Suurbritannia | KMI ≥ 30 kg/m ² ja ≥ 1 kaasuv haigus | 1. elustiili muutmine 2. semaglutiid (2,4 mg/n) | tervishoiu-süsteem | CORE rasvumuse mudel | 40 aastat | 3,5% |
| Semaglutiidi kulutõhususe raportid | | | | | | | |
| ICER 2022 [60] | USA | KMI ≥ 30 kg/m ² või KMI ≥ 27 kg/m ² ja ≥ 1 kaasuv haigus | 1. elustiili muutmine 2. liraglutiid (3,0 mg/p) 3. semaglutiid (2,4 mg/n) | tervishoiu-süsteem | Markovi mudel | eluaeg | 3% |
| CADTH 2022 [61] | Kanada | 1. KMI ≥ 30 kg/m ² või KMI ≥ 27 kg/m ² ja ≥ 1 kaasuv haigus; 2. KMI ≥ 35 kg/m ² ja eeldiabeet | 1. elustiili muutmine 2. semaglutiid (2,4 mg/n) | tervishoiu-süsteem | Markovi mudel | 7 ja 40 aastat | 1,5% |
| NICE 2022 [62] | Suurbritannia | 1. KMI ≥ 30 kg/m ² ja ≥ 1 kaasuv haigus; 2. KMI ≥ 35 kg/m ² ja mittediabeetiline hüperglükeemia või suur SVH risk ^b | 1. elustiili muutmine 2. liraglutiid (3,0 mg/p) 3. semaglutiid (2,4 mg/n) | tervishoiu-süsteem | Markovi mudel | 40 aastat | 3,5% |

ICER – Institute for Clinical and Economic Review, CADTH – The Canadian Agency for Drugs and Technologies, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, KMI – kehamassiindeks, SVH – südame-veresoonkonna haigus

^a Esitatud on ainult raporti uurimusküsimuste seisukohalt relevantset ravistrateegiat. Elustiili muutmine seisnes madala kaloraažiga toitumiskeemi järgimises ja regulaarses kehalises aktiivsuses. Semaglutiid- ja liraglutiidravi tingimuseks oli samuti elustiili muutmine. ^b Sihtrühm, kellele on näidustatud liraglutiidravi.

Kõigis kulutõhususe uuringutes hinnati semaglutiidi kulutõhusust ilma diabeedita rasvunud või ülekaalulistel täiskasvanutel, kuid sihtrühmade täpsem määratlus oli uuringuti erinev. Kimi jt artiklis [58] ning Ameerika Ühendriikide [60] ja Kanada [61] raportites hinnati kulutõhusust semaglutiidi ravimi omaduste kokkuvõttes [63] esitatud näidustusega patsientide sihtrühmas ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ või $KMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ja vähemalt üks kehakaaluga seotud kaasuv haigus). Kanada raportis hinnati kulutõhusust lisaks eeldiabeediga ja vähemalt II astme rasvumusega ($KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) patsientidel. Ülejäänud uuringute ($n = 4$) sihtrühmas olid rasvunud patsiendid, KMI-ga vähemalt 30 kg/m^2 . Sandhu jt artiklis [59] ja Suurbritannia raportis [62] seati rasvunud patsientide sihtrühma kitsendamisel tingimuseks ka vähemalt ühe kehakaaluga seotud kaasuva haiguse esinemine.

Ülevaatesse kaasatud kulutõhususe uuringutes võrreldi semaglutiidravi ja elustiili muutmist (madala kaloraažiga toitumisskeemi järgmine ja regulaarne keheline aktiivsus) ravi puudumise, ainult elustiili muutmise, liraglutiidi ja teiste siinse raporti seisukohalt ebaoluliste kaalu alandamiseks kasutatavate ravimitega (lorkaseriin, orlistaat, fentermiin, eksenatiid, dulaglutiid, fentermiin + topiramaat, naltreksoon + bupropioon). Valdavalt hinnati semaglutiidi kasutamist ravimi omaduste kokkuvõttes [63] soovitud säilitusannuses 2,4 mg nädalas, vaid Lee jt [56] ning Hu jt [57] artiklites hinnati sellest erinevat annustamist. Semaglutiidi tirtsepatiidi ega bariaatrilise kirurgiaga võrdlevaid kulutõhususe uuringuid avaldatud ei ole. Bariaatrilist kirurgiat käsitleti ülevaatesse kaasatud analüüsides rasvumusega seotud ebasoodsa sündmusena.

Kulutõhusust hinnati valdavalt Markovi mudeliga, mille struktuur ja seisundite valik oli uuringuti sarnane. Kahes uuringus kasutati kulutõhususe hindamiseks mikrosimulatsiooni mudelit ja ühes otsustuspuud. Rasvumusega kaasuvatest seisunditest ja sündmustest modelleeriti enamasti diabeeti, infarkti ja insulti haigestumist, bariaatrilise kirurgia vajadust ning uneapnoe esinemist. Kulusid ja tervisetulemeid modelleeriti kahes uuringus lühiajalises perspektiivis [56, 57], ülejäänud uuringutes 30 aasta kuni eluea perspektiivis. Kanada TTH raportis modelleeriti nii lühi- (7 aastat) kui ka pikaajalist (40 aastat) ajaperspektiivi. Samas seati enamikus uuringutes (v.a Ameerika Ühendriikide raport [60]) piirang (kuni kolm aastat) semaglutiidravi kestusele.

Kõigis uuringutes võeti aluseks tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiiv, arvestades vaid ravimite, kõrvalnähtude ning ülekaalulisuse ja rasvumuse tüsistuste kuluga. Diskontomäär oli uuringutes vahemikus 1,5–3,5% aastas.

6.2. Kulutõhususe uuringute tulemused

Järgnevalt on esitatud semaglutiidi kulutõhususe uuringute tulemused võrreldes siinse raporti seisukohalt oluliste alternatiividega – ravi puudumine, elustiili muutmine ja liraglutiidravi. Tabelis 16 on välja toodud semaglutiidraviga lisanduv tervisekasu, täiendkulu ja täiendkulu tõhususe määr inimese kohta võrreldes alternatiivsete strateegiatega ning uuringutes esitatud kulutõhususe piirmäär. Semaglutiidravi loeti kulutõhusaks, kui täiendkulu tõhususe määr jäi allapoole kulutõhususe piirmäära. Kuna NICE raportis [62] esitati tootjapoolsete konfidentsiaalsusnõuete tõttu vaid valitud tulemused, ei saa nimetatud raporti puhul kõiki tulemusnäitajaid välja tuua ning semaglutiidi kulutõhususele hinnangu andmisel lähtuti raporti koostaja järeldustest.

Kõikides kulutõhususe uuringutes leiti, et võrreldes alternatiivsete strateegiatega on semaglutiidravi saavate inimeste kvaliteetne eluiga pikem. Semaglutiidraviga võideti ravi puudumisega võrreldes 0,009–0,925, elustiili muutmisega võrreldes 0,045–0,910 ja liraglutiidraviga võrreldes 0,005–0,420 kvaliteetset eluaastat. Semaglutiidiga võrreldavatest ravivalikutest oli liraglutiidravi kõige efektiivsem, seega oli liraglutiidraviga võrreldes saadav kasu kõige väiksem. Tervisekasu mõjutas enim ajaperspektiivi valik – lühema ajaperspektiiviga uuringutes oli ka täiendav kvaliteetne eluiga lühem.

Selleks, et uuringute kulusid võrrelda, konverteeriti erinevates rahaühikutes esitatud tulemused Eesti Panga 16. märtsi 2023 kursiga eurodesse. Kõikides uuringutes, milles võrreldi semaglutiidi ravi puudumise või elustiili muutmisega, olid semaglutiidravi kulud suuremad. Kahes semaglutiidi liraglutiidiga võrrelnud artiklis [56, 57] leiti, et semaglutiid on seotud väiksemate kuludega kui liraglutiid, kuid nimetatud analüüsid kasutasid semaglutiidi puhul tavapärasest säilitusannusest erinevat annustamist. Täiendkulu mõjutas kõigi võrdluste puhul enim võrreldavate sekkumiste maksumus, seevastu kehakaaluga seotud haiguste ravikulude kokkuhoiu mõju oli väike.

Võrreldes ravi puudumisega oli semaglutiid kulutõhus vaid Kimi jt 2022. aasta artiklis [58], milles hinnati semaglutiidi ravimi omaduste kokkuvõttes [63] esitatud näidustusega patsientide sihtrühmas ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ või $KMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ja vähemalt üks kehakaaluga seotud kaasuv haigus) ravi kulutõhusust pikaajalises (30 aastat) perspektiivis. Ülejäänud kahes artiklis [56, 57] hinnati kulutõhusust tavapärasest säilitusannusest (2,4 mg) erinevates annustes ning lühiajalises (6 kuud – 5 aastat) perspektiivis, mis krooniliste terviseseisundite puhul ei ole sobivaim valik.

Kimi jt artiklis [58] leiti, et semaglutiidravi on kulutõhus ka võrreldes elustiili muutmisega. Samas on oluline märkida, et täiendkulu tõhususe määr oli artiklis 116 171 eurot ja maksevalmidus 142 000 eurot kvaliteetse eluaasta kohta, mis ületab märkimisväärselt Eestis krooniliste haiguste puhul kasutatavat kulutõhususe piirmäära. Ka Sandhu jt 2023. aasta artiklis [59], mille sihtrühmaks olid vähemalt ühe kaasuva haigusega rasvunud inimesed, leiti, et semaglutiidravi on kulutõhus.

Suurbritannias koostatud TTH raportis [21, 62] järel dati samuti, et võrreldes elustiili muutmisega on semaglutiid kulutõhus (sihtrühm: KMI \geq 30 koos vähemalt ühe kehakaaluga seotud kaasuva haigusega). Kõrgema KMI-ga sihtrühma kohta raportis täiendkulu tõhususe määra ei esitatud, kuid ka nende puhul peeti semaglutiidravi kulutõhusaks. Kanada andmetel teostatud analüüsis [61] järel das semaglutiidi tootja, et semaglutiidravi on 40 aasta perspektiivis kulutõhus, kuid CADTH-i korrigeeritud seitsmeaastase ajaperspektiiviga analüüs eeldiabeedi ja II astme rasvumusega patsientide sihtrühmas andis vastupidise tulemuse. Lee jt 2020. aasta artiklis [56] ja ICER-i raportis [60] leiti, et semaglutiid ei ole võrreldes elustiili muutmisega kulutõhus.

Võrreldes semaglutiidi liraglutiidiga, leidsid Lee jt [56] ning Hu jt [57], et semaglutiidravi on rasvunud patsientide sihtrühmas liraglutiidist odavam ja efektiivsem. Samas tuleb arvestada, et nimetatud artiklites kasutati tavapärasest erinevat semaglutiidi annust ning ka valitud ajaperspektiiv oli krooniliste haiguste kulutõhususe hindamiseks liiga lühike. Ka Suurbritannia andmetel koostatud raportis [21, 62] leidis ravimitootja, et semaglutiid on vähemalt II astme rasvumuse ja mittediabeetilise hüperglükeemia või suure SVH riskiga patsientidel odavam ja efektiivsem kui liraglutiid. NICE korrigeeritud analüüsis hinnati täiendkulu tõhususe määraks 688 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Kimi jt artiklis [58] ja ICER-i raportis [60] leiti, et semaglutiid on kulutõhus ka semaglutiidi näidustusega patsientide sihtrühmas – täiendkulu tõhususe määr jäi vahemikku 22 330 – 29 387 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

Kuigi avaldatud semaglutiidi kulutõhususe analüüside hulk on piiratud, võib siiski järel dada, et semaglutiidi kulutõhusus on seotud ravimi annusega, mis mõjutab nii ravi efektiivsust kui ka ravimikulu. Samuti võib uuringute tulemuste põhjal öelda, et semaglutiidi kulutõhusus sõltub sihtrühmast – suurema KMI-ga ja kaasuvate haigustega inimestel võimaldab semaglutiidi kasutamine saavutada suurema tervisekasu, tänu millele on ravi kulutõhusam. Kuna rasvumus on krooniline haigus, millega seotud kulud ajas kumuleeruvad, siis sõltub kulutõhusus ka valitud ajaperspektiivist – mida pikem oli uuringutes ajaperspektiiv, seda kulutõhusam oli semaglutiidravi.

Tabel 16. Semaglutiiidi kulutõhususe uuringute tulemused inimese kohta

| Uuring | Sihtrühm | Ajaperspektiiv | Täiendav tervisetulem QALY-des | Täiendkulu inimese kohta eurodes | Täiendkulu tõhususe määr eurodes | Kulutõhususe piirmäär eurodes |
|---|---|----------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| Semaglutiiidi kulutõhusus võrreldes ravi puudumisega | | | | | | |
| Lee jt 2020 [56] ^a | KMI 30–35 kg/m ² | 5 aastat | 0,121 | 29 107 | 240 554 | 95 000 |
| Hu jt 2022 [57] | rasvunud, KMI täpsustamata | 6 kuud | 0,009 | 4870 | 572 936 | 185 000 |
| Kim jt 2022 [58] | KMI ≥ 30 kg/m ² või KMI ≥ 27 kg/m ² ja ≥ 1 kaasuv haigus | 30 aastat | 0,925 | 23 780 | 25 702 | 142 000 |
| Semaglutiiidi kulutõhusus võrreldes elustiili muutmisega | | | | | | |
| Lee jt 2020 [56] | KMI 30–35 kg/m ² | 5 aastat | 0,055 | 26 637 | 484 310 | 95 000 |
| Kim jt 2022 [58] | KMI ≥ 30 kg/m ² või KMI ≥ 27 kg/m ² ja ≥ 1 kaasuv haigus | 30 aastat | 0,181 | 20 986 | 116 171 | 142 000 |
| Sandhu jt 2023 [59] | KMI ≥ 30 kg/m ² ja ≥ 1 kaasuv haigus | 40 aastat | – | – | 16 996 | 23 000 |
| ICER 2022 [60] | KMI ≥ 30 kg/m ² või KMI ≥ 27 kg/m ² ja ≥ 1 kaasuv haigus | eluaeg | 0,910 | 201 820 | 224 666 | 47 000 – 190 000 |
| CADTH 2022 [61] | KMI ≥ 30 kg/m ² või KMI ≥ 27 kg/m ² ja ≥ 1 kaasuv haigus; KMI ≥ 35 kg/m ² ja eeldiabeet | 40 aastat | 0,164 | Taotlus: 4057 | Taotlus: 24 675 | 34 000 |
| NICE 2022 [21, 62] | KMI ≥ 30 kg/m ² ja ≥ 1 kaasuv haigus KMI ≥ 35 kg/m ² ja mittediabeetiline hüperglükeemia või suur SVH risk | 40 aastat | Taotlus: 0,202 Raport: 0,045 | Taotlus: 3862 Raport: 6470 | Taotlus: 19 078 Raport: 141 291 | 23 000 – 34 000 |
| | | | Taotlus: 0,092 Raport: 0,094 | – | Taotlus: 16 996 Raport: 18 726 | |
| | | | Taotlus: 0,133 Raport: 0,129 | – | – | |

| Uuring | Sihtrühm | Ajaperspektiiv | Täiendav tervisetulem QALY-des | Täiendkulu inimese kohta eurodes | Täiendkulu tõhususe määr eurodes | Kulutõhususe piirmäär eurodes |
|--|--|-----------------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| Semaglutiidi kulutõhusus võrreldes liraglutiidiga | | | | | | |
| Lee jt 2020 [56] | KMI 30–35 kg/m ² | 5 aastat ^a | 0,085 | –14 257 | domineerib | 95 000 |
| Hu jt 2022 [57] | rasvunud, KMI täpsustamata | 6 kuud | 0,005 | –602 | domineerib | 185 000 |
| Kim jt 2022 [58] | KMI ≥ 30 kg/m ² või KMI ≥ 27 kg/m ² ja ≥ 1 kaasuv haigus | 30 aastat | 0,138 | 3085 | 22 330 | 142 000 |
| ICER 2022 [60] | KMI ≥ 30 kg/m ² või KMI ≥ 27 kg/m ² ja ≥ 1 kaasuv haigus | eluaeg | 0,420 | 14 314 | 29 387 | 47 000 – 190 000 |
| NICE 2022 [21, 62] | KMI ≥ 35 kg/m ² ja mitte-diabeetiline hüperglükeemia või suur SVH risk ^b | 40 aastat | Taotlus: 0,043 Raport: 0,043 | – | Taotlus: domineerib Raport: 688 | 23 000 – 34 000 |

^a Esitatud on viie aasta tulemused, analüüsiti ka ühe ja kolme aasta tulemusi.

^b Sihtrühm, kellele on näidustatud liraglutiidravi.

domineerib – odavam ja efektiivsem

QALY – kvaliteetne eluaasta, ICER – Institute for Clinical and Economic Review, CADTH – The Canadian Agency for Drugs and Technologies, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, KMI – kehamassiindeks, SVH – südame-veresoonkonnahaigus

Siinsesse raportisse kaasatud kulutõhususe uuringutes leiti, et tulemusi mõjutavad ka semaglutiidi efektiivsus, semaglutiidi ja liraglutiidi hind ning KMI muutuse seos patsiendi elukvaliteediga. Hinnangut semaglutiidi kulutõhususe kohta konkreetses riigis mõjutab lisaks täiendkulu tõhususe määrale riigi maksevalmidus ehk kui suur on ühiskonna seisukohalt vastuvõetav kvaliteetse eluaasta maksumus. Tulemuste tõlgendamisel tuleb märkida, et enamikus uuringutes seati piirang semaglutiidravi kestusele (kuni kolm aastat), mistõttu ei ole olemasolevad uuringud sobivad, et teha järeldusi semaglutiidravi pikaajalise kasutamise kulutõhususe kohta.

6.3. Kokkuvõte semaglutiidi kulutõhususest

Semaglutiidravi alternatiivsete strateegiatega (ravi puudumine, elustiili muutmine ja liraglutiidravi) võrrelnud kulutõhususe uuringutes kasutati valdavalt sarnase struktuuri ja seisundite valikuga Markovi mudelit. Enamikus uuringutes hinnati semaglutiidi säilitusannuses 2,4 mg nädalas koos elustiili muutmisega rasvunud või vähemalt ühe kaasuva haigusega ülekaaluliste patsientide ravis. Samas oli sihtrühmade täpsem määratlus uuringuti nii KMI kui ka kaasuvate haiguste osas erinev. Kulused ja tervisetulemeid modelleeriti kõigis uuringutes tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist. Uuringutes, milles analüüsiti semaglutiidi annuses 2,4 mg nädalas, hinnati kulused ja tervisetulemeid krooniliste haiguste kulutõhususe hindamiseks sobivas pikaajalises (vähemalt 30 aastat) perspektiivis. Semaglutiidi teiste siinse raporti lähteülesandes esitatud alternatiivsete ravivalikutega (tirtsepatiid ja bariatiline kirurgia) võrdlevaid kulutõhususe uuringuid avaldatud ei ole.

Kõigi avaldatud kulutõhususe uuringute tulemuste omavahelise võrdlemise muudab keeruliseks semaglutiidi erinev annus, mis võib mõjutada nii ravi efektiivsust kui ka ravimikulu. Seetõttu keskendutakse kokkuvõttes vaid uuringutele, milles kasutati ravimi omaduste kokkuvõttes soovitatavat säilitusannust 2,4 mg nädalas ($n = 5$). Lisaks erinesid sellest erinevaid annuseid kasutanud uuringud teistest läbiviimise meetoodika poolest (sihtrühma määratlus, ajaperspektiiv ja kasutatud mudel).

Semaglutiidi annuses 2,4 mg nädalas kasutanud uuringute tulemuste põhjal võib öelda, et võrreldes kõigi alternatiivsete strateegiatega on semaglutiidravi kallim ja efektiivsem, pikendades suuremate kulude juures patsientide kvaliteetset eluiga. Uuringutes, milles võrreldi semaglutiidi ravi puudumisega ($n = 1$) või liraglutiidraviga ($n = 3$), leiti, et semaglutiidravi on kulutõhus ehk täiendkulu tõhususe määr oli väiksem kui uuringus esitatud kulutõhususe

piirmäär. Ka viiest uuringust kolmes, mis võrdlesid semaglutiidi elustiili muutmisega, leiti, et semaglutiidravi on kulutõhus.

Üks olulisematest semaglutiidi kulutõhusust mõjutavatest sisenditest oli uuringutes ajaperspektiivi valik – lühema ajaperspektiiviga uuringutes saadi väiksem võit kvaliteetses elueas, mistõttu ei osutunud semaglutiidravi kulutõhusaks. Uuringutulemuste võrreldavust mõjutas ka erinevus analüüsi sihtrühmades. Avaldatud uuringutest on näha, et semaglutiidi kulutõhusus sõltub sihtrühmast – suurema KMI-ga ja kaasuvate haigustega inimestel võimaldab semaglutiidi kasutamine saavutada tervisetulemites suurema võidu, tänu millele on ravi kulutõhusam. Raportisse kaasatud kulutõhususe uuringutes leiti, et tulemustele avaldavad olulist mõju ka semaglutiidi efektiivsus, semaglutiidi ja liraglutiidi hind ning KMI muutuse seos patsiendi elukvaliteediga. Lisaks mõjutab hinnangut semaglutiidi kulutõhususele uuringu läbiviimise riigi maksevalmidus ehk kui suur on ühiskonna seisukohalt vastuvõetav kvaliteetse eluaasta maksumus.

7. Kulutõhususe analüüs Eesti andmetel

7.1. Kulutõhususe analüüsi meetodika

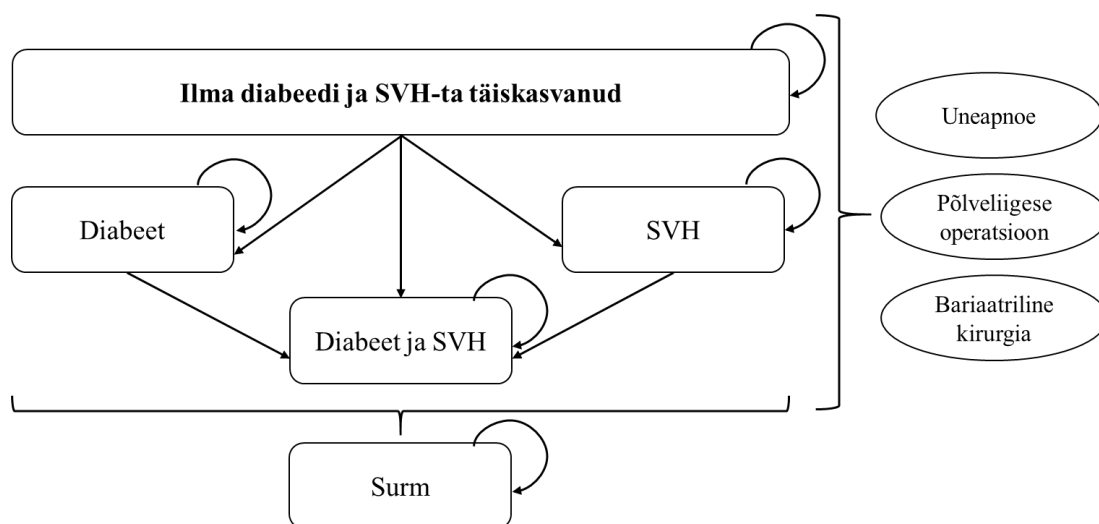
Siinse kulutõhususe analüüsi eesmärk oli võrrelda semaglutiidi kulusid ja tervisetulemeid

- elustiili muutmise, liraglutiidi ja tirtsepatiidiga patsientidel, kelle KMI on kas $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ või $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ koos vähemalt ühe ülekaalulisusega seotud kroonilise haigusega;
- elustiili muutmise ja bariaatrilise kirurgiaga patsientidel, kelle KMI on kas $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ või $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ koos vähemalt ühe ülekaalulisusega seotud kroonilise haigusega.

