

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut



Terviseinfo
analüüsigrupp

Kolorektaalvähi sõeluuringu kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH11

Tartu 2014

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut

Kolorektaalvähi sõeluuringu kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH11

Tartu 2014

Käesoleva raporti on koostanud:

Agnes Männik, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik
Tiit Suuroja, Põhja-Eesti Regionaalhaigla onkoloog
Eva Juus, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik
Triin Võrno, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik
Anneli Uusküla, Tartu Ülikooli epidemioloogia professor
Rainer Reile, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi projektijuht
Kateriine Orav, Tartu Ülikooli arstiteaduse eriala üliõpilane
Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Anni Jürine
Kujundus ja küljendus – Margus Sarapuu

Viide raportile:

Männik A, Suuroja T, Juus E, Võrno T, Uusküla A, Reile R, Orav K, Kiivet R-A. Kolorektaalvähi sõeluuringu kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2014.

Kolorektaalvähi sõeluuringu kulutõhusus:
ISBN 978-9985-4-0851-3 (trükis)
ISBN 978-9985-4-0852-0 (pdf)

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



TerVE



Sisukord

Lühendid ja mõisted	2
Kokkuvõte.....	4
1. Raporti eesmärk ja ülesehitus	6
2. Raporti metoodika.....	7
3. Kolorektaalvähk.....	11
3.1. Kolorektaalvähi kulg	11
3.2. Kolorektaalvähi epidemioloogia ja haiguskoormus maailmas	12
3.3. Kolorektaalvähi diagnoosimine	13
3.4. Kolorektaalvähi ravi	14
4. Kolorektaalvähi haigestumus ja ravi Eestis.....	15
5. Kolorektaalvähi sõeluuring.....	20
5.1. Soovitused kolorektaalvähi sõeluuringu korraldamiseks.....	20
5.2. Sõeluuringu korraldus Euroopas.....	23
6. Sõeluuringutes kasutatavad testmetoodikad	34
6.1. Guajakimeetodil põhinev peitveretest (gFOBT)	34
6.2. Immuunmeetodil põhinev peitveretest (FIT)	36
6.3. Endoskoopilised jämesoole uuringud kolonoskoopia ja sigmoidoskoopia	37
7. Peitveretestide ja kolorektaalvähi sõeluuringu efektiivsus ja ohutus	41
7.1. Peitveretestide võrdlev efektiivsus.....	41
7.2. Peitveretestide efektiivsus kolorektaalvähi sõeluuringus.....	43
7.3. Sigmoidoskoopia efektiivsus kolorektaalvähi sõeluuringus.....	46
7.4. Sõeluuringu ohutus.....	48
8. Kolorektaalvähi sõeluuringu kulutõhusus	50
8.1. Kolorektaalvähi sõeluuringu kulutõhusus.....	50
8.2. Kokkuvõtte kulutõhususe uuringutest	55
9. Kolorektaalvähi sõeluuringu kulutõhusus Eestis	57
9.1. Mudeli kirjeldus.....	57
9.2. Mudeli eeldused ja sisendid.....	59
10. Kulutõhususe modelleerimise tulemused.....	70
10.1. Baasstsenaarium	70
10.2. Tundlikkuse analüüs.....	73
10.3. Kokkuvõtte kulutõhususe modelleerimise tulemustest.....	79
11. Sõeluuringu võimalik korraldus Eestis	83
11.1. Kolorektaalvähi sõeluuringu üldised põhimõtted	84
11.2. Ettevalmistused sõeluuringu käivitamiseks Eestis	86
11.3. Sõeluuringus osalevate isikute vanus ja koguarv	87
11.4. Sõeluuringu variandid A ja B – peitveretest sellele vajadusel järgneva kolonoskoopiaga	89
11.5. Sõeluuringu variant C – ühekordne endoskoopia.....	91
11.6. Sõeluuringust oodatav tervisestulem 10 aasta perspektiivis	93
12. Eelarve mõju analüüs	95
12.1. Sõeluuringu üldised kulud.....	95
12.2. Kaasatud sihtrühma suurus.....	96
12.3. Endoskoopia protseduuride arv sõeluuringus	97
12.4. Eelarve sisendid variantide A ja B korral	98
12.5. Eelarve mõju analüüsi sisendid variandi C korral.....	99
12.6. Sõeluuringu kulud aastatel 2016–2025	100
12.7. Kordusendoskoopiad.....	101
12.8. Kokkuvõtte sõeluuringu eelarve kujunemisest	102
13. Järeldused	103
14. Ettepanekud sõeluuringu korraldamiseks Eestis	105
Viidatud kirjandus.....	106
Summary.....	113

Lühendid ja mõisted

CEA	– ingl <i>carcinoembryonic antigene</i> ; kolorektaalvähi marker
DALY	– ingl <i>disability-adjusted life year</i> ; tervisekaoga eluaasta. Tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii tervisepuude kui ka enneaegse surma tõttu kaotatud eluaastad
gFOBT	– ingl <i>guaiac faecal occult blood test</i> ; guajakimeetodil põhinev peitveretest
ICER	– ingl <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> ; täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga (nt kulu QALY või ära hoitud infektsiooni kohta). Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega
FIT (iFIT, i-FOBT)	– ingl <i>faecal immunochemical test</i> ; immuunmeetodil põhinev peitveretest
LYG	– ingl <i>life year gained</i> ; mingi sekkumise tulemusena ära hoitud suremuse arvelt võidetud eluaastate arv võrreldes alternatiivse sekkumisega [(oodatav eluiga miinus vanus surma hetkel ravimiga A) miinus (oodatav eluiga miinus vanus surma hetkel ravimiga B)]
NICE	– National Institute for Health and Clinical Excellence (Suurbritannia Riiklik Tervishoiu ja Meditsiiniteenuste Taseme Instituut)
QALY	– ingl <i>quality adjusted life year</i> ; kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud eluaastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale
TTH	– ingl <i>health technology assessment</i> , HTA; tervisetehnoloogiate hindamine; protsess, mis võtab süstemaatilisel, läbi paistaval, erapooletul ja üldistaval viisil kokku teabe tervisetehnoloogia kasutamise kohta seotud meditsiiniliste, sotsiaalsete, majanduslike ja eetiliste küsimuste kohta, pakumaks teavet ohutu ja tõhusa tervishoiupoliitika väljatöötamiseks

Adenoom (adenomatoosne polüüp)	– teatud tüüpi healoomuline mitteinvasiivne jämesoole epiteelkoe kasvaja
Hõlmatus (osalemismäär)	– ingl <i>uptake (participation) rate</i> ; skriinitud inimeste arv (proportsioon) teatud ajaperioodi jooksul peale sõeluuringusse kutsumist kõikide inimeste arvust, kes sõeluuringule kutsuti
Kolonoskoopia (koloskoopia)	– ingl <i>colonoscopy (coloscopy)</i> , jämesoole endoskoopiline uuring kiudoptilise kaameraga, millega on võimalik uurida jämesoolt täies ulatuses (120–150 cm), samuti peensoole lõpuosa.
Polüüp	– healoomuline mitteinvasiivne jämesoole epiteelkoe kasvaja, mille tüübid on adenoomid, hüperplastilised polüübid, sakkilised adenoomid ja lamedad polüübid
Positiivne prognoosiväärtus	– ingl <i>positive predictive value</i> ; tõenäosus, et diagnostilise testiga positiivse tulemuse saanud uuritaval objektil on uuritava omadus. Sõltub testi tundlikkusest, spetsiifilisusest ja uuritava omaduse levimusest
Sigmoidoskoopia	– ingl <i>sigmoidoscopy</i> , jämesoole endoskoopiline uuring kiudoptilise kaameraga, millega uuritakse jämesoole distaalset osa (60–70 cm)
Spetsiifilisus	– ingl <i>specificity</i> ; diagnostilist testi iseloomustav suurus. Tõenäosus, et uuritaval objektil, kellel ei ole uuritavat omadust, annab diagnostiline test negatiivse tulemuse (st testiga ei tuvastata seda omadust)
Tundlikkus	– ingl <i>sensitivity</i> ; diagnostilist testi iseloomustav suurus. Tõenäosus, et uuritaval objektil, kellel on uuritav omadus, annab diagnostiline test positiivse tulemuse (st test tuvastab omaduse olemasolu)

Kokkuvõte

Kolorektaalvähk on maosoletrakti kasvaja, millesse haigestub Eestis igal aastal 700–800 inimest. Kolorektaalvähk on aeglase ja astmelise tekkeprotsessiga, haiguse algfaasis tekkivate adenoomide varane avastamine võimaldab ära hoida kolorektaalvähi tekke. Kolorektaalvähist tingitud haigestumuse ja suremuse vähendamiseks on mitmes riigis kasutusel rahvastikupõhised, peitvereteste ja kolonoskoopiat kasutavad sõeluuringu programmid. Siin raportis on kirjeldatud Soome, Rootsi ja Ühendkuningriigi eri piirkondade sõeluuringuid, kus 60–69 aasta vanusel sihtrühmal kasutatakse guajakimeetodil põhinevat peitveretesti (gFOBT) koos kolonoskoopiaga.

