

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut



Terviseinfo  
analüüsigrupp

# Insuliinipumpade kasutamine laste 1. tüüpi diabeedi ravis

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH03

Tartu 2013



**Tartu Ülikool, tervishoiu instituut**

# **Insuliinipumpade kasutamine laste 1. tüüpi diabeedi ravis**

**Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH03**

**Tartu 2013**

## **Käesoleva raporti on koostanud:**

Katrin Lutsar, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik

Kaire Heilman, SA Tallinna Lastehaigla arst

Kärt Simre, Tartu Ülikooli pediatría arst resident

Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Anni Jürine

Kujundus ja küljendus – Margus Sarapuu

## **Viide raportile:**

Lutsar K, Heilman K, Simre K, Kiivet R-A. Insuliinipumpade kasutamine laste 1. tüüpi diabeedi ravis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2013.

Insuliinipumpade kasutamine laste 1. tüüpi diabeedi ravis:  
ISBN 978-9985-4-0763-9

Käesolev raport on koostatud tervishoiuteaduste võimekuse edendamise programmi TerVE tegevuse 4 „Tervisetehnoloogiate hindamine“ raames Euroopa Liidu toel.



**TerVE**



# Sisukord

<b>Lühendid</b> .....	<b>2</b>
<b>Kokkuvõte</b> .....	<b>3</b>
<b>1. Raporti eesmärk ja ülesehitus</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Diabeet</b> .....	<b>7</b>
2.1. 1. tüüpi diabeet .....	7
2.2. 2. tüüpi diabeet.....	8
2.3. Teised diabeedi vormid .....	8
2.4. Diabeedi akuutsed tüsistused.....	9
2.5. Diabeedi hilistüsistused .....	10
<b>3. Epidemioloogia</b> .....	<b>12</b>
3.1. Epidemioloogia ja haiguskoormus maailmas .....	12
3.2. Epidemioloogia ja haiguskoormus Euroopa regioonis .....	13
3.3. Epidemioloogia ja haiguskoormus Eestis .....	14
<b>4. Diagnoosimine ja ravi</b> .....	<b>17</b>
4.1. Diabeedi diagnoosimine .....	17
4.2. Diabeedi ravi eesmärgid .....	18
4.3. 1. tüüpi diabeedi ravi .....	18
4.4. Insuliini tüübid .....	19
<b>5. Insuliinipumbad ja nende kasutamine</b> .....	<b>21</b>
5.1. Veresuhkru monitooring .....	22
5.2. Insuliinipumpade kasutamise sotsiaalsed aspektid ja mõju elukvaliteedile.....	22
5.3. Insuliinipumpade kasutamine Eestis .....	25
<b>6. Insuliinipumpade efektiivsus ja ohutus</b> .....	<b>30</b>
6.1. Efektiivsus- ja ohutusuringute infoallikad .....	30
6.2. Insuliinipumpade efektiivsus 1. tüüpi diabeedi korral süsteraviga võrreldes .....	31
6.3. Glükoosisensori efektiivsus 1. tüüpi diabeedi korral glükomeetriga mõõtmisega võrreldes.....	35
6.4. Insuliinipumpade efektiivsus 2. tüüpi diabeedi korral .....	39
6.5. Insuliinipumpade efektiivsus rasedatel.....	41
6.6. Insuliinipumpade efektiivsus akuutsete tüsistuste ennetamisel .....	42
6.7. Insuliinipumpade efektiivsus hilistüsistuste ennetamisel .....	43
6.8. Insuliinipumpade ohutus.....	45
6.9. Kokkuvõte insuliinipumpade efektiivsuse ja ohutuse kohta.....	46
<b>7. Insuliinipumpade kulutõhusus</b> .....	<b>48</b>
7.1. Kulutõhususe uuringute kaasamise meetodika .....	48
7.2. Insuliinipumpade kulutõhususe uuringud .....	50
7.3. Insuliinipumpade kulutõhususe raportid.....	54
7.4. Kokkuvõte avaldatud kulutõhususe uuringutest .....	55
<b>8. Kulutõhususe arvutamise meetodika</b> .....	<b>57</b>
8.1. Kulutõhususe hindamise eesmärgid .....	57
8.2. Mudel ja selle kirjeldus .....	58
8.3. Mudeli eeldused ja sisendid .....	60
<b>9. Kulutõhususe modelleerimise tulemused</b> .....	<b>68</b>
9.1. Baasstsenaarium .....	68
9.2. Tundlikkuse analüüs .....	70
9.3. Kokkuvõte tulemustest .....	74
<b>10. Eelarve mõju analüüs</b> .....	<b>76</b>
<b>Kasutatud kirjandus</b> .....	<b>82</b>
<b>Lisa 1. Analüüsit välja jäetud uurimused insuliinipumpade efektiivsuse, ohutuse ja elukvaliteedi kohta</b> .....	<b>90</b>
<b>Lisa 2. Markovi mudel (joonis programmist TreeAge Pro 2011)</b> .....	<b>92</b>
<b>Lisa 3. Markovi mudelis kasutatud sisendid</b> .....	<b>93</b>
<b>Summary</b> .....	<b>94</b>

## Lühendid

<b>ADA</b>	– American Diabetes Association (Ameerika Diabeedi Assotsiatsioon)
<b>DALY</b>	– ingl <i>disability-adjusted life year</i> ; puudele kohandatud eluaasta
<b>DCCT</b>	– „The Diabetes Control and Complications Trial”
<b>EDC</b>	– „The Pittsburgh epidemiology of diabetes and complications”
<b>EDIC</b>	– „The Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications”
<b>HbA1c</b>	– glükosüleeritud hemoglobiin, mis on võrdelises sõltuvuses glükoosi kontsentratsiooniga veres
<b>Hüperglükeemia</b>	– veresuhkru sisaldus üle füsioloogilise normi
<b>Hüpoglükeemia</b>	– veresuhkur sisaldus alla füsioloogilise normi
<b>ICER</b>	– ingl <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> ; täiendkulu tõhususe määär; uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulude vahe jagatud tulemuslikkuse vahega
<b>IDF</b>	– International Diabetes Federation (Rahvusvaheline Diabeediliit)
<b>IFG</b>	– ingl <i>impaired fasting glucose</i> ; glükeemia ehk paastuglükoosi häire; veresuhkru taseme kerge tõus tühja kõhuga
<b>IGT</b>	– ingl <i>impaired glucose tolerance</i> ; glükoositaluvuse häire; veresuhkru taseme kerge tõus peale sööki
<b>ISPAD</b>	– International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (Rahvusvaheline Laste ja Noorte Diabeedi Ühing)
<b>KMI</b>	– kehamassiindeks, mis näitab inimese kaalu ja pikkuse suhet
<b>LYG</b>	– ingl <i>life year gained</i> ; ära hoitud suremuse arvelt võidetud eluaasta
<b>NHS</b>	– National Health Service (Suurbritannia Riiklik Tervishoiuteenistus)
<b>NPH-insuliin</b>	– ingl <i>neutral protein hagedorn</i> ; kristalliline insuliini suspensioon, mille toime algab 1–2 tundi pärast nahaalust manustamist, saavutab maksimumi 5–7 tunni pärast ja kestab 13–18 tundi
<b>OGTT</b>	– ingl <i>oral glucose tolerance test</i> ; glükoositaluvuse proov, mille käigus määratakse veresuhkru tase tühja kõhuga ning 2 tundi pärast glükoosi manustamist
<b>QALY</b>	– ingl <i>quality adjusted life year</i> ; kvaliteediga kohandatud eluaasta; näitab, kui terve on inimene ühe aasta jooksul võrreldes hea tervise standardiga. Tervislikku seisundit hinnatakse skaalal 0–1 (näiteks hea tervisega inimese 1 eluaasta võrdub 1 QALYga, veidi halvema tervisega inimese 1 eluaasta 0,9 QALYga)
<b>TÜ</b>	– toimeühik
<b>TTH</b>	– tervisetehnoloogia hindamine; multidistsiplinaarne protsess, mis koondab infot tervisetehnoloogiate kasutamise meditsiinilistest, sotsiaalsetest, majanduslikest ning eetilistest aspektidest süstemaatilisel, läbipaistaval ja objektiivsel viisil

## Kokkuvõte

Suhkurtõve ehk diabeedi (ld *diabetes mellitus*) näol on tegemist kroonilise energiaainevahetushäirega, mis tekib olukorras, kus kõhunäärme poolt toodetava insuliini kogus on ebapiisav või organism ei suuda seda efektiivselt kasutada. Õigeaegse ning asjakohase ravi puudumisel võib diabeet põhjustada mitmesuguseid haiguse enda, selle ravi või mõlemaga seotud akuutseid ning hilistüsistusi.

1. tüüpi diabeeti haigestuvad enamasti lapsed ja noored täiskasvanud ning epidemioloogilised uuringud näitavad pidevat haigestumise kasvu kõigis vanusrühmades. Aastane 1. tüüpi diabeeti esmashaigestumuse kasv maailmas on lastel keskmiselt 3%, kuigi esinevad etnilistest ning keskkonna teguritest tingitud geograafilised erinevused. Eestis on alates 1980. algusest diabeeti haigestunute arv järjest kasvanud, keskmiselt 3,3% aastas. Kõige kiirem on olnud aastane haigestunute arvu kasv alla 5-aastaste laste hulgas.

1 tüüpi diabeediga haiged vajavad diagnoosimise hetkest alates eluaegset insuliini asendusravi, mille eesmärk on tagada insuliini manustamine võimalikult sarnaselt füsioloogilisele sekretsioonile. Randomiseeritud uuringute põhjal saavutatakse parim metaboolne kontroll kasutades mitmesüsteskeemi või insuliinipumpa.

Eestis alustatakse ravi reeglina süstetena ning insuliinipumba vajaduse määrab raviarst. Eesti Haigekassa hüvitab insuliinipumbad alla 5-aastastele lastele ning kuni 18-aastastele halva metaboolse kontrolliga lastele ja noorukitele. Insuliinipumpa on võimalik osta ka neil, kes ei vasta Eesti Haigekassa määratud kriteeriumitele, kuid sellisel juhul peab patsient insuliinipumba kulud täies ulatuses ise kandma. Eestis kasutas 2013. aasta alguse seisuga insuliinipumpa umbes 200 alla 19-aastast ravikindlustatud isikut.

Insuliini pumpravi eelistena süsteravi ees on psühhosotsiaalseid aspekte käsitlevates uuringutes välja toodud, et selle rakendamine võimaldab nii lapsele kui ka tema vanematele paindlikumat elustiili ning vähendab diabeedi tüsistuste võimaliku esinemisega seotud stressi. Selle tulemusena paraneb üldine elukvaliteet. Samas on negatiivsete tahkudena välja toodud, et pumpraviga alustamise aeg on pumba funktsionaalse keerukuse tõttu stressirohke, pumba kandmine häirib rahulikku und ja teatud spordialade harrastamist ning insuliinipumba välja paistmine võib liigset tähelepanu äratada.

Käesoleva raporti eesmärk on anda ülevaade teaduskirjandusest, mis käsitleb insuliinipumpade kasutamise efektiivsust, ohutust ja kulutõhusust ning hinnata raviviisi kulusid ja kulutõhusust Eesti lastel süsteraviga võrreldes.

Kliiniliste uuringute tulemused on näidanud, et insuliini pumpravi vähendab 1. tüüpi diabeedi korral süsteravist efektiivsemalt veresuhkru taset ning varieeruvust. Vastav efekt on tõestatud nii laste kui ka täiskasvanute hulgas. Parima glükeemilise kontrolli tagamiseks kasutatakse paralleelselt insuliinipumpadega üha enam glükoosisensoreid. Glükoosisensori kasulikkus suureneb kasutamisaaja pikenemisega ning on eriti efektiivne kõrgemate glükosüleeritud hemoglobiini väärtuste ja samaaegse pumpravi korral.

Insuliini pumpravi kasutajatel esineb parema metaboolse kontrolli tulemusena vähem rasket hüpoglükeemiat. Viimastel aastakümnetel tehtud uuringutes on leitud, et ketoatsidoosi risk on süste- ja pumpravi puhul sama. Ketoatsidoosi suurenenud riskiga tuleb arvestada vaid pumba tehniliste probleemide ning muude haiguste korral. Pumba kasutamise eeliseks olev parem glükeemiline kontroll vähendab peale akuutsete tüsistuste ka hilistüsistuste tekkimise tõenäosust. Pikaajalised uuringud täiskasvanutel on näidanud, et range metaboolse kontrolli tulemusena väheneb nii retinopaatia, nefropaatia, kliinilise neuropaatia kui ka kardiovaskulaarsete haiguste tekke risk. Samas on oluline rõhutada, et insuliini pumpravi ei ole näidustatud kõigil 1. tüüpi diabeediga patsientidel, vaid ennekõike lastel ning täiskasvanutel, kellel esinevad suured glükosüleeritud hemoglobiini väärtused ja probleemid sagedase hüpoglükeemiaga.

Enamikus uuringutes pole suudetud tõestada insuliinipumpade suuremat efektiivsust 2. tüüpi diabeediga patsientide ravis. Vajalikud on ka lisauuringud, et jõuda üheste järeldusteni insuliini pumpravi efektiivsuse ja ohutuse osas rasedate seas.

Avaldatud kulutõhususe uuringud on teostatud täiskasvanutel ja nende uuringute tulemused varieeruvad suures ulatuses: 14 400 – 181 700 eurot QALY kohta. Erinevused analüüsi tulemustes on tingitud eelkõige analüüsi kaasatud kululiikidest erinevusest. Pumpravi kulud on võrreldes süsteravi kuludega olenevalt kaasatud kuludest ning riigist, kus analüüs on tehtud, 3–8 korda suuremad. Samuti tuleneb analüüsi tulemuste erinevus vaadeldavast ajahorisondist, pumba eeldatavast kasutuseast ning rakendatud diskonteerimismääradest.

Käesolevas insuliini pumpravi kulutõhususe analüüsis hinnati lühiajalist perspektiivi (15 aastat) ning vaid akuutsete tüsistuste (hüpoglükeemia ja ketoatsidoos) esinemist, sest hilistüsistused vaadeldava ajahorisondi jooksul ei ilmne. Baasstsenaariumis eeldati, et pumba kasutatakse vastavalt selle näidustusele vaid lastel, kellel on probleeme sagedase raske hüpoglükeemiaga. Insuliini pumpravi kulutõhusust hinnati nii kogukulude kui ka Eesti Haigekassa perspektiivist ning arvestades vaid otseselt terviseiga seotud elukvaliteeti.



Analüüsi tulemusena leiti, et insuliini pumpravi kasutamiseiga hoitakse 15 aasta perspektiivis ära pooled raske hüpoglükeemia juhud. Kuna hüpoglükeemiast tingitud surmad on väga harvad, siis surmajuhte sellega ära ei hoita. Samuti ei esine kahe ravigrupi vahelisi erinevusi ketoatsidoosi osas. Süsteraviga võrreldes võidetakse 15 aasta perspektiivis iga pumpravil oleva lapse kohta 0,07 QALYt.

Insuliini pumpravi kulud on 15 aasta perspektiivis sõltuvalt pumba tüübist 2–3 korda suuremad kui süsteravi kulud. Hoolimata raske hüpoglükeemia ärahoidmisega saavutatud mõningasest kokkuhoiust ületab insuliini pumpravi rakendamiseiga lisanduv kulu ravikulude kokkuhoiu enam kui 60-kordselt.

Baasstsenaariumi puhul jääb täiendkulu tõhususe määr (ICER) ühe lisanduva QALY kohta olenevalt kasutatavast pumbast vahemikku 245 000 – 608 000 ning Eesti Haigekassa perspektiivist vahemikku 225 000 – 256 000 eurot. Tundlikkuse analüüsi tõenäoliste stsenaariumite kohaselt jääb ICER olenevalt pumba tüübist väga laia vahemikku (143 500 – 2 023 200 eurot). Enim mõjutab kulutõhususe hinnangut raske hüpoglükeemia esinemissagedus. Samuti on oluline mõju tulemustele vaadeldaval ajaperspektiivil, insuliinipumpade efektiivsusel raskete hüpoglükeemiate ärahoidmisel, tüsistustest tulenevast elukvaliteedi muutusest ning pumpravi kulude muutusel.

Kui insuliinipumpade kasutamist vaadeldaks 15 aasta asemel eluaegses perspektiivis väheneks täiendkulu tõhususe määr oluliselt. Insuliini pumpravist tulenev metaboolse kontrolli paremine võimaldab sel juhul vähendada lisaks akuutsetele tüsistustele ka hilistüsistuste teket. Seeläbi oleksid insuliini pumpravi korral ravikulud ning tüsistuste esinemisest tingitud elukvaliteedi langus väiksemad kui süsteravi korral. Samuti on tulemuste tõlgendamise seisukohalt oluline arvestada asjaoluga, et lisaks otseselt akuutsete tüsistuste ärahoidmisest tulenevale elukvaliteedi muutustele peetakse insuliinipumba kasutamise eeliseks ka seda, et sellise raviga ollakse rohkem rahul, see tekitab vähem stressi ning võimaldab paindlikumat elustiili nii pumba kasutajale kui ka tema lähedastele.

Eelarve mõju analüüsi teostamisel leiti, et järgneva viie aasta jooksul (2013–2017) suurenevad Eesti Haigekassa kulud insuliinipumpadele ning nende tarvikutele 100 000–125 000 euro võrra aastas. Juhul kui vaatlusaluse perioodi jooksul ei toimu muudatusi hüvitamise tingimustes on 2017. aasta kulud insuliinipumpadele prognoosi kohaselt 2,5 korda suuremad kui 2012. aastal. Kuna käesolevas analüüsis leitud ICER ületab mitmekordselt WHO poolt soovitatavad kulutõhususe piirmäärad ei saa insuliinipumpade ja eriti glükoosisensoriga pumpade kasutamist lastel pidada majanduslikult efektiivseks.

# 1. Raporti eesmärk ja ülesehitus

Käesoleva raporti eesmärgiks on esitada tõendus põhiseid andmeid insuliini pumpravi kliinilise efektiivsuse ja kulutõhususe kohta ning hinnata raviviisi kulusid ja kulutõhusust Eesti lastel võrdluses süsteravi rakendamisega. Insuliini pumpravi kulutõhususe hindamise tulemusena antakse hinnang tehtavate kulutuste proportsionaalsusele saavutatud tervisetulemiga võrreldes.

Uurimisküsimused:

1. Kui suur on diabeedist tingitud haiguskoormus?
2. Millised on insuliini pumpravi kasutamise näidustused?
3. Milline on Eesti 1. tüüpi diabeedi ravipraktika?
4. Milline on tõendusmaterjal insuliini pump- ja süsteravi kliinilise efektiivsuse kohta?
5. Mis on insuliini pump- ja süsteravi kasutamise sotsiaalsed aspektid?
6. Kui suured on insuliini pump- ja süsteravi ning akuutsete tüsistuste ravikulud Eestis?
7. Milline on insuliini pumpravi kulutõhusus 1. tüüpi diabeediga lastel süsteraviga võrreldes ning mis tegurid seda enim mõjutavad?

Teema avamiseks antakse ülevaade diabeedist ja selle tüsistustest, epidemioloogiast maailmas ja Eestis, diagnoosimisest ning ravivõimalustest. Seejärel kirjeldatakse teaduskirjanduse andmetele tuginedes insuliinipumpade efektiivsust, ohutust ja nende mõju patsientide elukvaliteedile. Kulutõhususe hindamine algab kirjanduse ülevaatega, mis võtab kokku mujal maailmas läbiviidud kulutõhususe uuringute tulemused. Kahes viimases peatükis kirjeldatakse Eesti laste insuliinipumpade kasutamise kulutõhususe analüüsi meetodikat ning analüüsi tulemusi. Kulutõhususe analüüsis kasutatakse teaduskirjandusest ja Eesti Haigekassa hinnakirjast ning statistikast pärinevaid andmeid. Viidatud allikad on esitatud raporti lõpus tekstis esinemise järjekorras.

## 2. Diabeet

Suhkurtõve ehk diabeedi (ld *diabetes mellitus*) näol on tegemist kroonilise energiaainevahetushäirega, mis tekib olukorras, kus kõhunäärme poolt toodetava insuliini kogus on ebapiisav või organism ei suuda seda efektiivselt kasutada. Insuliin on vere suhkruisaldust reguleeriv hormoon, mille puuduse korral on häiritud toitainete transport kudedesse. Insuliini absoluutse või suhtelise puuduse korral organismis tekib veresuhkru taseme tõus ehk hüperglükeemia. Veresuhkru taset peetakse kõrgeenuks, kui tühja kõhuga on vereplasma glükoosiväärtus üle 5,6 mmol/l, diabeedile vastab veresuhkru tase üle 7,0 mmol/l. [1] Kõrgenenud veresuhkrust tulenevateks haigusnähtudeks on pidev janu ja suukuivus, sage urineerimine, väsimus/jõuetus, pidev nälg, ootamatu kaalulangus, aeglaselt paranevad haavad, korduvad infektsioonid ning ähmane nägemine [2].

Etiopatogeneesi alusel eristatakse nelja diabeedi tüüpi [3]:

- 1. tüüpi diabeet,
- 2. tüüpi diabeet,
- rasedusaegne ehk gestatsioonidiabeet,
- spetsiifilised diabeedi tüübid.

### 2.1. 1. tüüpi diabeet

1. tüüpi diabeedi näol on tegemist kroonilise autoimmuunhaigusega, mida iseloomustab kõhunäärme insuliini tootvate Langerhansi saarekeste  $\beta$ -rakkude hävinemine, mis viib enamasti absoluutse insuliinivaeguseni [4]. 1. tüüpi diabeeti jagatakse immuunvahendatud ja idiopaatiliseks diabeediks [3]. 85–95%-il juhtudest on tegemist immuunvahendatud diabeediga ehk autoimmuunprotsessidest tingitud  $\beta$ -rakkude hävinemisega [2]. Immuunvahendatud diabeeti seostatakse geneetiliste eelsoodumustega, mis koos keskkonna mõjuritega kutsuvad esile 1. tüüpi diabeeti haigestumise [5]. Ülejäänud juhtudel on tegemist idiopaatilise diabeediga, mille täpne etioloogia ning patogeenes on teadmata [2].

Enamasti haigestuvad 1. tüüpi diabeeti lapsed ja noored täiskasvanud, kuid haigus võib välja areneda igas vanuses. Kõik patsiendid vajavad haiguse diagnoosimise hetkest püsivat ravi insuliiniga. [6] Progressiivne asümptomaatiline  $\beta$ -rakkude hävinemine kulgeb inimestel erineva kiirusega ning võib kesta paarist kuust aastateni. Haigusnähud tekivad siis, kui kõhunäärmes insuliini tootvate rakkude arv on vähenenud ligi 80–90% ning alles olevatest rakkudest ei piisa, et tagada

normaalset veresuhkru taset. 1. tüüpi diabeet avaldub enamasti ootamatult eelkirjeldatud diabeedispetsiifiliste sümptomite ilmnemisega. [5]

## **2.2. 2. tüüpi diabeet**

2. tüüpi diabeet on enam levinud diabeedi vorm, mida põeb umbes 90–95% diabeedihaigetest maailmas [6]. 2. tüüpi diabeet tekib insuliini resistentsuse ja insuliini sekretsiooni progresseeruva puudulikkuse tõttu ning väljendub kroonilise hüperglükeemiana [7].

Võrreldes 1. tüüpi diabeediga on 2. tüüpi diabeedi kulg aeglasem ning hüperglükeemia ei ole enamasti märgatavate sümptomite tekkeks piisavalt suur. Seetõttu võib haigus kulgeda aastaid asümptomaatiliselt ning see diagnoositakse sageli alles peale hilistüsistuste väljakujunemist. 2. tüüpi diabeedi õigeaegseks diagnoosimiseks on suure diabeediriskiga isikute puhul vajalik iga-aastane veresuhkru taseme kontroll. [3]

2. tüüpi diabeedi otsene etioloogia on teadmata, kuid riskifaktoriteks on ülekaalulisus, ebatervislik toitumine, füüsiline inaktiivsus, vanus ning perekondlik eelsoodumus. Insuliinsõltumatu diabeedi näol on tegemist põhiliselt vanemaalaste inimeste haigusega, kuid viimastel aastakümnetel on oluliselt suurenenud levik ka laste ja noorte seas. Tõenäoliselt on selle tinginud laste ja noorte füüsilise aktiivsuse vähenemine ning ebatervislik toitumine. [8]

Erinevalt 1. tüüpi diabeediga haigetest ei vaja 2. tüüpi diabeedi haiged enamasti ellu jäämiseks insuliini. Tavaliselt võimaldavad teadlik toiduvalik, mõõdukas füüsiline koormus, kehakaalu vähendamine ja suukaudsed ravimid hoida veresuhkru normaalset taset.

## **2.3. Teised diabeedi vormid**

Diabeedi erivormiks peetakse rasedusaegset diabeeti, mille näol on tegemist raseduse ajal esmakordselt esineva süsivesikute ainevahetushäirega. Rasedusaegne diabeet areneb välja enamasti raseduse viimasel trimestril. Tavaliselt diagnoositakse rasedusaegne diabeet rutiinsete vereproovide abil ning märgatavaid diabeedi sümptomeid ei esine. Gestatsioonidiabeedi etioloogia ei ole täpselt teada, kuid seda seostatakse rasedusaegsete hormoonide sekkuva toimega insuliini tootmise ja omistamise protsessis. Veresuhkru taseme alandamiseks piisab enamasti toitumise korrigeerimisest, kuid mõningatel juhtudel võib tekkida vajadus ka suukaudsete

ravimite või insuliini järele. Kõrgenenud veresuhkru tase alaneb reeglina iseenesest 6 nädala jooksul peale sünnitust, kuid rasedusaegset diabeeti põdenud naistel on suurenenud risk edaspidiseks 2. tüüpi diabeedi tekkeks. Samuti on gestatsioonidiabeeti põdenud emade lastel suurenenud ülekaalulisuse ning 2. tüüpi diabeedi risk. [8]

Teised spetsiifilised ja harvaesinevad diabeedi tüübid [3]:

- $\beta$ -rakkude funktsiooni geneetilised defektid,
- insuliini toime geneetilised defektid,
- endokrinopaatiaid,
- pankreasehaigused,
- ravimitest ja mürkidest põhjustatud diabeet,
- infektsioonid,
- teatud geneetiliste sündroomidega seotud.

Peale selle eristatakse kahte hüperglükeemia eelset seisundit – glükoositaluvuse häire (ingl *impaired glucose tolerance*, IGT) ning glükeemia ehk paastuglükoosi häire (ingl *impaired fasting glucose*, IFG). Esimene neist seisneb söömise järgselt ning teine tühja kõhuga kergelt kõrgenenud veresuhkru tasemes. Enamasti on antud hüperglükeemilised seisundid asümptomaatilised ning ilmnevad vereanalüüside käigus. Nimetatud seisundid näitavad suurenenud riski 2. tüüpi diabeedi tekkeks, kuid kaalu vähendamise ning elustiili muutustega on võimalik diabeeti täielikult vältida või edasi lükata. [8,9]

## 2.4. Diabeedi akuutsed tüsistused

Õigeaegse ning asjakohase ravi puudumisel võib suhkurtõbi põhjustada mitmesuguseid haiguse, ravi või mõlemaga seotud akuutseid ning hilistüsistusi. 1. tüüpi diabeedi ja selle raviga seonduvad kaks peamist sageli esinevat tüsistust: hüpoglükeemia ning diabeetiline ketoatsidoos. Mõlemad rasked tüsistused on tingitud eelkõige insuliini tarbimise, toitumise ning füüsilise koormuse vahelise tasakaalu leidmise keerukusest. [10]

Hüpoglükeemia ehk veresuhkru tase alla füsioloogilise normi on kõige sagedasemaks diabeedi tüsistuseks. Üldjuhul ilmnevad kliinilised tunnused olukorras, kus veresuhkru tase on alla 2,6–3,5 mmol/l. [11] Veresuhkru tase, mille puhul hüpoglükeemilised sümptomid ilmnevad, on diabeedihaigetel erinev, aga võib ka samal inimesel erinevatel ajahetkedel varieeruda. Olukorras, kus vere glükoosisisaldus on pikka aega olnud kõrge, võivad mõningail patsientidel ilmneda hüpoglükeemiale iseloomulikud sümptomid juba normaalse veresuhkrutaseme juures. [12]

Hüpopglükeemia oht on suurim haigetel, kes hoiavad pidevalt oma veresuhkru taseme normi alumise piiri lähedal ning ei tunnetata seetõttu algavat hüpopglükeemiat. Hüpopglükeemiat võivad põhjustada ka ülemäärane insuliini tarbimine, ebapiisav toitumine, suurenenud alkoholi tarvitamine, liigne füüsiline koormus või eelnevate kombinatsioonid. Raske hüpopglükeemia riskifaktoriteks on pikaajaline diabeet, ravi mittejärgimine, infektsioonid ning vanus (väikesed lapsed). [2]

Hüpopglükeemia tavapärasteks sümptomiteks on südamekloppimine, higistamine, nälgjatunne, käte värisemine ja ärritus. Raske hüpopglükeemia korral võib esineda peavalu, nägemis- ja käitumishäireid, krampe ning teadvusekadu. Kergete juhtude korral piisab raviks suukaudsest glükoosist. Raskete juhtude puhul on vajalik arstlik sekkumine ning intravenoosne glükoosi manustamine. [13]

Diabeetiline ketoatsidoos on eluohtlik seisund, mis tekib insuliini puudusest tingitud ketokehade kuhjumise tulemusena. Väga kõrge veresuhkru tase koos insuliini suure puudusega põhjustavad keharasvade lõhustamise energia saamise eesmärgil ning ketokehade kuhjumise verre ning uriini. [2]

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

Ketoatsidoosi sümptomiteks on taju nõrgenemine, janutunne, sage urineerimisvajadus, iiveldus, valud kõhus ja rindkeres, tahhükardia, sügav hüperventilatsioon ning atsetooni lõhn suus. Ketoatsidootiline patsient vajab alati arstlikku sekkumist. Ketoatsidoosi ravi peab metaboolsete häirete aeglase kõrvaldamise teel pidurdama ketogeneesi ja tagama adekvaatse vedelikuasenduse. Raviks kasutatakse enamasti parenteraalset vedelik- ning insuliinravi. [11]

## **2.5. Diabeedi hilistüsistused**

Diabeedi kroonilised ehk hilistüsistused on seotud pikaajalise hüperglükeemia ning puuduliku metaboolse kontrolliga. Kõrgenenud veresuhkru tase põhjustab veresoonte kahjustusi kogu organismis. Mida pikemat aega on veresuhkru tase normist kõrgem, seda suurem on suhkurtõve hilistüsistuste tekke oht, mistõttu tuleb diabeedi raviga tagada maksimaalselt normilähedane veresuhkru tase. Uuringutega on tõendatud, et hea metaboolne kontroll võimaldab hilistüsistuste teket ennetada või edasi lükata. [2]

Diabeedi tüsistused saab lihtsustatult jagada kaheks [14]:

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

Ateroskleroosi näol on tegemist mitmeid organeid ründava haigusega, mida iseloomustavad degeneratiivsed muutused ja lipiidide ning kolesterooli akumulatsioon arteritesse. Ateroskleroosi tagajärgedeks võivad olla südamelihase infarkt, stenokardia, insult ning perifeersete arterite haigused. Diabeet suurendab südame-veresoonkonna haiguste riski meestel 2 korda ja naistel 3–4 korda. Ka fataalsete koronaarhaiguste risk on diabeeti põdevail inimestel oluliselt suurem kui suhkurtõbe mittepõdejal. [15] Kuigi mikrovaskulaarsete tüsistuste suhteline risk on märgatavalt suurem kui ateroskleroosiga seotud haiguste risk, põhjustavad absoluutse enamuse haigestumusest ja suremusest kardiovaskulaarsed haigused. [16]

Mikrovaskulaarseteks tüsistusteks on retinopaatia, nefropaatia ja neuropaatia. Kõik need tüsistused on põhiosas pöördumatu iseloomuga ning viivad süvenedes raske haiguse või surmani.