Analüüsis lähtuti Tervisekassa perspektiivist, käsitledes vaid otseseid ravimi- ja ravikuluseid ning tervisega seotud elukvaliteeti. Tervisetulemeid mõõdeti eluaastates ja kvaliteetsetes eluaastates. Kulud ja tervisetulemid diskonteeriti määraga 5% aastas. Kulutõhusust hinnati täiendkulu tõhususe määrana ehk lisakuluna ühe kvaliteetse eluaasta kohta.

7.1.1. Mudeli kirjeldus

Kulude ja tervisetulemite võrdlemisel ning kulutõhususe hindamisel kasutati ülekaalulisuse ja rasvumusega seotud haigestumuse modelleerimiseks Markovi kohordimudelit, mille koostamisel lähtuti teaduskirjanduses ülevaates kirjeldatud kulutõhususe analüüside mudelite struktuurist (vt joonis 3). Mudel koostati programmis TreeAge Pro 2022 (TreeAge Software Inc.).



Joonis 3. Kulutõhususe mudeli lihtsustatud struktuur

SVH – südame-veresoonkonna haigused

Märkus: bariaatrilise kirurgia tõenäosust hinnati elustiili muutmise, semaglutiidi, liraglutiidi ja tirtsepatiidi strateegiates, bariaatrilise kirurgia strateegias arvestati lõikusega kõigi patsientide puhul.

Sarnaselt varem avaldatud kulutõhususe analüüsidega modelleeriti terviseseisundeid, mille kohta on tugev tõendus nende seose kohta ülekaalulisusega – 2. tüüpi diabeet ja südameveresoonkonnahaigused. Lisaks arvestati mudeli kõikides seisundites uneapnoe levimuse ning osteoartriidist tingitud põlveliigete endoproteesimise ja bariaatrilise operatsiooni tõenäosustega. Analüüsis eeldati, et simulatsiooni alguses sihtrühmal diabeeti ega südameveresoonkonnahaiguseid ei esine. Analüüsi aluseks olevates STEP 1, 3, 5 ja 8 uuringutes, mis käsitlesid semaglutiiidi kasutamist ilma diabeedita rasvunud või vähemalt ühe kaasuva haigusega ülekaalulistel täiskasvanutel, oli südame-veresoonkonnahaigusi keskmiselt 2,3%-l patsientidest [27, 28, 30, 31].

Kohordi liikumiseks terviseseisundite vahel kasutati mudelis sihtrühma riskiteguritel (sugu, vanus, KMI, SBP, suitsetamise staatus ja HbA1c) põhinevaid 2. tüüpi diabeedi ja SVH riskifunktsioone (vt ptk 7.1.2.4). Samuti mõjutas SVH esinemine diabeeti haigestumise tõenäosust ja vastupidi. Lisaks arvestati analüüsis, et igas mudeli tsüklis ja kõigis seisundites (v.a surm) võib kohordi liikmetel esineda uneapnoe, osteoartriidist tingitud põlveliigese endoproteesimine või bariaatriline operatsioon, mille esinemistõenäosused on seotud KMI-ga. Erandiks oli bariaatria strateegia, milles tehti bariaatriline operatsioon mudelisse sisenemisel kõigile patsientidele.

7.1.2. Mudeli eeldused ja sisendid

7.1.2.1. Sihtrühmad ja ajaperspektiiv

Analüüsis hinnati võrreldavate sekkumiste kulusid ja tervisetulemeid kahes sihtrühmas:

- semaglutiiidi näidustusega patsiendid: $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ või $KMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ koos vähemalt ühe ülekaalulisusega seotud kroonilise haigusega [63];
- Eesti bariaatrilise kirurgia näidustusega patsiendid: $KMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ või $KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ koos vähemalt ühe ülekaalulisusega seotud kroonilise haigusega [16, 64].

Ülekaalulisusega seotud kroonilised haigused olid semaglutiiidi efektiivsust ja ohutust hinnanud STEP programmi uuringutes hüpertensioon, düslipideemia, obstruktiivne uneapnoe ja SVH [27, 28, 30, 31].

Sihtrühma riskitegurite määratlemisel kasutati nii Eesti kui ka teaduskirjanduse andmeid (vt tabel 17). Eesti statistilised andmed olid kättesaadavad naiste osakaalu ja suitsetamise staatuse kohta. Semaglutiiidi näidustusega patsientide keskmise vanuse, KMI, HbA1c ja SBP algnäidud hinnati STEP 1, 3, 5 ja 8 uuringute kaalutud keskmistena (vt ptk 4.1.1). Bariaatrilise kirurgia

näidustusega patsientide keskmine vanus leiti bariatrilise kirurgia kliiniliste uuringute kaalutud keskmisena [44–49, 52, 53] ning see on võrdne Eesti bariatricia patsientide hinnangulise keskmise vanusega [65]. Tartu Ülikooli Kliinikumi andmetel tehtud uuringus (n = 253) oli naiste KMI enne bariatrilist operatsiooni keskmiselt 45 kg/m² ja meestel 50 kg/m², mis arvestades Eesti bariatrilise kirurgia näidustusega patsientide soolist koosseisu teeb keskmiseks KMI väärtuseks 47,9 kg/m² [66–68]. Ka keskmine HbA1c ja SBP saadi bariatrilise kirurgia kliinilistest uuringutest, kusjuures HbA1c puhul kaasati vaid diabeedita patsientidel läbiviidud uuringud [48, 49, 52] ja SBP puhul vaid uuringud, kus vastav näit oli esitatud ning uuringu eesmärk ei olnud hüpertensiooni ravi vähendamine [44–47].

Tabel 17. Patsientide riskitegurite tase simulatsiooni alguses kahes sihtrühmas

| Parameeter | Semaglutüidi näidustus | | Bariatricia näidustus | |
|-------------------------------------|------------------------|------------------|------------------------|---------------------|
| | Väärtus | Allikas | Väärtus | Allikas |
| Vanus | 47 aastat | [27, 28, 30, 31] | 47 aastat | [44–49, 52, 53, 65] |
| KMI | 37,9 kg/m ² | [27, 28, 30, 31] | 47,9 kg/m ² | [66–68] |
| HbA1c | 5,7% | [27, 28, 30, 31] | 6,2% | [48, 49, 52] |
| SBP | 126 mmHg | [27, 28, 30, 31] | 136 mmHg | [44–47] |
| Naiste osakaal | 43% | [66, 67] | 43% | [66, 67] |
| Suitsetamise staatus | | [12, 69] | | [12, 69] |
| mittesuitsetaja | 37,2% | | 37,2% | |
| endine suitsetaja | 36,7% | | 36,7% | |
| suitsetaja (< 10 sigaretti päevas) | 9,4% | | 9,4% | |
| suitsetaja (10–20 sigaretti päevas) | 15,3% | | 15,3% | |
| suitsetaja (> 20 sigaretti päevas) | 1,4% | | 1,4% | |

KMI – kehamassiindeks, HbA1c – glükohemoglobiin, SBP – süstoolne vererõhk

Kuna rasvumus on krooniline haigus, siis jälgiti mudeli baasstsenaariumis kohorti aastaste tsüklite kaupa 100-aastaseks saamiseni.

7.1.2.2. Sihtrühma riskitegurite loomulik kulg

Eelnevas tabelis 17 esitatud sihtrühma riskitegurid võivad patsiendi eluea jooksul muutuda vastavalt loomulikule kulule ja ravi tulemustele. Mudelis arvestati Iyeni jt 2021. aasta uuringu andmetele tuginedes, et ilma ravita tõuseb ülekaaluliste ja rasvunud inimeste KMI kümne aasta jooksul keskmiselt 1,06 kg/m² [70]. KMI tõusuga arvestati mudelis kuni 66. eluaastani, misjärel tõus peatub [71]. Analüüsis ei modelleeritud SBP ja HbA1c loomulikku kulgu, eeldades, et ka ilma rasvumuse ravita saavad patsiendid asjakohaseid vererõhu- ja/või diabeediravimeid. Samuti ei modelleeritud suitsetamise staatuse muutust.

7.1.2.3. Võrreldavad sekkumised

Semaglutidi näidustusega patsientide sihtrühmas võrreldi semaglutidi, liraglutidi ja tirtsepatiidi ning bariaatrilise kirurgia näidustusega patsientide sihtrühmas semaglutidi ja bariaatrilist kirurgiat elustiili muutmisega.

Kuna nii rasvumuse farmakoteraapia kui ka bariaatrilise ravi eeldusteks on elustiili muutmine (madala kaloraažiga toitumisskeemi järgimine ja regulaarne kehaline aktiivsus), siis arvestati sellega kõigi võrreldavate sekkumiste puhul.

Analüüsis võrreldud farmakoteraapilised sekkumised on esitatud järgnevas tabelis 18.

Tabel 18. Toimeainete annustamine ja manustamise sagedus

| Toimeaine | Ravimi nimi | Manustamine | Allikas |
|--------------|-------------|---|---------|
| semaglutiid | Wegovy | subkutaanne süst, üks kord nädalas; tiitrimisannused: 1.–4. nädal 0,25 mg/n, 5.–8. nädal 0,5 mg/n, 9.–12. nädal 1 mg/n, 13.–16. nädal 1,7 mg/n; säilitusannus: 2,4 mg/n | [63] |
| liraglutiid | Saxenda | subkutaanne süst, üks kord päevas; tiitrimisannused: 1. nädal 0,6 mg/p, 2. nädal 1,2 mg/p, 3. nädal 1,8 mg/p, 4. nädal 2,4 mg/p; säilitusannus: 3,0 mg/p | [72] |
| tirtsepatiid | Mounjaro | subkutaanne süst, üks kord nädalas; tiitrimisannused: 1.–4. nädal 2,5 mg/n; 5.–8. nädal 5 mg/n, 9.–12. nädal 7,5 mg/n, 13.–16. nädal 10 mg/n, 17.–20. nädal 12,5 mg/n; säilitusannus: 15 mg/n | [73] |

mg/n – milligrammi nädalas, mg/p – milligrammi päevas

Kõiki võrreldavaid toimeaineid manustatakse subkutaanse süstina ning kõigi puhul alustatakse ravi algannusega, mida ravi käigus tiitritakse kuni ettenähtud säilitusannuseni. Tirtsepatiidi puhul on efektiivsus tõendatud ka säilitusannustel 5 mg ja 10 mg nädalas, kuid siinses analüüsis hinnati vaid kõige efektiivsema (15 mg nädalas) säilitusannuse kasutamise seotud kulusid ja tervisetulemeid [39].

2020. aastal tehti Eestis maost möödajuhtiv operatsioon (sh mini-möödajuhtiv operatsioon) 52,5%-le ja mao vertikaalne reseksioon 38,5%-le bariaatria patsientidest, ülejäänud operatsioonid moodustasid lõikustest 9% (vt ptk 3.2). Mudelis arvestati bariaatriliste operatsioonide efektiivsuse hindamisel vaid kahe enim levinud operatsioonitüübiga ehk eeldati, et maost möödajuhtiva operatsiooni läbib 58% ja mao vertikaalse reseksiooni 42% patsientidest. Mudelis võeti arvesse, et Eestis on bariaatriline kirurgia näidustatud kuni 65. eluaastani [64].

7.1.2.4. Haigestumus

Kohordi haigestumist rasvumusega seotud haigustesse ja kirurgiliste sekkumiste vajadust modelleeriti riskifunktsioonide abil, milles haigestumise või sekkumise riski hinnati riskitegurite põhjal (vt tabel 17).

SVH riskifunktsioon

SVH riski hindamiseks kasutati Framinghami riskifunktsiooni, milles SVH-sse haigestumise risk sõltub soost, vanusest, KMI-st, SBP-st, suitsetamise staatusest ja diabeedi esinemisest [74, 75]. Mudelis eeldati, et võrreldavad sekkumised ei mõjuta suitsetamise staatust, mistõttu nimetatud riskiteguri muutust ei modelleeritud. KMI ja SBP muutust modelleeriti vastavalt riskitegurite loomulikule kulule (vt ptk 7.1.2.2) või ravile (vt ptk 7.1.2.6), samuti võisid kohordi liikmed igas mudeli tsüklis haigestuda diabeeti.

Framinghami riskiskoor prognoosib müokardi infarkti ja insulti, nendejärgseid kroonilisi seisundeid ning teisi SVH-sid (südame isheemiatõbi, stenokardia, perifeersetes arterites haigus ja südamepuudulikkus) [74, 75]. Tervise Arengu Instituudi (TAI) 2016. aasta esmashaigestumise statistika põhjal arvestati akuutse müokardi infarkti (RHK-10 koodid I21, I22) ja insuldi (I60–I69) osakaaluks SVH (I20–I25, I60–I69, I73) esmashaigestumises vastavalt 21% ja 26% [76].

T2DM-i riskifunktsioon

2. tüüpi diabeedi riski hindamiseks kasutati QDiabetes-2018 riskifunktsiooni, milles diabeeti haigestumise riski mõjutavad sugu, vanus, KMI, HbA1c, suitsetamise staatus ja SVH esinemine [77, 78]. Riskikalkulaator võimaldab arvestada ka rea teiste riskiteguritega, näiteks majanduslik toimetulek, perekondlik või naistel gestatsioonidiabeedi esinemine, teatud ravimite kasutamine. Kuna analüüsis võrreldavad sekkumised nimetatud riskitegureid ei mõjuta ja ka nende osa diabeedi tekkes on väike, siis neid tegureid riskifunktsioonis arvesse ei võetud. Sarnaselt SVH riskifunktsiooniga eeldati T2DM riskifunktsioonis, et suitsetamise staatus kohordi eluea jooksul ei muutu. KMI ja HbA1c muutusid mudelis vastavalt loomulikule kulule (vt ptk 7.1.2.2) või ravile (vt ptk 7.1.2.6) ning igas mudeli tsüklis võis patsient haigestuda SVH-sse.

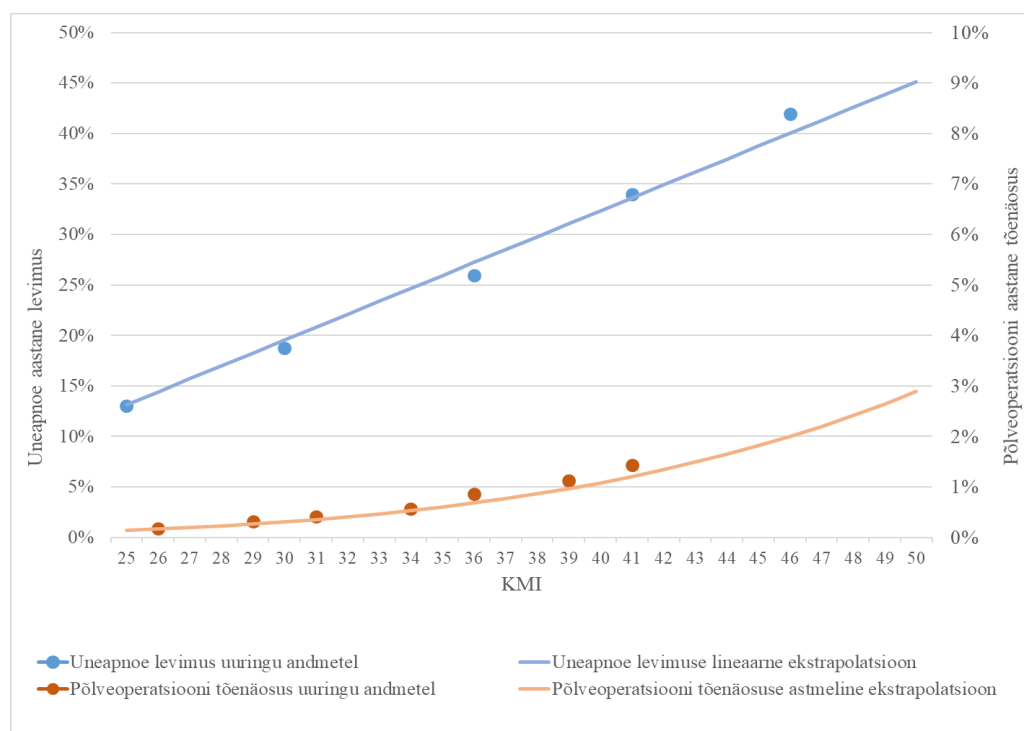
Uneapnoe levimus

Uneapnoe esinemisega arvestati kõikides mudeli seisundites (v.a surm), kasutades KMI-l põhinevat riskifunktsiooni. Selleks saadi sisendandmed une ja südamerõhu uuringust (The

Sleep Heart Health Study), milles keskmise ja raske uneapnoe levimus oli KMI 24,4–27,6 kg/m² juures sõltumata soost 13%. Uuringus leiti, et KMI suurenemisel iga 5,3 ühiku võrra kasvab uneapnoe esinemise šanss 1,6 korda [79]. Uneapnoe riski modelleerimiseks arvutati haiguse levimus eri KMI tasemete juures, mudelis kasutati nendel andmetel põhinevat lineaarset riskifunktsiooni (vt joonis 4).

Põlveliigese operatsiooni tõenäosus

Ka osteoartriidist tingitud põlveliigese endoproteesimise risk esines kõikides mudeli seisundites (v.a surm) ning sõltus KMI-st. Wendelboe jt 2003. aasta uuringu [80] andmetel oli põlveliigese operatsiooni aasta keskmine esinemissagedus normaalkaalus (KMI 20,0–22,5 kg/m²) inimesel sõltumata soost 0,087%. Uuringus leiti, et KMI suurenemisel kasvab ka põlveoperatsiooni risk – võrreldes normaalkaaluga oli naistel KMI 30–32,49 kg/m² juures keskmiselt 6,42 ja meestel 3,61 korda suurem šanss põlveoperatsiooniks, KMI ≥ 40 juures oli naiste põlveoperatsiooni šanss keskmiselt 19,05 ja meestel 14,89 korda suurem. Riskifunktsiooni hindamiseks arvutati uuringu andmete põhjal põlveoperatsiooni aastane risk eri KMI tasemete juures, põlveoperatsiooni risk suuremate kui 41 kg/m² KMI tasemete juures ekstrapoleeriti astmelist mudelit kasutades (vt joonis 4).



KMI – kehamassiindeks

Joonis 4. Uneapnoe aastane levimus ja põlveoperatsiooni aastane risk erinevatel KMI tasemetel

Bariaatrilise operatsiooni tõenäosus

Bariaatrilise kirurgia ravistrateegias tehti bariaatriline operatsioon kõigile kohordi liikmetele mudelisse sisenemisel, ülejäänud sekkumiste korral hinnati bariaatrilise löikuse KMI-st sõltuvat riski.

Bariaatria riski hindamiseks arvytatu bariaatria näidustusega ja bariaatria läbinud patsientide arv. Rasvunute arvu hindamiseks bariaatrilise kirurgia näidustusega vanuserühmades (18–64 aastat) kasutati Eesti 2022. aasta andmeid keskmise rahvaarvu [66] ning soo ja vanuserühma põhise KMI tasemete jaotuse kohta [12]. Eesti 40–49-aastaste meeste tervise uuringus kogutud andmete põhjal leiti, et rasvunud patsientidest 77%-l oli KMI vahemikus 30–34,9 kg/m², 17%-l vahemikus 35–39,9 kg/m² ja 6%-l üle 39,9 kg/m² [81]. Eesti andmetele tuginedes on bariaatriline operatsioon näidustatud ligikaudu 9770 inimesele KMI-ga ≥ 40 kg/m² ning 21 500 inimesele KMI-ga 35–39,9 kg/m² koos vähemalt ühe ülekaalulisusega seotud haigusega. Seejuures hinnati vähemalt ühe ülekaalulisusega seotud kroonilise haigusega rasvunute osakaaluks KMI 35–39,9 kg/m² juures STEP programmi uuringute põhjal 75% [27, 28, 31].

Kaalukirurgiliste operatsioonide statistika kohaselt tehti Eestis 2020. aastal 811 bariaatrilist operatsiooni, millest 455 eest tasus Tervisekassa. Siinses analüüsis eeldati, et pooled ise operatsiooni eest tasunud patsiendid olid välisriikidest ehk Eesti rasvunud patsientidele tehakse aastas ligikaudu 630 bariaatrilist operatsiooni. Eeldusel, et pooled bariaatrilistest operatsioonidest tehakse inimestel, kelle KMI on vahemikus 35–39,9 kg/m², ja pooled inimestel, kelle KMI on ≥ 40 kg/m², on operatsiooni läbimise aastane tõenäosus vastavalt 1,5% ja 3,2%.

7.1.2.5. Suremus

Mudelis arvestati nii vanusespetsiifilise üldsuremuse kui ka mudelisse kaasatud haigustest ja sekkumistest tingitud suremusega. Eesti meeste ja naiste vanusespetsiifilised suremustõenäosused saadi statistikaameti andmebaasist 2022. aasta seisuga. Topeltarvestuse vältimiseks vähendati üldsuremuse riski suhkurtõve (E10–E14), südame isheemiatõve (I20–I25) ja peaajuveresoonte haiguste (I60–I69) suremuse riski võrra [82]. KMI mõju üldsuremusele eraldi ei modelleeritud, sest KMI mõjutab mudelis SVH-sse, diabeeti ja uneapnoesse haigestumist ning seeläbi ka nende haigustega seotud suremust.

SVH ja T2DM suremuse modelleerimisel korrigeeriti vanuse- ja soopõhist üldsuremust vastavate suremuskordajatega. Teaduskirjandusel põhinevad SVH ja T2DM suremuskordajad on esitatud tabelis 19. Kuna osa kohordist liigub SVH terviseseisundisse akuutse infarkti või

insuldi tõttu (vt ptk 7.1.2.4), siis arvestati mudelis, et esimesel aastal on SVH seisundis suremus suurem kui järgnevatel – infarkti järel 23,2% [83, 84] ja insuldi järel 29,5% [83, 85]. Juhul kui patsiendil esinesid diabeet ja SVH samaaegselt, arvestati mõlema seisundi suremusriskiga.

Analüüsis arvestati ka uneapnoe esinemise täiendavat mõju üldsuresusele, kasutades vastavat suremuskordajat (1,7) [86]. Korrigeerimist rakendati vaid nendes mudeli seisundites, kus üldsuresuse korrigeerimisel kasutatav suremuskordaja oli väiksem kui uneapnoe suremuskordaja. Lisaks arvestati mudelis, et bariaatrilise operatsiooni ja põlveliigese endoproteesimisega kaasneb täiendav operatsioonijärgse suremuse risk – vastavalt 0,16% ja 0,14% [87, 88].

Tabel 19. Haigusspetsiifiline suremus

| Tervise seisund | Suremusrisk | | Allikas |
|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| | Esimene aasta | Järgnevad aastad | |
| SVH | | | |
| Infarkt | 23,2% ^a | 1,3 × üldsuresus | [62, 83, 84, 89] |
| Insult | 29,5% ^a | 2,0 × üldsuresus | [62, 83, 85, 90, 91] |
| Teised SVH-d | 1,8 × üldsuresus | 1,8 × üldsuresus | [60, 92] |
| T2DM | 1,2 × üldsuresus | 1,2 × üldsuresus | [60, 93, 94] |
| Uneapnoe | 1,7 × üldsuresus ^b | 1,7 × üldsuresus ^b | [86] |
| Bariaatriline operatsioon | 0,16% ^c | – | [87] |
| Põlveliigese operatsioon | 0,14% ^c | – | [88] |

SVH – südame-veresoonkonna haigused, T2DM – 2. tüüpi diabeet

^a Sisaldab üldsuresuse riski. ^b Rakendatakse ainult seisundites, mille suremusrisk on väiksem kui uneapnoe suremusrisk. ^c Operatsioonijärgne suremus.

7.1.2.6. Sekkumiste efektiivsus

Võrreldavate sekkumiste raviefekt ilmneb mudelis läbi muutuste kohordi riskitegurites (KMI, HbA1c ja SBP), mis omakorda mõjutavad ülekaalulisusega seotud haiguste riski.