Käesoleva raporti eesmärk on hinnata kolorektaalvähi rahvastikupõhise sõeluuringu rakendamise mõju rahvastiku tervisele ja sellega seotud tervishoiukuludid Eestis. Selleks koostatakse teaduskirjanduse ülevaade sõeluuringu programmide efektiivsusest ja sõeluuringus kasutatavate meetodite – peitveretestide gFOBT ja FIT ning kolonoskoopia/sigmoidoskoopia – efektiivsusest ja ohutusest ning kulutõhususest. Sõeluuringu kulutõhusust Eestis modelleeritakse avaldatud kulutõhususe uuringute ning Eesti tegelikust ravipraktikast lähtuvate sisendandmete põhjal. Lisaks analüüsitakse sõeluuringu korraldamisega kaasnevaid kulusid.

Teadusuuringud näitavad, et kolorektaalvähi sõeluuring on efektiivne, võimaldades avastada kolorektaalvähi varasemas staadiumis ning vähendades kolorektaalvähist tingitud suremust, kuid üldsuremust sõeluuring ei mõjuta. Immuunmeetodil põhinev test FIT on nii soolevähkide kui kaugelearenenud adenoomide avastamisel tundlikum ja parema positiivse prognoosiväärtusega, samas on mõlema peitveretesti täpsus oluliselt väiksem kui kolonoskoopial. Sõeluuring sigmoidoskoopiaga vähendab teaduskirjanduse põhjal kolorektaalvähi esmashaigestumust ja kolorektaalvähi suremust. Sõeluuringu ohud patsiendile on seotud endoskoopiliste uurin-gute võimalike tüsistustega (0,5–1,6% kolonoskoopiast) ja peitveretesti valepositiivse tulemustega.

Teaduskirjanduse põhjal võidetakse sõeluuringu tulemusel vahemikus 0,0076–0,0227 QALYt iga sõeluuringus osaleja kohta, olenevalt sellest, kas kasutatakse peitveretesti gFOBT või FIT. Peitveretestide FIT ja gFOBT omavahelises võrdluses on võit FITi kasuks 0,01–0,036 QALYt inimese kohta eluea jooksul. Sigmoidoskoopia korral võidetakse 0,021–0,058 QALYt võrreldes mitteskriinimisega.

Sõeluuringu rakendamise kulutõhususe uuringutes oli täiendkulu tõhususe määr võrreldes mitteskriinimisega gFOBTi korral 1864 – 27 066 eurot võidetud eluaas-

ta kohta, FITi korral 2819 – 27 384 eurot võidetud eluaasta kohta ja ühekordse sigmoidoskoopia korral 589 – 12 675 eurot võidetud eluaasta kohta.

Sõeluuringu kulutõhususe hindamiseks Eestis koostati Markovi mudel, mille sisenditena kasutati andmeid teaduskirjandusest, Vähiregistri andmeid kolorektaalvähi esinemise kohta ja vähi eri staadiumidega patsientide ravikuludid Eestis. Mudeli baasstsenaariumis jälgitakse 60-aastaste kohorti 10 aasta jooksul. Kolorektaalvähi sõeluuringu kulutõhusust hinnatakse ärahoitud haigusjuhtude ja surmade, võidetud kvaliteetsete eluaastate (QALY) ja täiendkulu tõhususe määra (ICER) kaudu.

Sõeluuringu käivitamisega Eestis on 10 aasta jooksul võimalik sõeluuringus osaleva kohordi kohta ära hoida 33–74 kolorektaalvähi surmajuhtu ja võita 71–136 kvaliteetset eluaastat. Baasstsenaariumis on kolorektaalvähi sõeluuringu ICER 9919 eurot lisanduva QALY kohta, kasutades FITi, ja 13 456 eurot QALY kohta, kasutades gFOBTi. Ühekordse sigmoidoskoopia korral on ICER võrreldes mitte skriinimisega 3759 eurot QALY kohta. Olulist mõju kulutõhususe hinnangule avaldasid osalusmäär sõeluuringus, vähi ja vähieelsete seisundite esinemistõenäosused ja hindamise ajaperspektiivi pikendamine.

Sõeluuringu programmi täiemahulise töö korral Eestis on eri variantide spetsiifilised kulud vahemikus 985 399 – 1 401 446 eurot, millele lisanduvad sõeluuringu programmi üldised kulud: programmi juhtimine, sõeluuringu registri haldamine, kampaaniad, koolitused jne.

Võttes kokku teaduskirjanduses avaldatud tõendusmaterjali ja Eesti andmetel modelleeritud sõeluuringu erinevate variantide efektiivsuse ja kulutõhususe tulemused, saab kinnitada, et suremust kolorektaalvähi vähendab nii regulaarne peitveretestide rakendamine koos sellele vajadusel järgneva kolonoskoopiaga kui ka ühekordne sigmoidoskoopia (ingl *once-a-lifetime-sigmoidoscopy*). Ka sõeluuringu rakendamise prognoositavad kulud on sõeluuringu eri variantide puhul samal tasemel, kuid FITi puhul veidi suuremad ja gFOBTi puhul veidi väiksemad kui ühekordsel sigmoidoskoopial.

Raporti arutelu tulemusena sõnastati ettepanekud kolorektaalvähi sõeluuringu käivitamise ettevalmistamiseks Eestis, mille olulisteks märksõnadeks on tsentraalne korraldus, registripõhine infovahetus ja endoskoopiaste kvaliteedisüsteemi juurutamine.

1. Raporti eesmärk ja ülesehitus

Raporti eesmärk on hinnata rahvastikupõhise kolorektaalvähi sõeluuringu mõju rahvastiku tervisele ja sellega seotud tervishoiukulud võrreldes olukorraga, kus sõeluuringut ei toimu.

Sõeluuringu abil taotletakse adenoomide ja võimalikult varases staadiumis vähi-juhtude tuvastamist ja sellele järgnevat ravi, mis suurendab täieliku tervistumise tõenäosust. Eestis on kolorektaalvähk vähisurmade põhjustest teisel kohal, mis tõstatab küsimuse sõeluuringu vajalikkusest ja teostatavusest.

Uurimisküsimused, millele siinses raportis vastuseid otsitakse, on järgmised:

1. Kui palju haigusjuhte (nii vähk kui ka vähieelsed seisundid) sõeluuringus leitakse ja mitu surmajuhtu aitab sõeluuring ära hoida?
2. Milline on tervisekasu/riskide suhe sõeluuringus osalejale?
3. Kui palju võidetakse sõeluuringus osalejate elukvaliteedis?
4. Millised on tervishoiukulud sõeluuringu käivitamiseks ja täismahus käigus hoidmiseks?
5. Milline on sõeluuringu rakendamise kulutõhusus võrreldes sõeluuringu mitterakendamisega?
6. Millised muutuvad mõjutavad kulutõhususe hinnangut?

Teaduskirjanduse põhjal antakse ülevaade sõeluuringu programmide ülesehitusest, efektiivsusest ja sõeluuringus kasutatavatest meetoditest, kirjeldades nende efektiivsust, ohutust ja kulutõhusust. Sõeluuringu kulutõhusust modelleeritakse teaduskirjanduse ja Eesti tegelikust ravipraktikast lähtuvate sisendandmete põhjal ning sõeluuringu läbiviimise kulud Eestis hinnatakse kolme stsenaariumi lõikes. Selle analüüsi toel esitatakse soovitusel kolorektaalvähi sõeluuringu ülesehituse ja käivitamise ettevalmistuste kohta Eestis.

2. Raporti metoodika

Taust

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*, HTA) eesmärk on toetada põhjendatud otsuseid ohutu ja efektiivse tervisepoliitika elluviimiseks, mis oleks patsiendikeskne ja taotleks parimat väärtust ühiskonnale.

TTH väljundiks on raport, milles süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil sünteesitakse tõenduspõhine informatsioon tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

Raportis kasutatud andmed pärinevad peamiselt teaduskirjandusest, mille põhjal kirjeldatakse kolorektaalvähi haiguskoormust, sõeluuringu korraldust teistes riikides ja kasutatavate peitveretestide omadusi. Mudelis kasutatud kulusisendite aluseks on Eesti Haigekassa raviarved.

NB! Raporti lisad on avaldatud eraldi elektroonse failina ja kättesaadavad Rahvatervise raamatukogu kodulehel (www.rahvatervis.ut.ee).

Kirjanduse otsing peitveretestide efektiivsuse ja ohutuse kirjeldamiseks

Kirjanduse ülevaate koostamisel kasutati EUnetHTA kolorektaalvähi peitveretestide raportis [1] tehtud kirjanduse otsingut. Samuti tehti täiendavaid otsinguid vastavalt teistele raportis käsitlevatele teemadele.