Diabeetiline retinopaatia on kõige sagedasemaks mikrovaskulaarseks tüsistuseks. See on tingitud silma väikeste veresoonte kahjustustest ning on peamiseks nägemiskahjustuste põhjuseks. Üle 15 aasta diabeeti põdenud patsientidest kannatab tõsiste nägemishäirete all umbes 10%. [17]

Nefropaatia on diabeetiline neerupuudulikkus, mida põhjustab neerude veresoonte kahjustumine. Diabeetiline nefropaatia on arenenud maades peamiseks lõppstaadiumi neeruhaiguse põhjustajaks ning võib halvemal juhul olla ka surmav. [14]

Halva metaboolse kontrolli tulemusena võivad tekkida ka närvisüsteemi kahjustused. [14] Neuropaatia mõjutab kuni 50% diabeedi haigetest. Neuropaatia tulemusena tekivad diabeedihaigetel tundlikkuse häired, jalahaavandid või isegi amputatsioonini viivad jäsemete kahjustused. [8]

Lastel ja noortel on kõige sagedasemateks diabeedi tüsistusteks hüpo- ja hüperglükeemiad, diabeetiline ketoatsidoos ning psühholoogilised ja psühhiaatrilised häired. Laste puhul seostatakse diabeediga kohanemiskäitumise häired, käitumisraskusi, rasket depressiooni, ärevus- ja toitumishäireid. Lapsepõlve psühholoogilised ja psühhiaatrilised häired suurendavad vastavate terviseprobleemide esinemist ka nooruki- ja täiskasvanueas. [13] Diabeedi hilistüsistused saavad samuti alguse lapseas, kuigi enamasti ei avaldu need enne täiskasvanuiga. Rohkem kui 50%-l lapseas diabeediga patsientidest kujunevad välja mikrovaskulaarsed tüsistused 10–12 aasta jooksul diabeedi avaldumisest. [2]

## 3. Epidemioloogia

### 3.1. Epidemioloogia ja haiguskoormus maailmas

Ülemaailmse majanduse arengust ning urbaniseerumisest tingitud elustiilimuutuste tõttu on diabeedi levik suurenenud kogu maailmas. [18] Maailma Terviseorganisatsiooni (World Health Organization, WHO) 2011. aasta augusti andmetele tuginedes on diabeeti haigestunud maailmas 346 miljonit inimest. [17]. Samas oli Rahvusvahelise Diabeediliidu (International Diabetes Federation, IDF) 2011. aasta uuringu kohaselt diabeet 366 miljonil inimesel maailmas. Kui praegune trend jätkub, on aastaks 2030 maailmas umbes 552 miljonit diabeedihaiget. [18,19] Kui hetkel on ülemaailmseks diabeedi levimuseks täiskasvanud elanikkonna hulgas 8,3%, siis 2030. aastaks prognoositakse levimuseks 9,9%. [20]

Diabeedi esinemissagedus eri populatsioonides ja etnilistes gruppides on suure varieeruvusega. Suurim on täiskasvanute diabeedi levimus IDF'i uuringu [18] andmetel Lähis-Ida ja Põhja-Aafrika, Põhja-Ameerika ja Kariibi mere ning Vaikse ookeani lääne regiooni madala ja keskmise sissetulekuga riikides. Nimetatud uuringu andmetel elab 80% kogu maailma diabeedihaigetest just madala ja keskmise sissetulekuga riikides. Kuigi diabeedi levimus kasvab kõigis maailma riikides, võib suurimat proportsionaalset kasvu aastani 2030 ette näha Aafrika regioonis.

Lapsed haigestuvad valdavalt 1. tüüpi diabeeti, mis on üheks enam levinud lapsea krooniliseks haiguseks maailmas. Sarnaselt 2. tüüpi diabeeti haigestumusega täiskasvanutel suureneb ka 1. tüüpi diabeeti haigestuvate laste arv pidevalt. Aastane 1. tüüpi diabeedi esmashaigestumuse kasv maailmas on lastel keskmiselt 3%, kuigi esinevad etnilistest ning keskkonnateguritest tingitud geograafilised erinevused. [20] Viimasel aastakümnel on suurim esmashaigestumuse kasv olnud noorimas vanusegrupis ehk alla 5-aastaste laste seas. Enim haigestuvad lapsed puberteedieas, mille järel noorte naiste haigestumus oluliselt väheneb, samal ajal kui meeste puhul jääb see suhteliselt. [21] Viimastel aastatel on oluliselt suurenenud ka laste ja noorukite 2. tüüpi diabeeti haigestumine. 2. tüüpi diabeedi levimuse suurenemise põhjuseks laste ja noorukite seas on eelkõige ülekaalulisus ning füüsilise koormuse puudumine. [17]

Diabeet ning selle tüsistused on olulisteks enneaegse suremuse põhjusteks. Enamikus majanduslikult arenenud riikidest peetakse diabeeti 4.–5. peamiseks surma põhjuseks. Samas on tegeliku diabeedi suremuse väljaselgitamine keeruline, kuna enamik



surmajuhete on põhjustatud diabeedi tüsistuste poolt ning diabeeti diagnoosina surmaregistris tihti ei kajastata. Rahvusvahelise Diabeediliidu uuringus leiti modelleerimist rakendades, et 2010. aastal suri maailmas kõrge veresuhkru taseme tõttu umbes 4,6 miljonit 20–79-aastast inimest, mis moodustas 8,2% antud vanuserühma surmadest.

Peale tervisekahjustuste põhjustavad diabeet ja selle tüsistused rahalisi kulutusi haigetele, nende peredele ning tervishoiusüsteemidele tervikuna. IDFi 2011. aasta uuringu andmetel olid diabeedikulud 2010. aastal 11,6% kõigist terviskuludest maailmas. 2010. aasta kulutused diabeedile jäid hinnanguliselt vahemikku 376–672 miljardit dollarit. [22].

### **3.2. Epidemioloogia ja haiguskoormus Euroopa regioonis**

Eelkirjeldatud IDFi uuring vaatas eraldi diabeedi levimust ning suremust maailma eri regioonides. Vastavalt uuringu tulemustele oli 2011. aastal 20–79-aastaste seas diabeedi levimus Euroopas 8,1%, mis tähendab, et 52,8 miljonit inimest Euroopas olid haigestunud diabeeti. Aastaks 2030. on eeldatav haigestunute arv samas vanuserühmas kasvanud 64 miljoni inimeseni. Kõrgeima diabeedi levimusega riigid Euroopa regioonis olid Portugal (12,7%), Venemaa (11,5%) ja Poola (10,6%). Vähemalt 15 Euroopa riigis, sh Baltimaades, on diabeedi levimus suurem kui 9% täiskasvanud elanikkonnast. Madalaim on diabeedi levimus Euroopa regiooni riikidest Aserbaidžaanis (2,6%), Albaanias (3,0%) ja Moldovas (3,1%). [23]

Diabeedi järjest suurenev levik on tingitud eeskätt Euroopa rahvastiku vananemisest ning sellega kaasnevalt 2. tüüpi diabeedi pidevalt kasvavast haigestumusest. Samas on Euroopas märgata ka 1. tüüpi diabeedi haigestumise kasvu. 44 Euroopa riiki hõlmavas laste diabeedi uuringus EURODIAB leiti, et kuigi üldine 1. tüüpi diabeedi esinemissageduse tõus on 3–4% aastas, on see Kes- ja Ida-Euroopa riikides oluliselt suurem [24]. Suurimat diabeedi esinemissageduse kasvu on täheldatud noorimas – kuni 4-aastaste laste vanusegrupis [5]. Laste füüsilise inaktiivsuse ning ülekaalulisuse tulemusena on viimasel aastakümnel sagenenud ka laste haigestumine 2 tüüpi diabeeti. [18,23]

Viimase 20 aasta jooksul on Euroopa riikides oluliselt suurenenud diabeedist ja selle tüsistustest tingitud suremus. [23] Hinnanguliselt oli 2011. aastal iga kümnes surm Euroopas seotud diabeedi ja sellega tüsistustega. [19]

Aasta-aastalt kasvab Euroopa riikides diabeedi levimuse suurenemise tõttu ka diabeedi majanduslik koormus. IDFi uuringus prognoositi Euroopa 2010. aasta diabeediga seotud kulutuste summaks hinnanguliselt 105,5 miljardit dollarit, mis on umbes 28% kogu maailma diabeedi kulutustest. Keskmiselt kulus 2010. aastal Euroopas diabeedile 10% riikide tervishoiueelarvetest. [22]

### 3.3. Epidemioloogia ja haiguskoormus Eestis

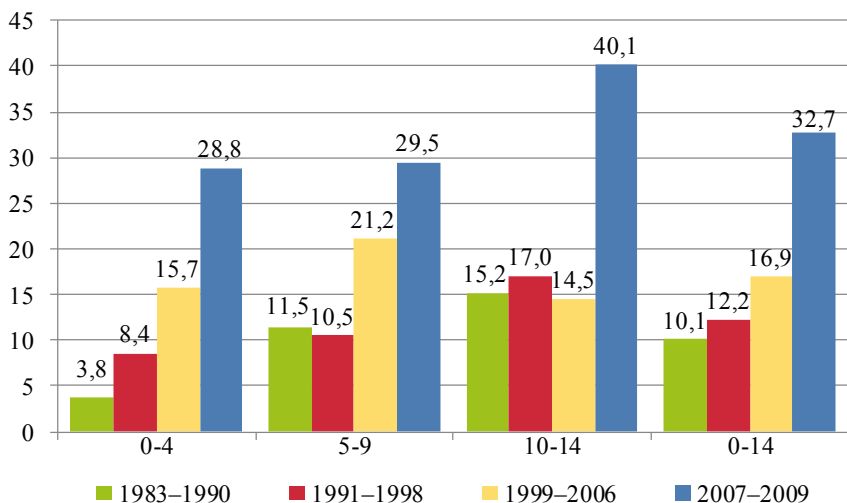
IDFi analüüsi kohaselt oli diabeedi levimus Eesti täiskasvanud rahvastiku seas 2011. aastal 9,1%. Analüüsi käigus prognoositi, et levimus tõuseb 2030. aastaks 10,3%-ni. [23] Samas on oluline märkida, et antud analüüsi puhul ei kasutatud Eesti andmetel tehtud levimusuuringu tulemusi, vaid Eestile ja paljudele teistele Ida-Euroopa riikidele ekstrapoleeriti Poolas läbiviidud uuringute tulemused [25,26].

Diabeedi levimuse kohta Eesti täiskasvanud rahvastikus on tehtud vaid üksikuid uuringud. Rajasalu *et al.* 2008. aasta uuringus [27] analüüsiti suhkurtõve levimust Eestis, tuginedes Väike-Maarja piirkonna 25–70-aastaste elanike juhuvalimile. Uuringu kohaselt oli suhkurtõve levimus täiskasvanud elanikkonnas 8,7%, mis oli seni Eesti kohta avaldatud hinnangulistest andmetest märgatavalt suurem.

Novembrist 2008 kuni maini 2009 viidi Eesti kolmes maakonnas läbi populatsiooni-põhine ainevahetushäirete uuring, mille käigus hinnati diabeedi ja eeldiabeedi levimust täiskasvanud (20–74 aastat) rahvastikus [28]. Vaadeldud populatsiooni diabeedi levimuseks oli 7,9% (95% CI 5,7–10,7%). Eesti 2009. aasta rahvastiku koosseisuga kohandamise tulemusena saadi diabeedi levimuseks populatsioonis 7,0% (95% CI 4,8–9,3%). Glükoositaluvuse häire levimus oli kohandatud andmetel 8,0% (95% CI 5,6–10,4%) ning paastuglükoosi häire levimus 5,1% (95% CI 3,0–7,1%). Uuringu tulemuste põhjal järeldati, et Eesti diabeedieelsete seisundite levimus on võrreldav teiste Euroopa riikide levimusnäitajatega. [29]

Kuna kirjeldatud uuringud hindasid diabeedi levimust täiskasvanud rahvastiku hulgas, võib eeldada, et nimetatud uuringute tulemused kajastavad eeskätt 2. tüüpi diabeedi levimust Eestis.

Alla 15-aastastel Eesti laste kohta on perioodil 1983–2006 tehtud kolm järjestikust kaheksa aastat väldanud 1. tüüpi diabeedi esmashaigestumuse uuringut [30–32]. Nende uuringute tulemused ning esmashaigestumuse andmed aastate 2007–2009 kohta on esitatud joonisel 1.



**Joonis 1.** 1. tüüpi diabeedi esmahaigestumus alla 15-aastastel lastel 100 000 kohta aastas perioodil 1983–2009 [32,33]

Perioodil 1983–1990 oli alla 15-aastaste laste aastane haigestumus 1. tüüpi diabeeti 10,1 juhtu 100 000 kohta (95% CI 8,9–11,4) ning aastatel 1991–1998 12,2 juhtu 100 000 kohta (95% CI 11,0–13,0). Suhteline haigestumuse tõus oli nende kahe perioodi andmete võrdluses 2,4% aastas. Mõlemal perioodil oli haigestumus kõrgeim vanuserühmas 10–14 eluaastat, kuid kiireim oli haigestumuse kasv kõige nooremas vanuserühmas. Aastatel 1999–2006 haigestus 100 000 lapse kohta 16,9 (95% CI 15,0–18,7), mis tähendab, et suhtelise haigestumuse tõus eelneva perioodiga võrreldes oli 4,2% aastas. Aastatel 1999–2006 oli haigestumus vanuserühmas 5–9 eluaastat statistiliselt oluliselt kõrgem kui nooremas või vanemas vanuserühmas.

Kogu 24-aastast perioodi (1983–2006) arvesse võttes on keskmine suhteline haigestumuse kasv 3,3% aastas. Samas on erinevate perioodide võrdluses täheldatav haigestumuse kasvu pidev kiirenemine. Kõige kiirem on olnud aastane haigestumise kasv noorimas vanuserühmas. Võrreldes perioode 1983–1990 ning 1999–2006, on haigestumine noorimas vanuserühmas kasvanud üle nelja korra, st keskmine suhteline haigestumise kasv on olnud 9,3% aastas. [32]

Perioodi 2007–2009 eelmiste perioodidega võrreldes on jooniselt 1 näha, et aset on leidnud hüppeline haigestumise tõus kõigis vanuserühmades. Perioodil 2007–2009 oli alla 15-aastaste laste aastane 1. tüüpi diabeeti haigestumus 32,7 juhtu 100 000

lapse kohta, mis tähendab aastase esmashaigestumuse kahekordistumist. Antud perioodil oli haigestunute arv suurim vanimas, 10–14-aastaste vanuserühmas, mille arvelt on toimunud ka suurim üldise haigestumuse kasv. [33]

Eesti 2002. aasta suremuse ja haigestumuse andmete põhjal on analüüsitud ka diabeedi haiguskoormust. Terminiga haiguskoormus tähistati analüüsis kaotust rahva tervises väljendatuna surmade tõttu kaotatud eluaastate ning haigestumise ja välispõhjuste tõttu vähenenud täie tervise juures elatud eluaastate koguarvus. Uuringust selgus, et Eesti rahvastiku kumulatiivne tervisekaotus oli 2002. aastal 338 242 aastat, millest 3023 aastat kaotati insuliinisõltuva diabeedi arvelt. Uuringus leiti, et 1. tüüpi diabeedi haiguskoormus on 76% ulatuses seotud haiguse tõttu vähenenud täie tervise juures elatud eluaastatega. Samas tuleb arvestada, et surmade tõttu kaotatud eluaastate analüüsis lähtuti surmatõendite alusel registreeritud surmapõhjustest ning registreeritud surmapõhjus võib olla tegelikust erinev, diabeedi puhul näiteks mõni haiguse hilistüsistustest. [34]

Sarnaselt muu maailmaga on diabeeti haigestunute arvu kasv muutumas Eesti jaoks oluliseks meditsiiniliseks, aga ka majanduslikuks probleemiks. Eesti Haigekassa 2012. aasta majandusaasta aruande kohaselt kulus 15% ehk 14,5 miljonit eurot ravimihüvitiste kogukuludest diabeedi ravile. Seejuures oli Eesti Haigekassa kompenseeritud insuliini kulu 9,9 miljonit eurot ehk 10% ravimihüvitiste kogukuludest. Ravimikuludele lisanduvad diabeediravis kasutatavate meditsiiniseadmete kulud – glükomeetri testribadele 4,3 miljonit ning insuliinipumpadele ja nende tarvikutele 408 000 eurot. Seega oli diabeedi kogukulu Eesti Haigekassa jaoks 2012. aastal umbes 19,2 miljonit eurot. 2011. aastal oli vastavaks kuluks 15,7 miljonit eurot. [35] IDFi ülevaates hinnati Eesti diabeediga seotud kogukulutuste osakaaluks 11% kõigist tervishoiusüsteemi kuludest 2010. aastal. [22]

## 4. Diagnoosimine ja ravi

### 4.1. Diabeedi diagnoosimine

Diagnoosimisel ja ravimisel on oluline teha vahet, kas tegemist on 1. või 2. tüüpi diabeediga. 1. tüüpi diabeet algab enamasti hüperglükeemiast tingitud sümptomite (polüuuria, polüdipsia, kaalukadu, väsimus) ilmnemisega, ägeda haigusena (diabeetiline ketoatsidoos) ning veresuhkru kõrgete väärtustega. Enamik juhtumeid diagnoositakse kiiresti pärast hüperglükeemia algust.

Laste ja täiskasvanute diabeedi diagnoosimiseks kasutatakse sarnaseid kriteeriumeid. Järgnevalt on esitatud 2009. aastal Rahvusvahelise Laste ja Noorte Diabeedi Ühingu (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) poolt kinnitatud diagnoosikriteeriumid [36], mis on loetletud ka 2008. aasta Eesti 2. tüüpi diabeedi ravijuhendis [7]:

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

Ühemõttelise hüperglükeemia puudumisel tuleks kõigil juhtudel teste korrata. Kui ka kordustestid osutuvad negatiivseks, kuid püsib kahtlus diabeedile, siis soovib ISPAD perioodilist taastestimist. Suure diabeediriskiga patsientide puhul (nt 1. tüüpi diabeediga lähisugulased) on soovituslik enne kümnendat eluaastat iga-aastaselt kontrollida pankrease saarekeste vastaste antikehade taset ning teha üks lisakontroll noorukieas. [37]

2012. aastal kinnitati Ameerika Diabeedi Assotsiatsiooni poolt täiskasvanute diabeedi diagnoosikriteeriumiks ka kõrgenenud glükosüleeritud hemoglobiini ( $HbA_{1c}$ ) tase. Laste puhul pole see ebapiisava tõendusmaterjali tõttu kasutusel. [38]

## 4.2. Diabeedi ravi eesmärgid

Diabeedi metaboolse kontrolli hindamiseks kasutatakse glükosüleeritud hemoglobiini taset. Kõrgenenud HbA<sub>1c</sub> taseme korral suureneb mikro- ja makrovaskulaarsete kahjustuste tekkimise tõenäosus. [39]

ISPADi järgi on kõigi vanuserühmade laste soovituslik HbA<sub>1c</sub> tase alla 7,5% (täiskasvanutel 7,0%). Eesmärkväärtused võiks olla määratud individuaalselt, kuid peaksid siiski olema võimalikult lähedased normile ning nendega ei tohiks kaasnedagi rasket ega ka sagedat kerge ja keskmise raskusastmega hüpodükeemiat. [36]

ADA soovitab glükeemilise kontrolli eesmärkide seadmisel arvestada lapse vanusega. ADA määratud vanusespetsiifilised glükeemilise kontrolli eesmärgid on esitatud tabelis 1.

**Tabel 1.** Soovitatav veresuhkru väärtus magamaminekul ja enne söögikordi ning soovitatav HbA<sub>1c</sub> tase sõltuvalt vanusest [38]

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

Nooremate laste puhul on glükosüleeritud hemoglobiini väärtused vähem ranged, kuna paljudel alla 7-aastastel lastel esineb „hüpodükeemia teadmatus“. Nad ei ole võimelised ära tundma hüpodükeemia sümptomeid ega neile reageerima, seetõttu on neil suurem risk raskeks hüpodükeemiaks. Erinevalt täiskasvanutest on alla 5-aastastel lastel tõsise hüpodükeemia järel püsiva kognitiivse kahjustuse risk [40].

### 4.3. 1. tüüpi diabeedi ravi

Eestis 1. tüüpi diabeedi ravijuhendit eraldi koostatud ei ole. ADA järgi koosneb 1. tüüpi diabeedi soovituslik ravi mitmest komponendist [38]:

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

1. tüüpi diabeediga haiged vajavad eluaegset asendusravi insuliiniga. Insuliini on võimalik manustada süstetena või pumba abil. Randomiseeritud uuringute järgi saavutatakse parim metaboolne kontroll mitmesüsteskeemi või insuliinipumpa kasutades [41]. Laste insuliinivajadus sõltub kehakaalust, vanusest, puberteediastmest, diabeedi kestusest ja faasist, süstekohtade seisukorrast, toitumisest, kehalisest aktiivsusest ning muudest haigustest. Ravi alustades on insuliini päevadoos keskmiselt 0,5–1,0 TÜ/kg/päevas. Eelpuberteedieas lapsed vajavad tavaliselt madalamaid doose. [36]

Ravi eesmärk on tagada insuliini manustamine võimalikult sarnaselt füsioloogilisele sekretsioonile. Mitmesüsteskeemi korral koosneb süsteravi põhi- ehk baasinsuliinist (pika või keskmise toimeajaga insuliinid), mida manustatakse 1–2 korda päevas hommikul või õhtul, ning söögikordade eel manustatavast ehk boolusinsuliinist (kiire- või lühitoimelised insuliinid). Eelpuberteedieas lastele võib manustada ka kahe süstena seguinsuliini. [36] Pumpravi korral manustatakse pidevalt kiiretoimelist insuliini ning söögikordade eel toimub lisaks boolusdooside manustamine.

Optimaalse glükeemilise kontrolli saavutamiseks on vajalik pidev veresuhkru monitooring, kas vereproovi võtmisega sõrmeotsast [42] või glükoosi pideva monitooringu seadme abil [43].

Eestis alustatakse ravi reeglina süstetena ning hiljem on ebapiisava metaboolse kontrolli korral või perekonna soovil võimalik jätkata pumpraviga.

#### 4.4. Insuliini tüübid

Insuliinid jagunevad toimeaja pikkuse alusel eri tüüpidesse:

- kiiretoimelised analooginsuliinid (aspartinsuliin, insuliin lispro, insuliinglulisiin);
- lühitoimelised insuliinid (biosünteesiline iniminsuliin Humulin R);
- keskmise toimeajaga insuliinid (biosünteesiline iniminsuliin Humulin N);
- pikatoimelised analooginsuliinid (insuliinglargiin, detemirinsuliin);
- seguinsuliinid.

Varasemalt on kasutatud ka erinevaid loominsuliine, kuid nende kliiniline efektiivsus on väiksem kui iniminsuliinil [44]. Lisaks on need ka immunogeensemad. Tänapäeval kasutatakse peamiselt iniminsuliini analooge ning biosünteesilisi iniminsuliine. Analooginsuliinid imenduvad iniminsuliinist kiiremini ning seega on nende toime kiirem.

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

Lühitoimeliste insuliinide toime algab 30 minutit pärast süstimist, maksimaalne toime saabub 2,5–4 tunni pärast ning toime kestab 4–8 tundi. Eestis müüakse vaid biosünteesilist iniminsuliini Humulin R.

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

Pikatoimeliste analooginsuliinide hulka kuuluval insuliinglargiinil on ühtlane toime, mis kestab rohkem kui 24 tundi [45]. Detemirinsuliinil on insuliinglargiinist oluliselt lühem toime, mis on siiski pikem kui keskmise toimeajaga insuliinidel [46]. Eestis on insuliinglargiin kasutusel ravimi nimetusega Lantus ja detemirinsuliin ravimi nimetusega Levemir.

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



## 5. Insuliinipumbad ja nende kasutamine

Insuliinipumbad on diabeedi ravis kasutusel olnud juba alates 1970. aastate lõpust [47]. Teoreetiliselt seisneb nende kasu võimes imiteerida insuliini füsioloogilist vabanemist, mille tõttu vastavad need insuliini defitsiidiga haige füsioloogilisele insuliini vajadusele [48]. Tänapäeval kasutusel olevad insuliinipumbad on väikesed, kerged ja usaldusväärsed. Pidevalt arenev insuliinipumpade tarkvara võimaldab jälgida manustatava insuliini kogust, veresuhkru taset reaajas ja arvutada sobiv boolusinsuliini kogus [49].

Insuliinipumpade peamised näidustused [50]:

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

Insuliinipump on insuliini manustamise vahend. Väikeses aparaadis on insuliini ampull või reservuaar, millest läbi kateetri ja kanüüli liigub insuliin nahaaluskoesse. Insuliinipumba abil on võimalik patsiendi individuaalsetest vajadustest lähtuv baasinsuliini ööpäevane kogus manustada organismi pideva nahaaluse injektsioonina. Lisaks saab patsient igal toidukorral aparaadi nupule vajutades ise manustada täiendavat boolusinsuliini. Uuemad insuliinipumbad on varustatud tarkvaraga, mis arvutab vajaliku boolusinsuliini koguse võttes arvesse haige veresuhkru väärtuse ning insuliinitundlikkuse. [51]

Viimastel aastatel on võetud kasutusele ka insuliini nn *patch*-pumbad (ingl *insulin patch pumps*), mille puhul ei ole insuliini manustamiseks vaja kateetriga süsteemi, vaid pumba- ja reservuaarisüsteem asuvad infusioonipiirkonnas nahapinnal, kust insuliin liigub läbi kanüüli nahaaluskoesse. Eraldiseisev juhtpult pumbaga füüsiliselt ühendatud ei ole. [49]

## 5.1. Veresuhkru monitooring

Lähtuvalt diabeediravi põhieesmärgist saavutada võimalikult normilähedane veresuhkru tase kogu ööpäeva jooksul on regulaarne veresuhkru monitooring oluline nii süste- kui pumpravi olevatel diabeedihaigetel. Traditsiooniliselt mõõdetakse veresuhkru taset sõrmeotsast võetud kapillaarverest kasutades selleks glükomeetrit. Sellisel on veresuhkru tase vaja kontrollida vähemalt 4–6 korda ööpäevas, väikestel lastel isegi sagedamini. Kapillaarverest tehtud mõõtmisel saadakse mõõtmise hetke veresuhkru väärtus ning veresuhkru taseme kõikumised võivad jääda märkamata. Samuti on sage verevõtmine diabeedihaigete jaoks ebamugav ja valulik. [52]

Veresuhkru pideva monitooringu süsteem koosneb glükoosisensorist, mida tuleb 6–7 päeva järel vahetada, saatjast ning sellega telemeetriliselt ühenduses olevast vastuvõtjast [49]. Glükoosisensor on väike pehme elektrod, mis paigaldatakse nõela abil naha alla. Naha peale jääb sensori plastikust osa, millele kinnitatakse väike raadiosaatja. [53] Veresuhkru tase kuvatakse numbriga või graafikuna eraldi seisva vastuvõtja või insuliinipumba ekraanil. Vastuvõtjat on võimalik programmeerida nii aparadi rikestest kui ka liiga suurest või väikesest veresuhkru väärtustest alarmiga teavitama. [49]

Glükoosi monitooringu süsteem võimaldab veresuhkru taset pidevalt jälgida. Samas on sensori näite analüüsid oluline meeles pidada, et glükoosisensorid ei mõõda glükoosisisaldust veres, vaid nahaaluses koevedelikus. Kuna glükoosi liikumine veresoontest rakkudesse võtab aega umbes 10–15 minutit, võivad sensori näidud olla veresuhkru näitudest kuni 15 minutit maas. [53] Pidevat monitooringut peetakse otstarbekaks kasutada eelkõige lastel, kes peavad veresuhkru taset tihti mõõtma. Kuna glükoosi pideva monitooringu seadmed ei mõõda reaalselt veresuhkru taset ning nende täpsus on varieeruv, on lisaks vajalik ka veresuhkru taseme perioodiline kontroll glükomeetriga (umbes 3 korda ööpäevas). [52]

## 5.2. Insuliinipumpade kasutamise sotsiaalsed aspektid ja mõju elukvaliteedile

Insuliinipumpade kasutamise psühhosotsiaalseid aspekte lastel ja teismelistel on vähe uuritud. Alsaleh *et al.* [54] koostasid 2012. aastal kuue publitseeritud insuliinipumpade kasutamise sotsiaalseid aspekte käsitleva uurimuse metaanalüüsi. Selle eesmärgiks oli anda ülevaade laste ja noorukite ning nende vanemate hinnangutest insuliini pumpravi kasutamisele süsteravi asemel.

Analüüsis võrreldi insuliini süsteravi pumpraviga ning viimase positiivse aspektina toodi välja, et insuliinipumba kasutuselevõtt parandab nii diabeediga laste kui ka nende vanemate üldist elukvaliteeti. Metaboolse kontrolli paranemine, millest tulenevalt vähenevad nii diabeedi tüsistuste esinemine kui ka veresuhkru taseme pideva kontrollimisega kaasnev stress, on peamiseks kõrgema elukvaliteedi hinnangu põhjuseks. Uuringutes peeti kõige olulisemaks insuliinipumba eelistamise aspektiks asjaolu, et pumba kasutamine võimaldab nii lapsele kui tema vanematele paindlikumat elustiili – söögiaegade ja toitude suuremat varieeruvust ning liikumisvabadust. Uuringutes leiti, et peale pumba kasutuselevõttu on lapsed oma diabeediga toimetulekul iseseisvamad ning saavad tänu sellele ise oma liikumist, tegevusi ja söömist kontrollida. Suurema iseseisvuse tulemusena parenevad nende võimalused sotsialiseerumiseks ning sõpradega aja veetmiseks. Samuti ei tekita pumpade kasutamine eakaaslastes süstimisega sarnast võõrastust ning pumpa kasutavad lapsed ei tunne ennast tervetest lastest niivõrd erinevalt. Olulise positiivse küljena nägid küsitletud ka pideva süstimisvajaduse puudumist.

Negatiivse aspektina toodi välja eelkõige pumba mehaanikaga seotud probleeme. Insuliinipumpade näol on tegemist keerukate mehaaniliste seadmetega, mille funktsioonide õppimine ning nendega harjumine võtab aega. Pumbale ülemineku aega pidasid stressirohkeks eelkõige väikeste laste vanemad. Noorukite puhul kulges pumbaga kohanemine ning selle funktsioonide õppimine küsitletute sõnul kiirelt ja sujuvalt. Pumba oluliseks puuduseks peeti asjaolu, et kuna tegemist on mehaanilise seadmega, võib sellele esineda funktsioonihäireid, mis võivad viia veresuhkru suure kõikumiseni, mis võib tekkida tüsistused. Samuti oli nii laste kui ka lapsevanemate jaoks negatiivseks aspektiks asjaolu, et pump võib lapsel kergesti maha kukkuda ning puruneda. Peale mehaaniliste probleemide leidsid mõned noorukid, et insuliinipumbad on suured ja koledad. Viimane oli probleemiks eelkõige tüdrukute jaoks, kes leidsid, et pump paistab riiete alt liigselt välja. Selle tõttu tundis osa küsitletutest ennast ebamugavalt, kuna nähtaval olev pump põhjustab soovimatut tähelepanu ning küsimuste esitamist. Noorukite jaoks oli häirivaks teguriks ka pumba kasutamine öösel ning sporti tehes. Mitted noored kurtsid, et pump segab rahulikku und ning võib teatud spordialade harrastamisel ette jääda. Paljud küsitletud lastest olid koolis kokku puutunud ka õpetajate ja kooli meditsiinitöötajate vastuseisuga pumpravi rakendamisele, kuna kooli personalil puudub sageli insuliinipumpade kasutamisealane kompetents.