Farmakoteraapiliste sekkumiste efektiivsus

Peatükis 4 on esitatud ülevaade semaglutüüdi, liraglutüüdi ja tirtsepatiidi efektiivsusest ja ohutusest. Semaglutüüdi efektiivsust diabeedita patsientide rasvumuse ravis on hinnatud kuues uuringus. Siinsesse kulutõhususe analüüsi kaasati andmed semaglutüüdi platseeboga võrrelnud uuringutest STEP 1, 3, 5 ja 8; STEP 8 uuringus võrreldi semaglutüüdi ka liraglutüüdiga [27, 28, 30, 31]. O’Neili jt 2018. aasta uuringu [26] ja STEP 4 uuringu [29] andmeid kulutõhususe analüüsis ei arvestatud, sest esimeses hinnati semaglutüüdi efektiivsust 2,4 mg-st väiksemate

säilitusannuste juures ja teises said kõik patsiendid esimese 20 ravinädala jooksul semaglutiidi, misjärel toimus randomeerimine.

Kuna semaglutiidi ja liraglutiidi on omavahel võrreldud vaid STEP 8 uuringus ning tirtsepatiidi ja semaglutiidi võrdlusuuringud puuduvad, kasutati siinses analüüsis liraglutiidi ja tirtsepatiidi efektiivsuse hindamiseks toimeaineid platseeboga võrrelnud uuringute andmeid. Andmed liraglutiidi efektiivsuse kohta saadi suurimast liraglutiidi efektiivsust hinnanud uuringust SCALE Obesity and Prediabetes (vt ptk 4.2) [38]. Sama uuringu andmeid on kasutatud ka varem avaldatud kulutõhususe analüüsidest [58, 60, 62]. Tirtsepatiidi efektiivsuse andmed saadi peatükis 4.3 kirjeldatud SURMOUNT-1 uuringust, mis on ainuke diabeedita patsientide rasvumuse ravis läbiviidud tirtsepatiidi uuring [39].

Analüüsi aluseks olevad ravimite efektiivsuse andmed on esitatud tabelis 20. Kõigis kliinilistes uuringutes ei avaldatud efektiivsuse andmeid tegelike ravi saajate kohta (ingl *on-treatment analysis*), mistõttu oli siinses analüüsis võimalik kasutada vaid ravikavatsusanalüüsi (ingl *intention-to-treat analysis*) tulemusi. Sellest tulenevalt ei saa mudelis eristada ravil olevate ja ravi katkestanud patsientide ravi efektiivsust.

Tabel 20. Kliiniliste uuringute andmed semaglutiidi, liraglutiidi, tirtsepatiidi ja platseebo protsentuaalse mõju kohta kehakaalule, glükohemoglobiinile ja süstoolsele vererõhule

| Uuring | Kehakaal, % | | HbA1c, % | | SBP, % | |
|---------------------|-------------|-----------|----------|-----------|--------|-----------|
| | Ravim | Platseebo | Ravim | Platseebo | Ravim | Platseebo |
| Semaglutiid | | | | | | |
| STEP 1 [27] | -14,54 | -2,48 | -7,89 | -2,63 | -4,89 | -2,63 |
| STEP 3 [28] | -15,72 | -5,98 | -8,95 | -4,66 | -4,52 | -4,66 |
| STEP 5 [30] | -15,25 | -3,00 | -7,02 | -1,75 | -4,52 | -1,75 |
| STEP 8 [31] | -14,93 | -1,47 | -3,64 | +1,79 | -4,56 | +1,79 |
| Liraglutiid | | | | | | |
| STEP 8 [31] | -6,56 | -1,47 | -1,82 | +1,79 | -2,30 | +1,79 |
| SCALE [38] | -7,91 | -2,64 | -5,36 | -1,07 | -3,41 | -1,07 |
| Tirtsepatiid | | | | | | |
| SURMOUNT [39] | -20,90 | -3,10 | -7,14 | -1,25 | -5,83 | -1,25 |

HbA1c – glükohemoglobiin, SBP – süstoolne vererõhk

Kuna raportis võrreldavaid ravimeid on kliinilistes uuringutes hinnatud valdavalt võrdluses platseeboga, siis viidi siinses raportis ravimite efektiivsuse kaudseks võrdlemiseks läbi võrgustik-metaanalüüs. Selleks kasutati veebipõhist tarkvara MetaInsight (versioon 4.1.0, <https://crsu.shinyapps.io/MetaInsight/>) [95]. Järgnevas tabelis 21 on esitatud võrgustik-

metaanalüüsi tulemusena leitud ravimite efektiivsus võrreldes platseeboga. Võrgustik-metaanalüüsi detailsemad tulemused on lisas 3.

Tabel 21. Võrgustik-metaanalüüsi tulemused – semaglutiidi, liraglutiidi ja tirtsepatiidi mõju kehakaalule, glükohemoglobiinile ja süstoolsele vererõhule võrreldes platseeboga

| Toimeaine | Kehakaal, % (95% CI) | HbA1c, % (95% CI) | SBP, % (95% CI) |
|--------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Liraglutiid | -5,09 (-3,97...-6,21) | -4,04 (-3,33...-4,56) | -2,34 (-1,13...-3,55) |
| Semaglutiid | -11,73 (-10,69...-12,78) | -5,09 (-4,56...-5,61) | -4,00 (-2,94...-5,06) |
| Tirtsepatiid | -17,90 (-15,98...-19,81) | -5,79 (-5,09...-6,49) | -4,92 (-3,43...-6,41) |

HbA1c – glükohemoglobiin, SBP – süstoolne vererõhk, CI – usaldusvahemik

Mudelis tehti STEP 5 uuringu andmetele tuginedes lihtsustav eeldus, et kõigi ravimite efektiivsus ilmneb esimesel aastal peale ravi alustamist. Nimetatud kaheaastase jälgimisperioodiga uuringus leiti, et esimesel raviaastal kaotati 97% uuringuperioodi jooksul kaotatud kehakaalust [30]. Ka teistes semaglutiidi, liraglutiidi ja tirtsepatiidi kliinilistes uuringutes oli ravitoime suurim uuringuperioodi alguses [27, 28, 31, 38, 39]. Mudelis eeldati, et kõigi ravimite puhul jääb ravi efekt püsima kuni ravi katkestamiseni.

Bariaatrilise kirurgia efektiivsus

Kuna ka semaglutiidi ja bariaatrilist kirurgiat ei ole randomeeritud kliinilistes uuringutes omavahel võrreldud, siis kasutati siinses analüüsis sekkumiste kaudset võrdlust. Semaglutiidi puhul eeldati, et kuigi bariaatrilise kirurgia näidustusega sihtrühma riskitegurite algväärtused on kõrgemad kui semaglutiidi näidustusega patsientidel, siis ravimi suhteline efektiivsus on mõlemas sihtrühmas võrdne (vt tabel 21).

Bariaatrilise kirurgia efektiivsust hinnati peatükis 5.1 kirjeldatud randomeeritud kliiniliste uuringute andmetel. Maost möödajuhtiva operatsiooni efektiivsust kehakaalu langetamisel on kirjeldatud kuues ning mao vertikaalse resektsiooni efektiivsust kahes uuringus. Bariaatriliste operatsioonide kaalu langetavat mõju hindavates uuringutes on leitud, et maksimaalne kaalulangus saavutatakse esimesel operatsioonijärgsel aastal, misjärel hakkab kaal taastuma. Bariaatrilise operatsiooni mõju kehakaalule esimesel operatsioonijärgsel aastal hinnati viie randomeeritud kliinilise uuringu andmetel [44, 45, 48, 52, 53]. Mingrone jt uuringu [50] andmeid analüüsis ei arvestatud, sest nimetatud uuringus esimese aasta ravitulemusi ei esitatud.

Andmed glükohemoglobiini taseme muutuse kohta esimesel operatsioonijärgsel aastal ilma diabeedita patsientidel avaldati kahes uuringus [48, 52]. Ka süstoolse vererõhu muutuse hindamiseks esimesel operatsioonijärgsel aastal oli võimalik kasutada kahe sellise uuringu

andmeid, mille eesmärk ei olnud vähendada hüpertensiooni ravi [44, 45]. Analüüsi aluseks olevad bariaatrilise kirurgia efektiivsuse andmed on esitatud tabelis 22.

Tabel 22. Kliiniliste uuringute andmed bariaatriliste operatsioonide protsentuaalse mõju kohta kehakaalule, glükohemoglobiinile ja süstoolsele vererõhule esimesel aastal

| Uuring | Kehakaal, % | | HbA1c, % | | SBP, % | |
|--------------------------------------|-------------|----------|----------|----------|--------|----------|
| | Lõikus | Kontroll | Lõikus | Kontroll | Lõikus | Kontroll |
| Maost möödajuhtiv operatsioon | | | | | | |
| Courcoulas jt 2020 [44] | -29,10 | -7,94 | - | - | -11,88 | -6,76 |
| Schauer jt 2012 [45] | -27,55 | -5,17 | - | - | -1,78 | -2,88 |
| Schiavon jt 2018 [48] | -28,92 | -0,70 | -8,42 | -2,46 | - | - |
| Verrastro jt 2023 [52] | -31,80 | -5,48 | -10,66 | -1,49 | - | - |
| Ikramuddin jt 2013 [53] | -26,10 | -7,90 | - | - | - | - |
| Mao vertikaalne reseksioon | | | | | | |
| Schauer jt 2012 [45] | -24,95 | -5,17 | - | - | -3,76 | 2,88 |
| Verrastro jt 2023 [52] | -23,98 | -5,48 | -3,46 | -1,49 | - | - |

HbA1c – glükohemoglobiin, SBP – süstoolne vererõhk

Märkus: HbA1c kohta on esitatud vaid diabeedita patsiente kaasanud uuringute tulemused, süstoolse vererõhu kohta nende uuringute tulemused, mille eesmärk ei olnud vähendada hüpertensiooni ravi.

Maost möödajuhtiva operatsiooni ja mao vertikaalse reseksiooni efektiivsuse andmete koondamiseks viidi läbi metaanalüüs, mille tulemused on esitatud järgnevas tabelis 23 ning detailsemad tulemused lisa 3.

Tabel 23. Võrgustik-metaanalüüsi tulemused – maost möödajuhtiva operatsiooni ja mao vertikaalse reseksiooni mõju kehakaalule, glükohemoglobiinile ja süstoolsele vererõhule võrreldes kontrollsekkumistega

| Toimeaine | Kehakaal, % (95% CI) | HbA1c, % (95% CI) | SBP, % (95% CI) |
|-----------|-------------------------|-----------------------|----------------------|
| LRYGB | -23,35 (-19,91...26,79) | -5,70 (-14,01...0,61) | -1,22 (-7,12...4,67) |
| LSG | -18,61 (-13,66...23,56) | -0,59 (-8,23...7,05) | -1,92 (-8,89...5,05) |

LRYGB – maost möödajuhtiv operatsioon, LSG – mao vertikaalne reseksioon, HbA1c – glükohemoglobiin, SBP – süstoolne vererõhk, CI – usaldusvahemik

Mudelis arvestati lähtuvalt Eesti bariaatrilise kirurgia statistikast, et 58% patsientidest läbib maost möödajuhtiva operatsiooni ja 42% mao vertikaalse reseksiooni (vt ptk 7.1.2.3). Seega vähendab bariaatriline kirurgia mudelis kehakaalu 21,34% (95% CI 17,27–25,42), glükohemoglobiini 4,12% (95% CI -11,56–3,33) ja süstoolset vererõhku 1,52% (95% CI -7,87 kuni 4,83).

7.1.2.7. Ravi kestus ja katkestamine

Kuna farmakoteraapilise ravi efekt ilmneb kliiniliste uuringute andmetel vaid esimesel raviaastal ning edasise ravi toime on kehakaalu säilitav, eeldati baasstsenaariumis sarnaselt Suurbritannia TTH raportiga, et ravi kestus on kaks aastat ning peale ravi lõppu taastuvad kehakaal, HbA1c ja SBP näidud kolme aasta jooksul algtasemele (st ~ 33% aastas) [62, 96]. Peale algtasemele taastumist modelleeriti riskitegureid vastavalt nende loomulikule kulule (vt ptk 7.1.2.2).

Kõigi võrreldavate ravimite puhul võis mudelis ravi katkestada kõrvaltoimete või ravitoime puudumise tõttu. Ravi katkestajate osakaalud saadi peatükis 4 kirjeldatud semaglutüidi, liraglutüidi ja tirtsepatiidi kliinilistest uuringutest [27, 28, 30, 31, 38, 39]. Kõrvaltoimete tõttu katkestajate osakaal oli uuringutes semaglutüidi, liraglutüidi ja tirtsepatiidi ravi korral vastavalt 3,2–7,0%, 9,9–12,6% ja 6,2% (vt ptk 4). Sarnaselt sekkumiste efektiivsusega hinnati kõrvaltoimete tõttu katkestamist võrgustik-metaanalüüsis. Analüüsi tulemusena leiti, et katkestajate osakaal võrreldes platseeboga on semaglutiidravil 2,2%, liraglutiidravil 9,2% ja tirtsepatiidravil 3,6% (vt joonis L3-5 lisas 3). Mudelis eeldati STEP uuringute andmete tuginedes, et kõrvaltoimete tõttu katkestatakse ühtlaselt esimese raviaasta jooksul [27, 28, 31].

Ravitoime puudumiseks loeti olukorda, kus farmakoteraapilisel ravil ei saavutata kliinilise uuringu perioodi vältel vähemalt 5% kehakaalu langust. Nimetatud kaalulanguse eesmärki ei saavutanud semaglutiidravil keskmiselt 14,2%, liraglutiidravil 37,0% ja tirtsepatiidravil 9,1% uuringus osalenud patsientidest [27, 28, 30, 31, 38, 39]. Topeltarvestuse vältimiseks eeldati mudelis, et nende hulka, kes kaalulanguse eesmärki ei saavutanud, kuulusid ka kõrvaltoimete tõttu katkestajad. Sarnaselt Suurbritannia TTH raportiga eeldati, et ravitoime puudumise tõttu katkestatakse kõigi ravimite puhul peale 12-nädalast ravi säilitusannusel, st semaglutiidravil peale 28., liraglutiidravil peale 16. ja tirtsepatiidravil peale 32. ravinädalat [62]. Kuna analüüsis kasutati ravimite efektiivsuse hindamisel ravikavatsusanalüüsi andmeid, siis mõjutas ravi katkestamine mudelis vaid ravimikulusid.

Bariaatrilise kirurgiaga saavutatakse sarnaselt farmakoteraapilise raviga maksimaalne kaalukaotus esimesel operatsioonijärgsel aastal, misjärel hakkab kehakaal tõusma. Bariaatria puhul oli pikaajalisi (5–10 aasta) ravitulemusi võimalik hinnata kolme uuringu andmetelt [44, 47, 51]. Nendes leiti, et viienda operatsioonijärgse aasta lõpuks (st nelja aastaga) taastub keskmiselt 23,6% esimesel aastal kaotatud kehakaalust. Kuna glükohemoglobiini ja süstoolse vererõhu pikaajaliste muutuste kohta on andmed piiratud ning kohati vastukäivad, siis eeldati

siinses analüüsis, et nende taastumine viienda operatsioonijärgse aasta lõpuks on kehakaaluga samas suurusjärgus. Ainukese kümneaastase jälgimisajaga uuringu [50, 51] andmete põhjal järeldati, et peale viiendat operatsioonijärgset aastat kaalu taastumine aeglustub, seega modelleeriti riskitegureid alates kuuendast operatsioonijärgsest aastast vastavalt nende loomulikule kulule (vt ptk 7.1.2.2).

7.1.2.8. Elukvaliteedi hinnangud

Rasvunud inimeste elukvaliteet oli mudelis soo-, vanuse- ja KMI-põhine. Soo- ja vanusepõhine elukvaliteet tugines 2022. aasta Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringus kogutud andmetele [12]. Viidatud uuringus küsiti 16–64-aastaste inimeste tervise enesehinnangut, kasutades küsimustikku EQ-5D-3L. Tervisega seotud elukvaliteedi hinnanguid ei ole uuringu raportis avaldatud, mistõttu esitati TAI-le vastavate andmete saamiseks päring. Vanemate vanuserühmade elukvaliteet prognoositi uuringu andmete alusel, kasutades lineaarset ekstrapoleerimist.

Sarnaselt kõigi varem avaldatud semaglutiidi kulutõhususe analüüsides arvestati siinses raportis, et normaalkaalu korral KMI elukvaliteedile mõju ei avalda ning KMI tõus mõjutab elukvaliteeti negatiivselt. Elukvaliteedi ja KMI vahelist seost modelleeriti Inglismaa 2003. aasta terviseuuringu (n = 14 416) andmetel [97]. Uuringu andmetele tuginedes leiti elukvaliteedi ja KMI lineaarne seos – KMI suurenemisel ühe ühiku võrra on elukvaliteedi kadu 0,0031. Samas suurusjärgus KMI-ga seotud elukvaliteedi kadu on rakendatud ka varem avaldatud kulutõhususe analüüsides [58, 60]. Vanusepõhised elukvaliteedi hinnangud ning nende korrigeerimiseks kasutatud KMI-põhised kordajad on esitatud järgnevas tabelis 24.

Tabel 24. Vanuse- ja KMI-põhised elukvaliteedi kaalud

| Vanuserühm | Elukvaliteet | | Allikas |
|---|--------------|--------|-----------------------|
| | Mehed | Naised | |
| Elukvaliteet vanuserühmade kaupa | | | |
| 45–49 | 0,794 | 0,755 | [12] |
| 50–54 | 0,780 | 0,716 | |
| 55–59 | 0,727 | 0,706 | |
| 60–64 | 0,741 | 0,698 | |
| 64–69 | 0,734 | 0,697 | ekstrapoleeritud [12] |
| 70–74 | 0,725 | 0,686 | põhjal |
| 75–79 | 0,717 | 0,676 | |
| 80–84 | 0,708 | 0,665 | |
| 85–89 | 0,700 | 0,655 | |

| Vanuserühm | Elukvaliteet | | Allikas |
|--|--------------|-------------|-----------------------|
| | Mehed | Naised | |
| 90+ | 0,691 | 0,644 | |
| Elukvaliteedi kordajad KMI vahemike kaupa^a | | | |
| < 25 kg/m ² | 1,000 | 1,000 | ekstrapoleeritud [97] |
| 25–29,9 kg/m ² | 0,988–0,998 | 0,981–0,996 | põhjal |
| 30–34,9 kg/m ² | 0,975–0,985 | 0,962–0,977 | |
| 35–39,9 kg/m ² | 0,963–0,973 | 0,943–0,958 | |
| 40–44,9 kg/m ² | 0,950–0,960 | 0,924–0,939 | |

^a Mudelis arvestati KMI mõju elukvaliteedile iga poole KMI ühiku muutuse kohta.

Analüüsis korrigeeriti soo-, vanuse- ja KMI-põhist elukvaliteeti ka mudelisse kaasatud haigustest tingitud elukvaliteedi kaoga. Südame-veresoonkonna haigustega seotud elukvaliteedi vähenemine tugines Inglismaa rahvastiku küsitlusuuringul (n = 26 700) [98], mille tulemusi on kasutatud ka varem avaldatud Eesti kulutõhususe analüüsidis [83, 99]. Uuringus leiti, et esimesel aastal pärast infarkti või insulti on elukvaliteedi langus oluliselt suurem kui järgnevatel. Teiste SVH-de korral oli elukvaliteedi vähenemine mudelis esimesel ja järgnevatel aastatel võrdne, kuna need ei ole siinses analüüsis seotud akuutsete sündmustega.

Diabeedi, uneapnoe ja põlveliigese endoproteesimisega seotud elukvaliteedi vähenemine saadi Inglismaa 2003. aasta terviseuuringust [97], milles lisaks KMI-le hinnati T2DM-i, hingamisteede ning lihas-skeletisüsteemi haiguste mõju elukvaliteedile. Diabeedi ja SVH samaaegse esinemise korral arvestati mõlemast haigusest tingitud elukvaliteedi kaoga. Kuna andmeid bariaatrilise operatsiooni mõju kohta elukvaliteedile ei ole teaduskirjanduses avaldatud, siis eeldati siinses analüüsis sarnaselt Suurbritannia TTH raportiga, et bariaatriline operatsioon vähendab patsiendi elukvaliteeti sarnasel määral songa laparoskoopilise operatsiooniga [62, 100]. Bariaatrilise ja põlveliigese operatsiooni puhul eeldati lühiajalist (30 päeva) elukvaliteedi langust. Mudelisse kaasatud haigustega seotud elukvaliteedi kaod on esitatud järgnevas tabelis 25.

Tabel 25. Kliiniliste seisundite ja sündmustega seotud elukvaliteedi kadu

| Tervise seisund | Elukvaliteedi kadu | | Allikas |
|-----------------|--------------------|------------------|----------|
| | Esimene aasta | Järgnevad aastad | |
| SVH | | | |
| Infarkt | –0,119 | –0,094 | [83, 98] |
| Insult | –0,225 | –0,178 | [83, 98] |
| Teised SVH-d | –0,040 | –0,040 | [98] |
| T2DM | –0,044 | –0,044 | [62, 97] |

| Tervise seisund | Elukvaliteedi kadu | | Allikas |
|--------------------------------------|--------------------|------------------|-----------|
| | Esimene aasta | Järgnevad aastad | |
| Uneapnoe | -0,032 | -0,032 | [62, 97] |
| Bariaatriline operatsioon (30 päeva) | -0,180 | – | [62, 100] |
| Põlveliigese operatsioon (30 päeva) | -0,190 | – | [62, 97] |

SVH – südame-veresoonkonna haigused, T2DM – 2. tüüpi diabeet

7.1.2.9. Kulud

Ravimikulu

Eestis on semaglutiid (Ozempic) ja liraglutiid (Victoza) kasutusel diabeedi ravis, kuid kaalulangetamiseks näidustatud semaglutiiidi (Wegovy), liraglutiiidi (Saxenda) ja tirtsepatiidi (Mounjaro) raporti koostamise hetkel ei turustatud. Semaglutiiidi ja liraglutiiidi annustamine ning semaglutiiidi süstlite toimeainesisaldus erinevad diabeedi ja kaalulangetuse näidustuse korral. Seetõttu kasutati analüüsis kõigi ravimite maksumuse hindamiseks kaalulangetamisel kasutatavate ravimite keskmisi hulgemüügihindu teistes Euroopa riikides.

Aastase ravimikulu arutamiseks lisati Tervisekassalt saadud hulgemüügihindadele Eestis kehtivad jaemüügi juurdehindlused [101]. Seejuures olid Euroopa andmete põhjal arvatud hinnad sarnased Eestis diabeedi ravis kasutatavate toimeainete hindadega. Analüüsis võeti arvesse, et liraglutiiidi ja semaglutiiidi süstli hind sõltub toimeainesisaldusest, mistõttu on ravimite tiitrimise ajal ravimikulu väiksem. Tirtsepatiidi süstli hind toimeainesisaldusest ei sõltu ning ravimikulu on esimesel ja teisel aastal sama. Kuna liraglutiiidi pakend ei sisalda vajalikke nõelu, lisati liraglutiiidi maksumusele nõelte kulu [72, 102]. Analüüsis eeldati, et ravimite manustamisega lisakulu ei kaasne.