EUnetHTA kirjanduse otsingud peitveretestide efektiivsuse ja ohutuse kirjeldamiseks tehti 2013. a mais ja need koosnesid kahest etapist:

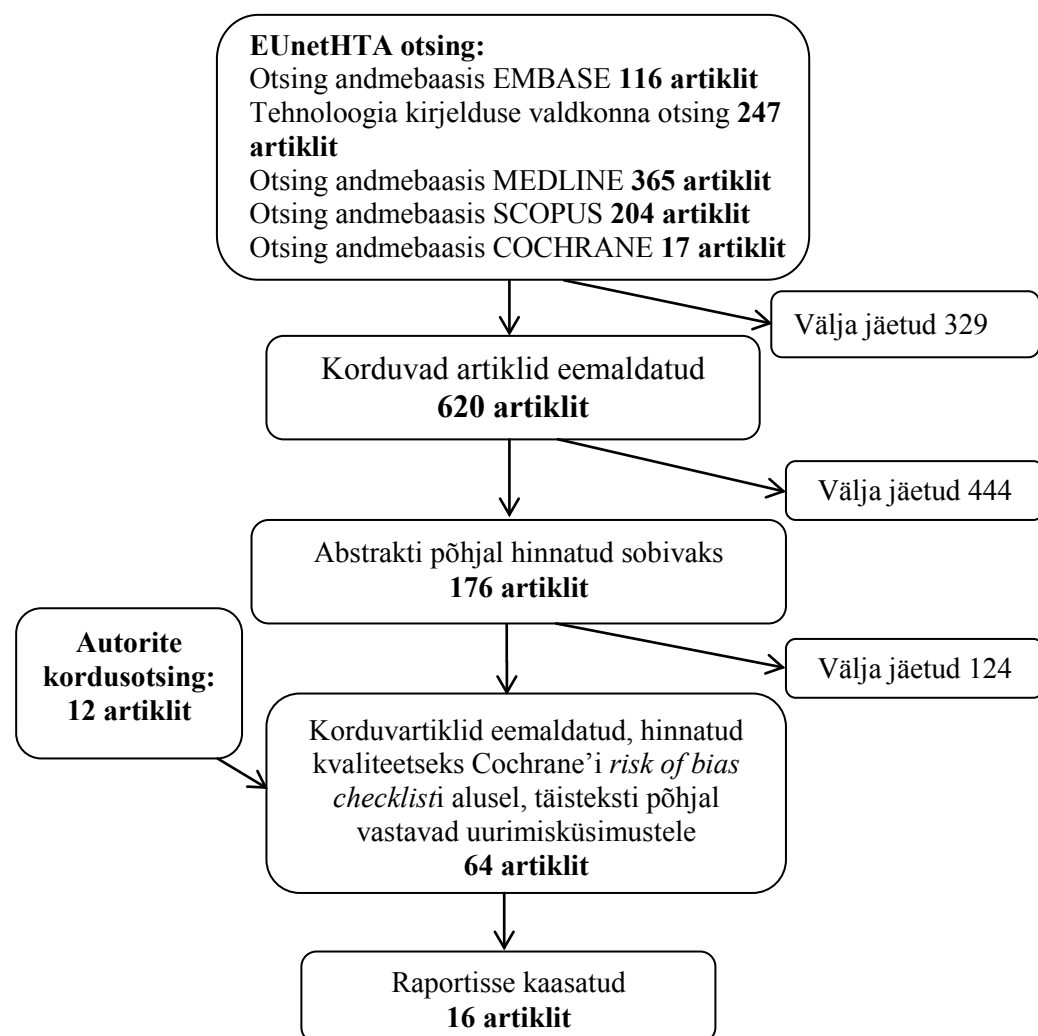
1. Üldine kirjanduse otsing peitveretestide kohta andmebaasides MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library: CDSR, DARE, HTA database, CENTRAL.
2. Täiendav otsing peitveretestide efektiivsuse ja ohutuse kohta andmebaasides MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, SCOPUS.

Metoodika täpsem kirjeldus ja kasutatud otsisõnad on toodud EUnetHTA vastavas raportis [1]. 2013. aasta novembris ja 2014. aasta septembris otsisid raporti koostajad andmebaasist MEDLINE täiendavaid peitveretestide ohutust ja efektiivsust käsitlevaid publikatsioone otsisõnadega *colorectal cancer screening, incidence and mortality* (494 vastet), *colorectal cancer screening sensitivity* ning neid kombineeriti erinevate testidega: *guaiac faecal occult blood test* (94 vastet), *immunochemical faecal occult blood test* (91 vastet), *flexible sigmoidoscopy* (142 vastet) ja *CT-colo-*

nography (396 vastet). Analüüsi kaasati inglisekeelsed täistekstiga kättesaadavad uuringud, mis vastasid lähteülesandes püstitatud küsimustele.

Otsingute tulemusel leitud allikatest kaasati raportisse 16 publikatsiooni: 7 randomiseeritud kontrollitud uuringut, 5 vaatlusuuringut ja 4 meta-analüüsi või süstemaatilist ülevaadet.

Siinsesse raportisse kaasatud artiklite valikut kirjeldab joonis 1.



Joonis 1. Peitveretestide efektiivsuse ja ohutuse artiklite selekteerimine EUnetHTA otsingu ja kordusotsingu põhjal

Kirjanduse otsing kulutõhususe kirjeldamiseks

EUnetHTAs viidi läbi süstemaatiline kirjanduse otsing andmebaasides CRD, Cochrane ja MEDLINE 2013. a juunis. Otsingu eesmärk oli leida kulutõhususe

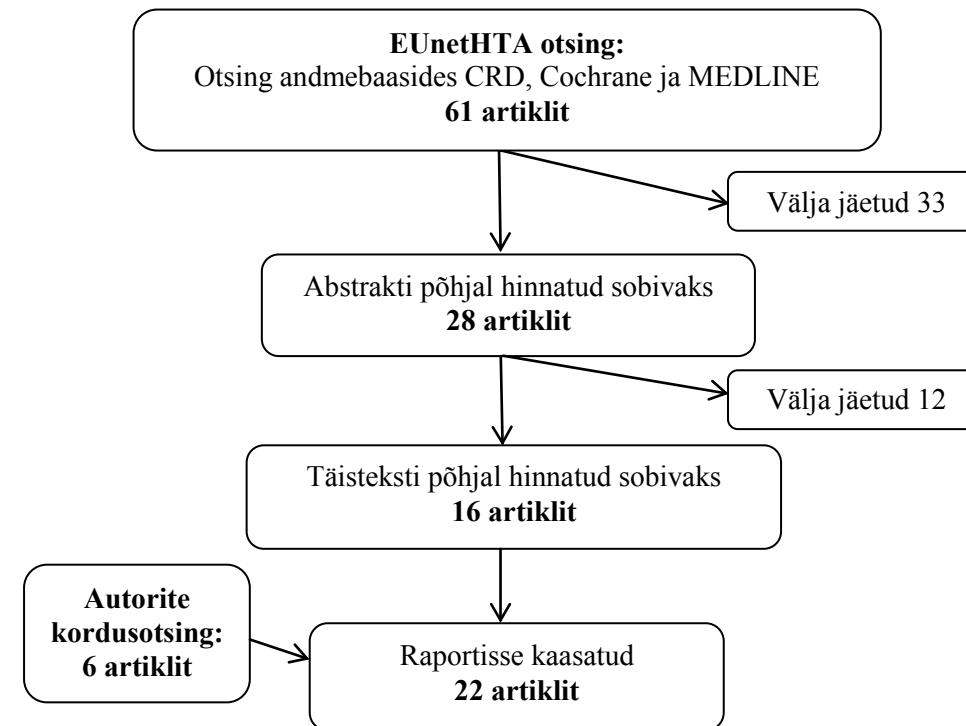
artikleid, mis sisaldaksid kulutõhususe hindamise otsustus-analüütilist mudelit ning mis võrdleksid rahvastikupõhises kolorektaalvähi sõeluuringu programmis kahte testi (gFOBT ja FIT) omavahel ning mitteskriinimisega. Otsingu meetoodika täpsem kirjeldus on toodud EUnetHTA raportis [1]. Otsingu tulemusena leiti raportisse sobivaid artikleid 16.

Kordusotsingud viidi läbi MEDLINE'i andmebaasis 2013. a novembris ja 2014. a septembris. Otsingusõnad olid *colorectal cancer screening program costs, colorectal cancer screening AND cost-effectiveness*.

Teemakohaseid kulutõhususe raporteid otsiti 2013. a novembris INAHTA andmebaasist. Otsiti otsisõna *colorectal cancer screening järgi*, otsinguvälju ei piiratud. Publikatsiooni liigiks valiti *HTA Published*. Otsinguga leiti 148 artiklit.

EUnetHTA ja käesoleva raporti autorite otsingu tulemusena leiti kokku 22 artiklit, mis hindasid kulutõhususe mudeli abil sõeluuringu kulutõhusust eri sõeluuringustrateegiade omavahelises võrdluses ja võrreldes mitteskriinimisega. Kõik artiklid vastasid Drummondi kriteeriumitele [2].

Siinsesse raportisse kaasatud artiklite valikut kirjeldab joonis 2.



Joonis 2. Kulutõhususe artiklite selekteerimine EUnetHTA otsingu ja kordusotsingu põhjal

Andmepäring

2014. a jaanuaris esitati andmepäring Eesti Haigekassale Põhja-Eesti Regionaalhaiglas ravitud kolorektaalvähi patsientide raviarvete ja retseptide andmete saamiseks. Kolorektaalvähi esmasjuhud olid defineeritud järgnevalt: (1) isikuid, kel aastal 2011 oli vähemalt üks statsionaarse ravi arve, mille põhidiagnoosiks oli soolevähk (diagnoosikoodid C18, C19, C20 ja C21), (2) kellel kahel eelneval aastal (st 2009 ja 2010) kolorektaalvähi põhidiagnoosiga raviarvet ei olnud. Patsientide kohta käivad isikuandmed, mis päringus sisaldasid, olid: sünniaeg, sugu ja surma-kuupäev.

Soolevähiga patsientide kohta tehti väljavõtte kõigist raviarvetest (sh raviteenused), millel on põhidiagnoosid C18 (käärsoole pahaloomuline kasvaja), C19 (pärasoole ja sigmoidkäärsoole ühenduskoha pahaloomuline kasvaja), C20 (pärasoole pahaloomuline kasvaja), C21 (päraku ja pära-kanali pahaloomuline kasvaja). Raviarved olid perioodi 2011–2013 kohta.