Eelkirjeldatud metaanalüüsis käsitleti pumpravi kasutamise positiivseid ja negatiivseid aspekte, kuid insuliinipumpade kasutamisega seoses on laste ja noorte elukvaliteeti hinnatud ka formaalsetel elukvaliteedi küsimustikel põhinevate uuringute abil. Üheks ulatuslikumaks neist on Lawrence *et al.* [55] poolt läbiviidud uuring, milles

osales 2602 noort ning milles otsiti seoseid küsimustiku PedsQL-T1DM punktide kogusumma ning uuritavate demograafiliste ja kliiniliste näitajate vahel. Nimetatud elukvaliteedi skaala on koostatud 237 1. tüüpi diabeeti põdeva nooruki andmete põhjal ja koosneb viiest osast – diabeedi sümptomid, ravitõrked, ravist kinnipidamine, diabeediga seotud mured ja suhtlus. Küsitluses osalejad peavad hindama oma elukvaliteeti. Küsitluse tulemuseks on skoor 0–100 punkti, mida suurem on skoor, seda paremaks oma elukvaliteeti peetakse. Osalejate keskmine vanus oli uuringus 13,6 aastat, diabeedi keskmine kestus 62,1 kuud ning keskmine HbA<sub>1c</sub> tase 8,5%. Autorid järeldasid, et PedsQL-T1DMi väiksemad väärtused ehk madalamad elukvaliteedi hinnangud on seotud noorema ea (5–7 aastat), naissoo, insuliini süsteravi, vanemate madalama hariduse ja kaasuvate haigustega.

Müller-Godeffroy *et al.* [56] 4–16-aastaste laste seas läbiviidud uuringus kasutati terviseiga seotud elukvaliteedi hindamiseks 8-aastastel ja vanematel lastel küsimustikku KIDSCREEN-10 Index, noorematel küsimustikke KINDL-R ja KINDL-DM. Uuringu tulemusena leiti samuti, et pärast insuliini pumpravi alustamist paraneb märgatavalt kõikides vanuserühmades diabeediga seotud elukvaliteet ( $p < 0,001$ ). Lisaks väheneb vanematel stressi sagedus ja raskus ning mure hüpopglükeemia pärast ( $p < 0,01$ ).

Insuliini pumpravi süsteraviga võrreldavas Cochrane'i ülevaates osutus metaanalüüsi teostamine võimatuks, kuna uuringutes oli kasutatud erinevaid elukvaliteedi küsimustikke. Samas järeldati kogutud uuringute tulemustele toetudes, et insuliini pumpravil on diabeedihaigete üldine elukvaliteet parem kui süsteravil. [57]

Kuna tänapäeval on lisaks pumbale võimalik kasutada pidevat glükoosi monitooringut, on tehtud uuringuid ka sellega seotud elukvaliteedi hindamiseks. Langendam *et al.* [52] metaanalüüsis leiti, et veresuhkru taseme glükomeetriga mõõtmise ja pideva monitooringu vahel ei ole olulist elukvaliteedi erinevust.

Eestis viis Eesti Laste ja Noorte Diabeedi Ühing 2010. aastal läbi elukvaliteedi uuringu [58], mille eesmärgiks oli koguda andmeid Eesti perede 1 tüüpi diabeediga hakkama saamise kohta. Nimetatud uuring koosnes laste (73 vastajat) ning lapsevanemate (115 vastajat) ankeedist, milles esitati küsimusi lapse diabeedi ja selle ravi, diabeediga seotud murede, diabeedi teemadel suhtlemise, ravitarvikute ning teenuste kasutamise ja kättesaadavuse, lapse elukvaliteedi ning kooli ja lasteaia kogemuste kohta. Pumpravi ja süsteravi selles uurimuses otseselt ei võrreldud, kuna pumpravil oli küsitletud lastest alla 20% ning küsitletud vanemate lastest sai pumpravi alla 30%. Uuringu tulemusena leiti, et 29% süsteravi saavatest lastest sooviks tulevikus pumpa, 57% lastest leidis, et süstimine pole probleem. 20%

süsteravi saavatest lastest pidas pumba silmapaistvaks ja tülikaks, 23% leidis, et pump on liiga kallis. Süsteravi saavate laste vanematest soovis 60%, et nende laps saaks tulevikus üle minna pumpravile, 68% neist pidas probleemiks pumba kõrget hinda. Uuringu korraldajad leidsid, et laste ja vanemate tulemuste vaheline erinevus tuleneb tõenäoliselt vanemate suuremast teadlikkusest.

## **5.3. Insuliinipumpade kasutamine Eestis**

### **5.3.1. Insuliinipumpade hüvitamine ja kasutamine Eestis**

Eestis kasutavad insuliinipumpa enamasti lapsed, kuna alates 2006. aastast kompenseerib Eesti Haigekassa osaliselt laste insuliinipumbad ja nende tarvikud. [51] Insuliinipumba vajaduse määrab Eestis raviarst. Raviarsti nõue patsiendile ja tema vanematele on motiveeritus – laps või lapsevanem peab olema valmis sageli mõõtma veresuhkrut, oskama arvutada toidu süsivesikute sisaldust, oskama kohandada insuliini doosi vastavalt sellele ning saama hakkama pumba kasutamisega.

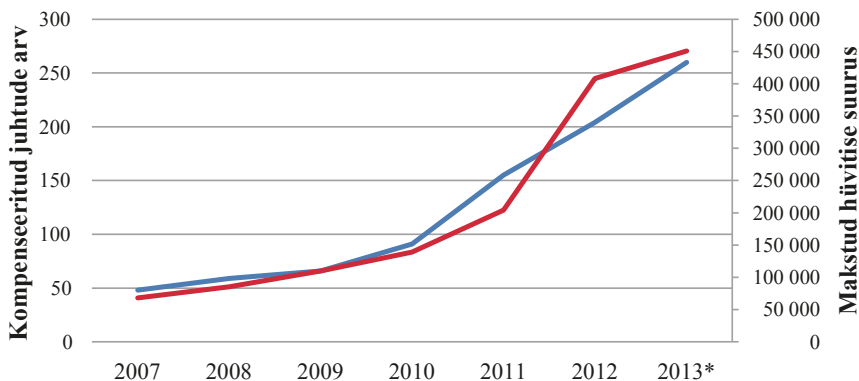
Selleks, et saada Eesti Haigekassa soodustust, peab raviarst koostama digitaalse meditsiiniseadme kaardi. Alles seejärel on võimalik minna apteeki või meditsiiniseadme müüja juurde ning osta raviarsti poolt määratud meditsiiniseade. [59]

Eesti Haigekassa hüvitab insuliinipumbad alla 5-aastastele lastele. 5–18-aastastele lastele hüvitatakse insuliinipump juhul, kui pumpraviga on alustatud enne 5. eluaastat, esineb sagedas hüpoglükeemia, glükosüleeritud hemoglobiin on üle 8,0% või kui esinevad veresuhkru taseme suured kõikumised. Hüvitatakse üks insuliinipump iga viie aasta järel. 2013. aasta alguse seisuga hüvitab Eesti Haigekassa järgmised insuliinipumba mudelid: Paradigm MMT-512, Paradigm MMT-712, Accu-Chek Spirit, Paradigm Veo MMT-554 ja Paradigm Veo MMT-754. Paradigm ja Paradigm Veo 5. ning 7. seeria mudelid on sarnaste omaduste ja välimusega, kuid erinevad üksteisest mõnevõrra suuruse ja kaalu poolest. Paradigm pumpade piirhinnaks on 1035,50 eurot, Paradigm Veo pumpadel 1095,11 eurot. Vanemate mudelite (Paradigm ja Accu-Chek) puhul kompenseeritakse pumbaost 90% ja uuemate mudelite (Paradigm Veo) puhul 50% ulatuses. Kuni 31. märtsini 2012 aastal oli kompenseeritavate insuliinipumpade nimekirjas ka MiniMed 508, mille tarvikuid endiselt kompenseeritakse.

Insuliinipumpa on võimalik osta ka neil, kes ei vasta Eesti Haigekassa poolt määratud kriteeriumitele, kuid sellisel juhul peab patsient insuliinipumba ostuga seotud kulud täies ulatuses ise kandma.

Eesti Haigekassa kompenseerib insuliinipumba tarvikud ka neile diabeedihaigetele, kes on ise insuliinipumba ostnud ja vastavad tarvikute kompenseerimise nõuetele. Insuliinipumpade tarvikutest on 90% ulatuses kompenseeritavad reservuaarid (alla 19-aastastel ravikindlustatud isikutel kuni 100 reservuaari kalendriaastas; piirhinnaga 2,9–3,4 eurot tk) ning infusioonivahendid (alla 19-aastastel ravikindlustatud isikutel olenevalt nimetusest 120–180 infusioonivahendit kalendriaastas; piirhinnaga 8,6–14,7 eurot tk). Paradigm Veo insuliinipumbad võimaldavad pidevalt veresuhkru taset mõõtvate glükoosisensorite kasutamist. Alla 5-aastasele lapsele hüvitab Eesti Haigekassa 90% ulatuses 48 glükoosisensorit kalendriaastas. 5–18-aastasele insuliini pumpraviil olevale isikule hüvitatakse 12 glükoosisensorit kalendriaastas juhul, kui glükosüleeritud hemoglobiin on üle 10,0%, esineb sage hüpoglükeemia või veresuhkru tase tuleb mõõta üle 10 korra päevas. Glükoosisensorite piirhind on suurusjärgus 46 eurot tk. Veresuhkru taseme mõõtmiseks vajalikud glükomeetri testribad kompenseeritakse 90% ulatuses (alla 19-aastastele ravikindlustatud isikutele kuni 1100 testriba kalendripoolaastas piirhinnaga 40–60 senti tk). [59]

Eestis kasutas 2013. aasta alguse seisuga insuliinipumpa umbes 200 alla 19-aastast ravikindlustatud isikut. Joonisel 2 on esitatud alla 19-aastaste insuliinipumpa kasutavate isikute arv ja insuliinipumpadele ning nende tarvikutele tehtud kulutused aastatel 2007–2012. Lisaks Eesti Haigekassa prognoositud insuliinipumpade kasutajate arv ja kulud aastal 2013.



\* 2013. aasta eelarve prognoos

**Joonis 2.** Alla 19-aastaste insuliinipumpa kasutajate arv ning Eesti Haigekassa kulutused insuliinipumpadele ja nende tarvikutele aastatel 2007–2013 [35,60–64]

Jooniselt 2 on näha, et 2011. aastal toimus eelmiste aastatega võrreldes insuliinipumba kasutajate arvu hüppeline kasv, mille tingis kampaania diabeedihaigetele lastele tasuta insuliinipumpade jagamiseks. Kuna pumba tarvikute kulu hüvitab Eesti Haigekassa kõigile alla 19-aastastele pumpraviil olevatele diabeedihaigetele, suurenesid kampaania raames pumba saanute arvelt ka insuliinipumba tarvikute kasutajate hulk ning Eesti Haigekassa hüvitusmaksumused. [63] Kasutajate arvu kasvule vastav hüvitusmaksumuse kasv ilmnis suuremas ulatuses 2012. aastal. 2012. aastal kasvas insuliinipumpadega seotud hüvitiste arv võrreldes 2011. aastaga kahekordseks. Seda on võimalik põhjendada lisaks suurenenud kasutajate arvule ka uue insuliinipumba ja glükoosisensorite lisamisega kompenseeritavate meditsiiniseadmete loetellu. [35]

Joonisel 3 on toodud Eestis enim kasutatavate pumpade pildid koos mõõtmete ja kaaludega.



MiniMed 508  
8,6 × 4,8 × 2 cm; 100 g



Paradigm MMT-512/712  
5. seeria: 5,0 × 7,6 × 2 cm; 103 g  
7. seeria: 5,3 × 9,4 × 2 cm; 103 g



Paradigm Veo MMT-554/754  
5. seeria: 5,1 × 7,6 × 2 cm; 95 g  
7. seeria: 5,1 × 9,1 × 2 cm; 102 g

### Joonis 3. Eestis enim kasutatavad insuliinipumbad ning nende mõõtmed ja kaalud

Enim kasutakse Eestis pumpasid Paradigm, kuna need on MiniMed 508 pumbaga võrreldes modernsemad ning patsiendile soodsamad kui Paradigm Veo pumbad. Samuti on laialdaselt kasutatav MiniMed 508 insuliinipump, mis oli pikalt ainukeseks Eesti Haigekassa kompenseeritavaks insuliinipumbaks. Paradigm Veo glükoosisensoriga pumbad lisandusid kompenseeritavate insuliinipumpade nimekirja 2012. aasta alguses. Lisaks on kompenseeritavate pumpade nimekirjas ka pumbad Accu-Chek Spirit, mida Eestis on vaid mõnel lapsel.

### 5.3.2. Insuliinipumpade ostuks läbiviidud kampaaniad

Kuna insuliinipumpade ja nende tarvikute kompenseerimisele kehtivad ranged vanuse ning tervislike näitajatega seotud piirangud, on Eesti lastele insuliinipumpade ostuks korraldatud mitmeid kampaaniaid.

2004. aastal koguti Eesti Televisiooni heategevusliku saate „Jõulutunnel“ käigus 879 475 krooni Tartu Ülikooli Kliinikumi Lastehaiglale ja Tallinna Lastehaiglale veresuhkrumonitoride ja insuliinipumpade ostmiseks [65].

Aastatel 2010 ja 2011 on Eesti Laste ja Noorte Diabeedi Ühing osalenud kolmes annetuste kogumise kampaanias. 2010. aasta augustis koguti pikamaa ujumisega Emajõel 10 933 krooni, mille eest osteti 15 lapsele glükomeetreid ja glükomeetri testribasid. 2010. aastal korraldati rahvusvahelise turundusagentuuride keti Initiative algatusel jõulukampaania Eesti diabeedihaigetele lastele ravitarvikute soetamiseks. Esialgu koguti kampaania käigus 7396 eurot. Lisaks koguti 2011. aasta jooksul 8514 euro eest annetusi, mille eest sai insuliinipumba üks laps ning diabeeditarvikuid 50 last. [66]

2011. aasta jaanuaris alustas Tartu Ülikooli Kliinikumi Lastefond aktiivse kampaaniaga, mille eesmärgiks oli abistada suhkurtõvega lapsi insuliinipumpade ostmisel. Enne 2012. aastat toetas Eesti Haigekassa vaid alla 4-aastaste laste insuliinipumpade ostu 90% ulatuses, vanemate laste peredel tuli insuliinipump soetada ise. Kampaania hõlmas sotsiaalkampaaniat meedias, heategevusüritusi („Kõrini süstlast“, Hair Fusion Show) ning annetuste kogumist (Eesti müntide ja kroonide kogumiskampaaniad Selverites). Aktiivkampaania kestis 2011. aasta lõpuni ning selle käigus said insuliinipumba 67 last. [67]

Alates 2012. aasta jaanuarist jätkub annetuste kogumine eesmärgiga toetada insuliinipumpade ostmisel nende laste peresid, kellel ei ole võimalik tasuda omaosalust. 2013. aasta alguse seisuga on annetustena kogutud 103 466 eurot ning kogu kampaania käigus on pumba saanud 73 last. 2012. aasta oktoobris osteti püsiannetajate toel 4-aastasele tüdrukule veresuhkru mõõtmist hõlbustav glükoosisensor. [68]

2011. aasta suvel kogus heategevusfond Uus Laine annetustena 3038 eurot 5-aastasele Paldiski tüdrukule glükoosisensoriga varustatud insuliinipumba ostmiseks [69].

2011. aasta 14. novembril, maailma diabeedipäeval toetas veebikaubamaja Anttila Tallinna Lastehaigla Toetusfondi sensoriga varustatud insuliinipumba ostuks alla 2-aastasele tüdrukule. [70]



Juunis 2012 annetasid Radisson Blu Hotel Olümpia ja kohvitarnija Infomelton iga kohvikust Boulevard ostetud Lavazza kohvijoogi pealt 30 senti insuliinipumpade ostuks Toila neljalapselisele perekonnale, kus kasvavast neljast lapsest kolm kasutab igapäevaselt insuliinipumpa. Kogutud 2277 euro eest osteti uued insuliinipumbad pere kahele lapsele. Kuna raha koguti rohkem jätkus sellest ka insuliinipumba soetamiseks veel ühele lapsele. [68]

Septembris 2012 annetas turismiettevõtja GoAdventure Tallinna Lastehaigla Toetusfondile ühe euro iga septembris ostetud turismireisi pealt. Kogutud 2650 eurot kasutati insuliinipumpade patsientide omaosaluse katmiseks [70]

### **5.3.3. Insuliinipumpadest loobujad ja loobumise põhjused**

Andmed insuliinipumpade kasutamisest loobumise ning selle põhjuste kohta on saadud vahetult Tartu Ülikooli Kliinikumi Lastekliinikus ning Tallinna Lastehaiglas töötavatel laste endokrinoloogidelt ning põhinevad nende ravipraktikal, mis hõlmab kogu insuliinipumpade kasutusperioodi Eestis.

Tartus on peale insuliinipumba saamist selle kasutamisest loobunud viis 12–18-aastast tüdrukut, kes olid pumpa kasutanud ühe nädala kuni viis kuud. Neli tüdrukut loobusid pumpast, kuna said süstimisega edukalt hakkama ning ei soovinud pumpa pidevalt kaasas kanda. Kõige noorem laps ei saanud iseseisvalt hakkama kanüülide paigaldamisega. Kahel lapsel oli peale diabeedi diagnoositud ka autoimmuunne türeoidiit.

Tallinnas on insuliinipumpadest loobunud viis last – 4 tüdrukut ja 1 poiss. Pumpast loobumisel oli noorim laps 5-aastane, teiste vanus jäi vahemikku 16–18 eluaastat. Pumpa olid lapsed kasutanud 1–5 aastat. Kõige noorema loobuja ema oli ise süstiv diabeedihaige ning leidis, et ka lapse puhul on süsteravi lihtsamini teostatav. Kolm vanemat last soovisid ise pumpravist loobuda ja minna üle süsteravile. Põhjustena toodi välja asjaolud, et ühel noorukil esines pumpaga tehnilisi probleeme, ühel lapsel oli diagnoositud lisaks autoimmuunne türeoidiit ja ühel noorukil oli diabeet tüsistunud nefro- ja polüneuropaatiaga.

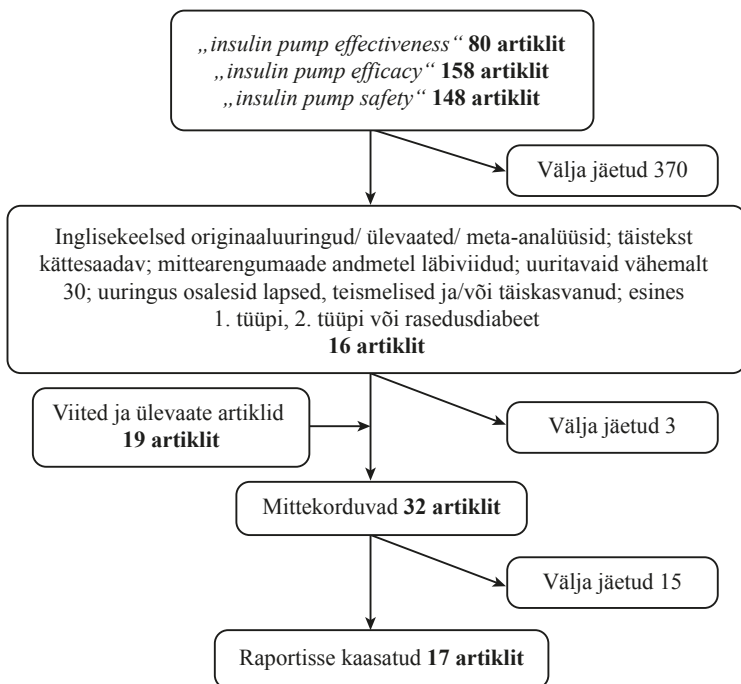
## 6. Insuliinipumpade efektiivsus ja ohutus

### 6.1. Efektiivsus- ja ohutusuuringute infoallikad

Insuliinipumpade efektiivsust ja ohutust käsitlevatest teadusartiklitest ülevaate saamiseks viidi läbi otsingud andmebaasides MEDLINE ja Cochrane Reviews. Raportis kajastatakse ingliskeelseid originaaluuringuid, ülevaateid ja metaanalüüse, mis on avaldatud pärast aastat 2000. Kaasatud uurimused tuginevad mitte-arengumaade andmetel, on uuritavate arvuga vähemalt 30 ja osalejateks olid lapsed, teismelised ja/või täiskasvanud, kellel esines 1. tüüpi, 2. tüüpi või rasedusdiabeet.

MEDLINEi andmebaasis tehti otsing augustis 2012. Otsiti fraaside „*insulin pump effectiveness*“, „*insulin pump efficacy*“ ja „*insulin pump safety*“ järgi ning kriteeriumiks oli nende märksõnade leidumine lühikokkuvõttes. Andmebaasis Cochrane Reviews tehti otsing juulis 2012. Otsingu märksõnaks oli „*insulin pump*“. Üle vaadati ka kõigi leitud artiklite kirjandusloetelud ning eelmainitud märksõnade kaudu välja tulnud ülevaateartiklid, et tuvastada otsingusüsteemi poolt avastamata jäänud artikleid.

MEDLINEi andmebaasis tehtud esmase otsingu tulemusena saadi otsisõnadele 386 vastet, andmebaasis Cochrane Reviews tehtud otsingu tulemusena 4 vastet. Kõigile eeltoodud kriteeriumitele vastas 32 artiklit. Järgnevasse insuliinipumpade efektiivsuse ja ohutuse ülevaatesse on kaasatud neist 17, ülejäänud artiklite avaldamisandmed on esitatud lisas 1. Insuliinipumpade efektiivsust ja ohutust käsitlevate uuringute selekteerimise protsess on kujutatud joonisel 4.



**Joonis 4.** Insuliinipumpade efektiivsust kirjeldavate artiklite selekteerimine MEDLINEi andmebaasist

## 6.2. Insuliinipumpade efektiivsus 1. tüüpi diabeedi korral süsteraviga võrreldes

Diabeedi tüsistuste ennetamise seisukohalt on oluline, et glükosüleeritud hemoglobiini tase jääks soovituslikesse piiridesse. On leitud, et insuliinipumpade kasutamine 1. tüüpi diabeedi ravis alandab süsteravist paremini  $HbA_{1c}$  taset ja varieeruvust ning vähendab ööpäevast insuliinivajadust nii lastel kui ka täiskasvanutel. Insuliinipumba kasutamisel väheneb ka raske hüpoglükeemia risk. Lisaks on insuliinipumba abil insuliini koguseid kohandades võimalik paremini kontrollida „koidiku fenomeni“. Tabelis 2 on esitatud ülalmainitud kriteeriumidele vastanud artiklite tulemused, mis käsitlesid insuliinipumpade efektiivsust 1. tüüpi diabeedi korral.

**Tabel 2.** Insuliini pumpravi ja süsteravi efektiivsust võrdlevad uuringud

Uuring	Kestus	Osalejad alustas/lõpetas	Vanus aasta	Ravivorm	Algne HbA1c %	HbA1c muutus või väärtus uuringu lõpul	Hüpglükeemia
<b>Bergenstal 2010</b> Random. kontrollitud uuring*	1 aasta	485/443	7–70	Pumpravi	8,3 ± 0,5	-0,8 ± 0,8	13,31 juhtu 100 inimaasta kohta
				Süsteravi		-0,2 ± 0,9	13,48 juhtu 100 inimaasta kohta
<b>DeVries 2002</b> Random. ristuv uuring	16 nädalat	79/62	18–70	Pumpravi	9,27 ± 1,4	-0,91 ± 1,28	2,13 ± 2,05 juhtu patsient-nädala kohta
				Süsteravi	9,25 ± 1,4	-0,07 ± 0,7	1,97 ± 1,53 juhtu patsient-nädala kohta
<b>DiMeglio 2004</b> Random. kontrollitud uuring	6 kuud	42/37	3,8 ± 0,8	Pumpravi	8,8 ± 0,6	8,5 ± 0,6**	–
			3,7 ± 0,7	Süsteravi	8,8 ± 0,7	8,7 ± 0,7**	–
<b>Garg 2011</b> Prospektiivne mitte-random. uuring*	6 kuud	60/58	36,8 ± 8,8	Pumpravi	7,61 ± 0,8	7,59 ± 0,91**	1,0 tundi päevas
			39,0 ± 11,3	Süsteravi	7,63 ± 0,7	7,78 ± 1,03**	1,0 tundi päevas
<b>Hanaire-Broutin 2000</b> Random. ristuv uuring	8 kuud	41/40	43,5 ± 10,3	Pumpravi	8,39 ± 0,9	7,89 ± 0,77**	3,9 ± 4,2 juhtu 14 päeva kohta
				Süsteravi		8,24 ± 0,77**	4,3 ± 3,9 juhtu 14 päeva kohta
<b>Nuboer 2008</b> Random. kontrollitud uuring	3,5 kuud	38	4–16	Pumpravi	7,66 ± 0,6	7,49 ± 0,50**	–
				Süsteravi	7,98 ± 0,6	7,97 ± 0,78**	–

\* ravigruppide patsiendid kasutasid lisaks glükoosisensorit

\*\* lõplik väärtus

– andmed puuduvad

Järgnevalt on kirjeldatud olulisemaid ülevaateartikleid ja ühte eraldiseisvat randomiseeritud kontrollitud kliinilist uuringut, milles võrreldakse insuliini pumpravi ja süsteravi efektiivsust. Neist esimesed kaks kirjeldavad metaanalüüse. Mõlemad metaanalüüsid kaasavad uuringuid 1970. aastate lõpust kuni 2000. aastani, kuid üks [71] hõlmab vaid randomiseeritud kontrollitud kliinilisi uuringuid. Kolmandana on kirjeldatud süstemaatilist ülevaadet, kus vaadeldakse insuliinipumpade efektiivsust kuni 6,4-aastastel lastel. Neljandaks on Cochrane'i ülevaade insuliinipumpade kasutamisest süsteraviga võrreldes. Viiendana kirjeldatakse randomiseeritud kontrollitud kliinilist uuringut, mille eesmärgiks oli võrrelda glükoosisensoriga insuliini pumpravi olevaid patsiente süsteravi olevate patsientidega.

## Pickup 2002 [71]

Metaanalüüsi oli kaasatud 12 aastatel 1975–2000 avaldatud randomiseeritud kontrollitud uuringut. Nendes analüüsi kokku 301 pumpraviol olevat patsienti ja 299 süsteravil olevat patsienti. Patsientide ravi oli kestnud 2,5–24 kuud. Metaanalüüsis kasutati juhusliku efekti mudelit. Selgus, et insuliini pumpravi korral oli glükeemiline kontroll parem. Standardiseeritud veresuhkru kontsentratsiooni keskmine väärtus erines insuliini pumpravi ja süsteravi korral 0,56 võrra (95% CI 0,35–0,77). Absoluutsetes ühikutes oli raviefekt 1,06 mmol/l. Keskmiselt vähenes insuliini kogus insuliini pumpravi olles 14%, efekt oli 7,58 toimeühikut päevas. Insuliini pumpravi korral varieerus veresuhkru tase vähem kui süsteravi korral. Autorid järeldasid, et glükeemiline kontroll on insuliini pumpravi korral parem, kuid erinevus on võrdlemisi väike. Samas peeti glükeemilise kontrolli paranemist piisavaks, et vähendada mikrovaskulaarsete tüsistuste riski. Samuti järeldasid autorid, et insuliini pumpravi ei peaks kasutama kõigil 1. tüüpi diabeediga patsientidel, vaid ainult kindlate näidustuste olemasolul.

## Weissberg-Benchell 2003 [72]

Metaanalüüsi eesmärgiks oli hinnata insuliini pumpravi metaboolset ja psühhosotsiaalset mõju täiskasvanutel, noorukitel ja lastel. Metaanalüüsi kaasati 52 uuringut, kus osales kokku 1547 patsienti. Uuringud olid avaldatud ajavahemikul 1979–2001. Neist 22 oli publitseeritud enne 1988. aastat. Kaasatud uuringud pidid vastama järgmistele tingimustele. Tegemist pidi olema originaaluuringutega, mis olid ilmunud eelretsenseeritavates ajakirjades; uuringutes osalesid lapsed, teismelised ja/või täiskasvanud, kes olid kasutanud insuliini pumpravi 1. tüüpi diabeedi raviks vähemalt 4 nädalat; uuringud võimaldasid analüüsida tulemusi glükeemilise kontrolli kvaliteedi kohta; uurimustes võrreldi insuliini pumpravi teiste ravivõimalustega kas grupisiselt või kontrollgrupis. Analüüs näitas, et insuliini pumpravi on seotud väiksemate HbA<sub>1c</sub> ja veresuhkru väärtustega. Enne insuliini pumpravi alustamist oli HbA<sub>1c</sub> tase keskmiselt  $9,36 \pm 0,22\%$  ja pärast insuliini pumpravi alustamist  $8,96 \pm 0,11\%$  ( $p = 0,039$ ). Uuringutes, kus patsiendid olid insuliini pumpravi vähemalt aasta, esines statistiliselt oluline paranemine HbA<sub>1c</sub> tasemes ( $8,68 \pm 0,06\% \rightarrow 7,48 \pm 0,22\%$ ;  $p < 0,001$ ). Uuringutes, kus insuliini pumpravi oli kasutusel alla aasta, ei esinenud statistiliselt olulist HbA<sub>1c</sub> paranemist ( $9,4 \pm 0,23\% \rightarrow 9,2 \pm 0,01\%$ ;  $p = 0,3$ ). Insuliini pumpravi korral päevane insuliinivajadus vähenes (enne pumpravi  $53,69 \pm 0,11$  TÜ; pärast pumpravi  $44,19 \pm 0,07$  TÜ;  $p < 0,001$ ).

### Churchill 2009 [73]

Süsteemaatilisse ülevaatesse kaasati seitse aastatel 1996–2008 avaldatud kliinilist uuringut, kus osales kokku 176 last vanuses 1–6,4 eluaastat. Uuringutesse kaasatud lastel oli diabeet diagnoositud 6 kuud kuni 2 aastat varem ning uuringute kestus oli 6–12 kuud. Kõikides uuringutes oli väljalangevuse protsent alla 20 ning insuliini pumpravi alustamise järel patsientide HbA<sub>1c</sub> tase langes. Analüüsitud uuringute tulemused on ravi kestuse lõikes esitatud tabelis 3.

**Tabel 3.** HbA<sub>1c</sub> paranemine pumpravi korral, andmed pärinevad uurimusest Churchill 2009

Uurimus	Ravivorm	HbA <sub>1c</sub> algselt	HbA <sub>1c</sub> 3 kuu pärast	HbA <sub>1c</sub> 6 kuu pärast	HbA <sub>1c</sub> 12 kuu pärast	HbA <sub>1c</sub> 48 kuu pärast
<b>Litton 2002</b>	Pumpravi	9,5 ± 0,4	–	–	7,9 ± 0,3*	–
<b>DiMeglio 2004</b>	Süsteravi	8,8 ± 0,7	8,8 ± 0,7*	8,7±0,7	–	< 0,05
	Pumpravi	8,8 ± 0,6	8,4 ± 0,5*	8,5±0,6	–	< 0,05
<b>Shehadeh 2004</b>	Pumpravi	8,8 ± 0,98	–	–	8,18 ± 0,9*	–
<b>Weinzimer 2004</b>	Pumpravi	7,4 ± 1,0	–	–	7,0 ± 0,9*	6,5 ± 0,9**
<b>Fox 2005</b>	Süsteravi	7,6 ± 0,3	7,46 ± 0,22	7,4 ± 0,18	–	–
	Pumpravi	7,4 ± 0,5	7,2 ± 0,29	7,2 ± 0,31	–	–
<b>Jeha 2005</b>	Pumpravi	8,6	–	8,0*	–	–
	Süsteravi	8,0 ± 0,4	–	–	8,04	–
<b>Wilson 2006</b>	Süsteravi	8,0 ± 0,4	–	–	8,04	–
	Pumpravi	8,0 ± 0,4	–	–	7,79	–

\*statistiliselt oluline erinevus pumpravi ja süsteravi vahel.