Tabel 26. Mudeli kulud

| Kululiik | Maksumus eurodes | | Allikas |
|-------------------------------|------------------|------------------|---|
| | Esimene aasta | Järgnevad aastad | |
| Ravimid | | | |
| Wegovy | 2620 | 2940 | TK otsesuhtlus [101] |
| Saxenda ^a | 2640 | 2750 | |
| Mounjaro | 4940 | 4940 | |
| Seisundid ja sündmused | | | |
| SVH | | | |
| Infarkt | 9316 | 151 | TK 2022. aasta päring [99], THI-ga korrigeeritud [103] |
| Insult | 5177 | 308 | |
| Teised SVH-d | 472 | 472 | TK statistika [104, 105] |

| Kululiik | Maksumus eurodes | | Allikas |
|---------------------------|------------------|------------------|-------------------------------|
| | Esimene aasta | Järgnevad aastad | |
| T2DM | 1970 | 1970 | [106], TK statistika |
| Uneapnoe | 62 | 62 | TK statistika [104, 105, 107] |
| Bariaatriline operatsioon | 4002 | – | TK 2023. aasta päring, |
| Põlveliigese operatsioon | 5618 | – | THI-ga korrigeeritud [103] |

SVH – südame-veresoonkonna haigused, T2DM – 2. tüüpi diabeet, TK – Tervisekassa, THI – tarbijahinnaindeks

^a Ravimi hinnale on lisatud NovoFine nõelte kulu 0,7 eurot nädalas. [72, 102]

Ravikulu

Kõiki mudeli terviseseisundite ja sündmustega seotud ravikuludid arvestati 2022. aasta väärtuses, vajadusel korrigeeriti varasemate aastate kulusid tarbijahinnaindeksi (THI) tervishoiu komponendiga [103] (vt tabel 26).

Insuldi ja infarkti ravikulude hindamiseks tehti 2022. aastal varem avaldatud TTH raporti tarbeks päring Tervisekassa raviarvete ja retseptide andmebaasi. Päringuga küsiti infot kõigi infarkti (I21–I22) ja insuldi (I61, I63–I69) põhidiagnoosiga raviarvete ja retseptide kohta kolme aasta jooksul alates haigusseisundite algusest [99]. Siinses mudelis eristati insuldi ja infarkti puhul esimese ning järgnevate aastate (arvutatud teise ja kolmanda aasta kulude keskmisena) kulusid.

Teiste SVH-de kulusid hinnati Tervisekassa 2022. aasta raviarvete ja ravimite statistika põhjal, arvestades kõigi Framinghami riskifunktsioonis sisalduvate haiguste (südame isheemiatõbi (I25), stenokardia (I20), perifeersete arterite haigus (I73) ja südamepuudulikkus (I50)) ravikuluga [74, 75]. Nimetatud diagnoosidega raviarveid esines 2022. aastal 37 593 inimesel summas 25,3 miljonit eurot ning retsepte oli välja ostnud 59 668 inimest kogusummas 5,8 miljonit eurot. Kulude arvutamisel eeldati, et teiste SVH-dega inimeste arv Eestis on võrdne eelnimetatud diagnoosidega retsepte välja ostnud inimeste arvuga. Seega arvestati mudelis keskmiseks SVH ravimikuluks 48 ja ravikuluks 424 eurot inimese kohta aastas [104, 105]. Statistika põhjal ei ole võimalik eristada esimese ja järgnevate aastate kulusid, mistõttu arvestati mudelis, et seisundi kulu on aastate lõikes sama.

Uneapnoe kulu hinnati samuti Tervisekassa 2022. aasta statistika põhjal, võttes aluseks diagnoosikoodiga G47.3 raviarved ja välja ostetud ravimid. Uneapnoe diagnoosiga raviarveid oli 2022. aastal 5910 inimesel summas 2,7 miljonit eurot ning ravimeid ostis välja 382 inimest summas 2026 eurot. Lisaks arvestati CPAP seadme ostmise kuludega. 2022. aastal ostis CPAP seadme retsepti välja 1722 inimest ning keskmine kogukulu retsepti kohta oli 518 eurot [107].

Kuna uneapnoe levimus ja ravivajadus on oluliselt suuremad kui ravile jõudvate inimeste hulk [108], siis eeldati modelleeritud patsientide arvule tuginedes, et Eestis ravi saavate inimeste osakaal on ligikaudu 10% tegelikust ravivajadusest. Seega kujunes keskmiseks uneapnoe ravikuluks 47 eurot, ravimikuluks 0,04 senti ja meditsiiniseadme kuluks 15 eurot uneapnoega inimese kohta aastas [104, 105].

Kuna diabeedi ravikulusid mõjutab oluliselt diabeedi tüsistuste ravi ja need kulud ei pruugi olla kodeeritud diabeedi diagnoosikoodiga, ei saa diabeedi kulude hindamisel lähtuda pelgalt Tervisekassa statistilistest andmetest. Seetõttu kasutati ravikulude hindamiseks Tervisekassa patsiendipõhiste andmete põhjal diabeedi ravikulusid hinnanud bakalaureusetöö tulemusi, milles leiti, et 2016. aastal oli keskmine ravikulu diabeediga inimese kohta 1545 eurot aastas. Siinse analüüsi tarbeks arvestati ravikulust maha SVH ja uneapnoe kulu, misjärel kujunes keskmiseks ravikuluks 1335 eurot aastas. Leitud kulu korrigeeriti tarbijahinnaindeksi tervishoiu komponendiga 2022. aasta väärtusesse [103] ning sellele liideti 2022. aasta Tervisekassa statistikal põhinev 2. tüüpi diabeedi (E11) diagnoosiga retseptide välja ostmise kulu, 334 eurot inimese kohta aastas [104].

Bariaatrilise operatsiooni ja põlveliigese endoproteesimise kulu hindamiseks tehti päring Tervisekassa raviarvete ja retseptide andmebaasi (vt lisa 4). Tervisekassalt küsiti infot kõigi 2021. aastal esmakordselt bariaatrilise operatsiooni (TK kood 0J2204, bariaatriline laparoskoopiline maost möödajuhtiv operatsioon või bariaatriline mao vertikaalne resektsioon) ja põlveliigese endoproteesimise (DRG kood 209G, esmane operatsioon (sh endoproteesimine) põlvel/pahklul) läbinud patsientide kohta. Eraldi infot küsiti korduvate operatsioonide kohta, kusjuures korduv operatsioon defineeriti operatsiooni teenusekoodide ja/või aja kaudu (üks aasta alates esmasest operatsioonist). Selline päring ei võimalda hinnata nimetatud operatsioonidega seotud pikaajalisi kulusid (nt pikaajaliste tüsistuste ravi, vajadus mikrotoitainete lisamanustamise järele vms), sest see nõuaks eraldi kõigi võimalike tüsistuste defineerimist.

2021. aastal esines esmane bariaatrilise operatsiooni raviarve 274 inimesel ning keskmine raviarve kulu oli 3741 eurot (95% CI 3516–3965), millest 35% moodustas teenuse hind (1316,50 eurot) [109]. Kordusoperatsiooni ühelgi patsiendil ei tehtud. Põlveliigese esmase endoproteesimise raviarve esines 2021. aastal 1125 inimesel ning keskmine raviarve kulu oli 4899 eurot (95% CI 4865–4932). Põlveliigese endoproteesimise puhul esines 79 inimesel aasta jooksul peale esmast operatsiooni teine sama teenust sisaldav raviarve, keskmise kuluga 5025 eurot (95% CI 4900–5150). Seega arvestati põlveliigese operatsiooni kulude hindamisel, et

7%-l patsientidest tehakse aasta jooksul korduv operatsioon. Ka siin korrigeeriti 2021. aasta kulud 2022. aasta hindadesse [103].

7.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused

7.2.1. Baasstsenaariumi tulemused

Kulutõhususe analüüsis hinnati kaalulangetamise eesmärgil kasutatava semaglutidi tervisetulemeid ja kulu Eestis ning võrreldi neid

- elustiili muutmise, liraglutidi ja tirtsepatiidiga patsientidel, kelle KMI on $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ või $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ koos vähemalt ühe ülekaalulisusega seotud kroonilise haigusega ehk semaglutidi näidustusega patsientide sihtrühmas;
- elustiili muutmise ja bariaatrilise kirurgiaga patsientidel, kelle KMI on $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ või $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ koos vähemalt ühe ülekaalulisusega seotud kroonilise haigusega ehk Eesti bariaatrilise kirurgia näidustusega patsientide sihtrühmas.

Tabelis 27 on esitatud mudelis prognoositud ülekaalulisusega seotud haiguste kumulatiivsed esmasjuhtude arvud võrreldavate sekkumiste kaupa 10 000 inimese kohta eluea perspektiivis ning haigusjuhtude protsentuaalne vähenemine võrreldes elustiili muutmisega.

Tabel 27. Ülekaalulisusega seotud haiguste esmasjuhtude kumulatiivne arv sekkumiste kaupa 10 000 inimese kohta eluea perspektiivis

| | Semaglutidi näidustusega patsiendid | | | | Bariaatrilise kirurgia näidustusega patsiendid | | |
|------------|-------------------------------------|---------------|---------------|---------------|--|---------------|----------------|
| | Elustiil | Liraglutiid | Semaglutiid | Tirtsepatiid | Elustiil | Semaglutiid | Bariaatria |
| SVH | 5475 | 5419 (-1%) | 5397 (-1%) | 5381 (-2%) | 6365 | 6294 (-1%) | 5996 (-6%) |
| sh infarkt | 1150 | 1138 (-1%) | 1133 (-1%) | 1130 (-2%) | 1337 | 1322 (-1%) | 1636 (-6%) |
| sh insult | 1424 | 1409 (-1%) | 1403 (-1%) | 1399 (-2%) | 1655 | 1636 (-1%) | 1559 (-6%) |
| T2DM | 3670 | 3465 (-6%) | 3398 (-7%) | 3349 (-9%) | 6481 | 6275 (-3%) | 5401 (-17%) |

SVH – südame-veresoonkonnahaigused, T2DM – 2. tüüpi diabeet

Võrreldes elustiili muutmisega hoidis kehakaalu langetavate ravimite kasutamine semaglutidi näidustusega sihtrühmas ära 1–2% SVH esmasjuhtudest ning diabeeti haigestumine vähenes 6–9%. Bariaatrilise kirurgia näidustusega patsientide sihtrühmas hoiti semaglutidi kasutamisega ära hinnanguliselt 1% SVH esmasjuhtudest ja diabeedi haigestumus vähenes 3%; bariaatrilise kirurgiaga hoiti ära 6% SVH esmasjuhtudest ja diabeeti haigestumus vähenes 17%.

Tabel 28. Diskonteeritud kulud ja tervisetulemid inimese kohta eluea perspektiivis sekkumiste kaupa

| | Semaglutiidi näidustusega patsiendid | | | | Bariaatrilise kirurgia näidustusega patsiendid | | |
|---------------|--------------------------------------|-------------|-------------|--------------|--|-------------|------------|
| | Elustiil | Liraglutiid | Semaglutiid | Tirtsepatiid | Elustiil | Semaglutiid | Bariaatria |
| Kogukulu, € | 8472 | 11 439 | 12 370 | 16 294 | 15 804 | 19 374 | 14 733 |
| sh sekkumine | 0 | 3750 | 5003 | 9172 | 0 | 5001 | 4002 |
| sh tüsistused | 8472 | 7689 | 7367 | 7122 | 15 804 | 14 373 | 10 731 |
| Eluaastad | 14,74 | 14,78 | 14,80 | 14,81 | 14,29 | 14,35 | 14,52 |
| QALY-d | 9,90 | 9,98 | 10,02 | 10,06 | 9,06 | 9,20 | 9,61 |

QALY – kvaliteetne eluaasta

Tabelist 28 on näha, et võrreldes elustiili muutmisega kaasnes semaglutiidi näidustusega patsientide sihtrühmas kõigi ravimite kasutamisega täiendav ravimikulu, mis kaheaastase ravi kestuse korral jäi olenevalt ravimist vahemikku 3750–9172 eurot inimese kohta. Samas saavutati kokkuvõttes ravikuludelt, mis sõltuvalt kasutatavast ravimist jäid vahemikku 783–1350 eurot inimese kohta. Seega oli keskmine täiendkulu võrreldes elustiili muutmisega eluea perspektiivis liraglutiidil 2967, semaglutiidil 3898 ja tirtsepatiidil 7822 eurot inimese kohta (vt tabel 29). Lisaks kulude kasvule pikenes kõigi ravimite kasutamisel sihtrühma kvaliteetne eluiga – sõltuvalt ravimist 0,08–0,16 kvaliteetse eluaasta võrra inimese kohta. Seejuures oli semaglutiidi kasutamisega saavutatav võit kvaliteetses elueas samas suurusjärgus varem avaldatud kulutõhususe analüüside tulemustega, kus semaglutiidraviga võideti võrreldes elustiili muutmisega 0,09–0,18 kvaliteetset eluaastat (vt ptk 6.2).

Eesti bariaatrilise kirurgia sihtrühmas oli semaglutiidi keskmine täiendkulu võrreldes elustiili muutmisega eluea perspektiivis 3570 eurot, bariaatrilise kirurgiaga hoiti aga kulusid kokku. Kuigi nii semaglutiidravi kui ka bariaatriaga lisandus sekkumise kulu, saavutati võrreldes elustiili muutmisega märgatav kokkuvõttes ravimikulude arvelt. Kusjuures bariaatrilise kirurgia puhul ületas saavutatav kokkuvõttes sekkumise maksumuse. Semaglutiidraviga võideti bariaatrilise kirurgia sihtrühmas eluea perspektiivis 0,14 ja bariaatrilise kirurgiaga 0,55 kvaliteetset eluaastat inimese kohta.

Tabel 29. Diskonteeritud (5%) täiendkulu ja lisanduvad kvaliteetsed eluaastad ning täiendkulu tõhususe määr võrreldes elustiili muutmisega

| | Semaglutiidi näidustusega patsiendid | | | Bariaatrilise kirurgia näidustusega patsiendid | |
|--------------------------|--------------------------------------|-------------|--------------|--|-----------------------|
| | Liraglutiid | Semaglutiid | Tirtsepatiid | Semaglutiid | Bariaatria |
| Täiendkulu, € | 2967 | 3898 | 7822 | 3570 | -1071 |
| Võit QALY-des | 0,08 | 0,12 | 0,16 | 0,14 | 0,55 |
| ICER võidetud QALY kohta | 38 133 | 32 559 | 50 364 | 26 250 | odavam ja efektiivsem |

QALY – kvaliteetne eluaasta, ICER – täiendkulu tõhususe määr

Semaglutiidi näidustusega patsientide sihtrühmas kujunes ühe lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumuseks tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist semaglutiidi kasutamisel 32 559, liraglutiidi kasutamisel 38 133 ja tirtsepatiidi kasutamisel 50 364 eurot. Bariaatrilise kirurgia näidustusega patsientide sihtrühmas oli semaglutiidi täiendkulu tõhususe määr 26 250 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Seevastu bariaatriline kirurgia oli nii elustiili muutmise kui ka semaglutiidraviga võrreldes domineeriv, st sekkumisega kaasnes väiksem kulu ja suurem tervisekasu.

7.2.2. Tundlikkuse analüüs

Tundlikkuse analüüsis hinnati iga sisendparameetri ja eelduse muutmise mõju täiendkulu tõhususe määrale. Tabelis 30 on toodud tundlikkuse analüüsi stsenaariumid, milles mudeli parameetreid varieeriti tõenäolises suunas ja ulatuses, võttes arvesse baasstsenaariumi sisenditega seotud määramatust. Lisaks arvutati välja semaglutiidi hinna muutus, mille juures semaglutiidravi täiendkulu tõhususe määr jääks võrreldes elustiili muutmisega alla 20 000 eurose piirmäära või semaglutiidravi osutuks domineerivaks.

Tabel 30. Tundlikkuse analüüsi stsenaariumid ja sisendite väärtused baasstsenaariumis ja tundlikkuse analüüsis

| Tundlikkuse analüüsi stsenaarium | Baasstsenaariumi väärtus | | Tundlikkuse analüüsi väärtused | |
|----------------------------------|--------------------------|------------------------|---|---------------------|
| | Semaglutiidi sihtrühm | Bariaatria sihtrühm | Semaglutiidi sihtrühm | Bariaatria sihtrühm |
| Ajaperspektiiv | 53 aastat | | 30 aastat | |
| Vanuse algväärtus | 47 aastat | | 40 aastat, 55 aastat | |
| KMI algväärtus | 37,9 kg/m ² | 47,9 kg/m ² | 30 kg/m ² , 60 kg/m ² | |
| HbA1c algväärtus | 5,7% | 6,2% | 5,5%, 6,5% | |
| SBP algväärtus | 126 mmHg | 136 mmHg | 120 mmHg, 140 mmHg | |
| KMI 10 aasta loomulik kasv | 1,06 kg/m ² | | puudub, 2 kg/m ² | |
| KMI kasvu peatumine | 66-aastaselt | | ei peatu | |
| Uneapnoe risk | KMI-l põhinev risk | | 10% väiksem, 10% suurem | |

| Tundlikkuse analüüsi stsenaarium | Baasstsenaariumi väärtus | | Tundlikkuse analüüsi väärtused | |
|---|----------------------------------|---------------------|--|---------------------|
| | Semaglutiiidi sihtrühm | Bariaatria sihtrühm | Semaglutiiidi sihtrühm | Bariaatria sihtrühm |
| | lineaarfunktsioon | | polünoomfunktsioon | |
| Põlveliigese operatsiooni risk | KMI-l põhinev risk | | 20% väiksem, 20% suurem | |
| | astmeline funktsioon | | polünoomfunktsioon | |
| Bariaatria risk semaglutiiidi näidustusega rühmas | KMI-l põhinev risk | | 20% väiksem, 20% suurem | |
| Haiguspetsiifiline suremus ^a | vt tabel 19 | | 20% väiksem, 20% suurem | |
| Sekkumiste efektiivsus ^b | vt tabelid 21, 23 | | 95% usaldusvahemikud | |
| Farmakoteraapia (sh ravitoime) kestus | 2 aastat | | 1 aasta, eluaeg | |
| Riskitegurite ravijärgne taastumisaeg | 3 aastat | 4 aastat | 1 aasta, 5 aastat | 1 aasta, 10 aastat |
| Riskitegurite ravijärgse taastumise tase | 100% | 23,6% | 20% väiksem, 20% suurem | |
| | KMI taastub algtasemele | | KMI taastub elustiilimuutuste rühma tasemele | |
| Farmakoteraapia katkestamine ravitoime puudumise tõttu | peale 12 nädalat säilitusannusel | | ei rakendata | |
| Vanuse ja KMI spetsiifiline elukvaliteet ^c | vt tabel 24 | | 10% väiksem, 10% suurem | |
| | lineaarfunktsioon | | polünoomfunktsioon | |
| Rasvumuse tüsistustega seotud elukvaliteedi kadu ^d | vt tabel 25 | | 20% väiksem, 20% suurem | |
| Ravimi- ja ravikulud ^e | vt tabel 26 | | 20% väiksem, 20% suurem | |
| Diskontomäär | 5% | | 3%, 0% | |

KMI – kehamassiindeks, HbA1c – glükoohemoglobiin, SBP – süstoolne vererõhk

^a Ühekaupa varieeriti diabeedi, uneapnoe, teiste SVH-de ning insuldi ja infarkti järgnevate aastate suremuskordajaid, insuldi ja infarkti esimese aasta ning põlveliigese ja bariaatrilise operatsiooni suremusriske.

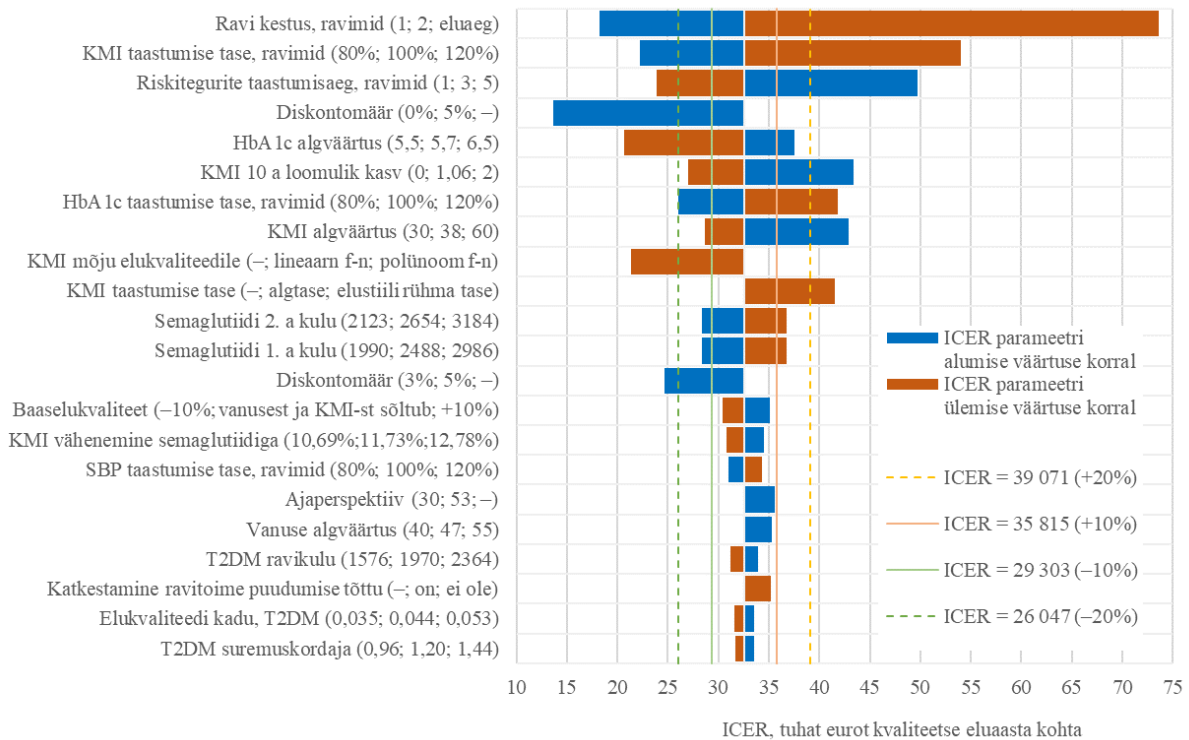
^b Ühekaupa varieeriti kõigi sekkumiste mõju kehakaalule, HbA1c-le ja SBP-le.

^c Ühekaupa varieeriti KMI ja vanuse mõju elukvaliteedile.

^d Ühekaupa varieeriti diabeedi, uneapnoe, teiste SVH-de, insuldi ja infarkti esimese ja järgnevate aastate ning põlveliigese ja bariaatrilise operatsiooniga seotud elukvaliteedi vähenemist.

^e Ühekaupa varieeriti semaglutiiidi, liraglutiiidi ja tirtsepatiidi esimese ja teise aasta, diabeedi, uneapnoe, teiste SVH-de, infarkti ja insuldi esimese ja järgnevate aastate ning põlveliigese ja bariaatrilise operatsiooni kulusid.

Tundlikkuse analüüsist selgus, et semaglutiiidi näidustusega sihtrühmas mõjutasid semaglutiiidi täiendkulu tõhususe määra võrreldes elustiili muutmisega kõige rohkem semaglutiiidravi (sh ravitoime) kestus, KMI taastumise tase ja aeg peale farmakoteraapia lõppu, diskontomäär, HbA1c algtase ja farmakoteraapiajärgse taastumise tase, KMI algtase ja loomulik kasv, KMI mõju elukvaliteedile ning ravimikulu. Joonisel 5 on esitatud tundlikkuse analüüsi stsenaariumid, milles sisendite või eelduste muutmisel varieerus täiendkulu tõhususe määr võrreldes baasstsenaariumiga rohkem kui 5%. Tundlikkuse analüüsi kõigi stsenaariumite tulemused on esitatud lisas 5 (vt joonis L5-1).