Väljavõttesse kaasati samade patsientide kõigi väljaostetud retseptide andmed (ostukuupäev, kogumaksumus, Eesti Haigekassa tasutud osa, ravimi nimetus, ATC kood, diagnoos, kogus ning väljakirjutaja eriala). Retseptid olid ajaperioodi 2011–2013 kohta.

Kulutõhususe modelleerimine

Kulutõhususe arvutamisel võib tervisetulemite ja kulude identifitseerimisel olla aluseks erinev lähtekoht, st erinevus selles, kelle seisukohalt võimalikke tulemusi ja kulusid vaadeldakse ning millist tervishoiu tasandit saadud tulemused puudutavad. Majanduslikul hindamisel võib lähtuda patsiendist (arvestatakse patsiendi kulude ja tuludega) või võtta kulude ja tulude hindamisel aluseks kas tervishoiu rahastaja või ühiskondlik perspektiiv. Tervishoiusüsteemides, kus arstiabi eest tasutakse valdavalt kas riigieelarvest või ravikindlustuse kaudu, on enim levinud kolmanda osapoole ehk tervishoiu rahastaja perspektiiv. Viimane võetakse aluseks ka käesolevas raportis.

Kolorektaalvähi sõeluuringu kulutõhusust hinnatakse järgmistes aspektides:

- ärahoitud haigusjuhud (nii adenoomid kui ka kaugele arenenud vähk) ja surmad,
- võidetud kvaliteetsed eluaastad (QALYd),
- tervishoiuteenuste kasutamise muutumine,
- täiendkulu tõhususe määr (ICER).

3. Kolorektaalvähk

3.1. Kolorektaalvähi kulg

Kolorektaalvähk on üks sagedamini esinev, enamasti düsplastilisest adenoma-toosess polüüübist alguse saanud jämesooles paiknev pahaloomuline kasvaja [3]. Arenenud riikides esineb 40,5%-l populatsioonist eluea jooksul üks või enam jäme- või pärasoole adenoomi, kuid vaid 5–6%-l patsientidest arenevad adenoomid pahaloomuliseks kasvajaks [4]. Vähi tekkeprotsessi täpne ajaline kestus on individuaalne ja täpselt teadmata, kuid arvatakse, et see võtab aega vähemalt 10 aastat. [4]

Kolorektaalvähi iseloomulikeks sümptomiteks on veritsus pärasoolest, muutunud sooletegevus (kõhukinnisus, vahelduv kõhulahtisus, tenesmid), kõhu- või seljavalu, aneemia, patsiendi või lähedaste poolt palpeeritav kasvaja. Enne kaebustest tingitud arsti poole pöördumist võib vähk olla pindmisest lokaalsest vormist levinud lokoregionaalselt või ka metastaseerunud [4–6].

Kolorektaalvähi prognoosi määrab sooleseina ja regionaalsete lümfisõlmede haaratuse ulatus ning kaugmetastaaside olemasolu või puudumine. Seerumi kartsinoembrüonaalne antigeen (CEA) on kolorektaalvähi marker, mille kõrge tase võib korreleeruda muu hulgas kolorektaalvähi levikuga organismis. Halva prognoosi näitajad on ka madala diferentseerumisastmega kasvaja kude, soole perforatsioon, kasvaja vaskulaarne invasioon, kõrvalorganite haaratus, aneuploidus, kromosoomide 5, 17, 18 deletsioon ja RAS proto-onkogeeni mutatsioon. Vähihaiguse staadiumide ja neile vastavate elulemismäärade kirjeldamiseks kasutatakse Duke'i ja TNM-klassifikatsiooni (vt tabel 1). [4,5]

Kolorektaalvähk on aeglase ja astmelise tekkeprotsessiga ning varajasele soolevähile on omane sümptomite puudumine. Suhteliselt pikk latentne faas pakub head võimalust kasvaja varaseks avastamiseks. Varakult tuvastatud ja korrektselt eemaldatud adenoom hoiab ära kolorektaalvähi tekke. [4–6]

Tabel 1. Kolorektaalvähi jaotus staadiumidesse ja 5-aastane elulemusmäär [6]

TNM-klassifikatsioon*	Dukesi klassifikatsioon	5-aastane elulemusmäär (%)
I staadium	T1, N0, M0 T2, N0, M0	A 90
IIA staadium	T3, N0, M0	B 70
IIB staadium	T4, N0, M0	65
II staadium	T1, T2+1–3, regionaalsed lümfisõlmed haaratud, M0	C 60
IIIB staadium	T3, T4+1–3, regionaalsed lümfisõlmed haaratud, M0	35
IIIC staadium	ükskõik milline T+4 või enam regionaalseid lümfisõlmi, M0	25
IV staadium	ükskõik milline T, ükskõik milline N+ kaugmetastaasid, M1	D 7

* TNM – kasvaja klassifikatsioon, mis põhineb koe (T), lümfisõlme (N) ja metastaaside (M) hindamisel

3.2. Kolorektaalvähi epidemioloogia ja haiguskoormus maailmas

2008. aastal diagnoositi maailmas 1 234 000 kolorektaalvähi juhtu ning neist 60% esinesid arenenud riikides. Vanusstandarditud kolorektaalvähi haigestumuskordaja maailmas oli 2008. aastal 17,2 juhtu 100 000 elaniku kohta. [7]

Kolorektaalvähist tingitud surmade arv maailmas oli 2008. aastal 608 000, mis moodustas 8% kõigist vähisurmatest. Naiste hulgas oli kolorektaalvähk vähisurmatest kolmandal ning meestel neljandal kohal. Euroopas on keskmine suremuskordaja 13,3 juhtu 100 000 kohta. Kõrgemad suremusmäärad on Ungaris, Tšehhis ja Slovakkias ning madalaim Islandil, Albaanias ja Küprosel. [7]

Kolorektaalvähi haigestunute elulemusmäär sõltub vähi staadiumist diagnoosimisel. Vähielulemust erinevates Euroopa riikides käsitletud uuringus EURO CARE varieerus viieaastane suhteline elulemusmäär 38,6% (Läti) kuni 66,1% (Island). [8] WHO hinnangul [9] põhjustas vähktõbi Euroopas 2004. aastal 151 461 000 tervisekaoga eluaastat (DALY), mis moodustas 11,3% kogu tervisekaost.

3.3. Kolorektaalvähi diagnoosimine

Kolorektaalvähi diagnoosimise aluseks on endoskoopiline sooleuuring (kolonoskoopia) koos proovitüki ehk biopsia võtmisega kasvajakoe. Kolonoskoopia on oskuslikult teostatuna kõige tundlikum ja spetsiifilisem jämesoolevähi diagnostika meetod ja see on edukas 90% juhtudest. [4]

Röntgenoloogilise kontrastainega sooleuuringu ehk irrigoskoopia abil on samuti võimalik mõõduka efektiivsusega diagnoosida sümptomaatilist jämesoolekasvajad. Täpsus polüüpide diagnoosimisel jääb seejuures väiksemaks kui kolonoskoopial. Irrigoskoopia on nüüdseks peaaegu välja tõrjutud oluliselt täpsema kompuutertomograafilise (KT) kolonograafia poolt, mis võimaldab õnnestunud ettevalmistuse ja kvalifitseeritud interpreteerija korral kolonoskoopilise uuringuga võrreldavat efektiivsust kolorektaalvähi ja adenoomide (üle 1 cm) diagnoosimisel.

Endoanaalse ultraheli ja vaagnapiirkonna magnetresonantskujutise (MRI) abil on võimalik määrata pärasoolevähi lokaalse leviku ulatus. Positron-emissioontomograafiat (PET) kasutatakse varjatud metastaaside leidmiseks, eriti retsidiivsetel juhtudel ning KT ja/või MRI tekkinud kahtluse täpsustamisel. [4, 6, 10] Ülevaate kolorektaalvähi diagnoosimisel kasutatavatest protseduuridest ja nende omadustest annab tabel 2.