\*\* 48-ndal kuul registreeriti vaid 6 uuritava näitajat

– andmed puuduvad

### Misso 2010 [57]

Cochrane'i ülevaatesse kaasati randomiseeritud kontrollitud uuringud, mis võrdlevad insuliini pumpravi süsteraviga (vähemalt 3 süsti päevas). Kokku analüüsiti ülevaateartiklis 23 uuringut, milles oli kokku 976 osalejat. Seitsmes uurimuses olid uuritavad alla 18-aastased, ülejäänud uurimused olid tehtud täiskasvanutega. Insuliini pumpravi kestuseks oli vaadeldud uuringutes 6 päeva kuni 4 aastat. Insuliini pumpravi olevatel patsientidel esines statistiliselt oluline HbA<sub>1c</sub> vähenemine – kaalutud keskmine erinevus –0,3% (95% CI –0,4...–0,1). Uuringutes, millesse

kaasatud patsiendid olid nooremad kui 18 eluaastat, oli keskmine erinevus  $HbA_{1c}$  tasemes  $-0,2\%$  (95% CI  $-0,4...-0,03$ ).

### **Bergental 2010 [74]**

Randomiseeritud 1-aastases STAR-3 uuringus võrreldi glükoosisensoriga (MiniMed Paradigm REAL-Time System, Medtronic) varustatud insuliinipumpade efektiivsust insuliini süsteraviga. Ravikavatsuse kohases (ingl *intent-to-treat*) uuringus osales 485 patsienti vanuses 7–70 aastat (329 täiskasvanut ja 156 last), kellel oli halvasti kontrollitud 1. tüüpi diabeet ( $HbA_{1c}$  7,4–9,5%). Uuringu alguses oli keskmine glükosüleeritud hemoglobiini tase  $8,3 \pm 0,5\%$ . Uuringu lõpuks vähenes see insuliinipumpadega ravitavas grupis 7,5%-ni ja süsteravil olnud patsientide seas 8,1%-ni ( $p < 0,001$ ). Nende patsientide osakaal, kelle  $HbA_{1c}$  tase oli alla 7%, oli peaaegu kolm korda suurem insuliinipumpadega ravitavas grupis. Kõik tulemused paranesid nii laste kui ka täiskasvanute seas. Uuringu tulemusena leiti, et  $HbA_{1c}$  taseme langus on seotud glükoosisensori kasutusajaga – kui kanda sensorit 61–80% ajast, siis langeb  $HbA_{1c}$  tase 0,79%; kui kasutada sensorit 81–100% ajast, siis langeb see 1,21%.

## **6.3. Glükoosisensori efektiivsus 1. tüüpi diabeedi korral glükomeetriga mõõtmisega võrreldes**

Hoolimata insuliinipumpade kasutamisest ja intensiivistatud süsteravist ei saavutata alati soovitud  $HbA_{1c}$  tasemeid. Uurimustes on näidatud  $HbA_{1c}$  alandamisel suuremat efektiivsust, kui peale pump- või süsteravi on kasutatud glükoosi pideva monitooringu süsteemi ehk glükoosisensorit. Glükoosisensori efektiivsus on suurem kui seda kasutatakse pidevalt ja koos pumpraviga. Sensori kasutamisel viibivad patsiendid vähem aega hüpoglükeemilises seisundis ning selle abil on võimalik jälgida ka söömisjärgseid ja öiseid veresuhkru muutuseid, mis jäävad muidu märkamata. Valiku kriteeriumitele vastavate uuringute tulemused on esitatud tabelis 4.

Esimene kirjeldatud uuringutest on metaanalüüs, mille eesmärgiks oli määrata kindlaks glükoosi reaaliajase monitooringu kliiniline efektiivsus. Järgmisena kirjeldatakse Cochrane'i ülevaadet glükoosi monitooringu kasutamise kohta 1. tüüpi diabeedi ravis. Kolmandana on kirjeldatud uuringut, milles võrreldi glükoosisensori mõju ja patsiendi vanuse seoseid. Neljandas uuriti glükoosisensori mõju hästi kontrollitud 1. tüüpi diabeedi korral. Viienda uuringu eesmärgiks oli hinnata, kas  $HbA_{1c}$  taset mõjutab monitooringu tulemuste interpreteerija.

**Tabel 4.** Sensoriga ja sensorita insuliini pumpravi võrdlus randomiseeritud kontrollitud uuringutes

Uurimus	Kestus	Osaajad: alustas/ lõpetas	Vanus aasta	Ravivorm	Algne HbA1c %	HbA1c muutus või väärtus uuringu lõpul	Hüpiglükeemia
<b>Battellino 2011</b>	26 nädalat	120/101	10–65	Sensor Kontroll	6,92 ± 0,56 6,91 ± 0,67	-0,23 0,04	0,48 ± 0,57 tundi päevas 0,97 ± 1,55 tundi päevas
<b>Deiss 2006</b>	3 kuud	162/156	8–59,5	Pidevalla sensor Harva sensor Kontroll	9,5 ± 1,1 9,6 ± 1,2 9,7 ± 1,3	-1,0 ± 1,1 -0,7 ± 1,3 -0,4 ± 1,0	-
<b>Hermannides 2011</b>	26 nädalat	83/78	18–65	Sensor Kontroll	8,46 ± 0,95 8,59 ± 0,82	-1,23 ± 1,01 -0,13 ± 0,56	19 juhtu 100 inimaasta kohta 6 juhtu 100 inimaasta kohta
<b>Kordonouri 2010</b>	12 kuud	160/154	1–16	Sensor Kontroll	11,2 ± 2,1 11,5 ± 2,2	7,4 ± 1,2***** 7,6 ± 1,4*****	-
<b>Murphy 2008*</b>	24 nädalat	71	16–45	Sensor Kontroll	7,2 ± 0,9 7,4 ± 1,5	5,8 ± 0,6***** 6,4 ± 0,7*****	-
<b>O'Connell 2009</b>	3 kuud	62/55	13–40	Sensor Kontroll	7,3 ± 0,6 7,5 ± 0,7	7,1 ± 0,8***** 7,8 ± 0,9*****	-
<b>Raccach 2009</b>	6 kuud	132/115	2–65	Sensor Kontroll	9,11 ± 1,28 9,28 ± 1,19	-0,81 ± 1,09 -0,57 ± 0,94 -0,55 ± 0,93**	0,3 ± 1,4 tundi päevas 0 ± 1,2 tundi päevas
<b>Riveline 2012</b>	1 aasta	197/178	8–60	Patsiendi jälgimisel Arsti jälgimisel Kontroll	9,08 ± 0,8 8,9 ± 0,9 8,8 ± 0,9	-0,50 -0,45 0,02	-
<b>Tanenberga 2004**</b>	12 nädalat	128/109	19–76	Sensor Kontroll	9,1 ± 1,1 9,0 ± 1,0	-0,74 ± 0,95 -0,73 ± 1,17	1,4 ± 1,1 juhtu päevas 1,7 ± 1,2 juhtu päevas
<b>JDRF 2008</b>	26 nädalat	322/317	8–69	Sensor (vanuserühmad) Kontroll (vanuserühmad)	7–10	-0,50...-0,18 0,02-0,22	17,9-43,4*** juhtu 100 inimaasta kohta 23,9-26,3 juhtu 100 inimaasta kohta

\* uuritavad on rasedad

\*\* tulemused patsientidel, kes olid täielikult protokollisobiliikud

\*\*\* uuringusse oli kaasatud nii 1. kui ka 2 tüüpi diabeediga patsiente

\*\*\*\* ühel patsiendil esines korduvalt hüpiglükeemia. Ilma selle patsiendita oli vastav näitaja 20,0 juhtu 100 inimaasta kohta.

\*\*\*\*\* lõplik väärtus

- andmed puuduvad



## Pickup 2011 [75]

Metaanalüüs koondas kuus randomiseeritud kliinilist uuringut, kus osales 892 1. tüüpi diabeediga patsienti, kellest 449 määrasid veresuhkru taset glükoosi pideva monitooringu süsteemi ja 443 glükomeetri abil. Metaanalüüsis kasutati ka alljärgnevalt kirjeldatud JDRFi uurimisrühma [76] ja O'Connelli [77] uurimusi. Kolmes uurimuses oli ravis kasutatud ainult insuliinipumpasid ja kolmes nii insuliinipumpasid kui ka süsteravi. Analüüsitud uuringute kestus oli vähemalt 2 kuud. Glükoosisensoriga ja glükomeetriga veresuhkru taseme mõõtjate HbA<sub>1c</sub> tasemete vahe oli  $-0,30\%$  (95% CI  $-0,43...-0,17\%$ ). Iga päeva kohta, mil kasutati glükoosisensorit, paranes HbA<sub>1c</sub> tase  $0,150\%$  võrreldes glükomeetriga mõõtmisega (95% CI  $-0,194...-0,106\%$ ). Suurim HbA<sub>1c</sub> taseme langus esines kõrgemate HbA<sub>1c</sub> baasväärtuste ja sagedasema glükoosisensori kasutamise korral.

## Langendam 2012 [52]

Cochrane'i ülevaatesse oli kaasatud randomiseeritud kontrollitud uuringud, mis võrdlevad erinevaid glükoosi pideva monitooringu süsteeme glükomeetriga veresuhkru mõõtmisega. Metaanalüüsi oli kaasatud 22 uuringut, milles oli kokku osalenud 2883 inimest. Uuringud kestsid 3–18 kuud, enamasti 6 kuud. 6-kuulisel glükoosisensoriga insuliinipumba kasutamisel langes HbA<sub>1c</sub> tase võrreldes süsteravi ja iseseisva glükoosi mõõtmisega  $-0,7\%$  (95% CI  $-0,8...0,5\%$ ). Kui glükoosisensorit kasutati insuliini süsteravi korral, alanes HbA<sub>1c</sub> tase samuti, kuid mõju oli väiksem kui insuliini pumppravi korral ( $-0,2\%$ , 95% CI  $-0,4...-0,1\%$ ).

## JDRFi uurimisrühm 2008 [76]

26 nädalat kestnud uuringus osales 322 last ja täiskasvanut (uuringus osalenud lapsed oli vähemalt 8-aastased). Osalejad olid juba varem saanud 1. tüüpi diabeedi tõttu intensiivistatud insuliinravi. Uuritavad jaotati kahte gruppi: 1. grupi patsiendid kasutasid sensorit, 2. grupi ehk kontrollgrupi moodustanud patsiendid mõõtsid veresuhkrut ise glükomeetriga vähemalt 4 korda päevas. Lisaks moodustati veel kolm gruppi vanuse ja glükosüleeritud hemoglobiini taseme järgi. Uuringus oli ette nähtud kasutada glükoosisensorit vähemalt kuuel päeval nädalas, kuid kõik uuritavad seda ei teinud – 25-aastased ja vanemad kasutasid glükoosisensorit ettenähtud ajast 83%, 15–24-aastased ainult 30% ja 8–14-aastased 50% ettenähtud

ajast. Tehti ravikavatsuse kohane analüüs. Glükosüleeritud hemoglobiini tase erines kahes grupis sõltuvalt vanusest märkimisväärselt ( $p = 0,003$ ). Uuringuperioodi lõpus oli glükosüleeritud hemoglobiini tase märgatavalt väiksem nende patsientide seas, kes olid 25-aastased ja vanemad ning kasutasid glükoosi pideva monitooringuga insuliinipumpasid (keskmine muutus  $-0,53\%$ , 95% CI  $-0,71...-0,35$ ;  $p < 0,001$ ). 15–24-aastaste seas ei olnud kahe grupi vaheline erinevus oluline (keskmine erinevus  $0,08$ ; 95% CI  $-0,17...0,33$ ;  $p = 0,52$ ). Samuti ei erinenud glükosüleeritud hemoglobiini tase oluliselt 8–14-aastaste seas (keskmine erinevus  $-0,13$ ; 95% CI  $-0,38...0,11$ ;  $p = 0,29$ ). Üle 25-aastaste ja 8–14-aastaste grupis, kus kasutati glükosüsensoorit, oli rohkem neid, kelle suhteline  $HbA_{1c}$  langes vähemalt 10% ja kelle  $HbA_{1c}$  oli alla 7%. Sellist muutust ei esinenud 15–24-aastaste grupis.

### **O'Connell 2009 [77]**

Randomiseeritud uuringu eesmärgiks oli võrrelda veresuhkru kontrolli nendel patsientidel, kes kasutasid sensoriga insuliinipumpasid ja interpreteerisid veresuhkru väärtuseid iseseisvalt, ja nendel patsientidel, kes kasutasid sensorita insuliinipumpasid. Osalejaid, kelle vanus oli 13–40 aastat, oli kokku 62 ning nende diabeet oli hästi kontrollitud ( $HbA_{1c} \leq 8,5\%$ ). Glükosüsensooriga pumpade kasutajatele õpetati, kuidas sensorit kasutada (sensori paigutus ja kalibreerimine, alarmid hüpo- ja hüperglükeemia korral). Samas ei jagatud patsientidele täpseid juhiseid selle kohta, kuidas glükoosi reaalaja väärtusi interpreteerida. Uuringu kestus oli 3 kuud. Ravikavatsuste kohaseks analüüsiks jäi sensoriga grupis 26 31-st ja sensorita grupis 29 31-st. Uuringu lõpuks oli keskmine  $HbA_{1c}$  tase  $0,43\%$  madalam glükosüsensooriga grupis (95% CI  $0,19-0,75\%$ ;  $p = 0,009$ ). Nendel patsientidel, kes kandsid glükosüsensoorit vähemalt 70% ajast, oli  $HbA_{1c}$   $0,51\%$  madalam kui neil patsientidel, kes kandsid vähem kui 70% ajast (95% CI  $-0,98...-0,04$ ,  $p = 0,04$ ).

### **Riveline 2012 [78]**

Aastase uuringu eesmärgiks oli võrrelda diabeedi metaboolse kontrolli sõltuvust sellest, kas veresuhkru taset jälgib patsient ise või raviarst. 1. tüüpi diabeediga patsiendid, kelle  $HbA_{1c}$  oli  $\geq 8\%$  ja kelle vanus jäi vahemikku 8–60 aastat randomiseeriti kolme gruppi. Esimeses grupis jälgisid patsiendid glükosüsensoori abil oma veresuhkru väärtusi ise, teises grupis tegid seda raviarstid ravijuhendite põhjal ja kolmandas ehk kontrollgrupis hinnati veresuhkru väärtusi glükomeetri

abil. Esimeses kahes grupis mõõdeti lisaks iga päev vähemalt kolm korda veresuhkru taset glükomeetriga. Kõigile osalejatele jagati teavet glükoosi eesmärkväärtuste ja insuliini annuste kohta. Protokollkohase populatsiooni moodustas 178 patsienti. Insuliinipumpadega patsiente oli kolme grupi peale kokku 84 ja süsteravil patsiente 93. Esimeses kahes grupis (glükoosi pideva monitooringu süsteemi kasutajatel) paranes HbA<sub>1c</sub> tase sarnaselt, kuid oluliselt paremini kui kolmandas grupis (1. grupp / 3. grupp -0,52%, p = 0,0006; 2. grupp / 3. grupp -0,47%, p = 0,0008; 1. grupp ja 2. grupp / 3. grupp -0,50%, p < 0,0001). Teises grupis oli glükoosisensorite kasutamine võrreldes esimesega tagasihoidlikum. Kõikide gruppide koguarvestuses oli HbA<sub>1c</sub> taseme langus suurem neil patsientidel, kes kasutasid raviks insuliinipumpasid. Pumpadega patsientidel vähenes HbA<sub>1c</sub> tase keskmiselt -0,67% (-1,01...-0,33; p = 0,0001) ja süsteravil patsientidel -0,28% (-0,67...0,10).

## 6.4. Insuliinipumpade efektiivsus 2. tüüpi diabeedi korral

Traditsiooniliselt kasutatakse insuliini pumpravi 1. tüüpi diabeedi puhul, kuid järjest enam ka 2. tüüpi diabeedi korral, mille puhul võiks teoreetiliselt oodata sarnast efektiivsust. Siiani on selle kohta tehtud veel vähe randomiseeritud kontrollitud uuringuid ja enamasti pole statistiliselt olulist erinevust süste- ja pumpravi ravitulemuste vahel leitud. Järgnevalt on esitatud kolme mahukama uuringu andmed (vt tabel 5).

**Tabel 5.** Insuliini pumpravi ja süsteravi võrdlus 2. tüüpi diabeedi ravis randomiseeritud kontrollitud uuringutes

Uurimus	Kestus	Osalejad alustas/lõpetas	Vanus aastat	Ravivorm	Algne HbA <sub>1c</sub> %	HbA <sub>1c</sub> muutus %	Hüpoplükeemia
<b>Herman 2005</b>	12 kuud	107/98	Keskmine 66	Pumpravi	8,4 ± 1,1	-1,7 ± 1,0	0,08 juhtu inimaasta kohta
				Süsteravi	8,1 ± 1,2	-1,6 ± 1,2	0,23 juhtu inimaasta kohta
<b>Raskin 2003</b>	24 nädalat	132/127	≥ 35	Pumpravi	8,2 ± 1,4	-0,62 ± 1,1	0,8 ± 1,6 juhtu isiku kohta 30 päeva jooksul
				Süsteravi	8,0 ± 1,1	-0,46 ± 0,9	1,2 ± 3,1 juhtu isiku kohta 30 päeva jooksul
<b>Wainstein 2005</b>	48 nädalat	40/29	30–70	Pumpravi	10,2 ± 1,4	-0,8 ± 1,5	–
				Süsteravi	10,3 ± 1,2	0,4 ± 1,3	–

– andmed puuduvad

### **Raskin 2003 [79]**

24 nädalat kestnud randomiseeritud uuring hõlmas 132 2. tüüpi diabeediga patsienti, kes kasutasid insuliini pump- või süsteravi. Uuritavate vanus oli vähemalt 35 aastat, KMI (kehamassiindeks) kuni 43 kg/m<sup>2</sup> ja HbA<sub>1c</sub> 6%–12%. Uuritavatel oli 2. tüüpi diabeet olnud vähemalt 2 aastat ja nad olid vähemalt poole aasta jooksul enne uuringut saanud minimaalselt ühe doosi insuliini päevas. Uuringule eelnes 2-nädalane intensiivistatud insuliinravi koolitus. Uuringu alguses oli HbA<sub>1c</sub> tase insuliini pumpraviil olevatel patsientidel 8,2 ± 1,37% ja süsteraviil patsientidel 8,0 ± 1,08%. Uuringu lõpuks langes see mõlemas grupis ühesugusele tasemele, milleks oli vastavalt 7,6 ± 1,22% ja 7,5 ± 1,22%. HbA<sub>1c</sub> languste erinevus ei olnud statistiliselt oluline.

### **Herman 2005 [80]**

Ravikavatsuse kohase randomiseeritud uuringu eesmärgiks oli hinnata ühe aasta jooksul insuliini süsteravi ja pumpravi efektiivsust üle 60-aastastel 2. tüüpi diabeediga patsientidel. Uuringus osales 107 2. tüüpi diabeediga insuliinraviil olevat patsienti, kelle haiguse keskmine kestus oli 16 aastat, KMI 32 kg/m<sup>2</sup> ning HbA<sub>1c</sub> tase 8,2%. Insuliini pumpraviil olevate patsientide HbA<sub>1c</sub> tase langes 1,7 ± 1% (6,6%) ja süsteraviil olevate patsientide HbA<sub>1c</sub> tase 1,6 ± 1,2% (6,4%). Kahe grupi vaheline erinevus ei olnud statistiliselt oluline (p = 0,20).

### **Wainstein 2005 [81]**

Uuringu eesmärgiks oli insuliinipumpade efektiivsuse hindamine rasvunud halvasti kontrollitud 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kes said juba uuringueelselt vähemalt kaks insuliini süsti päevas ja suukaudselt metformiini. 40 patsienti jagati juhuslikult kahte gruppi: ühed olid algselt intensiivistatud süsteraviil (4 süsti päevas) ja teised insuliini pumpraviil. Osalejate vanus oli 30–70 aastat, KMI 30–45 kg/m<sup>2</sup> ja HbA<sub>1c</sub> ≥ 8,5%. Uuring viidi läbi kolmes osas – esimeses etapis, mis kestis 18 nädalat, raviti patsiente kahes grupis. Sellele järgnenud 12 nädalal said kõik osalejad intensiivistatud süsteravi ja suukaudselt metformiini. Ning kolmandas etapis, mis kestis samuti 18 nädalat, raviti patsiente vastupidise meetodiga kui esimeses etapis. Esimese randomiseerimise lõpuks jätkas osalemist 32 ja kolmanda raviperioodi lõpuks 29 patsienti. 1. grupis oli algne HbA<sub>1c</sub> tase 10,3 ± 1,2% ja 2. grupis 10,2 ± 1,4%. Tehti ravikavatsuse kohane analüüs, mille tulemusena selgus, et patsientidel, kes

on eelnevalt saanud insuliini süsteravi, alaneb HbA<sub>1c</sub> tase insuliini pumpraviil märgatavalt võrreldes süsteraviga. Mõlemas grupis ja raviperioodis langes HbA<sub>1c</sub> tase keskmiselt insuliini pumpravi korral  $0,8 \pm 1,5\%$  ja süsteravi korral HbA<sub>1c</sub> tase tõusis  $0,4 \pm 1,3\%$  ( $p = 0,007$ ).

## 6.5. Insuliinipumpade efektiivsus rasedatel

Järgnevalt on esitatud kokkuvõtte uuringutest, mis käsitlevad insuliini pumpravi kasutamist rasedatel. Esimesena on kirjeldatud Cochrane'i ülevaadet insuliini süsteravi ja pumpravi kasutamisest rasedatel. Teiseks on kirjeldatud metaanalüüsi, mis võrdleb insuliini süsteravi ja pumpravi rasedatel, ning kolmandaks uuringut, milles osalejad kasutasid lisaks süste- ja pumpravile sensorit ehk glükoosi pideva monitooringu süsteemi.

### Farrar 2011 [82]

Cochrane'i ülevaates hinnati insuliini süste- ja pumpravi efektiivsust diabeediga rasedatel. Kaasati 5 randomiseeritud kontrollitud uuringut, kus jälgiti kokku 153 naist. Lapse sünnikaalu ja makrosoomia metaanalüüs tehti kahe uuringu põhjal, milles osales kokku 61 naist. Patsientidel esines 1. või 2. tüüpi diabeet. Insuliini pumpravi korral täheldati võrreldes süsteraviga keskmise sünnikaalu tõusu 220 g (95% CI  $-2...443$  g;  $p = 0,05$ ). Makrosoomia esinemise osas ei olnud kahe grupi vahel statistiliselt olulist erinevust (RR = 3,20; 95% CI 0,14–72,62). Teiste näitajate puhul (perinataalne suremus, loote arenguanomaaliad, ema hüpoglükeemia, üsasisene kasvupeetus) ei leitud samuti insuliini pumpravi ja süsteravi kasutajate vahel erinevust. Kahe grupi vaheliste erinevuste puudumine võib olla tingitud metaanalüüsiks sobilike uuringute vähesusest ja väikesest osalejate arvust. Autorid leidsid, et on veel liialt vähe materjali otsustamiseks, milline insuliini manustamisviis on rasedatel efektiivsem.

### Mukhopadhyay 2007 [83]

Metaanalüüsi kaasati kuus aastatel 1986–1993 avaldatud randomiseeritud kontrollitud uuringut, kus osales kokku 213 naist. Insuliini süsteravi ja pumpravi olevate patsientide vahel ei leitud statistiliselt olulist erinevust ei HbA<sub>1c</sub> tasemes, päevases

insuliini vajaduses, hüpoglükeemia ning diabeetilise ketoatsidoosi esinemises, raseduse kestuses, laste sünnikaalus, keisrilõigete hulgas ega retinopaatia esinemises.

### **Murphy 2008 [84]**

Randomiseeritud kontrollitud uuringus osales 71 naist, kellest 46-l oli 1. tüüpi ja 25-l oli 2. tüüpi diabeet. Uuritavate vanus oli 16–45 aastat, keskmine KMI 28 kg/m<sup>2</sup> ja keskmine diabeedi kestus 12,8 aastat. Uuringusse kaasamise ajal oli keskmine HbA<sub>1c</sub> tase 7,3% (SD 1,2%). 38 naisel alustati sensori kasutamist ehk glükoosi pidevat monitooringut (CGMS Gold Medtronic-MiniMed) 4–6-nädalaste intervallidena 8.–32. rasedusnädalal. Tehti ravikavatsuse kohane analüüs. Rasedad olid kas insuliini süsteravil või pumprivil, kuid täpseid tulemusi sõltuvalt ravitüübist välja ei toodud. Glükoosi pideva monitooringuga grupis oli HbA<sub>1c</sub> tase 32.–36. gestatsiooninädalal madalam (5,8% vs. 6,4%,  $p = 0,007$ ). Lisaks oli nende rasedate lastel väiksem keskmise sünnikaalu standardhälbe skoor (0,9 vs. 1,6,  $p = 0,05$ ), keskmine sünnikaalu tsentiil (69% vs. 93%,  $p = 0,02$ ) ning vähenenud makrosomia risk (OR = 0,36, 95% CI 0,13–0,98,  $p = 0,05$ ).

## **6.6. Insuliinipumpade efektiivsus akuutsete tüsistuste ennetamisel**

Käesolevas alapeatükis on kirjeldatud hüpoglükeemia esinemist insuliini pumpravi ja süsteravi korral lähtudes kahe metaanalüüsi ning ühe kliinilise uuringu tulemustest ja järeldustest. Neljandaks allikaks on metaanalüüs, milles analüüsiti diabeetilise ketoatsidoosi esinemist insuliini pumpravi ja süsteravi korral. Allpool kirjeldatud metaanalüüside ja uuringute tulemuste puhul on oluline märkida, et uuringute esialgne eesmärk ei olnud uurida vastavate tüsistuste esinemist.

Pickup *et al.* [85] metaanalüüsi kaasati randomiseeritud kontrollitud uuringud ja enne-pärast-uuringud (ingl *before-after study*), mis olid tehtud aastatel 1996–2006. Uuringute selektsiooni kriteeriumiks oli, et insuliini pumpravi oleks olnud kasutusel üle kuue kuu ning raske hüpoglükeemia sagedus oleks süsteravi patsientidel vähemalt 10 juhtu 100 patsiendi-aasta kohta. Sobivaks osutus 22 uuringut. Leiti, et tõsise hüpoglükeemia esinemine süsteravil olevatel patsientidel on seotud diabeedi pikema kestusega ( $p = 0,038$ ) ja et seda esineb rohkem täiskasvanutel kui lastel (100 vs. 36 juhtumit 100 patsiendi-aasta kohta,  $p = 0,036$ ). Insuliini pumprivil olles vähenes tõsise hüpoglükeemia esinemine nii randomiseeritud uuringutes – määrade suhe

2,89 (95% CI 1,45–5,76) – kui ka enne-pärast-uuringutes – määrade suhe 4,34 (95% CI 2,87–6,56). Hüpoglükeemia esinemine vähenes enam nende hulgas, kellel oli süsteravil olnud hüpoglükeemia sagedamini ( $p < 0,001$ ).

Cochrane'i ülevaates [57] kaasati kerge hüpoglükeemia analüüsi 17 uuringut ning rasket hüpoglükeemiat analüüsiti 15 uuringu tulemuste põhjal. Uuringute andmed näitasid, et insuliini pumpravi ja süsteravi korral ei ole erinevust kerge hüpoglükeemia esinemises, kuid rasket hüpoglükeemiat esineb insuliini pumpravi kasutamisel vähem.

Battelino *et al.* [86] 6-kuulise uuringu eesmärgiks oli analüüsida glükoosi pideva monitooringu (sensori) mõju hüpoglükeemia tuvastamisele. Tegemist oli randomiseeritud uuringuga, kus osales 120 last ja täiskasvanut, kelle 1. tüüpi diabeet oli hästi kontrollitud ( $HbA_{1c} < 7,5\%$ ). Raviks kasutati kas insuliini süste- või pumpravi. Rakendati ravikavatsuse kohast analüüsi. Uuringus selgus, et glükoosisensoriga patsiendid olid võrreldes nendega, kes mõõtsid veresuhkrut glükomeetriga, päeva jooksul oluliselt vähem hüpoglükeemilises seisundis (sensoriga  $0,48 \pm 0,57$  ja sensorita  $0,97 \pm 1,55$  tundi päevas, 95% CI 0,26–0,76;  $p = 0,03$ ). Glükoosisensoriga grupp oli päeva jooksul kauem normoglükeemiline (glükoosi tase 70–180 mg/dL) – keskmiselt 17,6 vs. 16,0 tundi.

Weissberg-Benchell *et al.* [72] leidsid oma metaanalüüsis, et enne 1993. aastat tehtud uuringutes oli toodud välja, et insuliini pumpravi korral suureneb diabeetilise ketoatsidoosi risk. Hilisemates analüüsides diabeetilise ketoatsidoosi riski erinevust insuliini pumpravi ja süsteravi vahel kirjeldatud ei ole. Ketoatsidoosi riski tuleb arvestada juhul, kui tekib tehnilisi probleeme insuliinipumbaga ja ka haiguste korral, mil suureneb insuliini füsioloogiline vajadus.

## 6.7. Insuliinipumpade efektiivsus hilistüsistuste ennetamisel

Üheks olulisemaks uuringuks 1. tüüpi diabeedi metaboolse kontrolli ja tüsistuste seisukohalt peetakse diabeedi kontrolli ja tüsistuste uuringut DCCT („The Diabetes Control and Complication Trial“). Nimetatud uuringus näidati, et varajane optimaalne glükeemiline kontroll vähendab hilisemate mikro- ja makrovaskulaarsete tüsistuste riski. Samadele järeldustele on jõutud ka selle uuringu järeluurimus – pikaajalises diabeedi ravi ja tüsistuste epidemioloogia uuringus EDIC („The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications“).