KMI – kehamassiindeks, HbA1c – glükohemoglobiin, SBP – süstoolne vererõhk, T2DM – 2. tüüpi diabeet, ICER – täiendkulu tõhususe määr

Joonis 5. Täiendkulu tõhususe määra muutus eurodes, võrreldes semaglutiidravi elustiili muutmisega semaglutiiidi näidustusega sihtrühmas. Vertikaaltelg ristub horisontaalteljega baasstsenaariumi täiendkulu tõhususe määra 32 559 juures

Kulude ja tervisetulemite diskonteerimist rakendamata oli täiendkulu tõhususe määr 13 695 ja üheaastase semaglutiidravi (sh ravitoime) kestuse korral 18 255 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Need olid ka ainukesed sisendparameetrite muutused, mille puhul jäi täiendkulu tõhususe määr alla 20 000 euro lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Eluaegse semaglutiidravi kestuse korral oli täiendkulu tõhususe määr 73 615 eurot täiendava kvaliteetse eluaasta kohta. Üle 40 000 jäi täiendkulu tõhususe määr ka farmakoteraapiajärgse riskitegurite taastumise nelja stsenaariumi korral – kui KMI taastub 20% kõrgemale algtasemest (54 046) või elustiili rühma tasemele (41 567), HbA1c taastub 20% kõrgemale algtasemest (41 816) ja riskitegurid taastuvad algtasemele kiiremini (st ühe aasta jooksul) (49 680).

Samuti suurendas oluliselt täiendkulu tõhususe määra KMI loomuliku kasvuga mitte arvestamine (43 379) ja madalam KMI algtase (42 924). Ülejäänud parameetrite puhul jäi täiendkulu tõhususe määr vahemikku 20 679 – 37 580 eurot täiendava kvaliteetse eluaasta kohta. Lisaks leiti, et semaglutiiidi täiendkulu tõhususe määr jääks alla 20 000 euro lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta juhul, kui semaglutiiidi hind oleks baasstsenaariumis arvestatust 31%

soodsam. Juhul, kui semaglutiidi hind oleks 78% baasstsenaariumis arvestatust soodsam, osutuks semaglutiidravi võrreldes elustiili muutmisega domineerivaks.

Teiste farmakoteraapiliste sekkumiste puhul (liraglutiid ja tirtsepatiid) olid täiendkulu tõhususe määra oluliselt mõjutavad tegurid semaglutiidiga sarnased. Liraglutiidi elustiilimuutusega võrreldes jäi täiendkulu tõhususe määr vahemikku 14 569 – 86 009 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Täiendkulu tõhususe määr jäi alla 20 000 euro kvaliteetse eluaasta kohta vaid juhul, kui diskonteerimist ei rakendatud (14 569). Võrreldes teiste ravimitega mõjutas liraglutiidi täiendkulu tõhususe määra enam farmakoteraapilise ravi katkestamine ravitoime puudumise tõttu – katkestamisega mitteamistamisel oli täiendkulu tõhususe määr 38% suurem kui baasstsenaariumis. Semaglutiidi ja tirtsepatiidi puhul oli nimetatud parameetri muutuse mõju vastavalt 8% ja 2%.

Tirtsepatiidi elustiili muutmisega võrreldes jäi täiendkulu tõhususe määr vahemikku 24 201 – 98 983 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Alla 40 000 jäi tirtsepatiidi täiendkulu tõhususe määr võrreldes elustiili muutmisega stsenaariumites, kus ravi kestus oli üks aasta, KMI taastus algtasemest 20% madalamale, riskitegurite taastumine algtasemele oli aeglasem (st viie aasta jooksul), HbA1c algtase oli kõrgem, KMI ja elukvaliteedi vahelise seose modelleerimisel kasutati polünomiaalset funktsiooni ja rakendati 3% diskontomäära. Tirtsepatiidi täiendkulu tõhususe määr ei langenud ühegi tundlikkuse analüüsi stsenaariumi korral alla 20 000 euro lisandunud kvaliteetse eluaasta kohta. Liraglutiidi ja tirtsepatiidi elustiili muutmisega võrrelnud tundlikkuse analüüsi tulemused on esitatud lisa 5 (vt joonis L5-2 ja L5-3).

Bariaatrilise kirurgia sihtrühmas olid semaglutiidi täiendkulu tõhususe määra mõjutavad tegurid semaglutiidi näidustusega sihtrühmaga võrreldes sarnased. Lisaks diskonteerimise mitterakendamisele ja üheaastasele semaglutiidravi kestusele oli täiendkulu tõhususe määr alla 20 000 ka juhul, kui KMI ja HbA1c taastusid algtasemest 20% madalamale, riskitegurite taastumine algtasemele oli aeglasem ning KMI ja elukvaliteedi seost modelleeriti polünomiaalse funktsiooniga. Täiendkulu tõhususe määr jäi üle 40 000 vaid juhul, kui ravi kestis kogu elu (62 976), KMI taastus algtasemest 20% kõrgemale (41 857) ja riskitegurid taastusid algtasemele kiiremini, kui baasstsenaariumis eeldati (40 267). Sihtrühmas jääks täiendkulu tõhususe määr alla 20 000 eurose piirmäära juhul, kui semaglutiidi hind oleks baasstsenaariumis arvestatust 17% soodsam, ning domineerivaks osutuks semaglutiidravi juhul, kui ravimi hind oleks baasstsenaariumis arvestatust 72% soodsam.

Bariaatrilise kirurgia puhul mõjutas täiendkulu tõhususe määra enim bariaatrilise operatsiooni mõju HbA1c tasemele, st juhul, kui bariaatrilise kirurgia järel HbA1c tase tõusis, oli täiendkulu tõhususe määr 7392 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Kõigis ülejäänud stsenaariumites jäi bariaatriline kirurgia võrreldes elustiili muutmisega domineerivaks, st oli väiksema kulu ja suurema tervisekasuga. Ka semaglutiidiga võrreldes oli bariaatria kõikide tundlikkuse analüüsi stsenaariumite korral domineeriv. Bariaatrilise kirurgia näidustusega sihtrühma tundlikkuse analüüsi tulemused on esitatud lisa 5 (vt joonised L5-4, L5-5 ja L5-6).

7.3. Kulutõhususe analüüsi kokkuvõte

Kulutõhususe analüüsis võrreldi elustiili muutumisega semaglutiidi näidustusega sihtrühmas ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ või $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ koos vähemalt ühe ülekaalulisusega seotud kroonilise haigusega) semaglutiidi, liraglutiidi ja tirtsepatiidi ning 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) semaglutiidi ja bariaatrilist kirurgiat. Kulutõhusust hinnati täiendkulu tõhususe määrana kvaliteetse eluaasta kohta eluea perspektiivis, kasutades Markovi kohordimudelit.

Võrreldes elustiili muutmisega hoiti farmakoteraapiaga semaglutiidi näidustusega sihtrühmas ära 1–2% SVH esmasjuhtudest ning 6–9% diabeedi haigusjuhtudest. Bariaatrilise kirurgia näidustusega sihtrühmas hoiti semaglutiidiga ära 1% ja bariaatrilise kirurgiaga 3% SVH esmasjuhtudest, diabeeti haigestumus vähenes vastavalt 6% ja 17%. Semaglutiidi näidustusega sihtrühmas võideti semaglutiidiga eluea perspektiivis 0,12 ning bariaatrilise kirurgia näidustusega sihtrühmas 0,14 kvaliteetset eluaastat. Teiste farmakoteraapiliste sekkumistega saavutatud tervisevõit oli semaglutiidiga samas suurusjärgus, samal ajal kui bariaatrilise kirurgiaga oli võit 0,55 kvaliteetset eluaastat.

Nii farmakoteraapia kui ka bariaatriaga kaasnes võrreldes elustiili muutmisega sekkumisega seotud lisakulu, kuid samal ajal saavutati kokkuvõttes ravikulude arvelt. Täiendkulu tõhususe määr oli semaglutiidi näidustusega sihtrühmas semaglutiidi kasutamisel 32 559, liraglutiidi kasutamisel 38 133 ja tirtsepatiidi kasutamisel 50 364 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Bariaatrilise kirurgia näidustusega patsientide sihtrühmas oli semaglutiidi täiendkulu tõhususe määr 26 250 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Bariaatriline kirurgia oli nii elustiili muutmise kui ka semaglutiidraviga võrreldes domineeriv, st väiksema kulu ja suurema tervisekasuga.

Semaglutiidi näidustusega sihtrühma kohta tehtud tundlikkuse analüüsis jäi semaglutiidi täiendkulu tõhususe määr vahemikku 13 695 – 73 613, liraglutiidi puhul vahemikku 14 569 – 86 009 ja tirtsepatiidi puhul vahemikku 24 201 – 98 983 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta võrreldes elustiili muutmisega. Enim mõjutasid farmakoteraapiliste sekkumiste kulutõhusust ravi (sh ravitoime) kestus, KMI taastumise tase ja aeg peale farmakoteraapia lõppu, diskontomäär, HbA1c algtase ja farmakoteraapiajärgse taastumise tase, KMI loomulik kasv ja algtase, KMI mõju elukvaliteedile ning ravimikulu. Bariaatrilise kirurgia näidustusega sihtrühmas jäi semaglutiidi täiendkulu tõhususe määr võrreldes elustiili muutumisega vahemikku 12 496 – 62 976 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. Bariaatriline kirurgia jäi kõigi tundlikkuse analüüsi stsenaariumite (v.a bariaatria mõju HbA1c tasemele) juures nii elustiili muutmise kui ka semaglutiidiga võrreldes domineerivaks.

8. Eelarve mõju analüüs

Eelarve mõju analüüsis hinnati semaglutiidravi hüvitamise mõju Tervisekassa eelarvele viie aasta perspektiivis ühe- ja kaheaastase semaglutiidravi kestuse korral. Eelarve mõju prognoosimiseks kasutati sisendina kulutõhususe analüüsi tulemusi. Semaglutidi hüvitamisega kaasnevat lisakulu hinnati viie KMI-l põhineva sihtrühma lõikes:

- semaglutidi näidustusega sihtrühm: $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ või $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ koos vähemalt ühe ülekaalulisusega seotud kroonilise haigusega;
- $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$;
- $KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$;
- bariatrilise kirurgia näidustusega sihtrühm: $KMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ või $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ koos vähemalt ühe ülekaalulisusega seotud kroonilise haigusega;
- $KMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$.

Sihtrühmade suurused arvatati Eesti andmete põhjal. Eesti keskmise rahvaarvu leidmiseks kasutati statistikaameti andmebaasi [66], vanuserühmadepõhine KMI tasemete jaotus saadi 2022. aasta Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringust [12]. Nimetatud uuringu andmetel olid 2022. aastal ligikaudu 33% 16–64-aastastest ülekaalulised ($KMI 25,0 - 29,9 \text{ kg/m}^2$) ja 21% rasvunud ($KMI \geq 30$) [67]. Eesti 40–49-aastaste meeste tervise uuringus kogutud andmete põhjal leiti, et rasvunud patsientidest 77%-l on KMI vahemikus 30–34,9 kg/m^2 , 17%-l vahemikus 35–39,9 kg/m^2 ja 6%-l on KMI üle 40 kg/m^2 [81]. STEP programmi uuringute andmetel hinnati, et rasvunute seas on vähemalt ühe ülekaalulisusega seotud kroonilise haigusega 75% [27, 28, 31]. Ülekaaluliste inimeste puhul eeldati, et vähemalt üks ülekaalulisusega seotud krooniline haigus on 50%-l patsientidest. Järgnevas tabelis 31 on esitatud arvutuslik Eesti täiskasvanud rahvastiku jaotus KMI väärtuste lõikes.

Tabel 31. Täiskasvanud rahvastiku (vanus 18–64 aastat) jaotus KMI väärtuste lõikes

| KMI kategooriad | Inimeste arv | Eeldused ja viited |
|--|----------------|--|
| Ülekaalulisus ($KMI 25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$) | 263 675 | 32,5% täiskasvanud rahvastikust [12, 66] |
| sh $KMI 27,0-29,9 \text{ kg/m}^2$ | 158 205 | 60% ülekaalulistest, eeldades võrdset jaotust |
| sh vähemalt ühe ülekaalulisusega seotud haigusega | 79 103 | 50% ülekaalulistest, eeldades rasvunutega võrreldes väiksemat osakaalu |
| Rasvumus ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) | 166 811 | 20,6% täiskasvanud rahvastikust [12, 66] |
| sh $KMI 30,0-34,9 \text{ kg/m}^2$ | 128 490 | 77% rasvunutest [81] |
| sh $KMI 35,0-39,9 \text{ kg/m}^2$ | 28 553 | 17% rasvunutest [81] |

| KMI kategooriad | Inimeste arv | Eeldused ja viited |
|---|--------------|--|
| sh vähemalt ühe ülekaalulisusega seotud haigusega | 21 507 | 75% inimestest KMI-ga 35,0–39,9 kg/m ² [27, 28, 31] |
| sh KMI ≥ 40,0 kg/m ² | 9768 | 6% rasvunudest [81] |

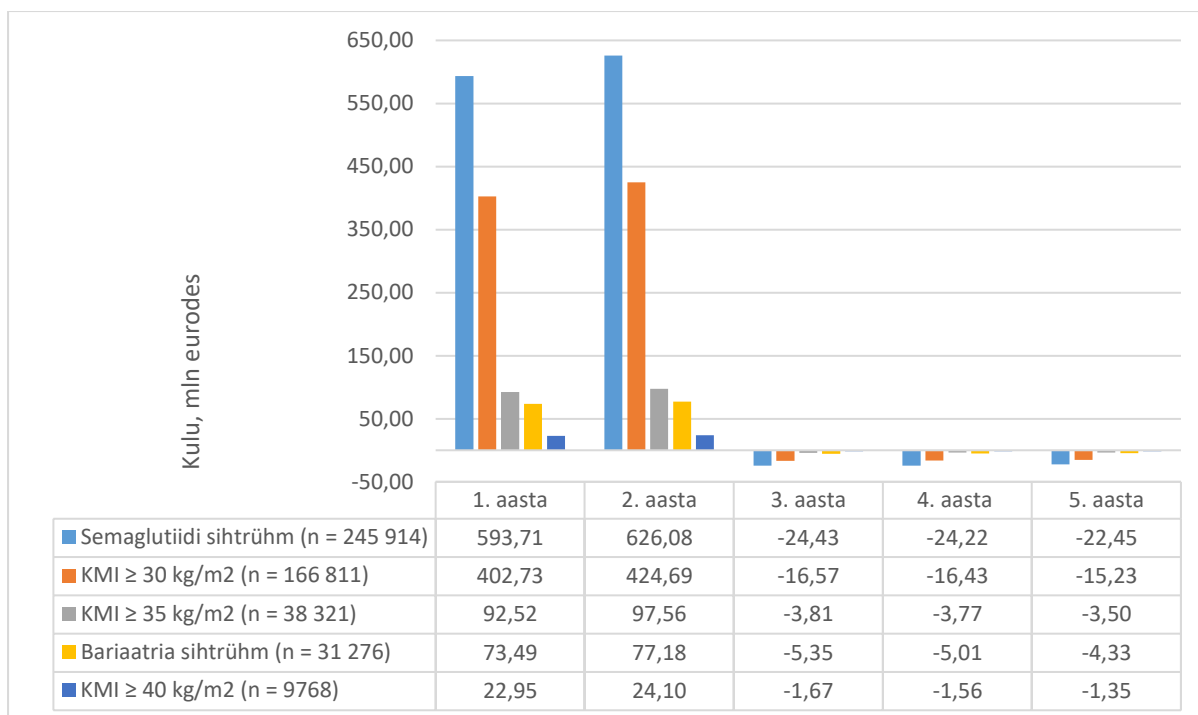
KMI – kehamassiindeks

Eelarve mõju analüüsis võeti arvesse kulutõhususe analüüsis arvatud esimese viie aasta diskonteerimata ravimi- ja ravikulud elustiili muutmise ja semaglutiidravi rühmades. Kuna semaglutiidravi kestus mõjutas ülekaalulisusega seotud haigestumust, siis oli semaglutiidravi rühmas rasvumuse tüsistuste ravikulu üheaastase ravi korral mõnevõrra suurem kui kaheaastase raviga. Esimese aasta ravimikulu oli mõlemas rühmas võrdne (vt tabel 32).

Tabel 32. Elustiili muutmise ja semaglutiidravi kulud eurodes ühe inimese kohta aastas vastavalt kulutõhususe analüüsi tulemustele

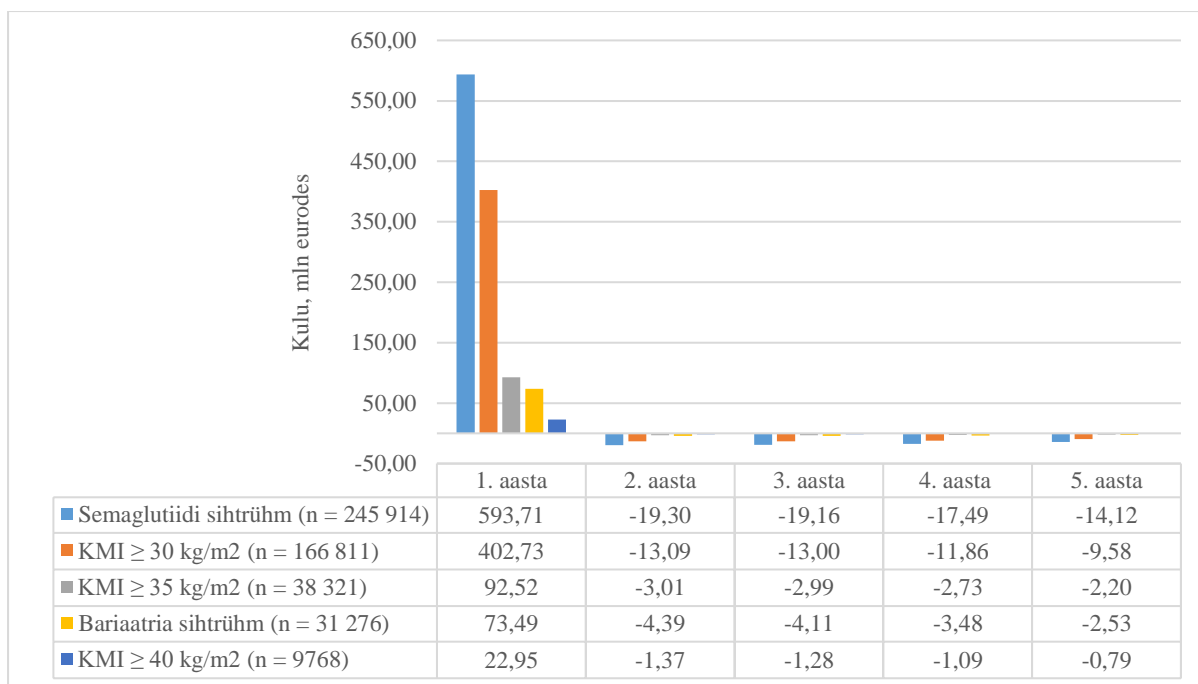
| | Elustiil | Semaglutiid | | | Kulude erinevus | |
|----------|----------|-------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | Ravikulu | Ravimi-kulu | Ravikulu (ravi 2 aastat) | Ravikulu (ravi 1 aasta) | Kogukulu (ravi 2 aastat) | Kogukulu (ravi 1 aasta) |
| 1. aasta | 200 | 2488 | 126 | 126 | 2414 | 2414 |
| 2. aasta | 237 | 2641 | 142 | 158 | 2546 | -78 |
| 3. aasta | 273 | – | 174 | 195 | -99 | -78 |
| 4. aasta | 310 | – | 212 | 239 | -98 | -71 |
| 5. aasta | 347 | – | 255 | 289 | -91 | -57 |

Eelarve mõju analüüsis leiti, et kaheaastase semaglutiidravi kestuse korral on prognoositav viie aasta lisakulu semaglutiidraviga võrreldes praeguse olukorraga vahemikus 42,47–1148,68 miljonit eurot. Seejuures ületab esimesel kahel aastal semaglutiiidi ravimikulu ravikulude kokkuhoiu, kuid alates kolmandast aastast hoitakse semaglutiiidi rühmas võrreldes elustiili muutmisega kulusid kokku (vt joonis 6).



Joonis 6. Semaglutiidravi täiendkulu võrreldes elustiili muutmisega kaheaastase ravi kestuse korral viie aasta perspektiivis

Kõige enam sõltub lisakulu sihtühma suurusest – viie aasta lisakulu on suurim juhul, kui semaglutiidravi saavad kahe aasta vältel kõik semaglutiidravi näidustusega patsiendid (n = 245 914). Sihtühma kitsendamine võimaldab lisakulu vähendada. Samuti on võimalik lisakulu märkimisväärselt vähendada juhul, kui semaglutiidravi hüvitatakse vaid ühe aasta jooksul (vt joonis 7).



Joonis 7. Semaglutiidravi täiendkulu võrreldes elustiili muutmisega üheaastase ravi kestuse korral viie aasta perspektiivis

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 kokkuvõttes ülekaalulisusega seotud haiguste ravikuludelt, kuigi see on võrreldes kaheaastase raviga mõnevõrra väiksem. Samas on ka üheaastase semaglutiidravi rahastamine seotud märkimisväärse lisakuluga Tervisekassa eelarvele, seda eelkõige laiemates sihtrühmades. Seetõttu võib olla täiendavalt vaja semaglutiidravi sihtrühma kitsendada KMI või ülekaalulisusega seotud kaasuvate haiguste alusel.

9. Järeldused ja soovitused

Järeldused

1. Semaglutiiidi säilitusannuses 2,4 mg kaalu langetav toime on tõestatud nii diabeediga kui ka diabeedita patsientidel, kuid ravitoime kestus on ebaselge. Kliiniliste uuringute ja metaanalüüside tulemuste põhjal on semaglutiiidi kaalu langetav toime võrreldes platseeboga ligikaudu 12% suurem. Liraglutiiidi säilitusannuses 3 mg kaalu langetav toime on platseeboga võrreldes ligikaudu 5% suurem. Ainukeses semaglutiiidi ja liraglutiiidi nimetatud säilitusannustes võrrelnud kliinilises uuringus oli semaglutiiidi efektiivsus kehakaalu alandamisel liraglutiiidi omast 9,4% suurem. Tirtsepatiidi ja semaglutiiidi kohta võrdlusuuringud puuduvad, kuid tirtsepatiidi kliinilised uuringud viitavad sellele, et ravimi kaalu langetav efekt võib ületada semaglutiiidi oma. Diabeedita patsientide sihtrühmas oli tirtsepatiidi (säilitusannus 5–15 mg) kaalu langetav toime võrreldes platseeboga sõltuvalt annusest 12–18%. Kõigi ravimite kõrvalnähtude profiilid, esinemissagedused ja kõrvalnähtude tõttu ravi katkestamise määrad on sarnased.
2. Käesolevalt puuduvad semaglutiiidi ja bariaatrilise kirurgia otsesed võrdlusuuringud. Kliiniliste uuringute andmetel on bariaatrilise kirurgia kaalu langetav toime võrreldes konservatiivse raviga ligikaudu 21% suurem, jälgimisuuringutes on näidatud veelgi suuremat efektiivsust. Kliiniliste uuringute ja metaanalüüside põhjal püsib bariaatrilise kirurgia raviefekt ka üle kümne aasta möödudes. Samas võivad bariaatrilised operatsioonid olla seotud tõsiste tüsistustega – varaseid tüsistusi esineb keskmiselt 2–3%-l ja pikaajalisi 5–10%-l patsientidest.
3. Rahvusvahelistes ravijuhendites soovitatakse elustiilimuutustele allumatu tüsistunud ülekaalulisuse ja rasvumuse ravis kombineerida farmakoteraapiat elustiili muutmisega. Praegu on rasvumuse ravijuhendites eelistatud ravim subkutaanne semaglutiiid säilitusannuses 2,4 mg nädalas. Eesti ülekaalulisuse ja rasvumuse ravijuhendi soovitus on rakendada farmakoteraapiat kehakaalu vähendamiseks vaid siis, kui elustiili muutmine ei ole soovitud tulemusi andnud või patsiendil esinevad kaasuvad haigused. Ravijuhendites ei anta konkreetseid soovitusi kasutatavate ravimpreparaatide kohta.
4. Semaglutiiidi säilitusannuses 2,4 mg kulutõhusust on teaduskirjanduses võrreldud ravi puudumisega (n = 1), elustiili muutmisega (n = 5) ja liraglutiiidraviga (n = 3). Võrreldes alternatiivsete ravimeetoditega oli semaglutiiidravi uuringutes kallim ja efektiivsem. Täiendkulu tõhususe määr oli võrreldes ravi puudumisega 25 702, võrreldes elustiili muutmisega vahemikus 16 996 – 224 666 ja võrreldes liraglutiiidraviga domineeriv kuni

29 387 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Peamised semaglutiidi kulutõhusust mõjutavad sisendid olid ajaperspektiivi valik, sihtrühma määratlus, semaglutiidi efektiivsus ja võrreldavate sekkumiste hinnad.