Tabel 2. Kolorektaalvähi diagnoosimisel kasutatavad protseduurid [3]

	Sedatsioon	Perforatsiooni esinemise määr (diagnostiline)	Biopsia või polüpektoomia	Tundlikkus (%)	
				suurte (> 10 mm) adenoomide suhtes	vähi suhtes
Endoskoopiline					
kolonoskoopia	tavaliselt	2 : 1000*	jah	98	97
sigmoidoskoopia	harva	1 : 10 000*	jah	Võimaldab uurida ainult jämesoole distaalset osa (60–70 cm)**	
Radioloogiline					
Topeltkontrastne baariumi klistiir	ei	1 : 10 000	ei	48	83–94
KT (virtuaalne) kolonograafia	ei	5 : 10 000	ei	59–85	97

* sõltub protseduuri teostajast, paljud kogenud spetsialistid on näidanud väiksemat sagedust kui avaldatud uuringutes

** tundlikkust ei ole artiklis toodud

3.4. Kolorektaalvähi ravi

Algstaadiumis kasvaja raviks kasutatakse polüüpide eemaldamist endoskoopilise polüpektoomia käigus. Samuti kasutatakse haaratud sooleosa kirurgilist eemaldamist nii avatud kui ka laparoskoopilise lõikusena. Pärasoolevähi ravis on lisaks kvaliteetsele kirurgilisele ravile oluline koht ka kiiritusravil, kuna paikme eripära tõttu on tuumori leviku ja ravijärgse retsidiveerumise oht suur. [11]

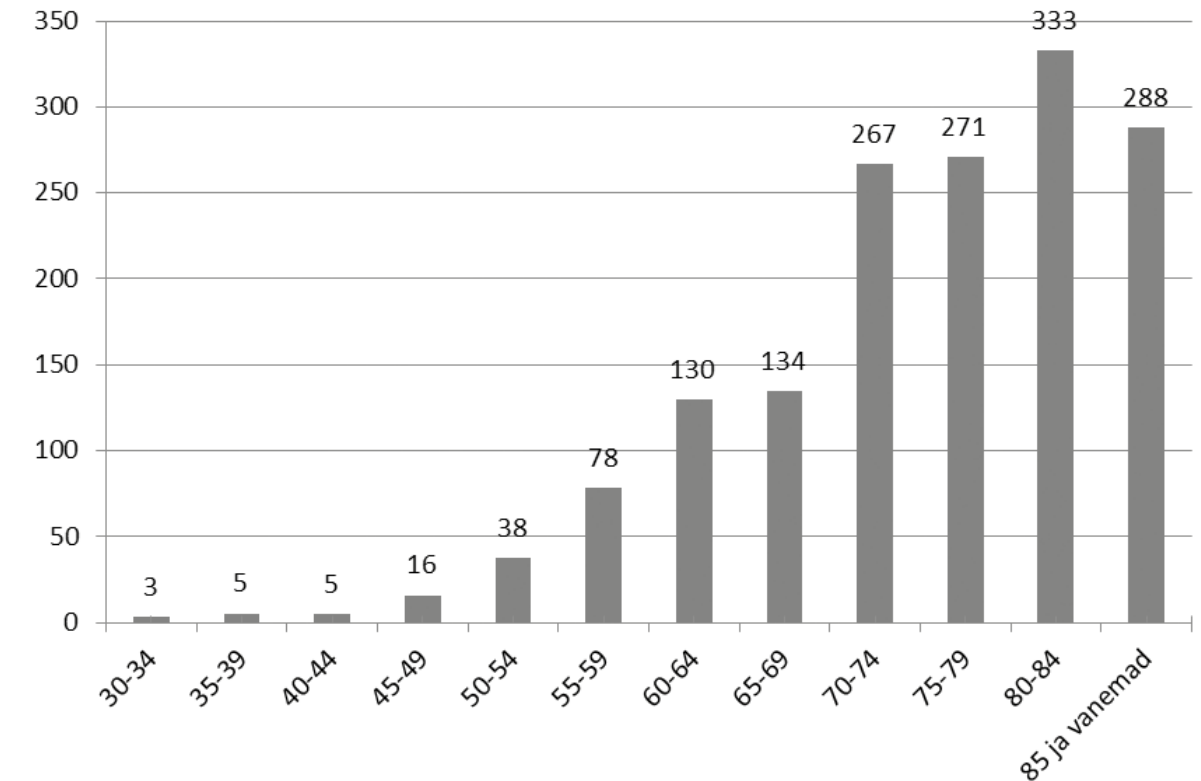
III staadiumi kasvajate korral on näidustatud lisaks kirurgilisele ravile süsteemne adjuvantne keemiaravi. Samuti on adjuvantse keemiaravi rakendamine näidustatud II staadiumi kasvajate puhul, kui on olemas suurele riskile viitavad tegurid (kasvaja mulgustus, kasvajast tingitud soolesulgus, jt). [11]

Neoadjuvantravi (operatsioonieelne süsteemravi) tehakse maksametastaaside esinemise korral nii iseseisva raviefekti saavutamiseks kui ka järgneva operatiivse eemaldamise hõlbustamiseks. Adjuvantraviks kasutatakse fluoropürimidiini / moduleeritud fluoropürimidiini monoterapiat või selle kombinatsiooni oksaliplatiiniga. [11]

Kaugele arenenud kasvaja (mitteresetseeritav või metastaatiline) raviks kasutatakse süsteemset keemiaravi (tervishoiuteenus 322R), mis parandab haigete elukvaliteeti, pikendab progressioonivaba ja üldist elulemust. Kasutatavateks ravimiteks on fluoropürimidiinid (5-fluorouratsiil, leukovoriin, kapetsitabiin, UFT, raltitrekseed), oksaliplatiin, irinotekaan, ning bioloogilised ravimid bevatsizumab, tsetuksimab, panitumumab ja regorafeniib.

4. Kolorektaalvähi haigestumus ja ravi Eestis

Eestis avastatakse igal aastal keskmiselt 750 kolorektaalvähi esmasjuhtu [12]. Uute juhtude arv on viimastel aastatel kasvanud 680 juhult (2000. aastal) 789 juhuni (2012. aastal). Eestis on esmashaigestumus suurim üle 70-aastaste seas (vt joonis 3).



Joonis 3. Esmashaigestumus 100 000 elaniku kohta vanusrühmade lõikes 2009. aastal [13]

Eesti Vähiregistri andmetel on ligikaudu 40% esmasjuhtudest diagnoosimisel lokaalses staadiumis ja 27% juhtudest kaugmetastaaside staadiumis (vt tabel 3).

Tabel 3. Kolorektaalvähi (RHK-10 C18–C21) esmasjuhtude jaotus leviku järgi diagnoosimisel 2000–2009

Aasta	Lokaalne %	Regio-naalne %	Naaber-organid %	Kaugme-tastaasid %	Kaugele arenenud, täpsustamata %	Teadma-ta %	Kokku n
2000	35	10	20	28	3	4	680
2001	40	16	10	29	1	5	673
2002	36	19	8	31	2	5	701
2003	40	19	8	27	2	5	684
2004	40	19	9	25	2	5	761

Aasta	Lokaalne %	Regionaalne %	Naaberorganid %	Kaugmetastaasid %	Kaugele arenenud, täpsustamata %	Teadmata %	Kokku n
2005	38	22	7	26	1	6	729
2006	45	16	8	25	1	6	772
2007	39	18	5	29	1	7	759
2008	41	18	7	27	3	6	777
2009	38	21	6	26	2	10	776

Kolorektaalvähi ravi ja ravikulud Eestis

Kolorektaalvähi ravi kirjeldamiseks ja mudelisse kuluisendite leidmiseks kasutati Eesti Haigekassast saadud raviarveid 2011.–2013. a ravi saanud patsientide kohta, kes olid hospitaliseeritud Põhja-Eesti Regionaalhaiglasse esmakordselt 2011. aastal. Andmepäringus sisaldasid ka samade isikute välja ostetud retseptide andmed.

2011. aastal oli Põhja-Eesti Regionaalhaiglas esmakordselt haiglaravil 329 patsienti, vanusevahemikus 40–95 aastat (keskmine vanus 69,9 aastat).

Diagnoosile järgnenud esimese ravivaasta arvete kogusumma (2 179 053 eurot) moodustas 85,7% 2011.–2013. aasta raviarvete kogusummast. See näitab, et suurem osa ravikuludest kujuneb aasta jooksul peale haiguse diagnoosimist. Raviarvete (n = 2873) keskmine kogusumma patsiendi kohta oli 6623 eurot (väikseim arve 516, suurim 66 856 eurot).

Kuluisendite leidmiseks vajaliku vähistaadiumi määramiseks koostati ekspertarvamusele tuginedes järgmised kriteeriumid: (1) I staadiumi patsientideks loeti patsiendid, kelle raviarvel oli endoskoopiline polüpektoomia või resektsioon; (2) II ja III staadiumi patsientideks loeti isikuid, kellele oli tehtud resektsioon ja kellele oli alustatud adjuvantravi kapetsitabiiniga (Xeloda) 1,5 kuud peale resektsiooni ning adjuvantravi kestus oli olnud 6 kuud; (3) IV staadiumi patsientidena määrati patsiendid, kelle raviarvel sisaldas resektsioon, kiiritusravi ja kolorektaalvähi kemoterapiakuur (tervishoiuteenus 322R). Lisaks raviarvetele võeti arvesse kõigi soodusravimi retseptide kulu, mis olid välja kirjutatud kolorektaalvähi näidustusel. Patsientide ravimikasutust kirjeldab tabel 4.

Tabel 4. Patsiendid, kellele esimese ravivaasta jooksul oli väljastatud C18–C21 diagnoosiga retsepte

Patsientide arv	251
EHK tasutud maksimaalne retsepti kogusumma €	2504
EHK tasutud minimaalne retsepti kogusumma €	0
EHK tasutud keskmine retsepti kogusumma €	185
EHK tasutud 251 inimese kogusumma €	316 565
Kapetsitabiini (L01BC06) retseptide arv	589
Kapetsitabiini retseptide kogusumma €	305 339
Kapetsitabiini retsepti keskmine maksumus EHKle €	518
Kapetsitabiini kasutanud inimeste arv	159
Antiemetikumide (ondansetron, granisetron) retseptide arv	190
Antiemetikumide retseptide kogumaksumus EHKle €	5294

EHK – Eesti Haigekassa

Kolorektaalvähi diagnoosimisega seotud ressursikasutuse kirjeldamiseks vaadeldi diagnoosimisega seotud teenuste kasutamise sagedust raviarvete põhjal. Selleks võeti andmestikust välja esimese statsionaarse raviarvega isikud 2011. aasta teisel poolel (162 patsienti) ning leiti nende diagnostiliste teenuste kasutus individuaalselt pool aastat enne statsionaarset ravi. Tabelis 5 on esitatud sagedamini kasutatud diagnostilised protseduurid ja teenused.