DCCT randomiseeritud kontrollitud uuring [39] viidi läbi USA ja Kanada diabeedikeskustes aastatel 1983–1989. Uuringusse kaastati 1441 1. tüüpi diabeediga

isikut vanuses 13–39 eluaastat. Neist 53% olid naised. Uuritavad jaotati kahte gruppi. Esimeses grupis oli 726 isikut, kellel ei olnud retinopaatiat, uriini albumiini ekskretsioon oli vähem kui 40 mg 24 tunni jooksul ning diabeedi eelnev kestus 1–5 aastat. Teise gruppi kuulus 715 isikut, kellel oli kerge või keskmise raskusega mitteproliferatiivne retinopaatia, uriini albumiini ekskretsioon vähem kui 200 mg 24 tunni jooksul ning diabeedi eelnev kestus 1–15 aastat. Uuringusse ei kaasatud isikuid, kellel oli hüpertensioon, raske hüperkolesteroleemia või rasked diabeedi tüsistused. Juhuslikkuse alusel kasutati patsientidel kas konventsionaalset või intensiivistatud insuliini süsteskeemi. Konventsionaalsel ravil oli 730 isikut, kes said päevas 1–2 insuliini süsti ja kellel mõõdeti iga päev suhkru taset veres ja uriinis. Intensiivistatud süsteskeemi korral tehti vähemalt 3 süsti päevas või kasutati pumpravi ning patsient pidi kontrollima veresuhkret vähemalt 4 korda päevas. Patsiente jälgiti keskmiselt 6,5 aastat. Terve uuringu tegi läbi 99% isikutest. Konventsionaalse süsteskeemi korral oli keskmine  $HbA_{1c}$  tase 9,0% ja intensiivistatud süsteskeemi korral 7,3%. Intensiivistatud süsteravil vähenes retinopaatia risk keskmiselt 76% (95% CI 62–85%) võrreldes konventsionaalse raviga. Haigetel, kel uuringu alguses juba oli retinopaatia, aeglustus intensiivistatud ravi korral retinopaatia progressioon 54% (95% CI 39–66%). Mõlema grupi peale kokku vähendas intensiivistatud ravi mikroalbuminuuria tekkimist 39% võrra (95% CI 21–52%) ja kliinilise neuropaatia tekkimist 60% võrra (95% CI 38–74%). Leiti, et  $HbA_{1c}$  vähenemine 10% võrra (8 vs. 7,2%) tähendab mikrovaskulaarsete tüsistuste riski vähenemist 44%.

1994. aastal oli 1375 (96%) DCCTs osalejatest nõus jätkama järeluurimist, milles hinnati iga-aastaselt diabeediga seotud tüsistuste esinemist [87]. Tegemist oli vaatlusuurimistega ning kõigile konventsionaalses ravigrupis olevatele patsientidele soovitati intensiivistatud raviskeemi. Esimese kahe aastaga läks intensiivistatud raviskeemile üle 69% konventsionaalse ravigrupi patsientidest. Juba neli aastat hiljem ei olnud varasemate ravigruppide patsientide  $HbA_{1c}$  tasemes olulist erinevust. Jätku-uuringu tulemuste põhjal selgus, et varasemal intensiivistatud raviskeemil on pikaajaline mõju hilistüsistuste tekkimisele. Kaheksa aastat hiljem oli algse intensiivistatud süsteskeemiga grupis vähem mikroalbuminuuria juhte (39 vs. 87) ja albuminuuria juhte (9 vs. 59) algselt konventsionaalset ravi saanud patsientidega võrreldes. [88] Ka 10 aastat hiljem oli varasemas intensiivistatud ravi grupis väiksem risk retinopaatia tekkimiseks ja progresseerumiseks (53–56%,  $p < 0,001$ ). [89] 14 aastat hiljem oli esialgse intensiivistatud süsteskeemiga isikutel perifeerse neuropaatia esinemissagedus statistiliselt oluliselt väiksem ( $p < 0,01$ ) [90] ja 17 jälgimisaasta jooksul oli intensiivistatud ravigrupis vähem kardiovaskulaarseid haigusjuhte. Konventsionaalse skeemiga võrreldes vähendas varasem intensiivistatud süsteskeem igasuguste kardiovaskulaarsete haiguste riski 42% (95% CI 9–63%,  $p = 0,02$ ). [91]



Lisaks on diabeedi tüsistusi pikaajalises perspektiivis uuritud Pittsburghi diabeedi epidemioloogia ja tüsistuste uuringus EDC („The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes and Complications”) [92]. EDC oli prospektiivne jälgimisuuring, milles uuritavad olid jagatud viide kohorti vastavalt haiguse diagnoosimise aastale (1950–1980). Nathan *et al.* [93] tegid 2009. aastal uuringute DCCT/EDIC ja EDC kombineeritud analüüsi, mille populatsiooni moodustasid 1441 DCCT uuritavat ja 161 EDC uuritavat, kes vastasid DCCT uuringukriteeriumitele. Analüüsi käigus leiti kumulatiivne tüsistuste esinemissagedus kasutades Weibulli regressioonimudelit ning jõuti järeldusele, et 30 aastat kestnud 1. tüüpi diabeedi puhul on DCCT/EDIC konventsionaalse ravi grupis proliferatiivse retinopaatia, nefropaatia ja kardiovaskulaarse haiguse kumulatiivne esinemissagedus vastavalt 50%, 25% ja 14% ning EDC kohordis 47%, 17% ja 14%. Intensiivistatud ravi grupis olid vastavad haiguste kumulatiivsed esinemissagedused oluliselt madalamad – vastavalt 21%, 9% ja 9%. Seega vähendab varajane optimaalne glükeemiline kontroll märkimisväärselt hilistüsistuste riski.

## 6.8. Insuliinipumpade ohutus

Insuliini pumpravi korral on võimalikuks pumba kasutamisega kaasnevaks probleemiks nahainfektsioonide teke. Enamasti on uuringutes mainitud üksikuid nahainfektsioonide juhtumeid. Weissberg-Benchelli *et al.* Metaanalüüsis [72] leiti, et nahainfektsioone oli registreeritud 52-st uuringust 16-s. Kuna andmed infektsioonide esinemise kohta olid vaatlusalustes uuringutes esitatud erineval kujul, ei olnud nende koondamine ühtsesse analüüsi võimalik. Raskini *et al.* Uuringus [79] esines insuliini pumpravi olles 12%-l uuritavatest kanüüli kohas punetust ja valu. Ühelgi insuliini süsteravi oleval patsiendil selliseid kaebusi ei esinenud. Nahainfektsioonide riski minimeerimiseks soovitatakse vahetada kanüüle iga 2–3 päeva tagant.

Kuna insuliinipump on mehaaniline seade, võib selle kasutamisel esineda ka funktsioonihäireid. Uuringutes on selliseid juhtumeid kirjeldatud väga harva. Weissberg-Benchell *et al.* [72] leidsid, et insuliinipumpadega esines probleeme uuringutes, mis olid läbi viidud enne 1988. aastat. Tavapärasest rohkem tehnilisi probleeme oli patsientidel uuringu Herman *et al.* [80] järgi, kuid selles uuringus olid kõik patsiendid üle 60 aasta vanad. Süsteravi ja pumpravi olevatel patsientidel esines sama palju probleeme.

Insuliini pumpraviga seonduvaks probleemiks peetakse ka kaalutõusu, kuid enamikes uuringutes statistilist erinevust süsteravi ja pumpravi vahel leitud ei ole. Bergenstal *et al.* [74] näitasid, et insuliini pumpravi olevatel täiskasvanutel suurenes kehakaal

aastaga 2,4 kg ja süsteravil olevatel patsientidel 1,8 kg ( $p = 0,19$ ). Herman *et al.* [80] näitasid vanemaelisi 2. tüüpi diabeeti põdevaid haigeid hõlmanud uuringus, et insuliini pumparavil tõusis kehakaal keskmiselt 2,1 kg ( $p < 0,01$ ) ja süsteravil 2,6 kg ( $p < 0,01$ ), kuid see erinevus ei olnud statistiliselt oluline ( $p = 0,70$ ).

## 6.9. Kokkuvõte insuliinipumpade efektiivsuse ja ohutuse kohta

Kliiniliste uuringute tulemused on näidanud, et insuliini pumpravi alandab 1. tüüpi diabeedi korral võrreldes süsteraviga efektiivsemalt glükosüleeritud hemoglobiini ja veresuhkru taset ning vähendab selle varieeruvust. Vastav efekt on tõestatud nii laste kui ka täiskasvanute hulgas. Suurem glükosüleeritud hemoglobiini taseme langus esineb neil, kelle ravieelsed tasemed on kõrgemad, ning eelkõige avaldub see efekt pumba pikaajalisel kasutamisel.

Uurimustes on leitud, et insuliini pumpravi korral esineb süsteraviga võrreldes vähem rasket hüpoglükeemiat. Kerge hüpoglükeemia esinemises statistiliselt olulist erinevust täheldatud ei ole. Enne 1993. aastat tehtud uuringutes seostati insuliini pumpravi diabeetilise ketoatsidoosi suurenenud riskiga, kuid hilisemates uuringutes diabeetilise ketoatsidoosi riski erinevust insuliini pumpravi ja süsteravi vahel kirjeldatud ei ole. Ketoatsidoosi riskiga tuleb arvestada vaid pumba tehniliste probleemide ning muude haiguste korral.

Parem glükeemiline kontroll pumba kasutamisel vähendab peale lühiajaliste tüsistuste ka hilistüsistuste tekkimise tõenäosust. Pikaajalised uuringud on näidanud, et range metaboolse kontrolli tulemusena väheneb nii retinopaatia, nefropaatia, neuropaatia kui ka kardiovaskulaarsete haiguste tekke risk.

Harva võib esineda insuliinipumba kasutamisega seotud probleeme – nahainfektsioonid kanüüli ümber ning insuliinipumba rikked. Varasemates uurimustes on insuliinipumba kasutamist seostatud patsientide suurema kehakaalu tõusuga, kuid süste- ja pumpravi gruppide kehakaalu muutuste vahel statistiliselt olulisi erinevusi leitud ei ole.

Et tagada paremat glükeemilist kontrolli, kasutatakse paralleelselt insuliinipumpadega üha enam glükoosisensoreid. Glükoosisensorist on rohkem abi, kui seda kasutatakse pidevalt ning see on eriti efektiivne kõrgemate glükosüleeritud hemoglobiini tasemetega ja samaaegse pumpravi korral. Mõningad uuringud on näidanud, et glükoosisensor aitab vähendada hüpoglükeemia sagedust.

Enamikus uuringutes pole 2. tüüpi diabeediga patsientide ravis insuliinipumpade lisaefektiivsust suudetud tõestada. Vajalikud on ka täiendavad uuringud, et jõuda selgusele insuliini pumpravi efektiivsuse ja ohutuse kohta rasedatel.

## 7. Insuliinipumpade kulutõhusus

### 7.1. Kulutõhususe uuringute kaasamise meetodika

Kulutõhususe analüüs (ingl *cost-effectiveness analysis*) on majandusliku hindamise meetod, mis võrdleb tehtud kulutusi ja saavutatud tervisetulemit kahe või enama tervisetehnoloogia korral. Sekkumiste tulemuslikkust kirjeldavad lisandunud eluaastad, ärahoitud surmad, välditud tüsistused, välditud haigusjuhud jmt näitajad. Et eri tervisetehnoloogiate tulemusi võrrelda, teisendatakse tervisetulemid võimaluse korral kvaliteediga kohandatud eluaastateks (ingl *quality-adjusted life years*, QALY). Samuti kasutatakse puudele kohandatud eluaastaid (ingl *disability-adjusted life years*, DALY) ja ärahoitud suremuse arvelt lisandunud eluaastaid (ingl *life years gained*, LYG). Alternatiivseid sekkumisi võrreldakse seejärel tervisetulemi saavutamiseks kulutatud ressursside alusel, leides täiendkulu tõhususe määra ehk kulu ühe võidetud tervisetulemi ühiku kohta (ingl *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER).

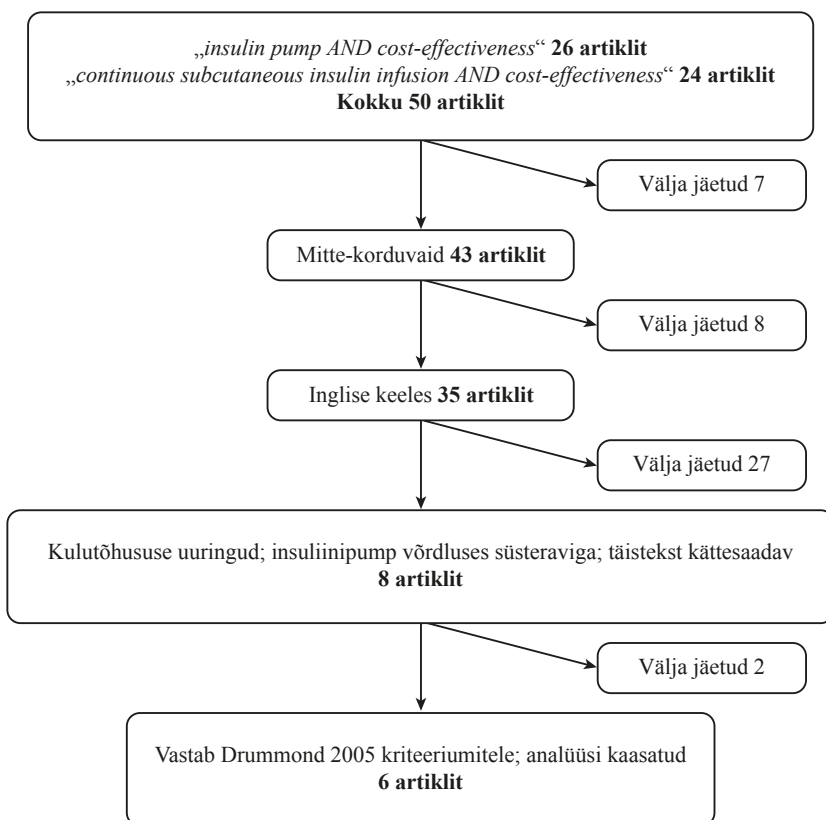
Kulutõhususe uuringute otsing viidi läbi augustis 2012. Teadusartiklite andmebaasist MEDLINE otsiti artikleid märksõnade „*insulin pump AND cost-effectiveness*“, „*continuous subcutaneous insulin infusion AND cost-effectiveness*“, „*insulin pump AND cost-utility*“ ja „*continuous subcutaneous insulin infusion AND cost-utility*“ järgi. Lisaks otsiti sobivaid kulutõhususe raporteid Suurbritannia riikliku tervishoiuteenistuse NHSi (*Centre for Reviews and Disseminations*) raportite andmebaasist. Päringu välju piiramata otsiti andmebaasist vasteid märksõnadele „*insulin pump*“ ja „*continuous subcutaneous insulin infusion*“. Publikatsiooni liigiks määrati „*HTA Published*“.

Esimene otsisõnade paar („*insulin pump AND cost-effectiveness*“) andis MEDLINEi andmebaasist vasteks 26 ja teine („*continuous subcutaneous insulin infusion AND cost-effectiveness*“) 24 artiklit, millest 7 olid korduvad. Kolmandat ja neljandat otsisõnade paari kasutades täiendavaid artikleid ei leitud. Analüüsi kaasati inglisekeelsed kulutõhususe uuringud, kus oli võrreldud pidevat nahaalust insuliini infusioonravi (insuliini pumpravi) süsteraviga. Teadusuuringute olulisust ja kvaliteeti hinnati Drummondi (2005) esitatud kriteeriumite alusel [94]:

- uurimisküsimus oli selgelt ja üheselt määratletud;
- võrreldavad alternatiivid olid selgelt välja toodud;
- võrreldavate alternatiivide kliiniline efektiivsus oli kirjeldatud;
- kõikide alternatiivide kulud ja väljundid olid identifitseeritud;

- kulusid ja väljundeid mõõdeti sobilikes ühikutes;
- kulud ja väljundid olid hinnatud usaldusväärselt;
- kulude ja väljundite hindamisel oli kasutatud diskonteerimist;
- täiendkulu tõhususe määr oli leitud;
- tundlikkuse analüüs oli teostatud.

Kõigile kriteeriumitele vastas 6 artiklit, mille lühikokkuvõtted on esitatud järgnevas ülevaates. Laste andmetele tuginevaid kulutõhususe uuringuid otsingus välja ei tulnud. MEDLINEi andmebaasist analüüsi kaasatud uuringute selektsiooni protsessi kirjeldab joonis 5.



**Joonis 5.** Kulutõhususe ülevaatesse kaasatud artiklite selekteerimine MEDLINEi andmebaasis

TTH raportite andmebaasi otsing andis kokku 22 vastust, millest 7 olid korduvad. Vaid kahes leitud raportitest, millel oli olemas ingliskeelne täistekst, võrreldi insuliini pumpravi süsteraviga ning oli leitud täiendkulu tõhususe määr (ICER).

2013. aasta aprillis tehti samades andmebaasides korduspäring samade otsingusõnadega. Selle tulemusena leiti nii MEDLINEi kui ka TTH raportite andmebaasidest kaks uut allikat, mille lähimal vaatlusel ilmnnes, et tegu ei ole kulutõhususe uurin-gutega.

Järgnevas alapeatükis on iga kõigile kriteeriumitele vastava uuringu kohta esitatud uuritavate arv ja iseloomustus, kasutatud mudel, kulud ja väljundid, diskonteerimismäärad, kulutõhusust kirjeldavad tulemused ning mudeli muutujad, mille väärtused mõjutasid enim kulutõhususe hinnanguid. Tulemused on esitatud tervishoiosüsteemi rahastaja perspektiivist, kasutades täiendkulu tõhususe määra (ICER) ühe QALY või LYG kohta.

## **7.2. Insuliinipumpade kulutõhususe uuringud**

### **Scuffham 2003 [95]**

Suurbritannia uuringus hinnati 1. tüüpi diabeediga täiskasvanutel insuliinipumba MiniMed (Medtronic) kasutamise kulutõhusust süsteraviga võrreldes. Markovi mudelit kasutades modelleeriti 10 000 patsiendist koosneval hüpoteetilisel kohordil pumba kasuliku elueaga võrduvat 8-aastast ajahorisonti.

Mudeli väljunditena hinnati hüpoglükeemia ja ketoatsidoosi esinemist ning nende seisunditega seotud suremust. Väljunditest tuleneva elukvaliteedi languse alusel leiti kvaliteediga kohandatud eluaastad. Kuludena kaasati mudelisse insuliinipumba ja selle hoolduse maksumus, insuliinipumba ja süsteravi tarvikute maksumused, insuliini hind ning hüpoglükeemia ja ketoatsidoosi ravikulud. Kulud diskonteeriti 6% ning QALYd 1,5% aastase diskontomääraga.

Tervishoiosüsteemi rahastaja perspektiivist oli ICER lisanduva QALY kohta 11 461 Inglise naela. Kulutõhususe hinnangut mõjutasid enim eri raviviisidega seotud QALY hinnangud ning hüpoglükeemia aastane määr.

## **Roze 2005 [96]**

Suurbritannia uuringus hinnati 1. tüüpi diabeediga täiskasvanutel insuliinipumba kasutamise pikaajalist kulutõhusust süsteraviga võrreldes. Analüüsis kasutati publitseeritud ja eelnevalt valideeritud CORE (Center for Outcomes and Research) diabeedimudelit, milles rakendatakse Markovi ja Monte Carlo modelleerimise tehnikaid kirjeldamiseks diabeediga seotud tüsistuste pikaajalist esinemist ning progresseerumist. Analüüsi käigus modelleeriti 10 000 hüpoteetilisest patsiendist koosnevat kohorti 60-aastase ajahorisondi jooksul. Mudelisse siseneva kohordiliikme demograafiline ja tervisenäitajate profiil iseloomustas keskmist Suurbritannia 1. tüüpi diabeediga täiskasvanud patsienti, kelle vanus on 26 eluaastat ja diabeedi eelnev kestus 12 aastat, KMI 23,6 kg/m<sup>2</sup> ja HbA<sub>1c</sub> tase 8,68%. 54% Suurbritannia diabeedihaigetest on mehed.

Mudeli väljunditena hinnati peamiste diabeediga seotud tüsistuste (stenokardia, müokardi infarkt, südamepuudulikkus, perifeersetes veresoontes haigused, insult, neuropaatia, jalahaavandid, neeruhaigused ning nägemiskaotus) esinemist, juurde võidetud eluaastaid (LYG) ning QALYsid. Kuludena kaasati mudelisse insuliinipumba ja selle tarvikute, süsteravi tarvikute, insuliini, veresuhkru monitooringu, arstivisiitide ning hüpopglükeemia, ketoatsidoosi ja diabeedi tüsistuste ravikulud. Kulud, QALYid ja LYGid diskonteeriti 3% määraga aastas.

Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist oli ICER lisanduva QALY kohta 25 648 Inglise naela ning võidetud eluaasta kohta 27 477 Inglise naela. Kulutõhususe hinnangut mõjutasid enim diskontomäära suurus, insuliinipumba efektiivsus süsteraviga võrreldes glükosüleeritud hemoglobiini taseme alandamisel ning hüpopglükeemia ärahoidmisel.

## **Cohen 2007 [97]**

Austraalia uuringus hinnati 1. tüüpi diabeediga täiskasvanutel ja noorukitel insuliinipumba kasutamise pikaajalist kulutõhusust süsteraviga võrreldes. Analüüsis rakendati eelkirjeldatud CORE diabeedimudelit. Analüüsi käigus modelleeriti 1000 hüpoteetilisest patsiendist koosnevat kohorti 60 aasta jooksul. Mudelisse siseneva kohordiliikme demograafiline ja tervisenäitajate profiil iseloomustas keskmist Austraalia 1. tüüpi diabeediga täiskasvanud patsienti, kelle vanus on 43 eluaastat, diabeedi eelnev kestus 17 aastat, KMI 26,6 kg/m<sup>2</sup> ja HbA<sub>1c</sub> 8,2%. 53% Austraalia diabeedihaigetest on mehed. Noorukite puhul olid kohorti iseloomustavateks

tunnusteks: vanus 17 eluaastat, diabeedi eelnev kestus 6 aastat, 63% mehed, keskmine KMI 23,7, keskmine HbA<sub>1c</sub> 8,9%.

Mudeli väljunditena hinnati diabeedi peamiste tüsistuste esinemist, LYGe ning QALYsid. Kuludena kaasati mudelisse insuliinipumba ja selle tarvikute, süsteravi tarvikute, insuliini, veresuhkru monitooringu, arstivisiitide ning hüpoglükeemia, ketoatsidoosi ja diabeedi tüsistuste ravikulud. Kulud, QALYd ja LYGid diskonteeriti 5% määraga aastas.

Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist oli ICER lisanduva QALY kohta täiskasvanutel 74 147 ning noorukitel 74 661 Austraalia dollarit. ICER lisanduva LYGi kohta oli vastavalt 88 220 ning 77 851 Austraalia dollarit. Kulutõhususe hinnangut mõjutas enim insuliinipumba efektiivsus süsteraviga võrreldes glükosüleeritud hemoglobiini alandamisel ning hüpoglükeemia ärahoidmisel. Samuti mõjutas oluliselt kulutõhususe hinnangut standardinsuliini asendamine insuliinglarginiga.

### **Charles 2009a [98]**

Kanada uuringus hinnati insuliinipumba kasutamise pikaajalist kulutõhusust 1. tüüpi diabeediga täiskasvanutel süsteraviga võrreldes. Analüüsis rakendati CORE diabeedimudelit. Analüüsi käigus modelleeriti 1000 hüpoteetilisest patsiendist koosnevat kohorti 60-aastase ajahorisondi jooksul. Mudelisse siseneva kohordiliikme demograafiline ja tervisenäitajate profiil iseloomustas keskmist DCCT uuringus [91] osalenud patsienti: vanus 27 eluaastat, diabeedi eelnev kestus 9 aastat, KMI 23,8 kg/m<sup>2</sup> ja HbA<sub>1c</sub> 9,0%. 54% DCCT uuringus osalenutest olid mehed.

Mudeli väljunditena hinnati diabeedi peamiste tüsistuste esinemist, LYGe ning QALYsid. Kuludena kaasati mudelisse insuliinipumba ja selle tarvikute, süsteravi tarvikute, insuliini, veresuhkru monitooringu, meditsiinipersonaliga ning hüpoglükeemia, ketoatsidoosi ja diabeedi tüsistuste ravikulud. Kulud, QALYd ja LYGid diskonteeriti 5% määraga aastas.

Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist oli ICER lisanduva QALY kohta 23 797 Kanada dollarit ning LYGi kohta 27 264 Kanada dollarit. Kulutõhususe hinnangut mõjutas enim insuliinipumba efektiivsus süsteraviga võrreldes glükosüleeritud hemoglobiini alandamisel ning hüpoglükeemia ärahoidmisel. Samuti omas pumba eluea pikkus olulist mõju kulutõhususe hinnangule.



### **Charles 2009b [99]**

USA andmetel tehtud uuringus hinnati insuliinipumba kasutamise pikaajalist kulutõhusust 1. tüüpi diabeediga täiskasvanutel ning noorukitel süsteraviga võrreldes. Analüüsi teostamisel rakendati CORE diabeedimudelit. Analüüsi käigus modelleeriti kahte 1000 hüpoteetilisest patsiendist koosnevat kohorti 60-aastase ajahorisondi jooksul. Mudelisse siseneva täiskasvanud kohordiliikme demograafiline ja tervisenäitajate profiil iseloomustas keskmist DCCT uuringus [91] osalenud patsienti ning on kirjeldatud Charles'i (2009) ülevaate juures. Mudelisse siseneva nooruki demograafiline ja terviseprofiil põhinesid samuti eelmainitud uuringul ning Doyle *et al.* 2004. aasta uuringutel [100]: vanus 13 eluaastat, diabeedi eelnev kestus 6 aastat, 50% mehed, keskmine KMI 23,8 kg/m<sup>2</sup>, keskmine HbA<sub>1c</sub> 8,2%.

Mudeli väljunditena hinnati diabeedi peamiste tüsistuste esinemist, LYGe ning QALYsid. Kuludena kaasati mudelisse insuliinipumba ja selle tarvikute, süsteravi tarvikute, insuliini, veresuhkru monitooringu, arstliku jälgimise ning hüpopglükeemia, ketoatsidoosi ja diabeedi tüsistuste ravikulud. Kulud ja QALYd diskonteeriti 3% määraga aastas.

Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist oli ICER lisanduva QALY kohta täiskasvanutel 16 992 ja noorukitel 27 195 dollarit. ICER LYGi kohta oli vastavalt 18 268 ning 31 259 dollarit. Kulutõhususe hinnanguid mõjutasid enim insuliinipumba efektiivsus süsteraviga võrreldes, hüpopglükeemia kartusest tingitud elukvaliteedi kaotus, raskete hüpopglükeemia episoodide maksumus ning pumba eluea pikkus.

### **Kamble 2012 [101]**

USA uuringus 3- ja 6-päevase kasutusajaga glükoosisensorite koos insuliinipumbaga kasutamise pikaajalist kulutõhusust 1. tüüpi diabeediga täiskasvanutel süsteraviga võrreldes. Analüüsis rakendati CORE diabeedimudelit. Analüüsi käigus modelleeriti hüpoteetilist patsientide kohorti 60-aastase ajahorisondi jooksul. Mudelisse siseneva täiskasvanud kohordiliikme demograafiline ja tervisenäitajate profiil iseloomustas keskmist STAR 3 uuringus [102] osalenud patsienti: vanus 43 eluaastat, HbA<sub>1c</sub> 8,3%.

Mudeli väljunditena hinnati peamiste diabeediga seotud tüsistuste esinemist ning QALYsid. Kuludena kaasati mudelisse insuliinipumba ja selle tarvikute, süsteravi tarvikute, insuliini, veresuhkru monitooringu, meditsiinilise jälgimise ning

hüpglükeemia, ketoatsidoosi ja diabeedi tüsistuste kulud. Kulud ja QALYd diskonteeriti 3% määraga aastas.

Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist oli ICER lisanduva QALY kohta 3-päevase kasutusajaga sensori korral 229 675 USA dollarit ning 6-päevase kasutusajaga sensori korral 168 104 USA dollarit. Uuringus leiti, et kulutõhususe hinnangut mõjutavad enim kasutatavate glükomeetri testribade arv ning hüpglükeemia kartusest tingitud elukvaliteedi langus.

### **7.3. Insuliinipumpade kulutõhususe raportid**

#### **Suurbritannia TTH raport 2010 [50]**

Suurbritannia TTH raportis hinnati insuliinipumba kasutamise pikaajalist kulutõhusust võrreldes süsteraviga 1. tüüpi diabeediga täiskasvanutel. Analüüsi teostamisel rakendati CORE diabeedimudelit. Analüüsi käigus modelleeriti kahte hüpoteeetilist patsientide kohorti (keskmise vanusega vastavalt 30 ja 40 eluaastat) 50-aastase ajahorisondi jooksul. Vaadeldavate patsientide algne keskmine HbA<sub>1c</sub> tase oli 8,8%.

Mudeli väljunditena hinnati peamiste diabeediga seotud tüsistuste esinemist ja QALYsid. Kuludena kaasati mudelisse insuliinipumba, selle tarvikute ja garantii, süsteravi tarvikute, insuliini, veresuhkru monitooringu ja diabeedi tüsistuste kulud. Kulud ja QALYd diskonteeriti 3,5% määraga aastas.

Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist oli ICER lisanduva QALY kohta vanemas vanusegrupis 37 717 Inglise naela ning nooremas vanusegrupis 34 136 Inglise naela. Tundlikkuse analüüsi käigus leiti, et analüüsi tulemustele on oluline mõju vaadeldaval ajahorisondil, eeldataval metaboolse kontrolli stabiilsusel ning ravikuludel.

#### **Uus-Meremaa TTH raport 2008 [10]**

Uus-Meremaa TTH raportis hinnati insuliinipumba kasutamise lühiajalist kulutõhusust 1. tüüpi diabeediga patsientidel süsteraviga võrreldes. Kulutõhususe analüüsi ajahorisondiks oli insuliinipumba elua pikkus – 6 aastat.

Analüüsis modelleerimist ei rakendatud, vaid leiti insuliini pumpraviga lisanduvad kulud ühe ärahoitava raske hüpglükeemia episoodi kohta. Viimane oli ka ainsaks

käsitletavaks väljundiks. Kuludena kaasati mudelisse insuliinipumba ja selle tarvikute, patsientide väljaõpetamise, arstivisiitide ja insuliini maksumused ning raske hüpoglükeemia episoodide ravikulud. Kulud ja väljundid diskonteeriti 5% määraga aastas.

Tervisesüsteemi rahastaja perspektiivist jäi ICER vahemikku 2998 – 30 533 Uus-Meremaa dollarit olenevalt aastasest ärahoitavate hüpoglükeemia episoodide arvust.

## 7.4. Kokkuvõte avaldatud kulutõhususe uuringutest

Kõigis kirjeldatud kulutõhususe uuringutes peale ühe [95] kasutati insuliini pumpravi süsteraviga võrdlemisel valideeritud CORE mudelit, mistõttu on peaaegu kõigi analüüside puhul arvestatud samade võimalike terviseseisundite ja tüsistustega. Kasutatud seisundite vahelised üleminekutõenäosused ning seisunditega seotud elukvaliteedi hinnangud pärinevad samuti valdavalt samadest kirjandusallikatest. Erinevused analüüsi tulemustes on tingitud eelkõige kaasatud kulude erinevusest – pumpravi kulud olid võrreldes süsteravi kuludega olenevalt analüüsi võetud kuludest ning riigi spetsiifikast 3–8 korda suuremad. Samuti tuleneb analüüsi tulemuste mõningane erinevus vaadeldavast ajahorisondist, pumba eeldatavast elueast (5–8 aastat) ning rakendatud diskonteerimismääradest. Väikelaste kohordil insuliinipumpade kulutõhusust analüüsitud ei ole.

**Tabel 6.** Insuliini pumpravi kulutõhususe uuringute tulemused

Uurimus	Riik	Aja-horisont aasta	Diskontomäär kulud / väljundid	Võidetud QALYd	ICER QALY kohta euro
Scuffham 2005	UK	8	6% / 1,5%	0,48	14 400
Roze 2005	UK	60	3% / 3%	0,76	32 300
Cohen 2007	Austraalia	60	5% / 5%	0,47 0,56	60 100 (täiskasvanud) 60 500 (noored)
Charles 2009a	Kanada	60	5% / 5%	0,66	19 100
Charles 2009b	USA	60	3% / 3%	1,06 0,80	13 500 (täiskasvanud) 21 500 (noored)
Kamble 2012	USA	60	3% / 3%	0,38	133 000 (6-päeva sensor) 181 700 (3-päeva sensor)
TTH 2010	UK	50	3,5% / 3,5%	0,59 0,67	47 500 (vanem kohort) 43 100 (noorem kohort)

Tabelis 6 on esitatud kokkuvõtvalt käesolevas peatükis kajastatud kulutõhususe analüüside riik, mudeli ajaline perspektiiv, diskonteerimismäärad, insuliini pumpravi rakendamisega võidetud QALYd võrreldes süsteraviga ning täiendkulu tõhususe määr tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist. Täiendkulu tõhususe määr on võrreldavuse huvides arvatatud ümber eurodesse.