5. Eesti andmetel tehtud kulutõhususe analüüsis leiti, et nii semaglutiidi näidustusega sihtrühmas ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ või $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ koos vähemalt ühe ülekaalulisusega seotud kroonilise haigusega) kui ka 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) pikeneb võrreldes elustiili muutmisega kõigi sekkumistega kvaliteetne eluiga ning lisanduvad sekkumise kulud. Samal ajal saavutatakse kokkuhoid ülekaalulisusega seotud haiguste ravikuludes. Täiendkulu tõhususe määr oli semaglutiidi näidustusega sihtrühmas semaglutiidi kasutamisel 32 559, liraglutiidi kasutamisel 38 133 ja tirtsepatiidi kasutamisel 50 364 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Bariaatrilise kirurgia näidustusega sihtrühmas oli semaglutiidi täiendkulu tõhususe määr 26 250 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Bariaatriline kirurgia oli võrreldes elustiili muutmise ja semaglutiidraviga domineeriv, st väiksema kulu ja suurema efektiivsusega. Täiendkulu tõhususe määra mõjutasid enim ravi kestus, KMI taastumise tase ja aeg peale farmakoteraapia lõppu, diskontomäär, HbA1c algtase ja farmakoteraapiajärgse taastumise tase ning KMI loomulik kasv ja algtase. Bariaatriline kirurgia jäi ka tundlikkuse analüüsis võrreldes nii elustiili muutmise kui ka semaglutiidiga valdavalt domineerivaks.
6. Eelarve mõju analüüsis hinnati semaglutiidravi hüvitamise mõju Tervisekassa eelarvele ühe- ja kaheaastase semaglutiidravi kestuse korral viie aasta perspektiivis, kitsendades sihtrühmade suurust KMI väärtuse alusel. Kaheaastase semaglutiidravi korral kaasneks olenevalt sihtrühmast 42,47–1148,68 miljonit lisakulu, üheaastase ravi korral oleks vastav lisakulu 18,42–523,64 miljonit eurot.

Soovitused

1. Semaglutiidravi näidustusega sihtrühm ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ või $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ koos vähemalt ühe ülekaalulisusega seotud kroonilise haigusega) moodustab üle veerandi Eesti täiskasvanud rahvastikust, mistõttu kaasneks semaglutiidi rahastamisega kogu sihtrühmale märkimisväärne lisakulu Tervisekassale. Üks võimalus eelarvemõju vähendamisel on sihtrühma piirata KMI alusel. Kõrgemate KMI väärtuste juures saavutatakse semaglutiidraviga ka suurem tervisekasu ja madalam täiendkulu tõhususe määr.
2. Lisaks võiks kaaluda semaglutiidravi ajaliselt piiratud rahastamist, sest semaglutiidiga ilmneb suurim raviefekt riskiteguritele esimesel raviaastal ning edasine ravitoime on

riskitegurite taset säilitav. Üheaastase semaglutiidravi korral on võrreldes pikemaajalise raviga oluliselt väiksemad nii täiendkulu tõhususe määr kui ka eelarve mõju.

3. Tirtsepatiidravi uuringud viitavad, et ravim on efektiivsem kui semaglutiid, kuid kalli hinna tõttu osutus tirtsepatiidi siinses analüüsis semaglutiidist vähem kulutõhusaks. Samas ei turustata tirtsepatiidi praegu Eestis, mistõttu oli siinses analüüsis kasutatud hind indikatiivne. Samuti ei ole avaldatud tirtsepatiidi ja semaglutiidi võrdlevaid uuringuid. Seetõttu võiks kaaluda tirtsepatiidi kohta täiendava tõenduse ilmnemisel kaalu langetavate ravimite kulutõhususe ja eelarve mõju analüüsi uuendamist.

Kasutatud kirjandus

1. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *Cmaj*. 2020;192(31):E875–91.
2. Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann Transl Med*. 2017;5(7):161.
3. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2013;309(1):71–82.
4. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju Sh N, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016;388(10046):776–86.
5. Buckell J, Mei XW, Clarke P, et al. Weight loss interventions on health-related quality of life in those with moderate to severe obesity: findings from an individual patient data meta-analysis of randomized trials. *Obes Rev*. 2021;22(11):e13317.
6. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, et al. Years of life lost due to obesity. *Jama*. 2003;289(2):187–93.
7. Vaask S, Akkermann K, Bambus M, et al. Ülekaalulise või rasvunud patsiendi käsitus esmatasandil. RJ-E/34.1-2019. Ravijuhendite Nõukoda; 2019: (<https://ravijuhend.ee/tervishoiuvarav/juhendid/187/ulekaalulise-voi-rasvunud-patsiendi-kasitus-esmatasandil>).
8. Valenzuela PL, Carrera-Bastos P, Castillo-García A, et al. Obesity and the risk of cardiometabolic diseases. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(7):475–94.
9. Sarma S, Sockalingam S, Dash S. Obesity as a multisystem disease: trends in obesity rates and obesity-related complications. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23 Suppl 1:3–16.
10. Ganz ML, Wintfeld N, Li Q, et al. The association of body mass index with the risk of type 2 diabetes: a case-control study nested in an electronic health records system in the United States. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):50.
11. World Health Organization. Regional Office for Europe. WHO European regional obesity report 2022. World Health Organization; 2022: (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353747/9789289057738-eng.pdf>).
12. Reile R, Veideman T. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring 2022. Tervise Arengu Instituut; 2023: (https://www.tai.ee/sites/default/files/2023-04/Taiskasvanud_rahvastiku_tervisekaitumise_uuring_2022.pdf).
13. Reile R, Veideman T. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring 2020. Tervise Arengu Instituut; 2021: (https://www.tai.ee/sites/default/files/2021-04/TKU2020_kogumik.pdf).
14. Tekkel M, Veideman T. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring 2010. Tervise Arengu Instituut; 2011: (https://www.tai.ee/sites/default/files/2021-03/132091796870_Eesti_taiskasvanud_rahvastiku_tervisekaitumise_uuring_EST_ENG.pdf).
15. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2985–3023.

16. Bariaatrilise patsiendi käsitus enne ja pärast kirurgilist sekkumist. RJ-E/12.1-2016. Ravijuhendite Nõukoda; 2016: (<https://ravijuhend.ee/tervishoiuvarav/juhendid/194/bariaatrilise-patsiendi-kasitus-enne-ja-parast-kirurgilist-sekkumist>).
17. Eesti ravimiregister. Ravimite otsing. [3.05.2023]: (<https://ravimiregister.ee/>).
18. Grunvald E, Shah R, Hernaez R, et al. AGA clinical practice guideline on pharmacological interventions for adults with obesity. *Gastroenterology*. 2022;163(5):1198–225.
19. Ard J, Fitch A, Fruh S, et al. Weight loss and maintenance related to the mechanism of action of glucagon-like peptide 1 receptor agonists. *Adv Ther*. 2021;38(6):2821–39.
20. Breen C, O'Connell J, Geoghegan J, et al. Obesity in adults: a 2022 adapted clinical practice guideline for Ireland. *Obes Facts*. 2022;15(6):736–52.
21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Semaglutide for managing overweight and obesity. Technology appraisal guidance [TA875]. 2023: (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta875>).
22. Di Lorenzo N, Antoniou SA, Batterham RL, et al. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. *Surg Endosc*. 2020;34(6):2332–58.
23. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, et al. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): indications for metabolic and bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2022;18(12):1345–56.
24. Lim R. Bariatric procedures for the management of severe obesity. Descriptions. UpToDate; 2023 [8.02.2023]: (<https://medilib.ir/uptodate/show/88536>).
25. Kaalukirurgia keskus. Ülevaade kaalukirurgiast Eestis. [15.03.2023]: (<https://www.kaalukirurgia.ee/kaalukirurgia-eestis-ulevaade/>).
26. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10148):637–49.
27. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989–1002.
28. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial. *Jama*. 2021;325(14):1403–13.
29. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. *Jama*. 2021;325(14):1414–25.
30. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022;28(10):2083–91.
31. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. *Jama*. 2022;327(2):138–50.
32. Bonfrate L, Wang DQ, Garruti G, et al. Obesity and the risk and prognosis of gallstone disease and pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(4):623–35.

33. Zhong P, Zeng H, Huang M, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity: a meta-analysis. *Endocrine*. 2022;75(3):718–24.
34. Arastu N, Cummins O, Uribe W, et al. Efficacy of subcutaneous semaglutide compared to placebo for weight loss in obese, non-diabetic adults: a systematic review & meta-analysis. *Int J Clin Pharm*. 2022;44(4):852–9.
35. Tan HC, Dampil OA, Marquez MM. Efficacy and safety of semaglutide for weight loss in obesity without diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2022;37(2):65–72.
36. Iqbal J, Wu HX, Hu N, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight in adults with obesity without diabetes mellitus—a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Obes Rev*. 2022;23(6):e13435.
37. Guo X, Zhou Z, Lyu X, et al. The antiobesity effect and safety of GLP-1 receptor agonist in overweight/obese patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Horm Metab Res*. 2022;54(7):458–71.
38. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11–22.
39. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205–16.
40. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(6):503–15.
41. Golzarand M, Toolabi K, Farid R. The bariatric surgery and weight losing: a meta-analysis in the long- and very long-term effects of laparoscopic adjustable gastric banding, laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy on weight loss in adults. *Surg Endosc*. 2017;31(11):4331–45.
42. O'Brien PE, Hindle A, Brennan L, et al. Long-term outcomes after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis of weight loss at 10 or more years for all bariatric procedures and a single-centre review of 20-year outcomes after adjustable gastric banding. *Obes Surg*. 2019;29(1):3–14.
43. Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, et al. Association of metabolic-bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174 772 participants. *Lancet*. 2021;397(10287):1830–41.
44. Courcoulas AP, Gallagher JW, Neiberg RH, et al. Bariatric surgery vs lifestyle intervention for diabetes treatment: 5-year outcomes from a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):866–76.
45. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366(17):1567–76.
46. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—3-year outcomes. *N Engl J Med*. 2014;370(21):2002–13.
47. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes - 5-year outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376(7):641–51.
48. Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci EV, et al. Effects of bariatric surgery in obese patients with hypertension: the GATEWAY randomized trial (Gastric Bypass to Treat Obese Patients With Steady Hypertension). *Circulation*. 2018;137(11):1132–42.

49. Schiavon CA, Bhatt DL, Ikeoka D, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery in patients with obesity and hypertension : a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2020;173(9):685–93.
50. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(17):1577–85.
51. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10271):293–304.
52. Verrastro O, Panunzi S, Castagneto-Gissey L, et al. Bariatric-metabolic surgery versus lifestyle intervention plus best medical care in non-alcoholic steatohepatitis (BRAVES): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet.* 2023;401(10390):1786–97.
53. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *Jama.* 2013;309(21):2240–9.
54. Eesti Bariaatrilise ja Metaboolse Kirurgia Selts. Bariaatrilise operatsiooni tüsistused. [2.03.2023]: (<https://eestibariaatria.ee/patsiendile/bariaatrilise-operatsiooni-tusistused/>).
55. Sarma S, Palcu P. Weight loss between glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bariatric surgery in adults with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring).* 2022;30(11):2111–21.
56. Lee M, Lauren BN, Zhan T, et al. The cost-effectiveness of pharmacotherapy and lifestyle intervention in the treatment of obesity. *Obes Sci Pract.* 2020;6(2):162–70.
57. Hu Y, Zheng SL, Ye XL, et al. Cost-effectiveness analysis of 4 GLP-1RAs in the treatment of obesity in a US setting. *Ann Transl Med.* 2022;10(3):152.
58. Kim N, Wang J, Burudpakdee C, et al. Cost-effectiveness analysis of semaglutide 2.4 mg for the treatment of adult patients with overweight and obesity in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* 2022;28(7):740–52.
59. Sandhu H, Xu W, Olivieri AV, et al. Once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg injection is cost-effective for weight management in the United Kingdom. *Adv Ther.* 2023.
60. Atlas SJ, Kim K, Beinfeld M, et al. Medications for obesity management: effectiveness and value; final evidence report. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). 2022: (<https://icer.org/assessment/obesity-management-2022/>).
61. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH reimbursement review: semaglutide (Wegovy). 2022: (https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0725-Wegovy_combined.pdf).
62. Cooper K, Picett K, Frampton G, et al. Semaglutide for managing overweight and obesity: a single technology appraisal. Southampton Health Technology Assessments Centre. 2022: (https://eprints.soton.ac.uk/471446/1/ERG_report_semaglutide.pdf).
63. Eesti Ravimiregister. Wegovy. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). [21.03.2023]: (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_et.pdf).
64. Eesti Bariaatrilise ja Metaboolse Kirurgia Selts. Bariaatrilise kirurgia näidustused. [15.05.2023]: (<https://eestibariaatria.ee/patsiendile/bariaatrilise-kirurgia-naidustused/>).
65. Kaur I, Ilmar Kaur: juhend ühtlustab bariaatrilist ravi. *Eesti Arst.* 2016;95(7):424–5.

66. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas. RV0211: Aastakeskmise rahvastik soo ja vanuserühma järgi. [16.05.2023]: (https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik__rahvastiku_naitajad-ja-koosseis__rahvaarv-ja-rahvastiku-koosseis/RV0211).
67. Tervise Arengu Instituut. Statistika andmebaas. TKU40: Kehamassiindeksi kategooriad soo ja vanuserühma järgi. [16.05.2023]: (https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__05Uuringud__02TKU__04Liikumine/TKU40.px/).
68. Kangur T, Sillakivi T, Tikk T, et al. Prospective study evaluating laparoscopic gastric sleeve operations with 1-year follow-up. 8th Congress of the Baltic Association of Surgeons; Tallinn: Eesti Arst; 2015.
69. Tervise Arengu Instituut. Statistika andmebaas. TKU50: Suitsetamine soo ja vanuserühma järgi. [16.05.2023]: (https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__05Uuringud__02TKU__05Suitsetamine/TKU50.px/).
70. Iyen B, Weng S, Vinogradova Y, et al. Long-term body mass index changes in overweight and obese adults and the risk of heart failure, cardiovascular disease and mortality: a cohort study of over 260,000 adults in the UK. *BMC Public Health*. 2021;21(1):576.
71. Zaninotto P, Lassale C. Socioeconomic trajectories of body mass index and waist circumference: results from the English Longitudinal Study of Ageing. *BMJ Open*. 2019;9(4):e025309.
72. Eesti Ravimiregister. Saxenda. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). [21.03.2023]: (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_et.pdf).
73. Eesti Ravimiregister. Mounjaro. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). [21.04.2023]: (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_et.pdf).
74. Framingham Heart Study. Cardiovascular Disease (10-year risk). [21.04.2023]: (<https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/cardiovascular-disease-10-year-risk/>).
75. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
76. Tervise Arengu Instituut. Statistika andmebaas. EH10: Esmashaigusjuhud soo ja vanuserühma järgi (1998-2016). [23.05.2023]: (https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__01Esmashaigestumus/EH10.px/).
77. QDiabetes-2018 risk calculator. [21.04.2023]: (<https://qdiabetes.org/2018/index.php>).
78. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of QDiabetes-2018 risk prediction algorithm to estimate future risk of type 2 diabetes: cohort study. *Bmj*. 2017; 359:j5019.
79. Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162(8):893–900.
80. Wendelboe AM, Hegmann KT, Biggs JJ, et al. Relationships between body mass indices and surgical replacements of knee and hip joints. *Am J Prev Med*. 2003;25(4):290–5.
81. Kender E, Vorobjov S, Ehala-Aleksejev K, et al. Eesti 40-49aastaste meeste tervis: pilootprojekt "Pikema Sõpruse Päev". Tallin, Tartu: Tervise Arengu Instituut, Tartu Ülikooli Kliinikumi meestekliinik; 2022: (https://tai.ee/sites/default/files/2022-07/Eesti%2040_49aastaste%20meeste%20tervis.pdf).

82. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas. RV57: Surnud 100 000 elaniku kohta surmapõhjuse, soo ja vanuserühma järgi. [23.05.2023]: (https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik__rahvastikusundmused__surmad/RV57).
83. Personaalmeditsiini kliinilised juhtprojektid rinnavähi ja südame-veresoonkonnahaiguste täppisennetuses 2018-2012 lõpparuanne. 2021: (<https://www.etag.ee/wp-content/uploads/2021/07/L%C3%B5pparuanne.pdf>).
84. Veldre G, Ainla T, Marandi T, et al. P3638: The characteristics, treatment and outcomes of patients with acute myocardial infarction from 2012-2015 in Estonian Myocardial Infarction Registry. *European Heart Journal*. 2017;38(suppl_1).
85. Tervisekassa analüütika osakond. Insuldi juhtprojekti mõju kvantitatiivne hindamine. 2022: (https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/sekkumise_m%C3%B5ju_hindamine_1%C3%B5plik.html).
86. Fu Y, Xia Y, Yi H, et al. Meta-analysis of all-cause and cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Breath*. 2017;21(1):181–9.
87. Cardoso L, Rodrigues D, Gomes L, et al. Short- and long-term mortality after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(9):1223–32.
88. Pan X, Turan O, Rullan PJ, et al. 30-Days to 10-years mortality rates following total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of the last decade (2011-2021). *J Knee Surg*. 2022.
89. Johansson S, Rosengren A, Young K, et al. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):53.
90. Brammås A, Jakobsson S, Ulvenstam A, et al. Mortality after ischemic stroke in patients with acute myocardial infarction: predictors and trends over time in Sweden. *Stroke*. 2013;44(11):3050–5.
91. Brønnum-Hansen H, Davidsen M, Thorvaldsen P. Long-term survival and causes of death after stroke. *Stroke*. 2001;32(9):2131–6.
92. Ciardullo S, Bianconi E, Cannistraci R, et al. Peripheral artery disease and all-cause and cardiovascular mortality in patients with NAFLD. *J Endocrinol Invest*. 2022;45(8):1547–53.
93. Tancredi M, Rosengren A, Svensson A-M, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(18):1720–32.
94. Raghavan S, Vassy JL, Ho YL, et al. Diabetes mellitus-related all-cause and cardiovascular mortality in a national cohort of adults. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(4):e011295.
95. Owen RK, Bradbury N, Xin Y, et al. MetaInsight: An interactive web-based tool for analyzing, interrogating, and visualizing network meta-analyses using R-shiny and netmeta. *Res Synth Methods*. 2019;10(4):569–81.
96. Ara R, Blake L, Gray L, et al. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A systematic review. *Health Technol Assess*. 2012;16(5):iii-xiv, 1–195.
97. Søltøft F, Hammer M, Kragh N. The association of body mass index and health-related quality of life in the general population: data from the 2003 Health Survey of England. *Qual Life Res*. 2009;18(10):1293–9.

98. Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010;13(5):509–18.
99. Alloja J, Saar A, Põld M, et al. Farmakogeneetilise analüüsi tervisekasu südame-veresoonkonnahaiguste ravis ja farmakogeneetilise analüüsi juhitud antiagregantravi kulutõhusus Eestis südame isheemiatõve korral. . Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2022: (<https://tervis.ut.ee/sites/default/files/2023-04/TTH62%20SVH%20farmakogenoomika.pdf>).
100. Cost-utility analysis of open versus laparoscopic groin hernia repair: results from a multicentre randomized clinical trial. *Br J Surg*. 2001;88(5):653–61.
101. Vabariigi Valitsuse määrus "Ravimite hulgi- ja jaemüügi juurdehindluse piirmäärad ning nende rakendamise kord". [19.06.2023]: (<https://www.riigiteataja.ee/akt/13353363?leiaKehtiv>).
102. Piirhinnaveeb. [16.06.2023]: (<http://ravimiinfo.ee/piirhinnad/>).
103. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas. IA001: Tarbijahinnaindeksi muutus võrreldes eelmise aastaga. [16.06.2023]: (https://andmed.stat.ee/et/stat/majandus__hinnad/IA001).
104. Tervisekassa. Müüdnud ravimid diagnoosi ja arsti eriala lõikes. [16.06.2023]: (<https://www.tervisekassa.ee/muudud-ravimid-diagnoosi-ja-arsti-eriala-loikes>).
105. Tervisekassa. Tervishoiuteenuste kasutamise statistika. [16.06.2023]: (<https://www.tervisekassa.ee/koik-teenused>).
106. Zimmermann M. II tüüpi diabeedi ravikulude hindamine Eesti Haigekassa eriarstiabi arvete alusel. Bakalaureusetöö. 2018 [16.06.2023]: (<https://dspace.ut.ee/handle/10062/65968>).
107. Tervisekassa. Meditsiiniseadmete statistika. [16.06.2023]: (<https://www.tervisekassa.ee/meditsiiniseadmete-statistika>).
108. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):687–98.
109. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu, 11.10 – 31.12.2022. (<https://www.riigiteataja.ee/akt/105072022004>).

Lisa 1. Lähteülesanne

Semaglutiid rasvumuse ravis

Eesmärk: hinnata semaglutiidi efektiivsust, ohutust ja kulutõhusust rasvunud patsientide ravis võrreldes alternatiivsete raviviisidega

Sihtrühm (P) – rasvunud patsiendid; $KMI \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ või $27,0 \text{ kg/m}^2$ ja kaasvalt vähemalt üks ülekaaluga seostatav haigus (hüpertensioon, düslipideemia, obstruktiivne uneapnoe, südame-veresoonkonnahaigused).

Sekkumine (I) – semaglutiid

Võrreldavad ravimeetodid (C) – platseebo, liraglutiid (3 mg), tirtsepatiid, bariaatriline operatsioon

Tulemid (O) – efektiivsus, ohutus, kulutõhusus

Taust:

Rasvumus on krooniline haigus, mis on seotud olulise haigestumuse, suremuse ja majandusmõjuga. Rasvumuse farmakoloogiline ravi on oluline täiendus tervisekäitumise muutusele, mille kaalulangetav toime võib olla ebapiisav ja ebapüsiv. Semaglutiid on pikatoimeline nahaalusi süstitav 2. tüüpi diabeedi ravim, mis kuulub GLP-1 retseptori antagonistide rühma ja millel on lisaks antidiabeetilisele toimele näidatud ka kaalulangetavat toimet. Kaalulangetavat toimet on hinnatud 3. faasi randomeeritud kontrollitud uuringute programmis The Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity (STEP). Uuringus leiti, et ülekaalulistel ja rasvumusega patsientidel omab semaglutiid oluliselt suuremat kaalulangetavat toimet võrreldes platseebo või liraglutiidiga. Semaglutiidi ohutusprofiil on uuringute andmetel soodne. Teadaolevalt ei ole semaglutiidi efektiivsust võrreldud bariaatrilise kirurgiaga.