Tabel 5. Sagedamini kasutatud diagnostilised protseduurid ja teenused raviarvete põhjal

	Teenusekood	Raviarved	Teenused	Patsiendid	Teenuse keskmine kasutamine patsiendi kohta
Endoskoopilised uuringud					
Kolonoskoopia	7558	65	66	59	1,1
Ösofagogastroduodenoskoopia	7551	34	34	34	1,0
Rektoskoopia	7562	21	21	18	1,2
Sigmoidoskoopia	7556	24	25	23	1,1
Histoloogilised ja tsütoloogilised uuringud					
Hematoksüliin-eosiin värvinguga biopsiamaterjali uuring (1 blokk)	66800	55	153	48	3,2
Hematoksüliin-eosiin värvinguga pahaloomulisuse diferentseeringuga biopsiamaterjali uuring (1 blokk)	66823	56	93	53	1,8

	Teenuse- kood	Ravi- arved	Teenu- sed	Pat- siendid	Teenuse keskmine kasutamine patsiendi kohta
Patoloogi hinnatud üldtsütoloogiline uuring (kuni 3 klaasi)	66810	6	6	6	1,0
Histo- või tsütokeemiline uuring histoloogilisel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas)	66805	11	58	11	5,3
Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas)	66804	11	30	10	3,0
Koematerjali võtmine					
Jämenõelabiopsia või punktsioon ultraheli või röntgeni kontrolli all	7891	6	6	6	1,0
Iga järgnev jämenõelabiopsia	7897	5	29	5	5,8
Peennõelabiopsia või punktsioon ultraheli või röntgeni kontrolli all	7890	1	1	1	1,0
Histoloogilise koematerjali võtmine endoskoopial (kuni 5 tükki)	7552	97	131	84	1,6
Arstivisiidid					
Eriarsti esmane vastuvõtt	3002	385	386	138	2,8
Eriarsti korduv vastuvõtt	3004	236	320	107	3,0
Perearsti esmane vastuvõtt	9001	106	107	80	1,3
Perearsti korduv vastuvõtt	9002	104	165	82	2,0
Kompuutertomograafilised uuringud					
Kompuutertomograafia natiivis	7975	110	112	102	1,1
Kompuutertomograafia kontrastainega	7978	106	106	97	1,1
Kompuutertomograafia-angiograafia	7984	35	35	35	1,0
MRT-uuringud					
Kontrastainega MRT-uuring	79330	25	27	20	1,4
Muud uuringud					
Väljaheite sõeluuringud (peitveri, rasvhapped)	66209	13	13	12	1,1

Kõige sagedamini oli hospitaliseeritud patsientidel kasutatud diagnoosimiseks kolonoskoopiat – 59 patsiendil. Rektoskoopiat oli tehtud 18 patsiendile,

sigmoidoskoopiat 23 patsiendile. Keskmiselt oli tehtud 1,1 protseduuri ühe patsiendi kohta. Ühtegi endoskoopilist uuringut ei olnud tehtud samale patsiendile mitu korda.

Koeproovi hankimiseks oli kasutatud jämenõelabiopsiat, mida tehakse maksame-tastaaside tuvastamiseks ning antud valimis oli seda tehtud kokku 11-le patsiendile 35 korda (3,2 korda patsiendi kohta). Kõige sagedamini kasutati koematerjali võtmiseks endoskoopiat – 84-l patsiendil 131 korda (1,6 korda patsiendi kohta). Peennõelabiopsiat kasutati üksikutel juhtudel.

Pool aastat enne statsionaarset ravi olid patsiendid teinud keskmiselt 3 eriarsti visiiti inimese kohta. Perearsti visiitide arv samal perioodil oli keskmiselt 1,7 ühe patsiendi kohta. Peitveretest (teenus 66209 „Väljaheite sõeluuringud (peitveri, rasvhapped)“) oli Põhja-Eesti Regionaalhaiglas hospitaliseeritud patsientidel kasutatud poole aasta jooksul enne statsionaarse ravi algust 24 patsiendil 25 korda.

Peitveretestide üldine kasutamine on Eestis viimastel aastatel kasvanud – 2009. a oli teenust osutatud 7610 korda ja 2013. aastal 11 183 korda. 2013. a oli 43% testidest (4797 testi) tehtud perearsti juures, 36% (4058 testi) statsionaarse arstiabi käigus ja ülejäänud testid ambulatoorselt eriarsti juures. [14]

5. Kolorektaalvähi sõeluuring

5.1. Soovitused kolorektaalvähi sõeluuringu korraldamiseks

Rahvastikupõhised sõeluuringu programmidel peab olema läbi mõeldud korraldus sihtrühma tuvastamiseks (sihtrühma vanuse ja elukoha järgi) ja sõeluuringule kutsumiseks. Programmid erinevad üksteisest sihtrühma vanuse, skriiningu intervalli, monitooringu mehhanismide, kontakteerumismeetodite, testimiskoha jt detailide poolest. Organiseeritud rahvastikupõhisel sõeluuringu programmil on Euroopa kvaliteedijuhise [15] kohaselt järgmised omadused:

- Välja töötatud sõeluuringu korraldus, milles on sätestatud vanusevahemik, sõeluuringu meetod ja intervall;
- Täpselt määratletud sõeluuringu sihtrühm;
- Sõeluuringu käivitamiseks määratud korraldusmeeskond;
- Meditsiiniliste teemade eest vastutav tervishoiumeeskond;
- Kvaliteedikontrolli süsteem;
- Vähi tuvastamise ja surmade registreerimise meetod

Organiseeritud sõeluuring pakub paremat kaitset sõeluuringu käigus tekkinud tervisekahjude eest [15]. Rahvastikupõhine sõeluuring koosneb mitmest etapist, mille hulka kuuluvad [4]:

- Sihtrühma tuvastamine;
- Sihtrühma kuuluvate isikute kaasamine;
- Testi saatmine sihtrühmale;
- Testitulemuste teatamine;
- Negatiivsete testitulemuste kinnitamine ja järgmisest testiajast teavitamine;
- Testi ebaõnnestumise korral uuritava tagasikutsumine;
- Positiivse tulemuse korral uuritava jälgimine ja diagnostiliste protseduuride ja ravi läbiviimine;
- Kogu sõeluuringu programmi registreerimine, monitoorimine ja hindamine.

5.1.1. Soovitatud sihtrühmad

Konsensus sõeluuringuks optimaalseima vanusevahemiku osas puudub. Kolorektaalvähi Euroopa Komisjoni juhendis [4] on riiklikus skriiningprogrammis soovitatud kaasata 60–64-aastased isikud, kuna selles vanuses on kolorektaalvähi esinemine ja suremus suur ja arvestatav osa elust veel ees. Euroopa Liidu Nõukogu soovitatav skriiningut läbi viia 50–74-aastastel [16].

Uuringutes on kolorektaalvähi suremuse vähenemine olnud sarnane 45–80-aastaste sõeluuringus osalenute hulgas. Vanusevahemikku võib muuta nooremate või vanemate isikute kaasamiseks, arvestades kasu ja riski suhet ning olemasolevaid ressursse. [4]

Kolorektaalvähi skriiningu juhendid võivad mõnede rahvastikurühmade osas erineda. Näiteks Ameerikas soovib Institute of Clinical Systems Improvement keskmise riski korral skriinimist alates 45. eluaastast afroameeriklastele või Ameerika indiaanlastele [17]. Mõnel juhul on soovitustes ära toodud ka vanuse ülempiir. Ameerika Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer soovib skriiningu läbiviimist kuni 75-aastastele [17].

5.1.2. Sõeluuringus kasutatav peitveretest

Kolorektaalvähi Euroopa Komisjoni juhendis [4] on soovitatud esmase skriinimisvahendina kasutada FITi ning diagnoosi kinnitamiseks kolonoskoopiat, kuigi antud raportis kirjeldatud juhendid selle kasutamist ei käsitle.

Esmasest testimisviisist sõltub sõeluuringu edasine korraldus. Nii on näiteks gFOBT posti teel saatmisel stabiilsem ning ajaperiood proovi võtmise ja analüüsimise vahel on 14–21 päeva. FITi puhul tuleb arvestada, et proov vajab säilitamisel jaehdat keskkonda ning tuleb testi ebastabiilsuse tõttu saata laborisse analüüsimiseks lühema aja jooksul. [4]

5.1.3. Sõeluuringu korralduses osalev personal ja vahendid

Olenevalt tervishoiusüsteemist ja valitud sõeluuringu printsiibist (rahvastikupõhine või oportunistlik) võivad sõeluuringu korraldamiseks olla kaasatud erinevad tervishoiuspetsialistid – perearstid, pereõed, apteekrid, laborispetsialistid jms. Sõeluuringuga seotud personal peab olema läbinud sõeluuringualase ja vastava eriala spetsiifilise koolituse. Sõeluuringu korraldamise meeskonda peaksid kuuluma [4]:

- administratiivne personal ja sekretärid;
- epidemioloogid;
- laboritöötajad;
- esmatasandi tervishoiu arstid;
- eriarstid (endoskopiistid, radioloogid, patoloogid, kirurgid);
- meditsiiniõed;
- rahvatervishoiu spetsialistid.