Avaldatud kulutõhususe uuringute tulemused varieeruvad suures ulatuses – alates 14 400 eurost kuni 181 700 euronini QALY kohta. Väikseima ICERi on andnud lühemat ajaperioodi ja vaid akuutsete tüsistuste esinemist arvestav mudel. Nimetatud uuring on ka ainuke analüüs, milles ei rakendatud CORE diabeedimudelit ning milles eeldati elukvaliteedi erinevust insuliini pumpravi ja süsteravi saavate patsientide vahel. Samuti kasutati nimetatud uuringus diferentseeritud diskontomäärasid. ICER on kõige kõrgem uuringus, milles analüüsiti glükoosisensori ja insuliinipumba koos kasutamise kulutõhusust süsteraviga võrreldes. Nimetatud uuringus saadi teiste uuringutega võrreldes oluliselt suurem kulu võidetud QALY kohta eelkõige sensorile tehtavate lisakulutuste tõttu.

## 8. Kulutõhususe arvutamise metoodika

### 8.1. Kulutõhususe hindamise eesmärgid

Kulutõhususe analüüsi aluseks on võimalike kliiniliselt oluliste terviseseisundite, nende vaheliste üleminekutõenäosuste, kliiniliselt olulise ajahorisondi, vaatlusaluse perspektiivi ning seisunditega kaasnevate kulude ja kasulikkuse kindlaks määramine ning vajalike eelduste püstitamine.

Kulude ja tervisetulemite identifitseerimisel on võimalik võtta aluseks erinevad lähtekohad. Seega on oluline analüüsis määratleda, kelle seisukohalt võimalike tulemusi ja kulusid vaadeldakse ning millist tervishoiu tasandit saadud tulemused puudutavad. Näiteks võib lähtuda patsiendi vaatenurgast ja hinnata, mida patsient võidab ja palju ta selle eest tasuma peab, või lähtuda kõige rohkem osalisi hõlmavast ühiskonna perspektiivist, analüüsides kogu ühiskonna tehtud kulutuste ja saadud tulemuste suhet. Mõistetavalt saavutatakse ühiskonna perspektiivi korral parem kulutõhususe hinnang, sest analüüsi haaratakse rohkem kulusid sh kaudseid kulusid, mida on tervisetehnoloogia rakendamisega võimalik ära hoida. Samas on enim kasutusel ja vähem vaidlusi tekitavaks kolmanda osapoole ehk tervisesüsteemi rahastaja perspektiiv.

Käesolevas analüüsis lähtutakse nii ravi eest maksja ehk Eesti Haigekassa kui ka kogukulude perspektiivist. Analüüsis käsitletakse vaid otseseid diabeedi ning selle tüsistuste raviga seotud kulusid ja tervisega seotud elukvaliteeti. Elu pikkust ja kvaliteeti hinnatakse antud analüüsis QALYdes.

Insuliinipumpade kulutõhusust 1. tüüpi diabeediga lastel süsteraviga võrreldes hinnatakse järgmistes aspektides:

- ärahoidud akuutsed tüsistused (hüpoglükeemia ja ketoatsidoos);
- võidetud kvaliteediga kohandatud eluaastad (QALY);
- täiendkulu tõhususe määr (ICER).

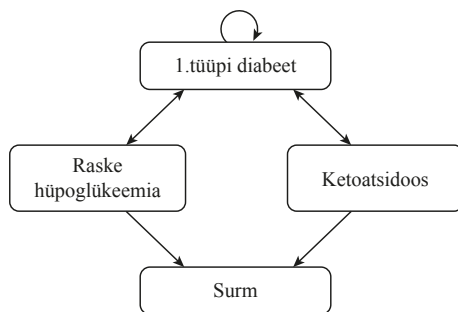
## 8.2. Mudel ja selle kirjeldus

Käesolevas analüüsis kasutatakse Markovi kohordimudelit, mida iseloomustab uuritavate jaotumine terviseseisundite vahel vastavalt haiguse arengu etapile ja rakendatavatele ravimeetoditele. Haiguse kulu ja ravitulemuste alusel toimub eeldatava tõenäosusega üleminek ühest terviseseisundist teise. Vastavad terviseseisundid peavad olema kliiniliselt olulised ja eristatavad. Analüüsitava ajaperioodi jaotatakse Markovi mudelis võrdse kestusega tsükliteks, mille jooksul võib isik liikuda ühest terviseseisundist teise või jääda samasse seisundisse. Tsükli kestuseks määratakse kliiniliselt oluline ajavahemik, mille jooksul terviseseisund võib muutuda ja ilmnedu raviefekt.

Markovi ahela alguses on hüpoteetiline grupp isikuid (kohort), kes protsessi käigus liiguvad vastavalt etteantud üleminekutõenäosustele kindlaks määratud terviseseisundite vahel. Mudelis on reeglina vähemalt üks lõplik terviseseisund, millest väljuda ei saa ja mida nimetatakse neelduvaks seisundiks. Markovi analüüs lõpeb, kui kogu kohort on jõudnud neelduvasse terviseseisundisse või kindlaks määratud ajaperioodi möödumisel. Neelduvaks seisundiks on tavaliselt surm. Iga seisundiga kaasneb teatud tervisetulem, mida väljendatakse sageli QALYdes skaalal 0–1, kus 1 tähistab maksimaalselt võimalikku elukvaliteeti ja 0 surma. Enamiku seisunditega kaasnevad kulud, mis kumuleeruvad kohordi liikumisel läbi Markovi ahela.

Markovi ahela kasutamine on otstarbekas juhul, kui analüüsitakse haigust, mille kulg (prognoos) muutub ajas ja erinevate sündmuste ajastus on oluline. See annab isikule võimaluse liikuda erinevate terviseseisundite vahel vaadeldava ajaperioodi jooksul vastavalt haiguse oodatavale kulule ja olemasolevatele ravivõimalustele. Markovi mudel võimaldab seostada täna tehtavad kulutused tulevikus saavutatava tervisetulemiga.

Käesolevas raportis koostati Markovi kohordimudel, mille lihtsustatud struktuur on esitatud joonisel 6. Mudel konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2011 (TreeAge Software Inc). Mudeli ülesehituse väljavõtte programmist TreeAge on esitatud lisas 2 ja mudelis kasutatud sisendite väärtused koos viidetega nende päritolule lisas 3.



**Joonis 6.** Insuliinipumpade kulutõhususe mudeli struktuur

Antud Markovi kohordimudel on suremuse ning kulude osas vanusstruktureeritud (tõenäosused on vanusespetsiifilised), deterministlik (fikseeritud sisendparameetritega) ning staatiline (ehk ajas muutumatute sisendparameetritega). Mudeli struktuuri jooniselt on selguse huvides välja jäetud üldsuremus, millega iga tsükli alguses siiski arvestatakse.

Mudelit läbivas hüpoteetilises kohordis on kõigil lastel algfaasis 1. tüüpi diabeet ning nad saavad pidevat insuliini asendusravi kas insuliinipumpa või mitmesüsteskeemi kasutades. Pideva metaboolse kontrolli vajadusega kaasnevad mudelis vanusespetsiifilised kulud. Mudeli läbimise käigus on võimalik vastavalt etteantud tõenäosustele diabeetiliste tüsistuste, hüpoglükeemia ning ketoatsidoosi teke. Käesolevas mudelis käsitletakse vaid raskeid hüpoglükeemia episoodide, mis vajavad arstlikku sekkumist. Kergete hüpoglükeemia episoodide korral tervishoiusüsteemile kulutusi ei teki. Uuringud on näidanud, et kerge hüpoglükeemia ärahoidmisel vahe insuliini pump- ja süsteravi vahel puudub [57]. Vastavalt teaduskirjandusel põhinevatele tõenäosustele võib pärast tüsistusi tervislik seisund täielikult taastuda, kuid äärmuslikul juhul võivad tüsistused lõppeda ka surmaga. Tüsistused toovad kaasa elukvaliteedi languse ning ravikulud. Kuna vaadeldakse lühiajalist perspektiivi, siis hiliistüsistuste tekkega antud mudelis ei arvestata.

## 8.3. Mudeli eeldused ja sisendid

### 8.3.1. Ajaperspektiiv ja populatsioon

3-aastaste laste kohorti jälgitakse 1-aastaste tsükklitena 15 aasta jooksul ehk nende 18-aastaseks saamiseni. Eesti 2010. aastal sündinud laste suremustõenäosused saadi Statistikaametist ja üldsuremuse tõenäosus kasvab mudelis vastavalt vanuse kasvule [103]. Tundlikkuse analüüsi käigus jälgitakse sama kohorti eluea perspektiivis ehk kuni 74-aastaseks saamiseni.

### 8.3.2. Üleminekutõenäosused

Mudelis kasutatakse haiguse kulu kirjeldamiseks teaduskirjandusest pärinevaid üleminekutõenäosusi, mis näitavad kui suur on tüsistuste tekkimise või tüsistustesse suremise tõenäosus. Analüüsis lähtuti eelkõige valideeritud CORE mudelis ja varasemates kulutõhususe analüüsid kasutatud sisendandmetest. Samas kontrolliti ka nende andmete vastavust olulisemate metaanalüüside ja hilisemate uuringute tulemustega ning Eesti eksperdi hinnanguga. Mudeli baasstsenaariumis kasutatud aastased mitmesüsteravi saavate patsientide üleminekutõenäosused seisundite lõikes on esitatud tabelis 7. Vanusespetsiifilised üldsuremuse üleminekutõenäosused on tabelis esitatud vahemikuna.

**Tabel 7.** Mudelis kasutatud mitmesüsteravi saavate patsientide üleminekutõenäosused seisundite lõikes ühe aasta jooksul

Seisund	Üleminekutõenäosus	Allikas
1. tüüpi diabeet => raske hüpoglükeemia	0,62	Cummins 2010 [50]
1. tüüpi diabeet => ketoatsidoos	0,021	Cummins 2010 [50]
1. tüüpi diabeet => surm	0,00006–0,00034	Statistikaamet [103]
Raske hüpoglükeemia => surm	0,0005	Scuffham 2003 [95]
Ketoatsidoos => surm	0,027	Cummins 2010 [50]

Raske hüpoglükeemia ja ketoatsidoosi esinemise tõenäosused on käesolevas analüüsis leitud nende esinemissageduste põhjal. Baasstsenaariumis on insuliini pumpravi näidustusele põhinedes eeldatud, et insuliinipumba saavad lapsed, kellel esineb sagedasti raske hüpoglükeemia, millest tulenevalt on raske hüpoglükeemia esinemissageduseks 62 juhtu 100 patsiendi-aasta kohta. [50] Tundlikkuse analüüsis arvestati ka olukorda, kus insuliinipumba saavad kõik 1. tüüpi diabeeti põdevad lapsed.



Enne 2009. aastat tehtud kulutõhususe uuringud on baasstsenaariumis konservatiivselt eeldanud, et hüpodükeemia esinemises kahe ravigrupi vahel erinevusi ei ole. Uuemate kliiniliste uuringute tulemustele tuginedes on käesoleva raporti baasstsenaariumis eeldatud, et insuliini pumpravi on hüpodükeemiate esinemise tõenäosus 50% väiksem kui süsteravi korral. [50] Tundlikkuse analüüsi käigus on testitud ka suuremat hüpodükeemia esinemissageduse vähenemist insuliini pumpravi kohordis võrreldes süsteraviga.

Ketoatsidoosi esinemissagedus on mudelis avaldatud uuringute sisendandmetele tuginedes 2,1 episoodi 100 patsiendi-aasta kohta. Kui enne 1993. aastat avaldatud uuringutes on leitud, et insuliinipumpade kasutamine suurendab ketoatsidoosi riski, siis hilisemad uuringud ja metaanalüüsid kahe grupi vahel erinevust täheldanud ei ole. Seetõttu on ka siinses mudelis hinnatud insuliini pumpravi olevate patsientide ketoatsidoosi tekkimise tõenäosus võrdseks süsteravi olevate patsientide omaga.

Kulutõhususe hindamisel on eeldatud, et kõigi insuliinipumpade efektiivsus akuutsete tüsistuste ennetamisel on võrdne.

### 8.3.3. Elukvaliteedi hinnangud

Mudelis arvestatakse ärahoitud tüsistuste tulemusena tervisega seotud elukvaliteedi parenemisega. Baasstsenaariumis eeldatakse insuliini pumpravi ja süsteravi korral võrdset elukvaliteedi hinnangut, jättes sarnaselt teistele teostatud kulutõhususe analüüsidele arvestamata tervisega mitteseotud elukvaliteedi aspektid – elustiili paindlikus, rahulolu raviga ning lapsevanemate stress.

Käesoleva analüüsi baasstsenaariumis eeldatakse, et 1. tüüpi diabeediga laste elukvaliteedi hinnang on mõlemas ravigrupis võrdne 1-ga. Clarke *et al.* on oma 2002. aasta uuringus [104] leidnud üle 60-aastaste 2. tüüpi diabeediga patsientide kohordi põhjal, et tüsistusteta diabeedihaigete elukvaliteedi hinnang on 0,814 QALYt (ehk 16% vähem kui tervel inimesel). Nimetatud elukvaliteedi hinnangu mõju analüüsi tulemustele on kontrollitud tundlikkuse analüüsis.

Rasket hüpodükeemia episoodist tulenev aastane elukvaliteedi langus on NICEi (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) hinnangul 0,0052 QALYt [105]. Currie *et al.* on uurinud elukvaliteedi ja hüpodükeemia hirmu seoseid ning leidnud, et diabeedihaigetel, kellel on eelneva kolme kuu jooksul esinenud raske hüpodükeemia, on elukvaliteet 4,7% võrra halvem kui neil, kellel rasket hüpodükeemiat esinenud ei ole. [106] Võttes arvesse nii hüpodükeemia episoodiga seotud elukvaliteedi halvenemist kui ka hüpodükeemia hirmust tulenevat madalamat hinnangut

elukvaliteedile hüpoglükeemia episoodile järgneval kolmel kuul, määrati käesolevas analüüsis hüpoglükeemia episoodiga seotud elukvaliteedi languseks 0,017 QALYt aastas. Hilisemates kulutõhususe uuringutes on raskest hüpoglükeemiast tulenev elukvaliteedi langus omistatud ka ketoatsidoosi juhtudele [101]. Sarnaselt on toimitud ka käesolevas analüüsis.

### 8.3.4. Insuliini pumpravi kulud

Metaboolse kontrolli kuludena arvestati kokku insuliini pumpravi ja süsteravi ning veresuhkru monitooringu kulud, mille kompenseerib Eesti Haigekassa, ning patsiendi kulutused. Insuliini pumpravi kulu koosneb insuliinipumba, reservuaari, infusioonikomplekti, insuliini ning algsetest spetsiaalse väljaõppe kuludest.

Insuliini pumpravi puhul arvatati kulud kolme pumba tüübi (MiniMed 508, Paradigm MMT-712/512 ning Paradigm Veo-754/554) kohta. Esimest neist küll enam Eestis ei müüa, kuid kuna selle tüübi pumbad olid pikka aega ainukesteks kompenseeritavateks pumpadeks, on need endiselt kasutuses ning nende tarvikud on senini kompenseeritavad. Eesti Haigekassa poolt kompenseeritavaks pumbaks on ka Accu-Chek Spirit, mis jäeti aga analüüsist välja, kuna seda kasutavad Eestis vaid üksikud patsiendid. Insuliinipumpade arvestuslik eluiga on käesoleva mudeli baasstsenaariumis 5 aastat. Kuna enamik varasemaid kulutõhususe uuringuid on eeldanud, et pumba eluiga on 8 aastat, on sinise mudeli tundlikkuse analüüsis uuritud pumba eluea mõju analüüsi tulemustele.

Analüüsis kasutatavate insuliinipumpade piirhinnad ning Eesti Haigekassa kompenseerimise tingimused on esitatud tabelis 8.

**Tabel 8.** Insuliinipumpade piirhinnad ning pumpade kompenseerimise tingimused [59]

Insuliinipump	Piirhind euro	Hüvitamismäär ja intervall
MiniMed 508	1259,26	90%
Paradigm MMT-712/512	1035,50	90% kord 5 aasta jooksul
Paradigm Veo-754/554	1972,00	50%

MiniMedi ja Paradigmi pumpade puhul on kasutusel erinevad reservuaarid ning infusioonikomplektid, mille nimetused, piirhinnad, vahetamise sagedused ning Eesti Haigekassa kompenseerimise tingimused on esitatud tabelis 9. Tarvikute kompenseeritava hulga ületamisel kannab patsient täiendavate tarvikute kulu täies mahus.

**Tabel 9.** Insuliinipumpade tarvikute piirhinnad ning Eesti Haigekassa kehtestatud hüvitamismäärad ja hüvitatavate tarvikute kogus [59]

Pumba tüüp	Tarvik (kogus pakendis)	Piirhind euro	Vahetamise sagedus	Hüvitamismäär	Hüvitatav kogus tükki aastas
MiniMed	Reservuaar MiniMed 508 (10 tk)	34,05	6 päeva	90%	100
	Infusioonikomplekt Quick-Set (10 tk)	127,48	3 päeva	90%	120
Paradigm	Reservuaar MMT-326/A (10 tk)	28,91	6 päeva	90%	100
	Infusioonikomplekt Quick-Set (10 tk)	127,48	3 päeva	90%	120

Insuliinipumpades kasutatav insuliin kuulub Eesti Haigekassa poolt 100%-liselt kompenseeritavate ravimite hulka. Käesolevas mudelis on insuliini hinna arvutamisel lähtutud Eestis insuliinipumpades enim kasutatud insuliinide (NovoRapid, Humalog, Apidra) piirhindade keskmisest väärtusest – 0,03 eurot TÜ kohta [107]. Insuliinivajaduseks on mudelis insuliini pumpravi korral arvestatud 0,6 TÜd kehakaalu kilogrammi kohta ööpäevas [71]. Insuliini ööpäevase vajaduse arvutamisel on kasutatud Eesti laste keskmiseid vanusespetsiifilisi kehakaalu väärtuseid [108].

Lisaks pumpravi otsestele kuludele on mudelis arvestatud ka insuliini pumpravi alustamisega seotud väljaõppe kuluga. Tartu Lastekliiniku praktika kohaselt viibivad pumpravi alustavad lapsed sellega kohanemise ja pideva järelevalve eesmärgil 3–4 päeva statsionaarsel haiglaravil. Käeolevas mudelis on väljaõppe kuluks arvestatud kolme pediaatria voodipäeva (HK kood 2036) kulu 242 eurot [109].

### 8.3.5. Insuliini süsteravi kulud

Insuliini süsteravi kulu koosneb insuliini *pen*-süstalde, *pen*-nõelte ning ravi alustamisel vajalikust väljaõppe kulust.

Eesti Haigekassa hüvitab insuliini sisaldavad *pen*-süstlad patsiendile 100% hüvitusmäära alusel. Mudelis on insuliini *pen*-süstalde hinna arvutamisel lähtutud Eestis süsteravi puhul enim kasutatavate insuliinide (Novorapid, Humalog, Apidra, Lantus, Levemir, Humalog Mix, NovoMix) piirhindade keskmisest väärtusest – 0,03 eurot TÜ kohta [107]. Insuliinivajaduseks on mudelis süsteravi korral arvestatud

0,7 TÜd kehakaalu kilogrammi kohta ööpäevas [71]. Insuliini ööpäevase vajaduse arvutamisel on kasutatud Eesti laste keskmiseid vanusespetsiifilisi kehakaalu väärtuseid [108].

Insuliini süstevahendite ühekordse kasutusega nõelad kuuluvad Eesti Haigekassa poolt osalisele (90%) kompenseerimisele alates 2013. aasta algusest. Alla 19-aastasele diabeedihaikele hüvitatakse kuni 700 nõela kalendripoolaastas. Süstevahendi nõelte vajaduseks on mudelis arvestatud 5 tükki ööpäevas. Mudelis on eeldatud, et lapsed kasutavad vaid väikseid, kuni 6 millimeetriseid nõelu. Seega on mudelis kasutatavate *pen*-nõelte hind arvatud kuni 6 millimeetrise kompenseeritava nõelte piirhindade keskmiste väärtuste põhjal – 0,15 eurot tükk. [59] Juhul kui nõelte vajadus on suurem kui Eesti Haigekassa poolt kompenseeritav hulk, kannab patsient täiendavate nõelte kulu täies mahus.

Sarnaselt pumpravile on mudelis arvestatud süsteravi alustamisega seotud väljaõppe kuluga, mis Tartu Lastekliiniku praktika kohaselt vastab nagu insuliini pumpravi alustaminegi kolme pediatraia voodipäeva kulule, milleks on 242 eurot [109].

### **8.3.6. Veresuhkru monitooringu kulud**

Lisaks insuliini manustamisele on nii insuliini pumpravi kui ka süsteravi puhul vajalik veresuhkru taseme pidev mõõtmine. Veresuhkru taseme mõõtmise kulud koosnevad glükomeetri, glükomeetri testribade ning lantsettide kulust. Glükoosisensoriga pumpade puhul lisanduvad eelnimetatud kuludele ka glükoosisensori ja transmitteri kulud.

Eesti Haigekassa poolt osalisele kompenseerimisele kuuluvad nimetatud tarvikutest glükoosisensorid ning glükomeetri testribad. Eesti Haigekassa kompenseerib kuni 4-aastase lapse puhul 90% ulatuses 48 glükoosisensorit kalendriaastas ning 5–18-aastase pumpravi oleva isiku puhul, kellel on glükosüleeritud HbA1 üle 10,0 või kellel on esinenud sage hüpoglükeemia või kes mõõdavad veresuhkrut üle 10 korra päevas, kuni 12 glükoosisensorit kalendriaastas. Ühe glükoosisensori kasutusajaks on mudelis arvestatud 6 päeva ning kuluks on keskmise piirhinna põhjal arvestatud 46,49 eurot tükk. Tarvikute kompenseeritava hulga ületamisel kannab patsient täiendavate tarvikute kulu täies mahus.

Eesti Haigekassa hüvitab alla 19-aastaste isikute glükomeetri testribad 90% ulatuses koguses kuni 1100 testriba kalendripoolaastas. Glükomeetri testribade hinna arvutamisel on mudelis lähtutud Eestis enim kasutatud testribade (Accu-Chek Active Glucose, Accu-Chek Go, Accu-Chek Performa, CareSens, Contour TS,

Glucocard X) piirhindade keskmisest väärtusest – 0,53 eurot tükk. Testribade kasutamise sagedus on mudelis vanusespetsiifiline ning sõltub ka veresuhkru mõõtmiseks kasutatavast meetodikast. Tuginedes eksperdi hinnangule ning Eesti Laste ja Noorte Diabeediühingu 2010. aasta elukvaliteedi uuringu [58] tulemustele, eeldatakse mudelis, et kuni 4-aastased lapsed vajavad päevas kümme glükomeetri testriba, 5–9-aastased seitse ning üle 10-aastased kuus. Glükoosisensori kasutajatel on mudelis glükomeetri testribade kuluks arvestatud kolm testriba päevas. Juhul kui glükomeetri testribade vajadus on suurem kui Eesti Haigekassa kompenseeritav hulk, kannab patsient täiendavate testribade kulu täies mahus.

Lisaks omaosalusele glükoosisensorite ja glükomeetri testribade ostmisel tuleb patsiendil vastavalt kasutatavale veresuhkru monitooringu meetodile ise osta ka glükomeeter, lantsetid ja transmitter. Glükomeetri vahetamise sageduseks on mudelis arvestatud 3 aastat ning glükomeetri kuluks on mudelis Eesti apteekide 2013. aasta jaanuari glükomeetrite keskmine hind – 28,90 eurot. Lantsettide vajadus on mudelis võrdne glükomeetri testribade vajadusega ning nende keskmiseks hinnaks on 0,0875 eurot tükk. [110] Transmitteri arvestuslikuks elueaks on mudelis 3 aastat ning kuluks 623,49 eurot. [111]

Mudelis kasutatud aastased vanusespetsiifilised metaboolse kontrolli kogukulud on esitatud tabelis 10, kus on protsentuaalselt esitatud ka kogukulu Eesti Haigekassa kaetav osa.

**Tabel 10.** Mudelis kasutatud vanusespetsiifilised metaboolse kontrolli kulud eurodes eri tüüpi pumpade ning süsteravi puhul ning Eesti Haigekassa kaetav osa protsentides

Vanus	Paradigm	Paradigm Veo	MiniMed	Süsteravi
3	5575 (70%)	8418 (65%)	5834 (71%)	2986 (54%)
4	4041 (66%)	5239 (79%)	4072 (66%)	2675 (52%)
5	3444 (79%)	5388 (50%)	3475 (79%)	2032 (68%)
6	3446 (79%)	5937 (45%)	3477 (79%)	2086 (69%)
7	3446 (80%)	5434 (50%)	3477 (80%)	2055 (70%)
8	4580 (80%)	7384 (50%)	4835 (80%)	2057 (70%)
9	3539 (79%)	6132 (45%)	3569 (79%)	2138 (69%)
10	3243 (85%)	5331 (51%)	3274 (85%)	1940 (79%)
11	3336 (85%)	5526 (51%)	3366 (85%)	1955 (78%)
12	3292 (84%)	6003 (46%)	3323 (85%)	1994 (78%)
13	4574 (84%)	7700 (50%)	4833 (85%)	2043 (80%)

<b>Vanus</b>	<b>Paradigm</b>	<b>Paradigm Veo</b>	<b>MiniMed</b>	<b>Süsteravi</b>
14	3428 (86%)	5515 (53%)	3459 (86%)	2043 (80%)
15	3457 (85%)	6270 (47%)	3487 (85%)	2189 (79%)
16	3474 (86%)	5561 (53%)	3505 (86%)	2145 (81%)
17	3430 (86%)	5664 (52%)	3461 (86%)	2153 (82%)

Iga uue Paradigm insuliinipumpa kasutava alla 19-aastase isiku lisandumisega kaasneb Eesti Haigekassale esimesel kasutusaastal keskmiselt 4050-eurone kulu. Paradigm Veo pumba puhul on vastavaks kuluks keskmiselt 4840 eurot. Eesti Haigekassa poolt kompenseeritavale kulule lisandub ka patsiendi kaetav osa, mis Paradigmi pumpade kasutajal on keskmiselt 1210 ning Paradigm Veo pumpade kasutajal 3710 eurot. Pumpravi alustamisele järgneval aastal on pumpravi kulud väiksemad eelkõige pumba soetusmaksumuse võrra. Samuti ei ole igal aastal vajalik uue glükomeetri ning transmitteri ostmine. Paradigm pumbaga seotud ravikulu pumba kasutuselevõtule järgneval aastal on Eesti Haigekassa jaoks keskmiselt 2870 ning patsiendi jaoks 1080 eurot. Paradigm Veo pumpade puhul on vastavad keskmised kulud 3610 ja 2080 eurot. Eesti Haigekassa ja patsiendi jaoks on kulud suuremad igal viiendal aastal, kui on vajalik uue insuliinipumba ostmine. Keskmiselt iga kolme aasta järel peavad diabeedihäiged ostma ka uue glükomeetri ning Paradigm Veo pumpade kasutajad uue transmitteri. Kuna MiniMed insuliinipumbad on alates 2012. aasta 1. aprillist arvatud Eesti Haigekassa kompenseeritavate insuliinipumpade nimekirjast välja, siis vastava pumbaga ravi alustajaid Eestis praegu ei ole.

Eelnevas lõigus esitatud keskmised kulud võivad eelkõige patsiendi jaoks mõnede kulude vanusespetsiifilisuse tõttu suuresti varieeruda. Kasutatava insuliini kogus ning sellele tehtavad kulutused suurenevad vanusega, kuna kasutatava insuliini kogus sõltub otseselt patsiendi kehakaalust. Glükomeetri testribade kogus aga seevastu kahaneb patsiendi vanuse suurenedes, kuna väiksematel lastel tuleb veresuhkru taset mõõta sagedamini. Glükomeetri testribade suurema vajadusega suurenevad patsiendi kulutused, kuna Eesti Haigekassa kompenseerimise kriteeriumid ei kata kogu väikelaste testribade vajadust. Veresuhkru taseme mõõtmise sagedusega on otseselt seotud ka vajalike lantsettide arv, mille kulud jäävad samuti patsiendi kanda. Paradigm Veo pumba koos sensoriga kasutades on glükomeetriga veresuhkru mõõtmise vajadus kõigis vanuserühmades sama ning testribade vajadus oluliselt väiksem. Samas lisandub Paradigm Veo kasutajate puhul glükoosisensorite kulu. Kuna Eesti Haigekassa glükoosisensorite kompenseerimine on vanusespetsiifiline, siis suurenevad oluliselt patsiendi kulutused glükoosisensoritele peale 4. eluaastat.

Iga uue süsteravi kasutava alla 19-aastase isiku lisandumisega kaasneb Eesti Haigekassale aastas keskmiselt 1400-eurone kulu, millele lisandub patsiendi makstav 540 eurot. Kuna kallite seadmete soetamist süsteraviga ei kaasne, on ka järgnevate aastate kulud Eesti Haigekassa jaoks keskmiselt samad. Patsiendi järgneva aasta kulud on madalamad glükomeetri hinna võrra, mille soetusmaksumus lisandub kuludele igal kolmandal aastal. Sarnaselt pumpravile suureneb ka süsteravi korral kehakaalu tõusuga vajalik insuliinikogus ning väheneb vanusega veresuhkru taseme mõõtmisel kasutatavate glükomeetri testribade ja lantsettide arv.

### **8.3.7. Tüsistuste ravikulud**

Mudelis analüüsitava raske hüpoglükeemia ning ketoatsidoosiga kaasnevad peale elukvaliteedi halvenemise ka ravikulud. Kuna nimetatud tüsistustega tegelemisel varieerub Eesti ravipraktika olenevalt patsiendist ja juhtumi raskusastmest ning n-ö keskmise ravi kirjeldamine on keeruline, on neid kulusid hinnatud teaduskirjanduse andmetele ning eksperdi hinnangule tuginedes. Teadusuuringute käigus on leitud, et ketoatsidoosi puhul on keskmine haiglaravi kestus 3,2 päeva [112], millest lähtuvalt on arvestatud Eesti keskmiseks ketoatsidoosi juhu maksumuseks 258 eurot [109]. Raske hüpoglükeemia puhul kirjanduses keskmist ravi kirjeldatud ei ole, kuid tüsistustega seotud kulude [113] ning varasemate kulutõhususe uuringute põhjal võib järeldada, et raske hüpoglükeemia ravikulu on mitu korda väiksem kui ketoatsidoosi ravikulu. Seega on siinses mudelis raske hüpoglükeemia hinnanguliseks ravikuluks ühe pediatraia voodipäeva kulu, s.o 80,65 eurot.

Kõiki mudelis leitud tervisetulemeid ja kulusid diskonteeritakse baasstsenaariumis 5% määraga aastas.

## 9. Kulutõhususe modelleerimise tulemused

Käesolevas peatükis esitatakse esmalt baasstsenaariumi tulemused ning seejärel tundlikkuse analüüs, mille käigus varieeritakse sisendite väärtusi hindamaks nende mõju saadud tulemusele.