Uurimisküsimused:

1. Milline on tõendus semaglutiidi kaalulangetava mõju ja ohutuse kohta rasvumuse diagnoosiga patsientidel võrreldes farmakoteraapiaga?
Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade
2. Milline on tõendus semaglutiidi kaalulangetava mõju ja ohutuse kohta rasvumuse diagnoosiga patsientidel võrreldes kirurgilise raviga?
Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade

3. Millised on ravijuhiste soovitusel semaglutüüdi kohta rasvumuse ravi?

Lahendus: ravijuhiste ülevaade

4. Milline on tõendus semaglutüüdi kulutõhususe kohta rasvumuse ravi võrreldes tavaraviga?

Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade

5. Milline on semaglutüüdi kulutõhusus rasvumuse ravi Eestis võrreldes tavaraviga?

Lahendus: kulutõhususe hindamine Eesti andmetel

6. Milline on semaglutüüdi rasvumuse ravi eelarve mõju Eestis?

Lahendus: eelarve mõju analüüs Eesti andmetel

Lisa 2. Raporti metoodika

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*, HTA) eesmärk on toetada põhjendatud otsuseid ohutu, efektiivse ja patsiendikeskse tervisepoliitika elluviimisel, mis taotleks parimat väärtust ühiskonnale. TTH väljund on raport, milles analüüsitakse süstemaatiliselt, läbipaistvalt ja erapooletult tõenduspõhist informatsiooni tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

Teadusuuringute otsing semaglutiidi efektiivsuse ja ohutuse kohta

Teaduskirjanduse otsing viidi läbi 2023. aasta veebruaris andmebaasis PubMed. Otsisõnu ja MESH-termineid kombineeriv päring koostati uuringute leidmiseks, mis käsitlevad semaglutiidi ohutust ja tõhusust ülekaaluliste ja rasvumusega patsientide populatsioonis ilma kaasuva diabeedi diagnoosita: ((*semaglutide OR Rybelsus OR Ozempic OR "semaglutide" [Supplementary Concept]*) AND (((*"Overweight"[Mesh] OR "Obesity"[Mesh]*) OR (*overweight[Title/Abstract] OR obesity[Title/Abstract] OR obese[Title/Abstract]*))) AND ((*"Weight Loss"[Mesh]*) OR (*weight reduction[Title/Abstract] OR weight loss[Title/Abstract] OR lose weight[Title/Abstract] OR reduce weight[Title/Abstract]*))) AND ((*"adverse effects" [Subheading]*) OR (*side-effect*[Title/Abstract] OR "adverse effect"*[Title/Abstract] OR adverse event[Title/Abstract] OR safety[Title/Abstract] OR clinical efficacy[Title/Abstract] OR clinical safety[Title/Abstract] OR "clinical effectiveness"[Title/Abstract] OR efficacy [Title/Abstract] OR effectiveness[Title/Abstract] OR adverse drug reactions [Title/Abstract] OR safety analys*[Title/Abstract] OR clinical outcome*[Title/Abstract] OR treatment effects*[Title/Abstract] OR outcome*[Title/Abstract] OR advantage*[Title/Abstract]*)).

Päringule vastas 33 kliinilist uuringut ja metaanalüüsi, millest ülevaatesse valiti 11 artiklit kuue kliinilise uuringu ning viie metaanalüüsi andmetega. Artiklite välistamise peamisteks põhjusteks oli diabeedi diagnoosiga patsientide kaasatus uuringutesse ning andmekogumite kordumine.

Teadusuuringute otsing semaglutiidi kulutõhususe kohta

Semaglutiidi kulutõhusust rasvunud patsientide ravis käsitlevatest teadusartiklitest ülevaate saamiseks tehti 2023. aasta märtsis andmebaasis PubMed semaglutiidravi ja majandusliku hindamise termineid sisaldav päring: (*semaglutide OR Rybelsus OR Ozempic OR Wegovy OR "semaglutide" [Supplementary Concept]*) AND (*"Cost-Effectiveness Analysis"[Mesh] OR*

"Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR cost-effectiveness[Title/Abstract] OR cost-utility [Title/Abstract] OR economic evaluation[Title/Abstract] OR economic burden[Title/Abstract] OR cost-benefit[Title/Abstract] OR cost efficiency[Title/Abstract] OR Economic Consequences[Title/Abstract]). Päringu tulemusena saadi 68 vastet.

Raportisse kaasati uuringud, mis vastasid järgmistele kriteeriumitele: 1) mõõdeti kulusid ja tervisetulemeid, 2) üheks võrreldavaks sekkumiseks oli semaglutiid, 3) sihtrühma moodustasid ülekaalulised või rasvunud patsiendid, 4) tervisetulemeid mõõdeti kvaliteetsetes eluaastates, 5) artikli täistekst oli kättesaadav.

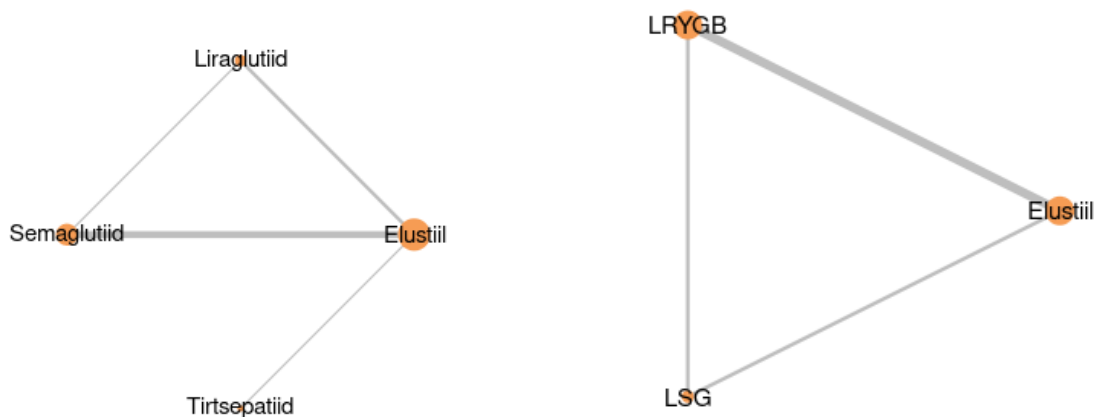
Pealkirjade ja sisukokkuvõtete põhjal jäeti kõrvale 59 vastet, mille puhul ei olnud tegemist kulutõhususe uuringuga (n = 14) või milles hinnati semaglutiiidi kulutõhusust 2. tüüpi diabeedi ravis (n = 45). Täistekstide läbivaatamisel jäeti täiendavalt kõrvale viis semaglutiiidi kulutõhususe uuringut, milles hinnati semaglutiiidi kulutõhusust 2. tüüpi diabeedi ravis võttes samaaegselt arvesse ka semaglutiiidi kaalulangetavat mõju. Seega kaasati raportisse neli uuringut, mis vastasid kõigile eelnimetatud kriteeriumitele. Päringu tulemusena leitud artiklite kasutatud kirjanduse loetelude põhjal täiendavaid uuringuid ei leitud.

Lisaks otsiti erinevate riikide tervisetehnoloogiate hindamisega tegelevate asutuste kodulehtedelt semaglutiiidi kulutõhusust käsitlenud TTH raporteid. Otsingu tulemusena kaasati siinsesse raportisse kolm semaglutiiidi kulutõhusust käsitlenud TTH raportit.

Kulutõhususe hindamine

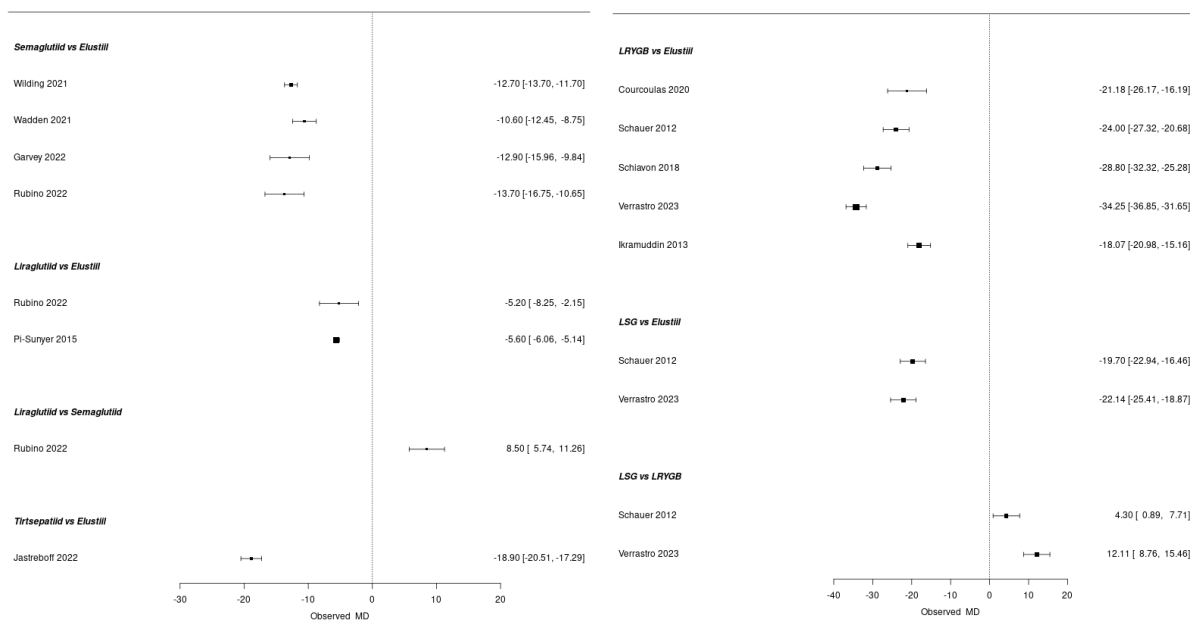
Kulutõhususe hindamisel võrreldi semaglutiiidi kulusid ja tervisetulemeid elustiili muutmise, liraglutiiidi ja tirtsepatiidiga patsientidel, kelle KMI on kas $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ või $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ koos vähemalt ühe ülekaalulisusega seotud kroonilise haigusega ning elustiili muutmise ja bariatrilise kirurgiaga patsientidel, kelle KMI on kas $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ või $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ koos vähemalt ühe ülekaalulisusega seotud kroonilise haigusega. Kuludena arvestati otseseid tervishoiu rahastaja (Tervisekassa) kulusid ravimitele ja ülekaalulisusega seotud terviseseisunditele. Analüüsis hinnati semaglutiiidi kasutamise kaasnevat muutust elueas ja kvaliteetses elueas. Kulutõhususe hindamiseks kasutati Markovi mudelit, mis konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2021 (TreeAge Software Inc.).

Lisa 3. Võrgustik-metaanalüüs



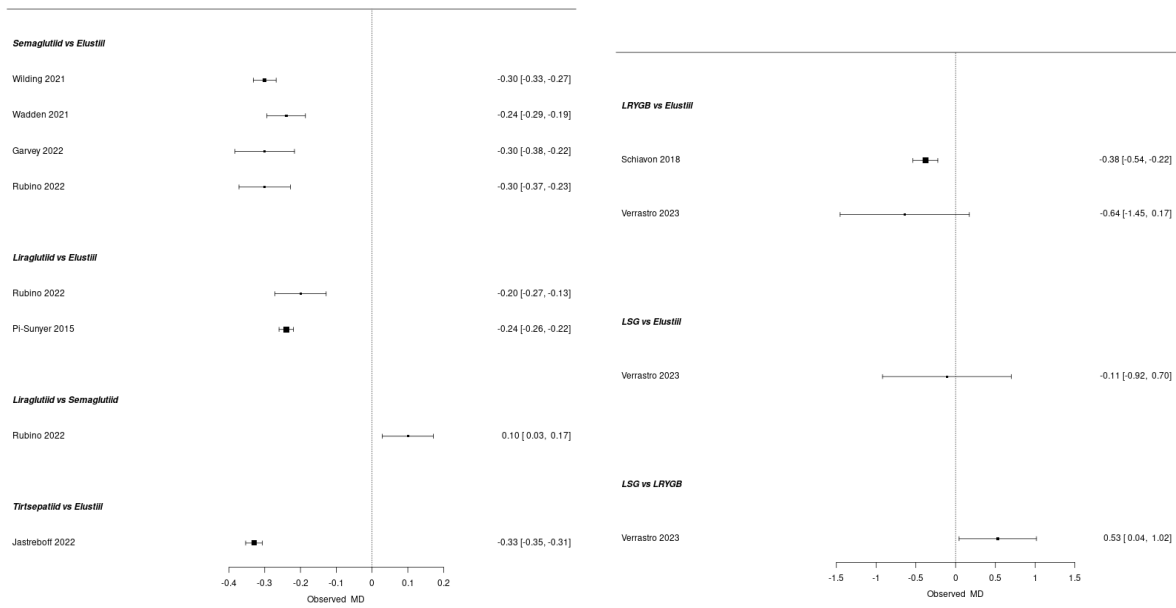
L3-1. Võrgustik-metaanalüüsis tehtud võrdlused

LRYGB – laparoskoopiline Roux-en-Y maost möödajuhtiv operatsioon, LSG – laparoskoopiline mao vertikaalne resektsioon



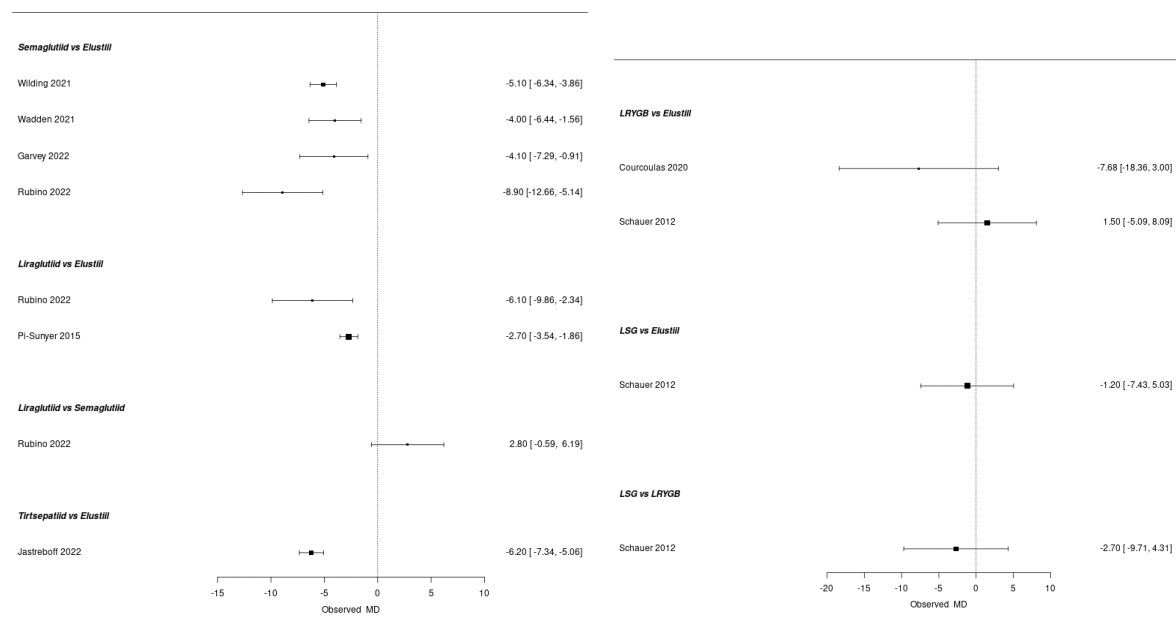
L3-2. Kehakaalu (kg) muutus võrreldavate sekkumiste lõikes

LRYGB – laparoskoopiline Roux-en-Y maost möödajuhtiv operatsioon, LSG – laparoskoopiline mao vertikaalne resektsioon



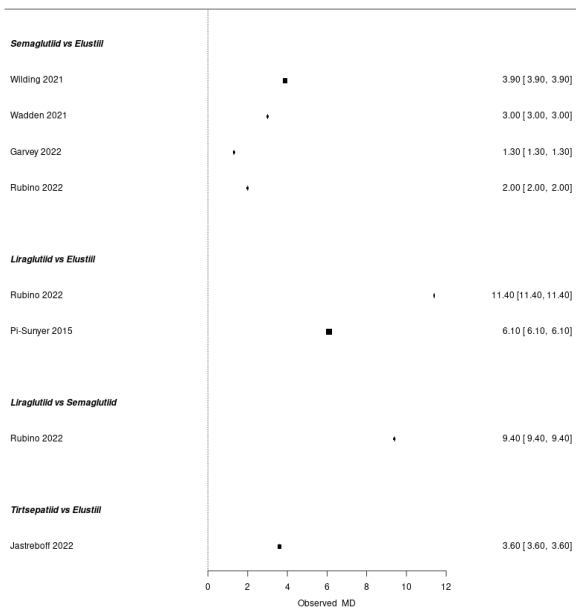
L3-3. HbA1c (%) muutus võrreldavate sekkumiste lõikes

LRYGB – laparoskoopiline Roux-en-Y maost möödajuhtiv operatsioon, LSG – laparoskoopiline mao vertikaalne reseksioon



L3-4. SBP (mmHg) muutus võrreldavate sekkumiste lõikes

LRYGB – laparoskoopiline Roux-en-Y maost möödajuhtiv operatsioon, LSG – laparoskoopiline mao vertikaalne reseksioon



L3-5. Farmakoterapia katkestamise määr (%) võrreldavate sekkumiste lõikes

Lisa 4. Tervisekassa andmepäring

ANDMEPÄRING TERVISEKASSA RAVIARVETE JA RETSEPTIDE ANDMEBAASIDEST

Eesmärk: hinnata esmaste bariaatriliste operatsioonide ja põlveliigese endoproteesimiste juhtude arvu ja ravikulu ning aastaseid operatsioonijärgseid kulusid.

Bariaatrilise operatsiooni esmakordselt läbinuks loetakse isik, kellel perioodil 1.01.2021–31.12.2021 alustati raviarve, millel oli:

- defineeriv teenus OJ2204 (bariaatriline laparoskoopiline maost möödajuhtiv operatsioon või bariaatriline vertikaalne mao reseksioon) JA
- kellel defineerivat teenust sisaldava raviarve algusele eelneva 10 aasta jooksul ei esinenud ühtki raviarvet, millel oleks teenused OJ2204, OJ2107 ja OJ2202.

Patsientide arv ja ravikulu:

Palume eraldi väljastada bariaatrilise operatsiooni läbinud patsientide arvud ja ravikulud:

- 1) esmane defineerivat teenust OJ2204 sisaldav raviarve
- 2) teenust OJ2204, OJ2107 ja OJ2202 sisaldavad raviarved alates defineerivat teenust OJ2204 sisaldava raviarve algusest kuni ühe aasta jooksul
- 3) kõik E66 põhi- ja kaasuva diagnoosiga raviarved ja retseptid alates defineerivat teenust OJ2204 sisaldava raviarve algusest kuni ühe aasta jooksul
- 4) kõik raviarved ja retseptid alates defineerivat teenust OJ2204 sisaldava raviarve algusest kuni ühe aasta jooksul.

Põlveliigese endoproteesimise esmakordselt läbinuks loetakse isik, kellel perioodil 1.01.2021–31.12.2021 alustati raviarve, millel oli:

- defineeriv teenus 209G (esmane operatsioon (sh endoproteesimine) põlvel/pahklul) JA
- kellel defineerivat teenust sisaldava raviarve algusele eelneva 1 aasta jooksul ei esinenud ühtki raviarvet, millel oleks teenus 209G.

Patsientide arv ja ravikulu:

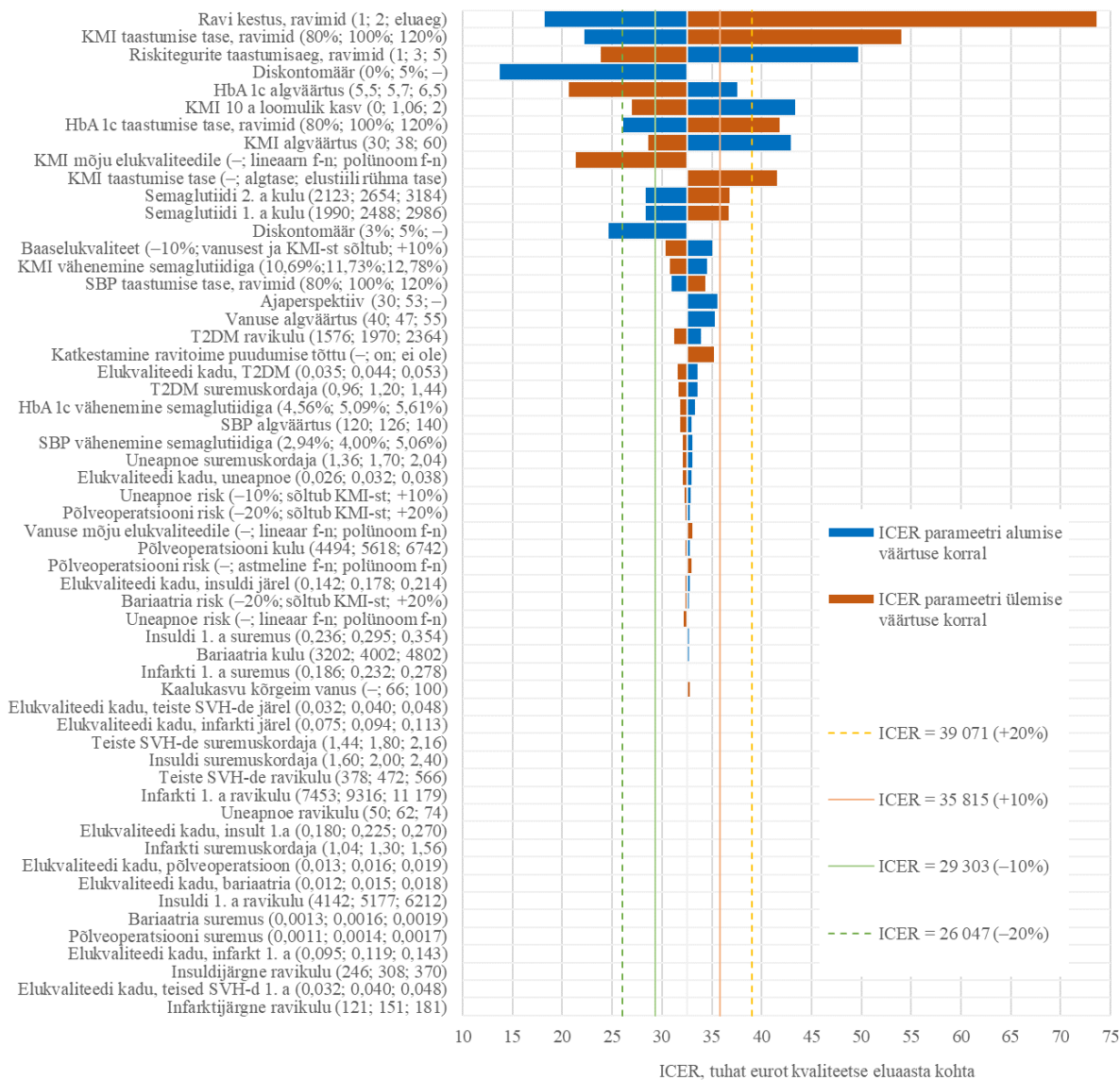
Palume eraldi väljastada põlveliigese endoproteesimise läbinud patsientide arvud ja ravikulud:

- 1) esmane defineerivat teenust 209G sisaldav raviarve
- 2) teenust 209G sisaldavad raviarved alates defineerivat teenust 209G sisaldava raviarve algusest kuni ühe aasta jooksul
- 3) kõik E66 põhi- ja kaasuva diagnoosiga raviarved ja retseptid alates defineerivat teenust 209G sisaldava raviarve algusest kuni ühe aasta jooksul
- 4) kõik raviarved ja retseptid alates defineerivat teenust 209G sisaldava raviarve algusest kuni ühe aasta jooksul.