Sõeluuringu korraldamine vajab ruume ja sisustust nii testide analüüsimiseks kui ka korraldusega seotud personalile. Peitveretestide analüüsiks kasutatavad vahendid sõltuvad konkreetsest testist ning sellest, kas kasutatakse automaatanalüüsimist või mitte. GFOBTi korral ei ole automaatanalüüsimine võimalik ning tulemust loeb vastava väljaõppega hindaja visuaalselt.

5.1.4. Sõeluuringuga seotud kommunikatsioon

Sihtrühma võib sõeluuringusse kutsuda tsentraalne sõeluuringu register, perearst või mõni teine esmatasandi tervishoiu asutus. Sõeluuringus osalejate kommunikatsioon võib eristada kolme etappi [4]:

- sõeluuringusse kutsumine (posti teel, vajadusel meeldetuletav kiri);
- tulemustest teavitamine;
- jätkuetapp positiivse tulemuse saanutel edasise uuringu (kolonoskoopia) läbi viimiseks.

Esmasel kontakteerumisel sihtrühmaga võib eristada kolme viisi, mis on eri maa-de programmides kasutusel [18]:

1. Kontakteerumine posti teel, et sihtrühma kuuluv isik võtaks sõeluuringus osalemiseks ise ühendust tervishoiuasutusega (näiteks Koreas, Iisraelis, Itaalias, Jaapanis, Kanadas).
2. Kontakteerumine posti teel koos testimiskomplekti saatmisega (näiteks Horvaatias, Soomes, Prantsusmaal, Itaalias, Hispaanias, Inglismaal, Šotimaal, Austraalias).
3. Tervishoiuteenuse pakkuja kaudu. Sihtrühma kutsutakse massimeedia vahendusel tervishoiuteenuse osutajaga ühendust võtma (Tšehhis) või pakub esmatasandi tervishoiuteenuse osutaja sihtrühma kuuluvale isikule sõeluuringus osalemist (Saksamaal, Lätis, Poolas, Taivanis, USA-s).

Esmane kontakt võib toimuda ka mitme eelpool mainitud meetodi kombineerimisel (USA-s). Osalemismäärad on madalamad nendes programmides, kus sihtrühm peab esmase kontakti sõeluuringus osalemiseks ise looma või kus sõeluuringut vahendab tervishoiuteenuse pakkuja. [18]

5.1.5. Osalemismäär

Sõeluuringus osalemise määr ehk inimeste arv, keda on skriinitud teatud aja jook-sul alates skriiningule kutsumisest ning nende osakaal kõikide skriiningule kut-sutud inimeste seas, on oluline sõeluuringu programmi üldise efektiivsuse ja ku-lutõhususe hindamiseks. Euroopa kvaliteedijuhendi järgi [19] on minimaalne aktsepteeritav osalemismäär vähemalt 45%, kuid soovitatav on saavutada vähemalt 65% osalemismäär. Eri riikide programmide osalemismäärad jäävad vahemikku 14,4–63,8% (vt tabel 6 ja 7). Meta-analüüs [20] 197 910 patsiendil näitas, et peit-veretestide omavahelises võrdluses oli osalemismäär kõrgem FITi puhul (RR = 1,16; 95% CI 1,03–1,3).

5.2. Sõeluuringu korraldus Euroopas

Mitmes Euroopa riigis on käivitatud kolorektaalvähi sõeluuringu programmid või pilootuuringud. Sõeluuring on suunatud keskmise riskiga patsientidele, st patsien-tidele, kes on asümptomaatilised, kel endil ja nende perekonnas ei ole varem esi-nenud kolorektaalvähki, polüüpe ega põletikulist soolehaigust.

Euroopa riikides on sihtrühmas isikud alates 50. eluaastast. Sihtrühma ülemine piir on riigiti suuresti varieeruv. Tabelites 6 ja 7 on esitatud ülevaade Euroopa ja mõnede teiste riikide skriiningprogrammide korraldusest. Riiklike programmide all peetakse silmas, et neid rahastab riik, kuid need ei pruugi haarata kogu riiki, vaid teatud haldusüksusi, kuna paljudes maades laiendatakse programme järk-jär-gult sihtrühma või haldusüksuste kaupa.

Rahvastikupõhistes sõeluuringuprogrammides on enamasti kasutusel guajakimee-todil põhinev test (gFOBT) ning sõeluuringut teostatakse 2-aastase intervalliga. Kolonoskoopia või sigmoidoskoopia esmase skriinimisvahendina on kasutusel Belgias, Poolas ja Küprosel ning sõeluuringu intervall on sellisel juhul 10 aastat (vt tabel 6). Immunokeemilist testi (FIT) kasutavad 5 riiki – Itaalia (Veneetsias ja Lazio piirkonnas), Leedu, Venemaa, Sloveenia ja Hispaania. Austrias on FIT ka-sutusel vaid ühes piirkonnas – Burgenlandis. Väljaspool Euroopat on FIT eelistatud meetod Jaapanis [21] ja Austraalias [22]. Valdavalt on Euroopa riikides kasutusel gFOBT.

Tabel 6. Ülevaade rahvastikupõhistest sõeluuringu programmidest Euroopas [1,23]

Riik	Sihtrühma vanus	Kasutatav meetod	Skriiningu intervall	Osalemismäär %
Belgia	—	FOBT/ kolonoskoopia	—	—
	al 50	kolonoskoopia	10 a	—
Hispaania*	50–69	FIT	2 a	—
Holland	—	FIT	—	—
Horvaatia	50–74	gFOBT	2 a	—
Inglismaa	50–75	gFOBT	2 a	—
Iirimaa	—	FOBT	—	—
Itaalia	50–69 (70–75)	FOBT	2 a	63,8
Itaalia (Lazio piirkond)	50–74	FIT	2 a	30
Itaalia (Veneetsia piirkond)	50–69	FIT	2 a	63,8
Küpros	—	kolonoskoopia	—	—
	—	gFOBT	—	—
Leedu	50–75	FIT	2 a	—
Malta	—	FOBT	—	—
Prantsusmaa**	50–74 ilma soolevähi sümptomiteta ja mõõduka riskiga	gFOBT*	2 a	—
Poola	50–65	kolonoskoopia	10 a	—
Portugal	50–70	FOBT	2 a	—
Rumeenia	50–47	FOBT	2 a	—
Rootsi	60–69	gFOBT	2 a	—
Sloveenia	50–69	FIT	2 a	—
Soome	60–69	gFOBT	2 a	71
Šotimaa	50–74	gFOBT, FIT reflekstestina	2 a	—
Taani	NA	FOBT/ kolonoskoopia	—	—
Ungari	50–70	FOBT	2 a	—
Venemaa	al 45, planeeritakse hõlmata kogu üle 45 elanikkond 2016. aastal	FIT	—	—

* Rahvastikupõhine: Kataloonia, Valencia, Murcia, Kanaari saared, La Rioja ja Baskimaa, oportunistlik: ülejäänud Hispaania

** Prantsusmaa: kuigi gFOBT on referentstest, siis soovitatakse üle minna FITi kasutamisele; FOBT – üldnimetus peitveretestidele, kui pole teada, millist testi kasutatakse — pole teada

Tabel 7. Ülevaade oportunistlikku sõeluuringut rakendatavatest Euroopas [1,23]

Riik	Sihtrühma vanus	Kasutatav meetod	Skriiningu intervall	Osalemismäär %
		kolonoskoopia	10 a	—
Austria*	al 50	gFOBT	1 või 2 a	—
	al 50	FIT*	1 a	35
Bulgaaria	al 31	FOBT	1 a	—
Kreeka	50–70	FOBT	2 a	—
	al 50	kolonoskoopia	10 a	—
Läti	al 50	FOBT	1 a	—
Slovakkia	al 50	FOBT	—	—
	al 50	kolonoskoopia	10 a	—
	50–55	gFOBT	1 a	—
Saksamaa	al 55	gFOBT	2 a	—
	al 50	kolonoskoopia	10 a	—
	50–54	FOBT	1 a	20
Tšehhi	al 55	gFOBT	2 a	—
	al 55	kolonoskoopia	10 a	—

* rahvastikupõhine sõeluuring on vaid Burgenlandi provintsis
FOBT – üldnimetus peitveretestidele, kui pole teada, millist testi kasutatakse
— pole teada

Sõeluuringuga kulude kirjeldamisel lähtuti avaldatud kulutõhususe uurimustest ja korralduskulusid käsitlevatest artiklitest. Ülevaade sõeluuringuga seotud kuludest teistes riikides on esitatud tabelis 8.

Sõeluuring FITiga on veidi kallim kui gFOBTiga. Kulutõhususe uuringutes oli testi enda hind vahemikus 1,70–5,20 eurot (gFOBT) ja 2,6–9,4 eurot (FIT). Samas sõltub FITi hind kasutatud hemoglobiini taseme referentsväärtusest. Koos korralduskuludega (testi saatmine, analüüsimine ja tulemustest teavitamine) olid testi kulud uuringutes vahemikus 7,9–14,05 (gFOBT) ja 8,84–18 (FIT) eurot inimese kohta.