### 9.1. Baasstsenaarium

Arvestades teaduskirjanduse seisukohti, Eesti andmeid ja eksperdihinnanguid koostati baasstsenaarium peatükis 8 kirjeldatud sisenditega, millest peamised on:

- raskesse hüpoglükeemiasse ja ketoatsidoosi haigestumise ning nendest põhjustatud suremuse tõenäosused (teaduskirjandusest);
- tüsistustest tulenev elukvaliteedi halvenemine (teaduskirjandusest);
- insuliini pump- ja süsteravi, veresuhkru monitooringu ning tüsistuste raviga seotud kulud (Eesti Haigekassa meditsiiniseadmete ja tervishoiuteenuste loetelust ning raviminfost).

Kulutõhususe analüüsis on kulud ja elukvaliteet arvestatud 100 1. tüüpi diabeediga lapse kohta, mis on ligikaudu igal aastal Eestis lisanduv uute 1. tüüpi diabeedi juhtude arv alla 19-aastaste isikute seas.

Kulutõhususe analüüsi tulemusena leiti, et 100 insuliini pumpravi saava sagedase hüpoglükeemiaga lapse kohta välditakse 15 aasta perspektiivis 463 raske hüpoglükeemia juhtu ning 0,21 raskest hüpoglükeemiast tingitud surma. Ketoatsidoosi osas kahes ravigrupis erinevusi ei ole (vt tabel 11).

**Tabel 11.** Ravijuhtude kumulatiivne arv Eesti 100 1. tüüpi diabeediga lapse kohta 15 aasta jooksul

Seisund	Insuliini süsteravi	Insuliini pumpravi
Raske hüpoglükeemia	926	463
Ketoatsidoos	31	31
Raske hüpoglükeemia surm	0,42	0,21
Ketoatsidoosi surm	0,84	0,84

Raske hüpoglükeemia tekke ja sellest tingitud suremuse vähenemine pikendab parima võimaliku tervise juures elatud aega ehk lisab kvaliteetseid eluaastaid. 100



lapsest koosneva kohordi kohta võidetakse 15 aasta perspektiivis 5% diskonteerimismäära rakendades 6,786 QALYt (vt tabel 12), mis teeb 0,07 QALYt iga pump-pravil oleva lapse kohta. Diskonteerimist rakendamata lisanduks kohordi kohta 15 aasta perspektiivis insuliini pumpravi rakendades 9,578 täiskvaliteetset eluaastat.

**Tabel 12.** Insuliini pumpravi rakendamisel tüsistuste ja surma ärahoidmisega võidetud QALYd 100 1. tüüpi diabeediga lapse kohta 15 aasta jooksul (diskonteeritud 5%)

Seisund	Võidetud QALYd
Hüpoglükeemia	5,707
Ketoatsidoos	0,000
Surmad	1,079
Kokku	6,786

Kulude osas on näha (vt tabel 13), et suurimad on metaboolse kontrolli kulud, mis süsteravi korral on kohordi kohta 15 aasta jooksul 5% diskontomäära rakendades 2,3 miljonit eurot ning pumpravi korral olenevalt pumbast 1,7–2,8 korda kallimad. Hoolimata raske hüpoglükeemia episoodide ärahoidmisega saavutatud mõningasest kulude kokkuhoiust, ületab insuliini pumpravi rakendamisega lisanduv kulu ravikulude kokkuhoiu enam kui 60-kordselt. Eesti Haigekassa katab süsteravi kõigist kuludest 71%, pumpravi korral kompenseeritakse 53–80% olenevalt pumba tüübist.

**Tabel 13.** Kulud eurodes 100 1. tüüpi diabeediga lapse kohta 15 aasta jooksul (diskonteeritud 5%)

	Insuliini süsteravi	Paradigm	Paradigm Veo	MiniMed
Kulud kokku	2 346 349	4 006 370	6 473 460	4 087 083
sh metaboolne kontroll	2 286 271	3 973 362	6 440 452	4 054 075
sh tüsistuste ravi	60 078	33 007	33 007	33 007
sh Eesti Haigekassa	1 681 557	3 211 655	3 420 929	3 284 466
sh patsient	725 521	827 448	3 085 637	835 545
Kogukulu lapse kohta	23 463	40 064	64 735	40 871

Võrreldes insuliini süsteraviga kujuneb pumpravi kasutamisel ühe lisanduva QALY maksumuseks 245 000 – 608 000 eurot. Vaadeldes kulutusi vaid Eesti Haigekassa perspektiivist on QALY maksumuseks 225 000 – 256 000 eurot.

**Tabel 14.** Täiendkulu ja täiendkulu tõhususe määr (ICER) eurodes võrreldes pumpravi süsteraviga kogukulude ja Eesti Haigekassa perspektiivist (diskonteeritud 5%)

	Paradigm	Paradigm Veo	MiniMed
<b>Kokku</b>			
Täiendkulu	1 660 021	4 127 111	1 740 734
ICER lisanduva QALY kohta	244 624	608 180	256 518
<b>Eesti Haigekassa</b>			
Täiendkulu	1 530 098	1 739 372	1 602 909
ICER lisanduva QALY kohta	225 479	256 318	236 208

## 9.2. Tundlikkuse analüüs

Kõik mudeli eeldused ja sisendid on suures osas hinnangulised ja võivad aja jooksul muutuda, mistõttu on erinevate parameetrite muudatustega arvestamiseks tehtud tundlikkuse analüüs. Järgnevates tundlikkuse analüüsi stsenaariumites muudetakse sisendparameetreid vastavalt tõenäolistele muutumise suundadele ja ulatustele ning võrreldakse olukorda baasstsenaariumiga. Tegelikus elus võivad sisendid muutuda ka üheskoos ning erinevates kombinatsioonides, kuid kõigi võimaluste väljaarvutamine ei anna olulist lisainformatsiooni. Käesolevas analüüsis on hinnatud olukordi, kus:

- raske hüpoglükeemia esinemissagedus on võrdne 1. tüüpi diabeediga laste keskmise raske hüpoglükeemia esinemissagedusega;
- insuliini pumpravi vähendab raskete hüpoglükeemia riski rohkem kui poole võrra;
- 1. tüüpi diabeediga laste üldine elukvaliteet on väiksem kui 1;
- tüsistustest tulenev elukvaliteedi halvenemine on eeldatust erinev;
- insuliinipumba kasulik eluiga on arvestatust pikem;
- pumpravi kulud vähenevad;
- tüsistuste ravikulud tõusevad;
- kasutatakse 5%-st väikemaid diskontomäärasid;
- vaadeldakse pikemat ajaperspektiivi.

### 9.2.1. Raske hüpoglükeemia esinemine

Baasstsenaariumis on insuliinipumba tavapärasele näidustusele tuginedes eeldatud, et insuliini pumpravi saavad 1. tüüpi diabeedihaiaged lapsed, kellel on probleeme sageda raske hüpoglükeemiaga. Selgitamiseks välja insuliinipumpade kulutõhusust keskmisel 1. tüüpi diabeediga lapsel, kellel ei ole sage raske hüpoglükeemia probleemiks, määrati tundlikkuse analüüsis raske hüpoglükeemia esinemissageduseks 18,7 juhtu 100 patsiendi-aasta kohta. [50]

Vastavuses avaldatud kulutõhususe uuringutega hinnati baasstsenaariumis, et insuliini pumpravi võimaldab ära hoida 50% raske hüpoglükeemia episoodidest. Tundlikkuse analüüsi käigus aga kontrolliti mitmetes uuringutes saadud tulemust, et hüpoglükeemia esinemissagedus väheneb insuliini pumpravi grupis võrreldes süsteraaviga 75%. [114,115]

**Tabel 15.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui raske hüpoglükeemia esinemissagedus on madalam või insuliini pumpraviga ärahoitavate hüpoglükeemia episoodide hulk suurem

	Paradigm	Paradigm Veo	MiniMed
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>244 624</b>	<b>608 180</b>	<b>256 518</b>
Variant 1 – 18,7 raske hüpoglükeemia juhtu 100 patsiendi-aasta kohta	818 790	2 023 159	858 190
Variant 2 – Pumpravi 75% vähem raskeid hüpoglükeemiasid	161 881	404 288	169 811

Juhul kui insuliinipumpa kasutatakse kõikidel 1. tüüpi diabeediga lastel, kujuneks lisanduva QALY maksumus üle kolme korra suuremaks kui see on patsientidel, kellel esineb sageli raske hüpoglükeemia. Kui pumpravi on raske hüpoglükeemia ärahoidmisel suurem efektiivsus, kui baasstsenaariumis eeldatud, siis ICER on 34% väiksem kui baasstsenaariumi korral.

### 9.2.2. Elukvaliteedi hinnangud

Elukvaliteedi hinnangutega on seotud teatav subjektiivsus ning vaieldavus, mistõttu on oluline alati hinnata nende mõju ulatust mudeli tulemustele. Mudeli baasstsenaariumis eeldati, et 1. tüüpi diabeediga laste elukvaliteedi hinnang on mõlemas ravigrupis 1 võrdub 1-ga. Samas on 2. tüüpi diabeediga patsiente käsitlevas uurin-gus leitud, et ilma tuisusteta diabeediga patsientide elukvaliteet on 0,814. [104]

Nimetatud elukvaliteedi hinnangu mõju analüüsi tulemustele on kontrollitud tundlikkuse analüüsis.

Raske hüpoglükeemia ja ketoatsidoosi juhtudest tulenevast aastane elukvaliteedi langus on mudeli baasstsenaariumis 0,017 QALYt (vt ptk 8.3.3). Tundlikkuse analüüsis eeldati, et vastavate episoodidega seotud elukvaliteedi langus võib olla väiksem või suurem.

**Tabel 16.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui ilma tuisistusteta patsientide elukvaliteet on madalam või tuisistustest tulenev elukvaliteedi langus on eeldatust erinev

	<b>Paradigm</b>	<b>Paradigm Veo</b>	<b>MiniMed</b>
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>244 624</b>	<b>608 180</b>	<b>256 518</b>
Variant 3 – Elukvaliteet mõlemas ravigrupis 0,814	252 091	626 744	264 348
Variant 4 – Tuisistustest tulenev elukvaliteedi langus on suurem	201 728	501 533	211 537
Variant 5 – Tuisistustega seotud elukvaliteedi langus on väiksem	308 841	767 835	323 857

Elukvaliteedi hinnangute muutustest on mõju täiendkulu tõhususe määrale suurim juhul, kui tuisistustest tulenev elukvaliteedi langus on väiksem kui baasstsenaariumis eeldatud. Ülejäänud elukvaliteediga seotud hinnangute muutuste mõju tulemusel on marginaalne.

### 9.2.3. Insuliinipumba eluiga

Insuliinipumpade elueaks arvestatakse Eestis 5 aastat. Kuna enamik varem tehtud kulutõhususe uuringuid on eeldanud, et pumba eluiga on 8 aastat, on antud mudeli tundlikkuse analüüsis uuritud pumba pikema eluea mõju analüüsi tulemustele.

**Tabel 17.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui insuliinipumba eluiga on pikem

	<b>Paradigm</b>	<b>Paradigm Veo</b>	<b>MiniMed</b>
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>244 624</b>	<b>608 180</b>	<b>256 518</b>
Variant 6 – Pumba eluiga on 8 aastat	229 343	577 753	238 107

Insuliinipumba eluea pikendamisel analüüsi tulemustele olulist mõju ei ole.

## 9.2.4. Kulud

Baasstsenaariumis on kulud arvatud Eesti Haigekassa 2013. aasta jaanuaris kehtinud piirhindade järgi. Kuna insuliini pumpravi kulud on võrreldes süsteravi kuludega oluliselt suuremad, vähendaks pumpravi kulude suurenemine kulutõhusust veelgi. Seega on tundlikkuse analüüsis vaadeldud vaid olukorda, kus insuliini pumbad või nende tarvikud oleksid odavamad. Samas võib eeldada, et tüsistuste ravikulud aastate lõikes pigem kasvavad, mistõttu analüüsitakse ravikulude 10% kasvu mõju analüüsi tulemustele.

**Tabel 18.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui insuliini pumpravi kulud vähenevad või tüsistuste ravikulud suurenevad

	<b>Paradigm</b>	<b>Paradigm Veo</b>	<b>MiniMed</b>
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>244 624</b>	<b>608 180</b>	<b>256 518</b>
Variant 7 – Pumpravi kulud on 10% madalamad	186 072	513 272	196 777
Variant 8 – Tüsistuste ravikulud on 10% suuremad	244 225	607 781	256 120

Insuliini pumpravi kulude vähenemine võrreldes baasstsenaariumi kuludega vähendab ICERit QALY kohta 16–24% ulatuses, tüsistuste ravikulude 10% tõus tulemustele sisuliselt mõju ei avalda.

## 9.2.5. Diskonteerimine

Baasstsenaariumis rakendati Eesti kulutõhususe uuringutes reeglilikult olevat 5% diskonteerimise määra aastas, kuid kulutõhususe uuringutes kasutatakse riigiti (ptk 7, tabel 6) ka väiksemaid diskontomäärasid.

**Tabel 19.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER ühe lisanduva QALY kohta) eurodes erineva diskonteerimise määra korral

	<b>Paradigm</b>	<b>Paradigm Veo</b>	<b>MiniMed</b>
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>244 624</b>	<b>608 180</b>	<b>256 518</b>
Variant 9 – Diskonteeritud 3%	244 042	610 205	255 905
Variant 10 – Diskonteerimist ei rakendata	243 159	613 144	254 991

Selles analüüsis ei ole diskonteerimise määra mõju tulemustele kuigi oluline. Määravaks muutub diskontomäära mõju tulemustele olukorras, kus kulutuste tegemise ja tulemuste saavutamise vahele jääb pikk ajavahe.

### 9.2.6. Eluea perspektiiv

Baasstsenaariumis analüüsiti laste insuliini pumpravi kasutamist kuni 18. eluaastani. Tundlikkuse analüüsi käigus jälgitakse sama kohordi metaboolse kontrolli kulusid ning akuutsete tüsistuste esinemist 74. eluaastani lihtsustaval eeldusel, et metaboolse kontrolli ning tüsistuste ravikulud jäävad perioodi jooksul muutumatuks. Kuna pikas perspektiivis võib tegelikkuses eeldada metaboolse kontrolli ja tüsistuste ravikulude suurenemist ning stabiilsest metaboolsest kontrollist tulenevat hilistüsistuste vältimist, ei rakendata eluea perspektiivi puhul tundlikkuse analüüsis kulude ja elukvaliteedi diskonteerimist.

**Tabel 20.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER ühe lisanduva QALY kohta) eurodes 71-aastase ajahorisondi korral

	<b>Paradigm</b>	<b>Paradigm Veo</b>	<b>MiniMed</b>
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>244 624</b>	<b>608 180</b>	<b>256 518</b>
Variant 11 – Eluea perspektiiv	143 532	378 731	150 908

Analüüsides vaid akuutsete tüsistustega seotud kulusid ja elukvaliteedi halvenemist patsiendi eluea jooksul, väheneb ICER ligi poole võrra. Täiendkulu tõhususe määr väheneks eluea perspektiivist vaadatuna märgatavalt, kui analüüsi võetaks ka pikaajaliste tüsistuste esinemine ning nendega seotud kulud ja elukvaliteedi kaotus.

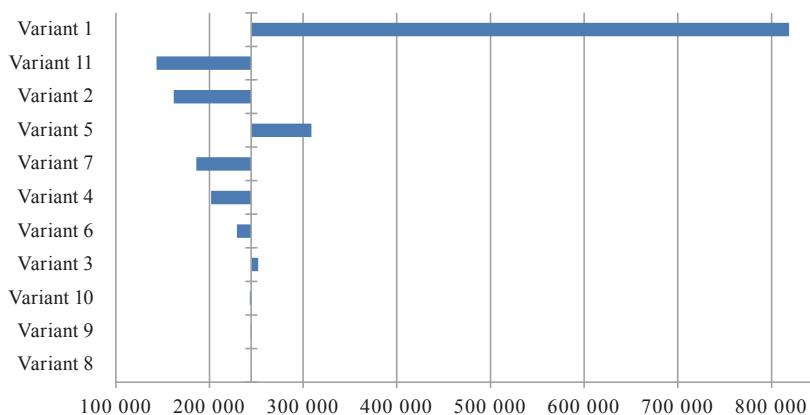
### 9.3. Kokkuvõtte tulemustest

Insuliini pumpravi kasutamisega hoitakse 15 aasta perspektiivis ära pooled raske hüpoglükeemia juhud. Kuna hüpoglükeemiast tingitud surmad on väga harvad, siis reaalseid surmajuhte ära ei hoita. Samuti ei esine kahe ravigrupi vahel erinevusi ketoatsidoosi osas.

Insuliini pumpravi kulud on 15 aasta perspektiivis sõltuvalt pumba tüübist 1,7–2,8 korda suuremad kui süsteravi kulud. Hoolimata raske hüpoglükeemia ärahoidmisega saavutatud kulude mõningasest kokkuhoiust, ületab insuliini pumpravi rakendamisega lisanduv kulu ravikulude kokkuhoiu enam kui 60-kordselt.

Kuigi pumpravi korral rahalist kokkuhoidu ei saavutata, annab insuliinipumpade kasutamine mõningase võidu elukvaliteedis. Süsteraviga võrreldes võidetakse pumpravi korral perioodi jooksul iga pumpravil oleva lapse kohta 0,07 QALYt.

Baasstsenaariumi puhul jääb täiendkulu tõhususe määr (ICER) ühe lisanduva QALY kohta olenevalt kasutatavast pumbast vahemikku 245 000 – 608 000 ning Eesti Haigekassa perspektiivist vahemikku 225 000 – 256 000 eurot. Tundlikkuse analüüsi tõenäoliste stsenaariumite kohaselt jääb ICER olenevalt pumba tüübist laia vahemikku: 143 500 – 2 023 200 eurot. Enim mõjutab kulutõhususe hinnangut raske hüpoglükeemia esinemissagedus. Samuti on oluline mõju tulemustele vaadeldaval ajaperspektiivil, insuliinipumpade efektiivsusel raske hüpoglükeemia ärahoidmisel, tüsistustest tuleneval elukvaliteedi muutusel ning pumpravi kulude muutusel. Tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite muutuste mõju analüüsi tulemustele kogukulude perspektiivist on Paradigm pumba näitel esitatud joonisel 7.



**Joonis 7.** Insuliinipumba Paradigm täiendkulu tõhususe määr (ICER) valitud sisendandmete muutumise erinevate stsenaariumide korral

## 10. Eelarve mõju analüüs

2012. aastal pikenes Eesti Haigekassa poolt hüvitatavate insuliinipumpade ja insuliinipumba tarvikute nimekiri ning laiendati hüvitist saavate haigete ringi, mistõttu aastaga kahekordistusid diabeedihaigetele suunatud meditsiiniseadmete hüvitiste kulud (vt tabel 21). Kulutuste suurenemine oli tingitud eelkõige asjaolust, et meditsiiniseadme hüvitis on Eesti Haigekassa jaoks avatud hüvitis ning kulutused ei ole piiratud lepingutega vaid suurenevad vastavalt kasutajate arvu kasvule.

**Tabel 21.** Meditsiiniseadmete hüvitised eurodes diabeedihaigetele aastatel 2011–2013 Eesti Haigekassa andmetele tuginedes [35,64,116]

	2011 tegelik	2012 tegelik	2013 I poolaasta tegelik	2013 eelarve
Insuliinipumbad ja tarvikud	204 000	408 000	174 700	451 000
Glükomeetri testiribad	2 547 000	4 337 000	2 045 000	4 614 000
Insuliinipumba kasutajate arv	155	204	–	267
Insuliini ühekordsed nõelad	–	–	84 500	836 000

– andmed puuduvad

Insuliinipumpade ja tarvikute kogukuludest moodustasid 2012. aastal hüvitised insuliinipumpadele 67 000 eurot (16%) ja tarvikutele 341 000 eurot (84%) ning 2013. aasta I poolaastal vastavalt 34 300 eurot (20%) ja 140 400 eurot (80%).

Käesolevas peatükis prognoositakse, milline on aset leidnud soodustuste laiendamise mõju insuliinipumba kasutajate arvule ja kui suured on sellega kaasnevad iga-aastased täiendavad kulud Eesti Haigekassale. Prognoos koostati viie aasta perspektiivis (2013–2017) kasutades selleks väljavõtet Eesti Haigekassa andmebaasist insuliinipumpade ostjate ja tarvikute kasutajate arvu kohta aastatel 2007–2012.

Eesti Haigekassa on aastatel 2007–2012 kompenseerinud kokku 103 insuliinipumba ostmist, kuşjuures see arv on aastate lõikes jäänud vahemiku 5–66 insuliinipumpa aastas. Insuliinipumba tarvikute kasutajate arv on nende aastate jooksul pidevalt kasvanud. Tabelis 22 on esitatud nimetatud aastatel insuliinipumba tarvikuid kasutanud diabeedihaigete ning vastavatel aastatel pumba ostnud isikute arvud (Eesti Haigekassa andmebaasi väljavõttest) ning keskmised kulud kasutaja kohta (Eesti Haigekassa majandusaasta aruannetest).



**Tabel 22.** Insuliinipumba tarvikute kasutajate ja Eesti Haigekassa toel insuliinipumba ostnute arv ning keskmised kulud eurodes tarvikute kasutaja kohta aastatel 2007–2012 Eesti Haigekassa andmetele tuginedes [35,60–62]

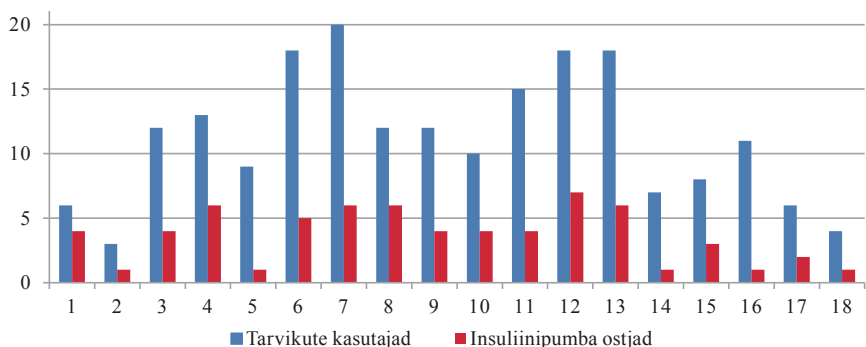
	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Insuliinipumba tarvikute kasutajate arv	48	59	66	91	155	204
Eesti Haigekassa toel ostetud insuliinipumbad	7	6	6	13	5	66
Keskmine kulu kasutaja kohta	1420	1443	1666	1527	1316	2000

Täiendav isikupõhine (anonüümne) väljavõte tehti 2011 ja 2012. aasta kohta neil aastatel insuliinipumba ostnud ja insuliinipumba tarvikuid kasutanud isikute osas. Väljavõte sisaldas andmeid haigetele väljastatud retseptide arvu, originaalpakendite arvu, retseptide kogumaksumuse ning Eesti Haigekassa poolt makstud osa kohta. Samuti sisaldas väljavõte andmeid insuliinipumba tarvikuid kasutavatele haigetele hüvitatud glükomeetri testiribade ning insuliini kohta.

2011. aastal kasutas Eesti Haigekassa poolt kompenseeritud insuliinipumba tarvikuid 155 isikut. 2012. aastal suurenes kasutajate arv 204. Isikutest, kes olid 2011. aastal ostnud insuliinipumba tarvikuid jätkas tarvikute ostmist 2012. aastal 146 isikut. 2011. aastal tarvikuid välja ostnud patsientides üheksa seda 2012. aastal enam ei teinud, neist neli vanuse tõttu. Seega loobus insuliinipumba tarvikute kasutamisest ligi 6% insuliinipumba tarvikuid eelneval aastal kasutanud diabeedihaigetest. 37% kõigist insuliinipumba tarvikute kasutajatest kasutas 2012. aastal glükoosisensoriga ühilduvat insuliinipumpa.

Uue insuliinipumba sai Eesti Haigekassa toel 2011. aastal 5 ning 2012. aastal 66 isikut. 2012. aastal Eesti Haigekassa kompenseerimisel insuliinipumba ostnud patsientidest 14 olid kasutanud insuliinipumba tarvikuid ka eelneval aastal ning 52 olid uued insuliinipumba kasutajad. 2012. aastal ostetud insuliinipumpadest 35 ehk 54% olid glükoosisensoriga ühilduvad Paradigm Veo insuliinipumbad. Samuti lisandus 2012. aastal kuus uut insuliinipumba tarvikute kasutajat, kellele insuliinipumpa nimetud ega eelneval aastal Eesti Haigekassa poolt ei hüvitatud.

Järgneval joonisel 8 on esitatud 2012. aastal insuliinipumba tarvikuid kasutanud ja Eesti Haigekassa hüvitamisel insuliinipumba ostnud diabeedihaigete vanusstruktuur. Lisaks vanusjaotusele leiti Eesti Haigekassa andmete analüüsimisel, et glükoosisensoriga ühilduvat insuliinipumpa kasutavad ja ostvad diabeedihaiged on keskmiselt nooremad kui glükoosisensorit mitte kasutavad diabeedihaiged.



**Joonis 8.** Insuliinipumba tarvikuid kasutanud ja uue pumba ostnud diabeedihaigete vanusstruktuur 2012. aastal

2012. aasta kuluandmete põhjal leiti ka insuliinipumpade, insuliinipumba tarvikute, glükomeetri testiribade ja insuliini tegelikud maksumused Eesti Haigekassa ja diabeedihaigete enda jaoks (vt tabel 23).

**Tabel 23.** Eesti Haigekassa ja diabeedihaigete keskmised kulud insuliinipumpade, insuliinipumba tarvikute, testiribade ja insuliini ostmisel eurodes kasutaja kohta 2012. aastal ja 95% usaldusvahemikud

	Glükoosisensoriga insuliinipumba kasutajad		Glükoosisensorita insuliinipumba kasutajad	
	Eesti Haigekassa	Omaosalus	Eesti Haigekassa	Omaosalus
Insuliinipump	1044 (1017-1070)	906 (855-958)	990 (958-1022)	132 (111-153)
Insuliinipumba tarvikud	2193 (1950-2436)	249 (222-277)	1375 (1266-1483)	163 (149-177)
Glükomeetri testiribad	1158 (1081-1235)	130 (121-138)	893 (825-961)	100 (93-108)
Insuliin	498 (439-556)	8 (7-8)	644 (582-707)	9 (9-10)
<b>Kokku</b>	<b>4892</b>	<b>1293</b>	<b>3902</b>	<b>405</b>

Keskmised kulud diabeedihaigete kohta olid 2012. aastal glükoosisensoriga insuliinipumba kasutamisel 6185 eurot ja sensorita pumba kasutamisel 4307 eurot ehk sensoriga pumba puhul 1878 euro võrra suuremad. Lisakuludest kandis Eesti Haigekassa 990 eurot ja haige ise 888 eurot. 2012. aastal olid glükoosisensoriga insuliinipumpade puhul suuremad nii insuliinipumba, nende tarvikute kui ka

testribade kulud, kuigi teoreetiliselt peaks glükoosisensori kasutamine vähendama diabeedihaike poolt kasutatavate testribade hulka. Vaid insuliini keskmine maksumus isiku kohta oli 2012. aastal glükoosisensoriga pumba kasutajatel väiksem kui ilma glükoosisensorita insuliinipumpa kasutavatel isikutel, mis võib osalt tuleneda asjaolust, et glükoosisensorit kasutavad nooremad diabeedihaike, kelle puhul on kasutatav insuliini kogus väiksem.

Võrreldes arvutuslike kuludega (vt ptk 8, tabel 10) on reaalse andmete põhjal leitud Eesti Haigekassa keskmised kulutused 2012. aastal insuliini pumpraviil oleva diabeedihaike kohta mõnevõrra erinevad (glükoosisensoriga pumba puhul 14% kallimad, sensorita pumba puhul 2% odavamad). Insuliinipumpa tegelik keskmine maksumus oli Eesti Haigekassa andmete põhjal nii glükoosisensoriga ühilduvate kui ka glükoosisensorita pumpade puhul 6% arvutuslikust suurem, kuna hüvitatud pumpade keskmine tegelik kogumaksumus on kõrgem, kui piirhindade põhjal arvestatud insuliinipumpade hind. Suurim vahe kuludes tuleneb erinevusest insuliinipumpa tarvikute maksumuses, mille puhul olid tarvikute maksimaalse vajadusega arvestamise tõttu arvestuslikud hinnad tegelikest kõrgemad (sensoriga 13%, sensorita 29%). Testribade arvestuslik maksumus oli glükoosisensoriga pumpade puhul 55% madalam kui nende tegelik maksumus, kuna lähtuti eeldusest, et glükoosisensoriga insuliinipumpa kasutamine vähendab testribade vajadust. Samas olid ilma glükoosisensorita pumpade puhul tegelikud kulud testribadele 17% võrra arvestuslikest kuludest madalamad. Insuliini kulud on Eesti Haigekassa tegelike andmete põhjal kuni kolm korda suuremad kui arvestuslikult leiti. Diabeedihaike omaosaluse suuruse kohta andmebaasi põhjal järeldusi teha ei saa, kuna selles ei kajastu ilma Eesti Haigekassa osaluseta tehtavad kulud (glükomeeter, lantsetid, Eesti Haigekassa poolt kompenseeritavast hulgast suurem tarvikute vajadus).

Eelarve mõju analüüsis kasutati tegelikke 2012. aasta kulusid. Insuliinipumpa tarvikuid kasutava isiku kohta arvestati aastasesest kulus maha ühekordsete *pen*-nõelte kulu (50 eurot isiku kohta aastas vastavalt 2013. I poolaasta meditsiiniseadmete statistikal), mille arvelt saavutatakse kokkuhoid insuliinipumpa kasutavate patsientide puhul võrreldes süsteravi saavate diabeedihaikega [116]. Testribade ja insuliini kuludega eelarve mõju analüüsis ei arvestatud, kuna neid kasutatakse nii insuliini pump- kui süsteravikorraal ning puudub alus eeldada erinevust vastavate kulude osas eri raviviiside korral.

Kuna insuliinipumpa ostjate arv on aasta-aastalt olnud varieeruv ning viimane muutus hüvitamise tingimustes leidis aset 2012. aasta alguses, siis olemasolevate andmete põhjal insuliinipumpa ostjate arvu kohta järgnevatel aastatel statistilisi prognoose teha võimalik ei ole. Prognoos pumpade uuendamisele põhineb analüüsis

hinnangul mitu kasutajat on prognoositavaks aastaks juba viis aastat insuliinipumpa kasutanud ning eeldusele, et igal aastal tuleb juurde ka uusi insuliinipumba kasutajaid (vt tabel 24).

Aegridade analüüsi kasutamine insuliinipumba tarvikute kasutajate arvu suurenemise prognoosimisel viie aasta perspektiivis annaks ilmse ülehinnangu. Seetõttu lähtuti kasutajate arvu tõenäoliste muutuste prognoosimisel 2012. aastal võrreldes 2011. aastaga toimunud kasutajate arvu kasvust ning Eesti Haigekassa poolsetest prognoosidest 2013. aastaks. Eesti Haigekassa prognoosis 2013. aasta eelarves, et aasta jooksul suureneb pumba kasutajate arv 56 isiku võrra [64], kuid I kvartali andmeid eelneva aasta I kvartali andmetega võrreldes [117], võib arvata, et insuliinipumba tarvikute kasutajate arvu suurenemine jääb prognoositust väiksemaks. Viimasest tulenevalt eeldati, et insuliinipumba kasutajate arv suureneb järgneval viiel aastal keskmiselt 50 kasutaja võrra aastas (vt tabel 24).

Lisaks eeldati, et järgneva viie aasta jooksul jätkub glükoosisensoriga ühilduvate insuliinipumpade kasutajate osakaalu kasv. Selle arvesse võtmiseks eeldati, et sarnaselt 2012. aastaga on igal järgneval aastal 54% ostetavatest insuliinipumpadest glükoosisensoriga ühilduvad Paradigm Veo pumbad. Samuti eeldati, et kõik glükoosisensoriga ühilduva insuliinipumba kasutajad kasutavad ka glükoosisensoreid.