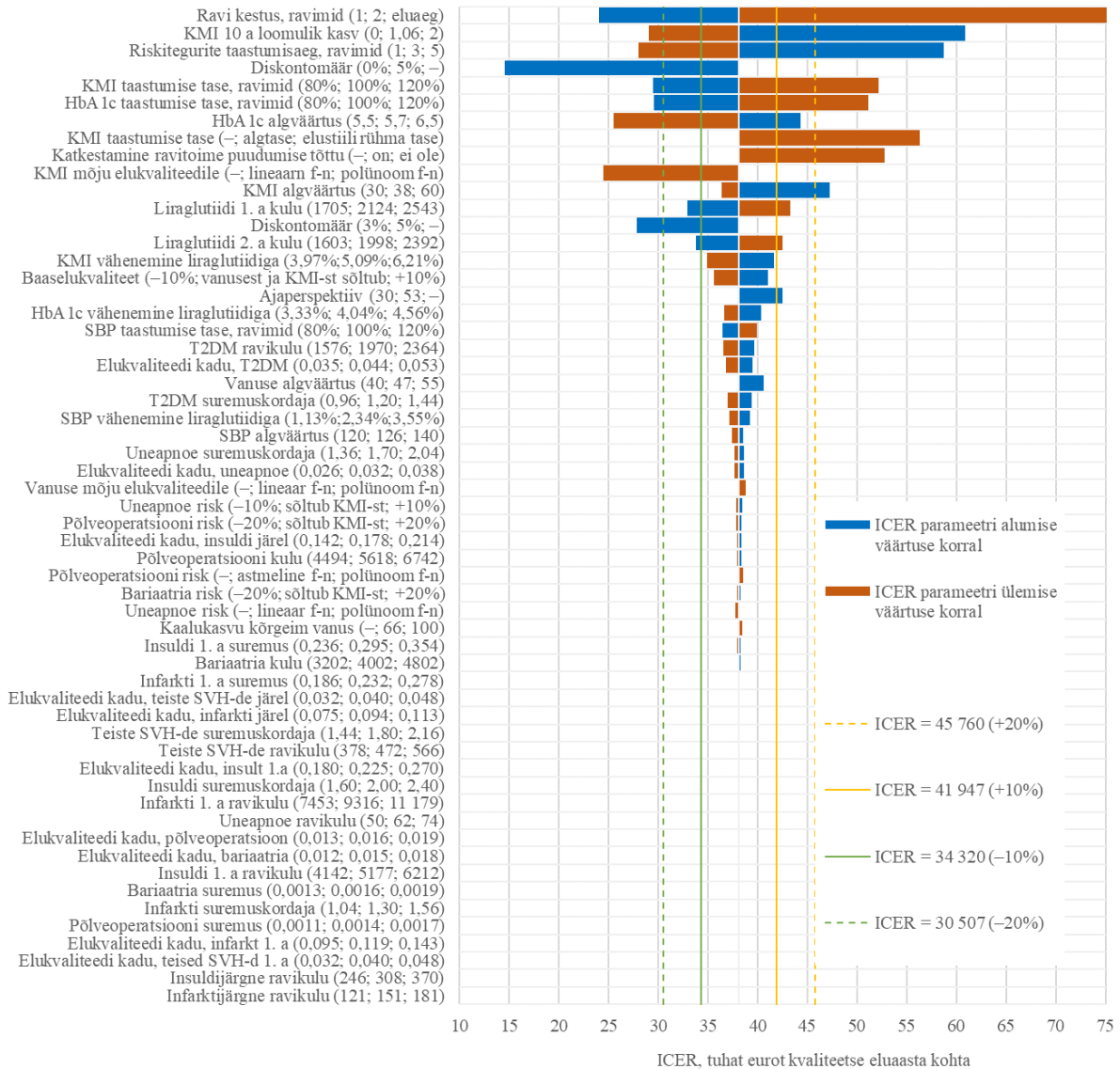
Palume väljastada patsientide arvud ja järgnevad ravikulud:

- tervisekassa kogukulu
 - keskmine kulu isiku kohta
 - keskmise kulu standardviga
 - mediaan kulu isiku kohta
 - minimaalne kulu isiku kohta
 - maksimaalne kulu isiku kohta

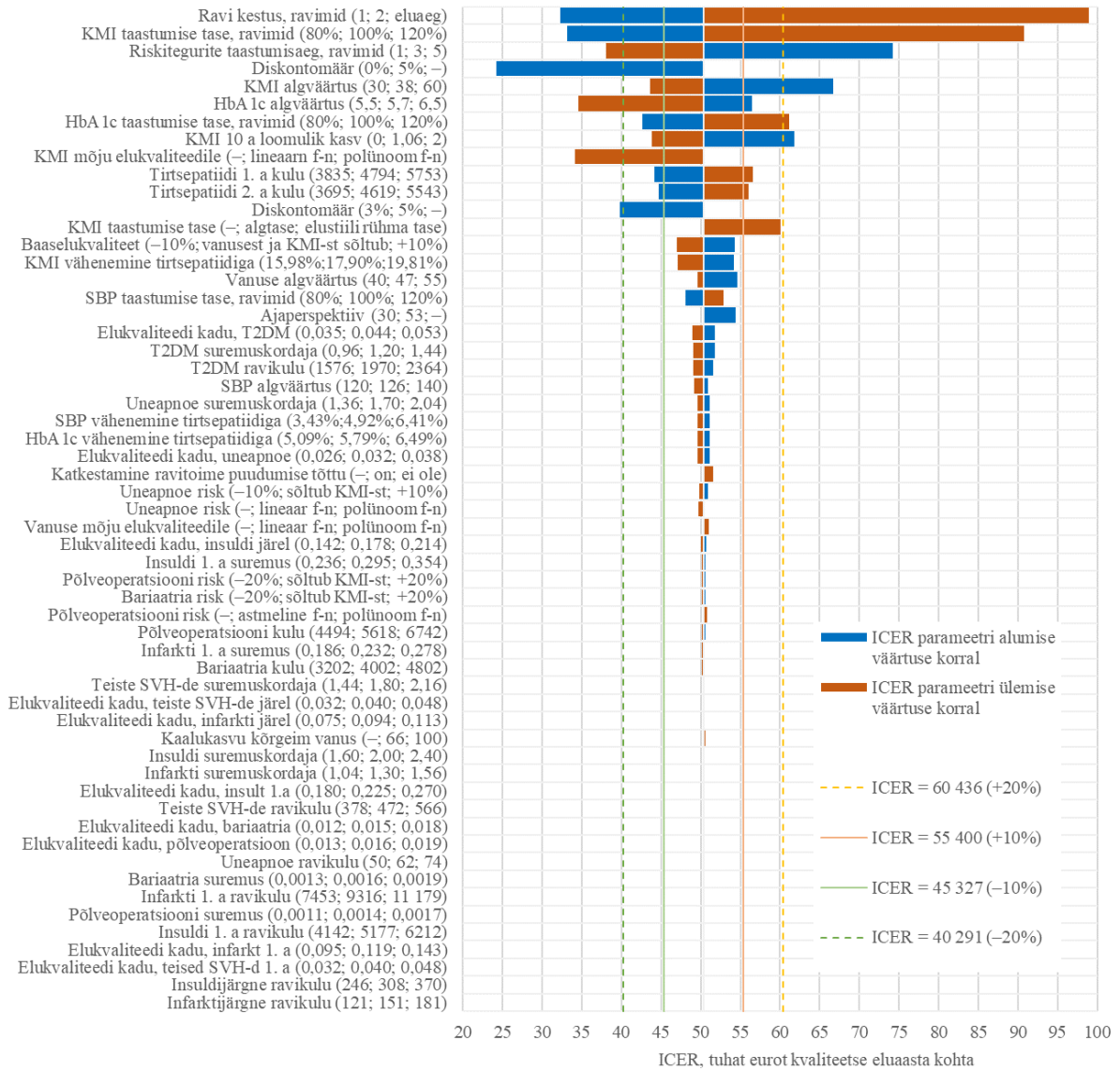
Lisa 5. Tundlikkuse analüüsi tulemused



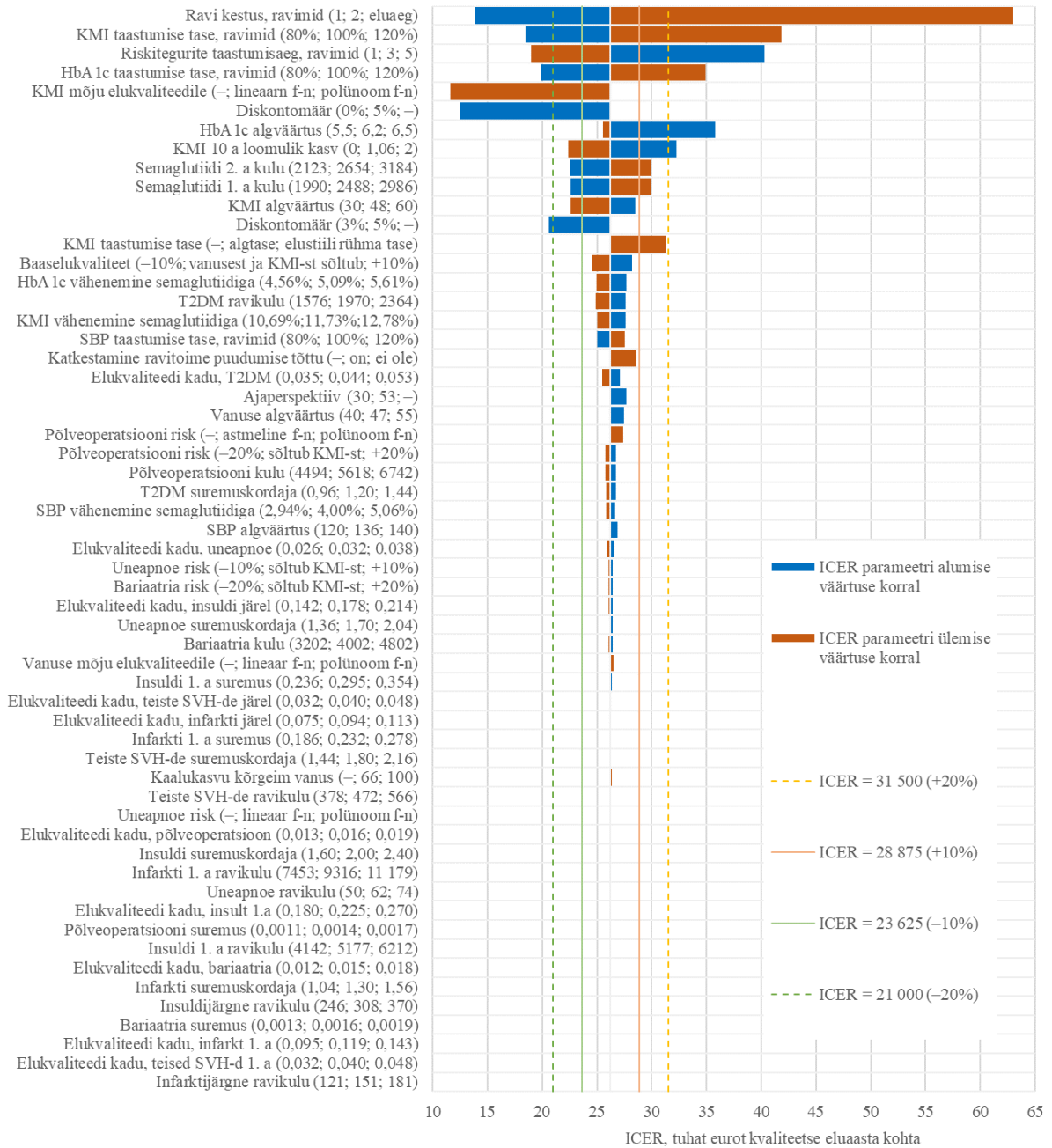
Joonis L5-1. Semaglutiiidi täiendkulu tõhususe määr eurodes võrreldes elustiili muutmisega semaglutiiidi näidustusega sihtrühmas sisendandmete muutmise korral. Vertikaaltelg ristub horisontaalteljega baasstsenaariumi täiendkulu tõhususe määra 32 559 juures.



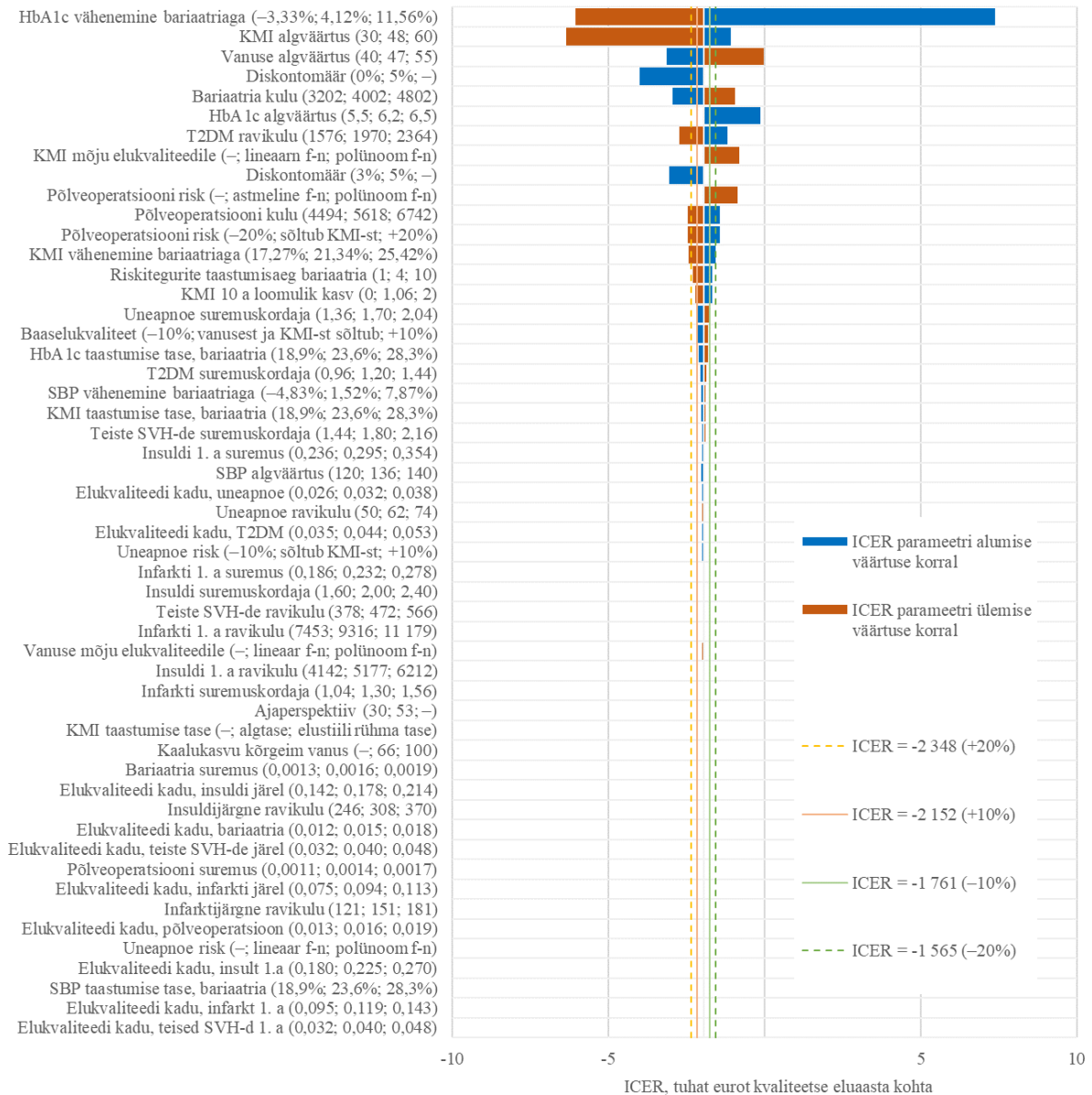
Joonis L5-2. Liraglutiidi täiendkulu tõhususe määr eurodes võrreldes elustiili muutmisega semaglutiidi näidustusega sihtrühmas sisendandmete muutmise korral. Vertikaaltelg ristub horisontaalteljega baasstsenaariumi täiendkulu tõhususe määra 38 133 juures.



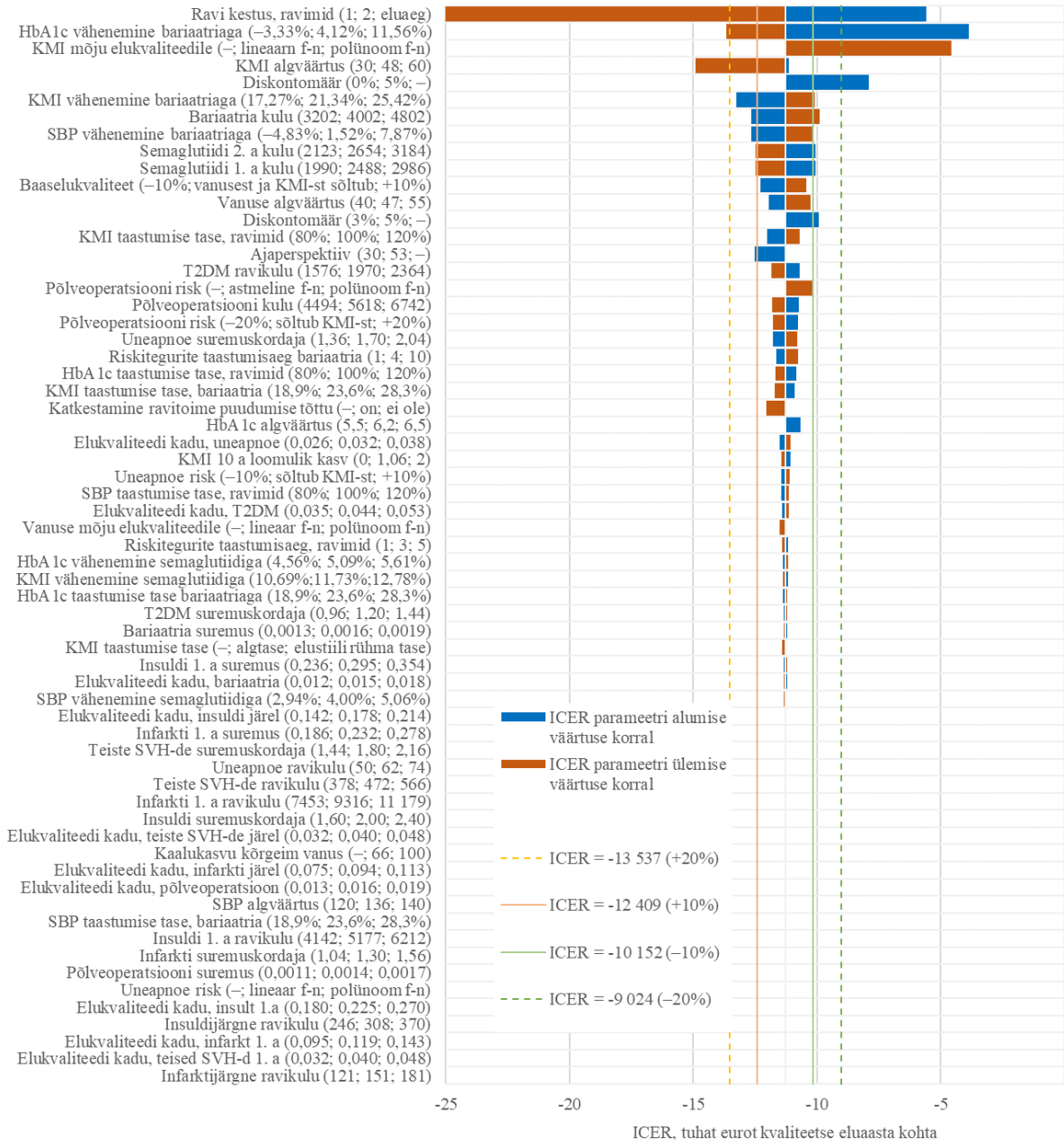
Joonis L5-3. Tirtsepatiidi täiendkulu tõhususe määr eurodes võrreldes elustiili muutmisega semaglutüüdi näidustusega sihtrühmas sisendandmete muutmise korral. Vertikaaltelg ristub horisontaalteljega baasstsenaariumi täiendkulu tõhususe määra 50 364 juures.



Joonis L5-4. Semaglutüidi täiendkulu tõhususe määr eurodes võrreldes elustiili muutmisega bariaatrilise kirurgia näidustusega sihtrühmas sisendandmete muutumise korral. Vertikaaltelg ristub horisontaalteljega baasstsenaariumi täiendkulu tõhususe määra 26 250 juures.



Joonis L5-5. Bariaatrilise kirurgia täiendkulu tõhususe määr eurodes võrreldes elustiili muutmisega bariaatrilise kirurgia näidustusega sihtrühmas sisendandmete muutumise korral. Vertikaaltelg ristub horisontaalteljega baasstsenaariumi täiendkulu tõhususe määra -1956 juures.



Joonis L5-6. Bariaatrilise kirurgia täiendkulu tõhususe määr eurodes võrreldes semaglutiidiga bariaatrilise kirurgia näidustusega sihtrühmas sisendandmete muutumise korral. Vertikaaltelg ristub horisontaalteljega baasstsenaariumi täiendkulu tõhususe määra -11 281 juures

Semaglutide in the treatment of obesity

Summary

Objective: To evaluate the effectiveness, safety and cost-effectiveness of subcutaneously injected semaglutide in the treatment of obesity compared to alternative treatments in Estonia.

Methods: To meet the objective, a literature review of the effectiveness and safety of semaglutide, liraglutide, tirzepatide and bariatric surgery was composed. In addition, an overview of previously published cost-effectiveness studies comparing semaglutide to relevant treatment options was compiled. Estonian cost-effectiveness calculations were performed in two populations: 1) population with semaglutide indication (body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m² or ≥ 27 kg/m² with at least one weight-related comorbid condition) and 2) population with bariatric surgery indication (BMI ≥ 40 kg/m² or ≥ 35 kg/m² with at least one weight-related comorbid condition). In the semaglutide indication population semaglutide, liraglutide and tirzepatide, and in the bariatric surgery indication population semaglutide and bariatric surgery were compared to lifestyle modification. Cost-effectiveness analysis with a lifetime horizon and pharmacotherapy treatment duration of two years was performed using a Markov cohort model. Incidence of weight related conditions (diabetes and cardiovascular disease) was based on published risk functions, prevalence of sleep apnoea and probability of knee replacement were based on published literature and probability of bariatric surgery on Estonian data. Treatment effectiveness estimates were derived from published randomized controlled trials. Drug and treatment costs were calculated using Estonian Health Insurance Fund (EHIF) data, whose perspective the analysis employed. Quality of life estimates were derived from published literature. Costs and effects were discounted using an annual discount rate of 5%. Results were evaluated in terms of incident cases, costs, life years (LY), quality-adjusted life years (QALY) and incremental cost-effectiveness ratios (ICER). A budget impact analysis from the healthcare payer perspective was carried out.

Results: In the base case analysis all pharmacotherapies and bariatric surgery enabled to reduce incidence of weight-related comorbidities and increase quality of life compared to lifestyle modification. At the same time these interventions were associated with added intervention costs, but enabled to save from obesity treatment costs. In the population with semaglutide indication the ICER for semaglutide was €32 559, for liraglutide €38 133 and for tirzepatide €50 364 per QALY gained compared to lifestyle modification. In the population with bariatric surgery indication semaglutide had an ICER of €26 250 per QALY gained compared to lifestyle modification. Bariatric surgery dominated both lifestyle modification and semaglutide. In sensitivity analysis, the results were most influenced by the duration of pharmacotherapy treatment effect, baseline and recovery levels of BMI and BMI recovery time. The budget impact analysis showed that reimbursing semaglutide for two years would entail additional €42.47–€1148.68 million cost to the EHIF, depending on the size of the target population.

Conclusions: Since reimbursement of semaglutide would be associated with significant budget impact, narrowing down the target population and limiting the duration of treatment should be considered in potential reimbursement decisions.

Citation: Lutsar K, Volke V, Alloja J, Mürsepp M, Jürisson M. *Semaglutiid rasvumuse ravis: tervisetehnoloogiate hindamise raport TTH68*. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2023