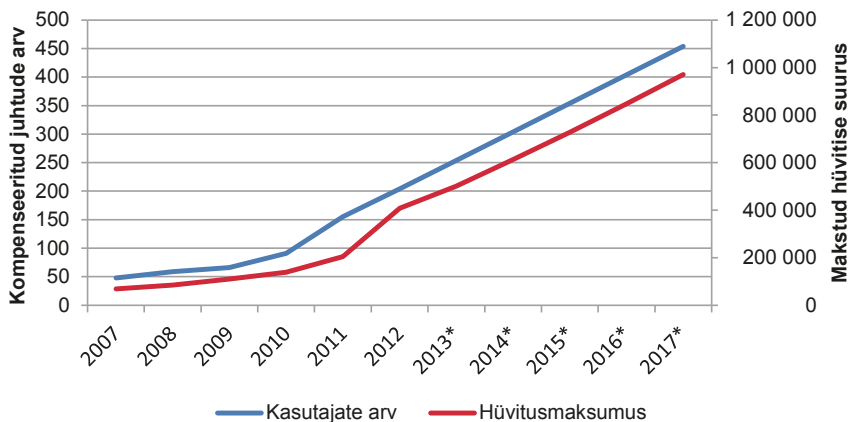
Loetletud eeldustele tuginedes on tabelis 24 esitatud Eesti Haigekassa kulud insuliinipumpadele ning nende tarvikutele aastate 2013–2017 lõikes.

**Tabel 24.** Uute insuliinipumpade ostjate, insuliinipumba tarvikute kasutajate, glükoosisensoriga ühilduva insuliinipumba kasutate osakaalu ning Eesti Haigekassa poolsete kulutuste prognoos aastatel 2013–2017

Aasta	Eesti Haigekassa hüvitamisel ostetud insuliinipumpade arv aastas	Aasta keskmine tarvikute kasutajate arv	Sensoriga pumba kasutajate osakaal	Eesti Haigekassa tasutud kulud aastas	Eesti Haigekassa kulude kasv võrreldes eelmise aastaga	Eesti Haigekassa tasutud kumulatiivne kulu
2013	62	254	43%	499 067	106 278	499 067
2014	72	304	49%	609 813	110 745	1 108 880
2015	82	354	54%	724 975	115 163	1 833 855
2016	92	404	60%	844 555	119 580	2 678 410
2017	102	454	65%	968 552	123 997	3 646 962

Hinnanguliselt kulub insuliinipumpadele ning nende tarvikutele järgmise viie aasta jooksul kokku 3,6 miljonit eurot, kusjuures igal aastal on ette näha kulude

100 000 – 125 000 euro suurust kasvu. Joonisel 9 on eelnevas tabelis esitatud prognoos lisatud aastate 2007–2012 tegelikele kuludele ja kasutajate arvudele.



\* prognoos tingimustel, et kompenseerimistingimused jäävad 2013 aastaga võrreldes samaks

**Joonis 9.** Alla 19-aastaste insuliinipumba kasutajate arv ning Eesti Haigekassa kulutused insuliinipumpadele ja nende tarvikutele aastatel 2007–2017

Viie aasta pärast (2017) on hetkel kehtivate insuliinipumpade ja nende tarvikute hüvitamismäärade korral kulud insuliinipumpadele prognoosi kohaselt 2,5 korda suuremad kui kulud 2012. aastal.

Insuliinipumpade kasutamise peamiseks tõendatud tervisetulemiks lastel on raskete hüpoglükeemiate vähenemine poole võrra, mille arvel võidetakse 15-aastase kasutamisaja jooksul 0,07 QALY iga pumpravil oleva lapse kohta. Arvestades pumbatüüpide ja nende kasutamise tõenäolisemate stsenaariumitega, kujuneb iga lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumuseks 245 000 – 608 000 eurot, mis ületab mitmekordselt WHO poolt soovitatavad kulutõhususe piirmäärad. Insuliinipumpade ja eriti glükoosisensoriga pumpade kasutamist lastel ei saa pidada majanduslikult efektiivseks nii Eesti Haigekassa püsivalt kasvavate kulude kui patsientide endi tasutud omaosaluse aspektist.

## Kasutatud kirjandus

1. De Fronzo R, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P, editors. International Textbook of Diabetes Mellitus. 3rd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2004.
2. Edmonton Institute of Health Economics. Insulin pump therapy for type 1 diabetes. Edmonton: Institute of Health Economics; 2012.
3. Lubi M. Diabeedi klassifikatsioon, diagnoosimine ja kompensatsiooni kriteeriumid. Eesti Arst. 2006;85(6):362–5.
4. Rajasalu T, Salur L, Einberg Ü, Tillmann V, Uibo R. Laste ja täiskasvanute 1. tüüpi diabeet Eestis: HLA-DQB1 alleelid ja haigusseoselised autoantikehad. Eesti Arst. 2006;85(7):418–24.
5. Devendra D, Liu E, Eisenbarth G. Type 1 diabetes: recent developments. BMJ. 2004;328(7442):750–4.
6. ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2004;27(90001):5S–10.
7. 2. tüüpi diabeedi ravijuhend. Eesti Arst. 2008;87(Lisa 1).
8. WHO. About diabetes [Internet]. [cited 2012 Aug 21]. Available from: [http://www.who.int/diabetes/action\\_online/basics/en/index.html](http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index.html)
9. IDF. What is Diabetes? [Internet]. [cited 2012 Aug 23]. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/what-is-diabetes>
10. Campbell S, Suebwongpat A, Standfield L, Weston A. Systematic review update and economic evaluation for the New Zealand setting: Subcutaneous insulin pump therapy. 2008.
11. Tillmann V, Grünberg H. Laste diabeetilise ketoatsidoosi ravijuhend. Eesti Arst. 2003;82(2):135–9.
12. Üldarsti käsiraamat. 4th ed. Tallinn: Medicina; 1999.
13. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, *et al*. Care of children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2005;28(1):186–212.
14. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. Clin Diabetes. 2008;26(2):77–82.
15. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. BMJ. 2006;332(7533):73–8.
16. Volke V. Suhkrutõve tüsistused. Eesti Arst. 2006;85(6):367–70.
17. WHO. Diabetes [Internet]. [cited 2012 Aug 21]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>
18. Whiting DR, Guariguta L, Weil C, Shaw JE. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Res Clin Pract. 2011;94(3):311–21.
19. The Global Burden [Internet]. [cited 2012 Aug 21]. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global-burden>
20. Sicree RA, Shaw JE, Zimmet PZ, Baker IDI Heart and Diabetes Institute. The Global Burden: Diabetes and impaired glucose tolerance. 2011.

21. Soltesz G, Patterson C, Dahlquist G, Group ES. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence – what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes*. 2007;8:6–14.
22. Zhang P, Zhang X, Betz Brown J, Vistisen D, Sicree RA, Shaw J, *et al*. Economic impact of diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2009.
23. Diabetes. The Policy Puzzle: Is Europe making progress? [Internet]. IDF Europe, FEND, EURADIA, PCDE; 2011. Report No.: 3rd Edition. Available from: <http://www.fend.org/sites/default/files/Diabetes-Policy-Puzzle-3rd-ed-2011.pdf>
24. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet*. 2000;355(9207):873–6.
25. Szurkowska M, Szybiński Z, Nazim A, Szafraniec K, Jedrychowski W. Prevalence of type II diabetes mellitus in population of Krakow. *Pol Arch Med Wewn*. 2001;106(3):771–9.
26. Łopatyński J, Mardarowicz G, Nicer T, Szcześniak G, Król H, Matej A, *et al*. The prevalence of type II diabetes mellitus in rural urban population over 35 years of age in Lublin region (Eastern Poland). *Pol Arch Med Wewn*. 2001;106(3):781–6.
27. Rajasalu T, Kull M, Lepiksoo M, Vilimaa T, Kallikorm R, Lember M. Suhkrutõve levimus Eesti täiskasvanud rahvastikus. *Eesti Arst*. 2008;87(5):337–41.
28. Eglit T, Rajasalu T, Lember M. Metabolic syndrome in Estonia: Prevalence and associations with insulin resistance. *Int J Endocrinol*. 2012;2012.
29. Eglit T, Rajasalu T, Lember M. Prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in Estonia. *Diabet Med*. 2011;28(4):504–5.
30. Padaiga Z, Tuomilehto J, Karvonen M, Podar T, Brigis G, Urbonaite B, *et al*. Incidence trends in childhood onset IDDM in four countries around the Baltic sea during 1983-1992. *Diabetologia*. 1997;40(2):187–92.
31. Podar T, Solntsev A, Karvonen M, Padaiga Z, Brigis G, Urbonaite B, *et al*. Increasing incidence of childhood-onset type I diabetes in 3 Baltic countries and Finland 1983-1998. *Diabetologia*. 2001;44 Suppl 3:B17–20.
32. Teeäär T, Liivak N, Heilman K, Kool P, Šor R, Paal M, *et al*. Increasing incidence of childhood-onset type 1 diabetes mellitus among Estonian children in 1999–2006. Time trend analysis 1983–2006. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(2):107–10.
33. Liivak N, Teeäär T, Einberg Ü, Heilman K, Tillmann V. 5. Balti Endokrinoloogia kongress. Tartu; 2010.
34. Lai T, Vals K, Kiiwet R-A. Haiguskoormuse tõttu kaotatud eluaastad Eestis: seosed riskifaktoritega ja riskide vähendamise kulutõhusus [Internet]. Tallinn; 2005. Available from: <http://rahvatervis.ut.ee/handle/1/81>
35. Eesti Haigekassa. Majandusaasta aruanne 2012 [Internet]. Available from: [http://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/EHK\\_aastaraamat2012\\_est.pdf](http://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/EHK_aastaraamat2012_est.pdf)
36. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009;10:3–12.
37. Vehik K, Haller MJ, Beam CA, Schatz DA, Wherrett DK, Sosenko JM, *et al*. Islet autoantibody seroconversion in the DPT-1 study. *Diabetes Care*. 2011;34(2):358–62.
38. ADA. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care*. 2011;35:S11–S63.

39. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977–86.
40. Northam EA, Anderson PJ, Werther GA, Warne GL, Adler RG, Andrewes D. Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset. *Diabetes Care.* 1998;21(3):379–84.
41. De Beaufort CE, Bruining GJ, Home PD, Houtzagers CMGJ, van Strik R. Overnight metabolic profiles in very young insulin-dependent diabetic children. *Eur J Pediatr.* 1986;145(1-2):73–6.
42. Levine B-S, Anderson BJ, Butler DA, Antisdel JE, Brackett J, Laffel LMB. Predictors of glycemic control and short-term adverse outcomes in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2001;139(2):197–203.
43. Chase HP, Kim LM, Owen SL, MacKenzie TA, Klingensmith GJ, Murtfeldt R, *et al.* Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics.* 2001;107(2):222–6.
44. Richter B, Neises G. “Human” insulin versus animal insulin in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2005.
45. Hamann A, Matthaei S, Rosak C, Silvestre L. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1738–44.
46. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, Magnes C, Görzer E, Regittnig W, *et al.* A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1107–12.
47. Davies AG, Baum JD. A decade of insulin infusion pumps. *Arch Dis Child.* 1988;63(3):329–32.
48. Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(4):1142–6.
49. Schaepeleync P, Darmon P, Molines L, Jannot-Lamotte MF, Treglia C, Raccach D. Advances in pump technology: insulin patch pumps, combined pumps and glucose sensors, and implanted pumps. *Diabetes Metab.* 2011;37:S85–S93.
50. Cummins E, Royle P, Snaith A, Greene A, Robertson L, McIntyre L, *et al.* Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. 2010.
51. Heilman K, Einberg Ü, Tillmann V. 1. tüüpi diabeedi uued ravimeetodid. *Eesti Arst.* 2007;86(8):513–6.
52. Langendam M, Luijf YM, Hooft L, Devries JH, Mudde AH, Scholten RJPM. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2012.
53. ELDÜ. Glükoosisensor [Internet]. [cited 2013 Apr 24]. Available from: <http://lastediabeet.ee/diabeedist/diabeetiku-abivahendid/mis-on-glukoosisensor/>



54. Alsaleh FM, Smith FJ, Taylor KM. Experiences of children/young people and their parents, using insulin pump therapy for the management of type 1 diabetes: qualitative review. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37(2):140–7.
55. Lawrence JM, Yi-Frazier JP, Black MH, Anderson A, Hood K, Imperatore G, *et al.* Demographic and clinical correlates of diabetes-related quality of life among youth with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2012;161(2):201–7.
56. Müller-Godeffroy E, Treichel S, Wagner VM. Investigation of quality of life and family burden issues during insulin pump therapy in children with Type 1 diabetes mellitus—a large-scale multicentre pilot study. *Diabet Med.* 2009;26(5):493–501.
57. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2010.
58. ELDÜ. Elukvaliteedi uuring 2010 [Internet]. [cited 2013 Jan 21]. Available from: <http://lastediabet.ee/mida-teeme/mis-tehtud/elukvaliteedi-uuring-2010/>
59. Eesti Haigekassa meditsiiniseadmete loetelu ja meditsiiniseadmete loetellu kantud meditsiiniseadme eest tasu maksmise kohustuse ülevõtmise kord. Sotsiaalministri määrus 60 15.detsembrist 2011 a. - Riigi Teataja [Internet]. Available from: <https://www.riigiteataja.ee/akt/108012013008>
60. Eesti Haigekassa. Majandusaasta aruanne 2008 [Internet]. Available from: [http://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/Majandusaasta%20aruanne%202008\\_allkirjadega.pdf](http://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/Majandusaasta%20aruanne%202008_allkirjadega.pdf)
61. Eesti Haigekassa. Majandusaasta aruanne 2009 [Internet]. Available from: [http://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/file/aruanded/Eesti\\_Haigekassa\\_majandusaasta\\_aruanne\\_2009\\_est.pdf](http://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/file/aruanded/Eesti_Haigekassa_majandusaasta_aruanne_2009_est.pdf)
62. Eesti Haigekassa. Majandusaasta aruanne 2010 [Internet]. Available from: [http://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/Majandusaasta%20aruanne%202008\\_allkirjadega.pdf](http://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/Majandusaasta%20aruanne%202008_allkirjadega.pdf)
63. Eesti Haigekassa. Majandusaasta aruanne 2011 [Internet]. Available from: [http://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/EHK\\_Aastaaruanne2011\\_EST\\_.pdf](http://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/EHK_Aastaaruanne2011_EST_.pdf)
64. Eesti Haigekassa. 2013. aasta eelarve seletuskiri [Internet]. Available from: [http://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/2013\\_01\\_14\\_Eesti\\_Haigekassa\\_eelarve\\_2013\\_kodukale.pdf](http://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/2013_01_14_Eesti_Haigekassa_eelarve_2013_kodukale.pdf)
65. Eesti Diabeediliit. Jõulutunnel 2004 [Internet]. [cited 2013 Jan 23]. Available from: <http://www.diabetes.ee/dokument.php?lk=9614>
66. ELDÜ. Heategevus [Internet]. [cited 2013 Jan 23]. Available from: <http://lastediabet.ee/mida-teeme/mis-tehtud/heategevus/>
67. Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikumi Lastefond. Majandusaasta aruanne 2011 [Internet]. Available from: <http://lastefond.ee/public/aruanne2011.pdf>
68. Tartu Ülikooli Kliinikumi Lastefond [Internet]. [cited 2013 Jan 22]. Available from: <http://www.lastefond.ee/>
69. Heategevusfond Uus Laine [Internet]. [cited 2013 Jan 23]. Available from: <http://www.uuslaine.ee/index.php/ee/uudised/11-uudised>
70. Tallinna Lastehaigla Toetusfond [Internet]. [cited 2013 Jan 22]. Available from: <http://www.toetusfond.ee/>

71. Pickup J. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2002;324(7339):705–705.
72. Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1079–87.
73. Churchill JN, Ruppe RL, Smaldone A. Use of continuous insulin infusion pumps in young children with type 1 diabetes: A systematic review. *J Pediatr Health Care*. 2009;23(3):173–9.
74. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, *et al*. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(4):311–20.
75. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self- monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ*. 2011;343:d3805.
76. JDRF Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(14):1464–76.
77. O’Connell M, Donath S, O’Neal D, Colman P, Ambler G, Jones T, *et al*. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009;52(7):1250–7.
78. Riveline J-P, Schaepelynck P, Chaillous L, Renard E, Sola-Gazagnes A, Penforis A, *et al*. Assessment of patient-led or physician-driven continuous glucose monitoring in patients with poorly controlled type 1 diabetes using basal-bolus insulin regimens: a 1-year multicenter study. *Diabetes Care*. 2012;35(5):965–71.
79. Raskin P, Bode BW, Marks JB, Hirsch IB, Weinstein RL, McGill JB, *et al*. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes: a randomized, parallel-group, 24-week study. *Diabetes Care*. 2003;26(9):2598–603.
80. Herman WH, Ilag LL, Johnson SL, Martin CL, Sinding J, Al Harthi A, *et al*. A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1568–73.
81. Wainstein J, Metzger M, Boaz M, Minuchin O, Cohen Y, Yaffe A, *et al*. Insulin pump therapy vs. multiple daily injections in obese type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2005;22(8):1037–46.
82. Farrar D, Tuffnell DJ, West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2011.
83. Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, Ola B. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(5):447–56.

84. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, *et al.* Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ*. 2008;337:a1680.
85. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. 2008;25(7):765–74.
86. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(4):795–800.
87. EDIC Research Group. Epidemiology of diabetes interventions and complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care*. 1999;22(1):99–111.
88. DCCT/EDIC Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy. *JAMA*. 2003;290(16):2159–67.
89. White NH, Sun W, Cleary PA, Danis RP, Davis MD, Hainsworth DP, *et al.* Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(12):1707–15.
90. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Feldman EL, Martin CL, Cleary PA, *et al.* Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1090–6.
91. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JYC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, *et al.* Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643–53.
92. Aschner P, Horton E, Leiter LA, Munro N, Skyler JS. Practical steps to improving the management of type 1 diabetes: recommendations from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Int J Clin Pract*. 2010;64(3):305–15.
93. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth S, Miller R, *et al.* Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med*. 2009;169(14):1307–16.
94. Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
95. Scuffham P, Carr L. The cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections for the management of diabetes. *Diabet Med*. 2003;20(7):586–93.

96. Roze S, Valentine WJ, Zakrzewska KE, Palmer AJ. Health-economic comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection for the treatment of type 1 diabetes in the UK. *Diabet Med.* 2005;22(9):1239–45.
97. Cohen N, Minshall ME, Sharon-Nash L, Zakrzewska K, Valentine WJ, Palmer AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(10):881–97.
98. Charles MES, Sadri H, Minshall ME, Tunis SL. Health economic comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections of insulin for the treatment of adult type 1 diabetes in Canada. *Clin Ther.* 2009;31(3):657–67.
99. Charles ME, Lynch P, Graham C, Minshall ME. A cost-effectiveness analysis of continuous subcutaneous insulin injection versus multiple daily injections in type 1 diabetes patients: A third-party US payer perspective. *Value Health.* 2009;12(5):674–86.
100. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JAH, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care.* 2004;27(7):1554–8.
101. Kamble S, Schulman KA, Reed SD. Cost-effectiveness of sensor-augmented pump therapy in adults with type 1 diabetes in the United States. *Value Health.* 2012;15(5):632–8.
102. Davis SN, Horton ES, Battelino T, Rubin RR, Schulman KA, Tamborlane WV. STAR 3 randomized controlled trial to compare sensor-augmented insulin pump therapy with multiple daily injections in the treatment of type 1 diabetes: research design, methods, and baseline characteristics of enrolled subjects. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12(4):249–55.
103. Statistikaamet. Suremustõenäosus ja ellujääjaid sünnipõlvkonna hulgast soo ja vanuse järgi [Internet]. [cited 2013 Jan 15]. Available from: <http://www.stat.ee/>
104. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making.* 2002;22(4):340–9.
105. NICE. Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes - insulin glargine [Internet]. 2005. Report No.: 53. Available from: [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/53\\_Insulin\\_analogues\\_full\\_guidance.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/53_Insulin_analogues_full_guidance.pdf)
106. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(8):1523–34.
107. Piirhinnaveeb [Internet]. [cited 2013 Feb 11]. Available from: <http://www.raviminfo.ee/piirhinnad/>
108. Grünberg H, Adojaan B, Thetloff M. Kasvamine ja kasvuhäired: meetodiline juhend laste füüsilise arengu hindamiseks. Tartu: Tartumaa Trükikoda; 1998.
109. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu. Vabariigi valitsuse määrus 32. 20. veebruarist 2013. a. - Riigi Teataja [Internet]. Available from: <https://www.riigiteataja.ee/akt/106112012011>

110. Raviminfo [Internet]. [cited 2013 Feb 11]. Available from: <http://www.raviminfo.ee/>
111. abMedical [Internet]. [cited 2013 Feb 11]. Available from: <http://www.abmedical.ee/pood/diabeet/gl%C3%BCkoosimontooring>
112. Curtis JR, To T, Muirhead S, Cummings E, Daneman D. Recent trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in Ontario children. *Diabetes Care*. 2002;25(9):1591–6.
113. Ray JA, Valentine WJ, Secnik K, Oglesby AK, Cordony A, Gordois A, *et al*. Review of the cost of diabetes complications in Australia, Canada, France, Germany, Italy and Spain. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(10):1617–29.
114. Bruttomesso D, Pianta A, Crazzolara D, Scaldaferrri E, Lora L, Guarneri G, *et al*. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in the Veneto region: efficacy, acceptability and quality of life. *Diabet Med*. 2002;19(8):628–34.
115. Linkeschova R, Raoul M, Bott U, Berger M, Spraul M. Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in Type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. *Diabet Med*. 2002;19(9):746–51.
116. Eesti Haigekassa. Meditsiiniseadmete statistika [Internet]. Available from: <http://www.haigekassa.ee/haigekassa/statistika/meditsiiniseadmete-statistika>
117. Eesti Haigekassa. 2013. aasta I kvartali aruanne [Internet]. Available from: [http://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/2013\\_04\\_30\\_I\\_kvartali\\_aruanne\\_roheline.pdf](http://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/2013_04_30_I_kvartali_aruanne_roheline.pdf)

## **Lisa 1. Analüüsisist välja jäetud uurimused insuliini-pumpade efektiivsuse, ohutuse ja elukvaliteedi kohta**

Barnard KD, Lloyd CE, Skinner TC. Systematic literature review: quality of life associated with insulin pump use in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007;24(6):607–17.

Deiss D, Bolinder J, Riveline J-P, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, *et al.* Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006;29(12):2730–2.

DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. *Diabetes Care* 2002;25(11):2074–80.

DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, France L, Fineberg N, Eugster EA. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr* 2004;145(3):380–4.

Garg SK, Voelmlle MK, Beatson CR, Miller HA, Crew LB, Freson BJ, *et al.* Use of continuous glucose monitoring in subjects with type 1 diabetes on multiple daily injections versus continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Diabetes Care* 2011;34(3):574–9.

Hanaire-Broutin H, Melki V, Bessières-Lacombe S, Tauber JP. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment: a randomized study. The study group for the development of pump therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(9):1232–5.

Hermanides J, Nørgaard K, Bruttomesso D, Mathieu C, Frid A, Dayan CM, *et al.* Sensor-augmented pump therapy lowers HbA(1c) in suboptimally controlled type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2011;28(10):1158–67.

JDRF Continuous Glucose Monitoring Study Group. Quality-of-life measures in children and adults with type 1 diabetes: JDRF Continuous Glucose Monitoring randomized trial. *Diabetes Care* 2010;33(10):2175–7.

Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, Coutant R, Hartmann R, *et al.* Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia* 2010;53(12):2487–95.

McMahon SK, Airey FL, Marangou DA, McElwee KJ, Carne CL, Clarey AJ, *et al.* Insulin pump therapy in children and adolescents: improvements in key parameters of diabetes management including quality of life. *Diabet Med* 2005;22(1):92–6.

Nuboer R, Borsboom GJ, Zoethout JA, Koot HM, Bruining J. Effects of insulin pump vs. injection treatment on quality of life and impact of disease in children with type 1 diabetes mellitus in a randomized, prospective comparison. *Pediatr Diabetes* 2008;9(4pt1):291–6.

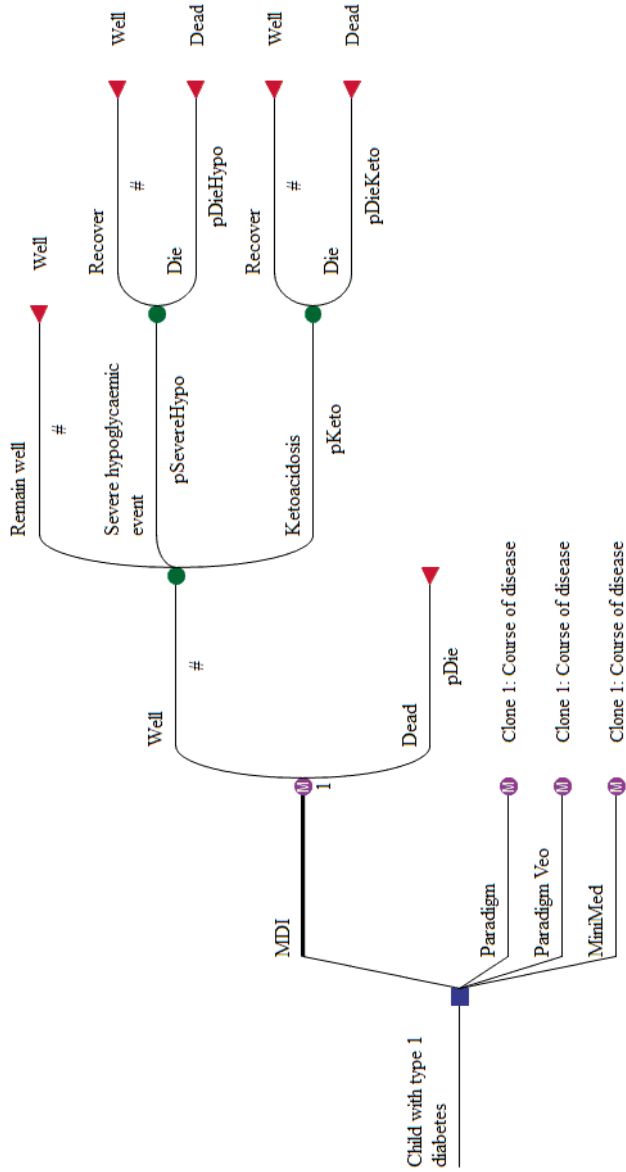
Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H, *et al.* Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(12):2245–50.

Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V, *et al.* Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections the impact of baseline A1c. *Diabetes Care* 2004;27(11):2590–6.

Szypowska A, Ramotowska A, Dzygalo K, Golicki D. Management of endocrine disease: Beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycemic control in type 1 diabetic patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Endocrinol* 2012;166(4):567–74.

Tanenberg R, Bode B, Lane W, Levetan C, Mestman J, Harmel AP, *et al.* Use of the continuous glucose monitoring system to guide therapy in patients with insulin-treated diabetes: A randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004;79(12):1521–6.

## Lisa 2. Markovi mudel (joonis programmist TreeAge Pro 2011)





### Lisa 3. Markovi mudelis kasutatud sisendid

Muutuja	Selgitus	Väärtus
age	Vanus analüüsitaval aastal	3*
cHypo	Raske hüpoglükeemia episoodi ravikulu	80,65
cKeto	Ketoatsidoosi episoodi ravikulu	258,08
cMDI	Insuliini süsteravi aastane kulu	2 986*
cMiniMed	Insuliini pumpravi aastane kulu MiniMedi pumbaga	5 834*
cParadigm	Insuliini pumpravi aastane kulu Paradigmi pumbaga	5 575*
cParadigmVeo	Insuliini pumpravi aastane kulu Paradigm Veo pumbaga	8 418*
discRate	Diskontomäär	0,05
disHypo	Raske hüpoglükeemia episoodist tulenev aastane elukvaliteedi langus	-0,017
disKeto	Ketoatsidoosi episoodist tulenev aastane elukvaliteedi langus	-0,017
pDie	Loomuliku suremuse aastane tõenäosus	0,00006*
pDieHypo	Raske hüpoglükeemia episoodi tagajärjel suremise tõenäosus	0,0005
pDieKeto	Ketoatsidoosi episoodi tagajärjel suremise tõenäosus	0,027
pKeto	Ketoatsidoosi tekkimise aastane tõenäosus	0,021
pReduceHypoCSII	Insuliini pumpravi efektiivsus raske hüpoglükeemia ärahoidmisel võrreldes süsteraviga	0,5
pSevereHypo	Raske hüpoglükeemia tekkimise aastane tõenäosus	0,62
startAge	Ravi alustamise vanus	3,0
uCSII	Insuliini pumpravi kasutavate patsientide aastane elukvaliteet	1,0
uMDI	Insuliini süsteravi kasutavate patsientide aastane elukvaliteet	1,0

\* vanusespetsiifilised väärtused

## Continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes

### Summary

**Objectives:** To compare effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and multiple daily injections (MDI) and evaluate the costs, cost-effectiveness and budget impact of alternative treatments in Estonian children.

**Methods:** Effectiveness, safety and cost-effectiveness literature review was conducted in August 2012 based on MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), National Institute for Health Research Economic Evaluation Database (NH SEED) and Health Technology Assessment database. Cost-effectiveness literature review was updated using the same sources in April 2013. Studies were selected using predefined selection criteria. For effectiveness and safety 32 studies from reference list met the inclusion criteria. From these 17 articles, which gave most valuable information for answering research questions, were included in the report. For cost-effectiveness 6 studies and 2 HTA reports met the criteria and were described in the report.

To simulate the course of type 1 diabetes and its acute complications (severe hypoglycaemia, ketoacidosis) in children a Markov cohort model was used. In the base-case scenario a hypothetical cohort of 200 children aged 3 with frequent severe hypoglycaemia was followed in yearly cycles until the age of 18. To describe the course of disease transition probabilities from published literature were obtained. CSII and MDI treatments were assumed to be equally effective in preventing ketoacidosis and CSII therapy was assumed to be twice as effective in preventing severe hypoglycaemia. Main outcome measures of the model were morbidity and mortality of aforementioned complications. Based on quality of life lost in association with measured outcomes quality-adjusted life-years (QALYs) were calculated for the CSII and MDI cohorts. Costs included diabetes and its complications treatment and blood sugar monitoring. Costs and effects were discounted using an annual discount rate of 5%.

**Results:** In cost-effectiveness analyses considering all the costs of type 1 diabetes and its complications treatment incremental cost-effectiveness ratio (ICER) comparing CSII to MDI was 245 000 – 608 000 € per QALY. ICER from the perspective of Estonian Health Insurance Fund was in the range of 225 000 – 256 000 € per QALY depending on the type of insulin pump used. The key impact factors of cost-effectiveness were incidence of severe hypoglycaemia, time perspective considered, CSII effectiveness in preventing hypoglycaemia and CSII treatment costs. Budget impact analysis showed that in next five years (2013 – 2017) Estonian Health Insurance Fund's expenditures on CSII therapy will rise by 100 000 – 125 000 € per year.

**Conclusions:** Evidence suggests that CSII treatment results in slightly better glycaemic control and reduces the number of hypoglycaemias by half when compared to MDI in children with type 1 diabetes. But since the costs of CSII treatment are 2 - 4 times higher than MDI treatment costs, CSII in children with type 1 diabetes cannot be considered cost-effective in Estonia

Full report (in Estonian language) is available at University of Tartu Public Health Library website <http://rahvatervis.ut.ee/>

Citation: Lutsar K, Heilman K, Simre K, Kiivet R-A. Insuliinipumpade kasutamine laste 1. tüüpi diabeedi ravis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2013.