Tabel 8. Ülevaade sõeluuringuga seotud kuludest teistes riikides (ühiku kulu)

Uurimus	FITi kulud	gFOBTi kulud	Kolonoskoopia kulud	Stadiumide maksumus	Riik
van Ballegoijen <i>et al.</i> (2003) [24]	13 USA \$ (9,4 €) (98% spetsiifilisusega test)	4,50 USA \$ (3,3 €) (Medicare'i kulu)	646 USA \$ (468 €) (diagnostiline) 683 USA \$ (495 €) (koos biopsiaga)	—	USA
Berchi <i>et al.</i> (2004) [25]	8,84 € (koos korraldusega, millest testi kulu 2,6 €)	10,98 € (koos korraldusega, millest testi kulu 4,6 €)	457,35 €	A: 17 579 € B: 21 858 € C: 31 110 € Metastaseerunud: 17 384 €	Prantsusmaa
Heitman <i>et al.</i> (2010) [26]	19 CAN \$ (12,5 €)	12 CAN \$ (7,9 € koos analüüsimisega, millest testi kulu 3,28€)	857 CAN \$ (565 €) (diagnostiline) 999 CAN \$ (658 €) (terapeutiline)	I : 25 049 CAN \$ (16 511 €) II: 36 143 CAN \$ (23 824 €) III: 96 768 CAN \$ (63 785 €) IV: 134 014 CAN \$ (88 336 €)	Kanada
Heresbach <i>et al.</i> (2010) [27]	8,84 € (koos korraldusega)	10,98 € (koos korraldusega)	779 € (ilma polüpektoomiata) 1561 € (koos mitteadenomatoossete polüüpide polüpektoomiaga) 3610 € (adenomatoossete polüüpide polüpektoomia)	I : 17 000 € II: 22 000 € III: 30 700 € IV: 36 600 €	Prantsusmaa
Lejeune <i>et al.</i> (2010) [28]	18 € (koos testi saatmisega, millest testi kulu 6 €)	11,8 € (koos testi saatmisega, millest testi kulu 2,87 €)	526 € (diagnostiline) 641 € (koos polüpektoomiaga)	I : 17 596 € II: 20 472 € III: 29 013 € IV: 35 059 €	Prantsusmaa
Parekh <i>et al.</i> (2008) [29]	22 USA \$ (16 €) (koos korraldusega)	15 USA \$ (10,9 €) (koos korraldusega)	920 USA \$ (666 €)	Lokaalne: 51 000 USA \$ (36 948 €) Regionaalne: 98 000 USA \$ (70 999 €) Kaugele arenenud :200 000 USA \$ (144 896 €)	USA
van Rossum <i>et al.</i> (2011) [30]	4,39 € (testi kulu)	5,20 € (testi kulu)	921 €	12 366 € (lõikus) 12731 € (kemoterapia) 23 097 € (lõikus ja kemoterapia metastaaside korral) 5710 € radioterapia	Holland
Sharp <i>et al.</i> (2012) [31]	3,75 € (testi kulu)	1,70 € (testi kulu)	650 €	I : 22 885 € II: 36 377 € III: 48 032 € IV: 35 799 €	Iirimaa

Uurimus	FITi kulud	gFOBTi kulud	Kolonoskoopia kulud	Stadiumide maksumus	Riik
Sobhani <i>et al.</i> (2011) [32]	4 € (testi kulu)	4 € (testi kulu)	526 € 641 € (polüpektoomiaga)	I : 17 596 € II: 20 472 € III: 29 013 € IV: 35 059 €	Prantsusmaa
Wilschut <i>et al.</i> (2011) [33]	14,85 € (koos korraldusega)	14,05 € (koos korraldusega)	303 € 393 € (polüpektoomiaga)	I : 12 500 + 340 € (jätkuravi) II: 17 000 + 340 € (jätkuravi) III: 21 000 + 340 € (jätkuravi) IV: 25 000 + 340 € (jätkuravi)	Holland

Sõeluuringu programmide käivitamise ja käigushoidmise kulude kohta on infot piiratult. Sõeluuringuprogrammide kulud on kõige põhjalikumalt käsitletud USA sõeluuringu kohta avaldatud artiklites. Subramanian (2013) [34] kirjeldas 2005. aastal viies piirkonnas alanud USA rahvastiku 4-aastase skriinimise demonstratsiooniprogrammi maksumust. Kahe programmi puhul põhines skriinimine vaid kolonoskoopial, kolmes programmis kasutati gFOBTi ja kolonoskoopia kombinatsiooni. Kokku skriiniti 5603 isikut. Sõeluuringu käivitamise kulud olid piirkonniti 60 602 – 337 715 USA dollarit ning viie piirkonna kohta kokku 855 694 dollarit. Programmi käivitamise kulud moodustasid ligi 10% 4-aastase programmi kogumaksumusest. Käivitamise kulude põhiosa (62%) moodustasid programmi juhtimine, andmete kogumine ja jälgimine ning administratiivsed kulud. Rakendamisperioodi vältel kulus programmides ligi 11,3 miljonit dollarit. Suurimad kulud olid kliiniliste teenuste pakkumine (41%), teenuste osutamise tugi / patsiendiabi (18%). Programmi juhtimine ja administreerimine moodustasid mõlemad 10% maksumusest. Sõltumata testist ja piirkonnast oli programmi kogumaksumus inimese kohta keskmiselt 1856 dollarit, sisaldades 144 dollarit programmi käivitamiseks, 695 dollarit kliiniliste tegevuste jaoks, 316 dollarit teenuse osutamise toeks / patsiendiabiks ja 701 dollarit teiste mittekliiniliste tegevuste jaoks. [34]

Detailsemalt on kulud Itaalia näitel käsitletud Parente *et al.* [35] uuringus, kus rakendati FITi (100 ng/ml) ja kolonoskoopiat 50–69-aastastele skriinitavatele kahes voores (osalemismäärad 49,7% ja 54,4%) (vt tabel 9).

Tabel 9. Kulud kahes sõeluuringu voorus eurodes [35]

Kulu	Esimene sõeluuringu voor (78 083 isikut)	Teine sõeluuringu voor (81 619 isikut)
Kulu uuritud inimese kohta	22,4	18,6
Kulu kutsutud inimese kohta	3,1	2,6
Kulu skriinitud inimese kohta	7,1	6,4
Kulu hinnatud inimese kohta	170,1	167,3
Kulu tuvastatud vähi kohta	9135,7	12 639,1
Kulu tuvastatud kaugele arenenud adenoomi kohta	1252,4	1260,3

Teises Itaalia uuringus Firenze piirkonna andmetel [36] leiti, et suurima sõeluuringu kulu esimeses voorus (25 428 kutsutut) moodustasid töjõukulud (49,7%). Sõeluuringu läbiviimiseks vajaliku tehnilise varustuse kulu oli 4,2% kogukulust.

5.2.1. Sõeluuringu korraldus ja tulemuslikkus Soomes

Sõeluuringu programm Soomes sai alguse 2004. aastal, kaasates esialgu 22 omavalitsust 444st. Sõeluuringu programmis kasutati esimese kuue aasta jooksul uuritavate randomiseerimist sõeluuringurühma ja kontrollrühma.

Algselt oli sõeluuringu sihtrühma vanus 60–64 aastat, 2007. aastaks laiendati sihtrühma vanust 60–67-aastastele ning praegu on sihtrühmaks 60–69-aastased. Aastatel 2009–2012 osales sõeluuringus ligikaudu 150 omavalitsust (vt tabel 10). [37]

Tabel 10. Aastatel 2009–2012 sõeluuringus osalenud omavalitsused ja sihtrühma kuulunud isikud [37]

Aasta	Osalenud omavalitsuste arv (omavalitsuste koguarvust)	Sihtrühma kuulunud 60–68-aastaste inimeste arv	Kutsutute hulk (osakaal sihtrühmas%)	Osalusmäär kutsutute seas %
2009	151 (348)	349 589	66 480 (19,0)	70,4
2010	148 (342)	337 816	67 609 (20,1)	67,6
2011	147 (336)	357 465	73 608 (20,6)	67,9
2012	154 (336)	367 255	79 455 (21,6)	67,3

Sõeluuringule kutsumine oli tsentraliseeritud ning toimus rahvastikuregistri alusel. Sõeluuringu keskus oli *Tampere Pirkanmaa Cancer Society*, kus analüüsiti peitveretestid ja saadeti laiali tulemused, samuti anti patsientidele edasised juhised kohaliku tervisekeskusega kontakteerumiseks ja lisauuringute tegemiseks. Sõeluuringus kasutati guajakimeetodil põhinevat peitveretestit (Hemoccult®, 3 testimiskaarti 6 proovi jaoks). Testimiskomplekt koos infomaterjalidega saadeti igal teisel aastal skriinitavatele posti teel ja tagastati sõeluuringukeskusele samuti ettemaksitud tavapostiga. Sõeluuringus osalejatele kehtisid toitumispääangud – keelatud oli toore liha, maksa ja veretoodete tarbimine 3 päeva enne proovi võtmist ja proovi võtmise ajal ning suures koguses, st üle 250 mg päevas, C-vitamiini tarbimine. Kui kolmest testimiskaardist üks viitas verele väljaheites, siis loeti proov positiivseks ning patsiendile saadeti teade kolonoskoopiale suunamiseks. Kõik andmed skriinitavate patsientide ja uuringutulemuste kohta koguti andmebaasi. [38]

Patsientidele, kes tagastasid testi analüüsimiseks mittekasutatavas vormis, saadeti uus test maksimaalselt kaks korda inimese kohta ühes sõeluuringu voorus. Kui sellele vaatamata ei saadud patsiendilt korrektselt täidetud testi, loeti need patsiendid mittevastanuteks ning neil soovitati kolorektaalvähi sümptomite ilmnemisel kontakteeruda kohaliku tervishoiuasutusega. [38]

Sõeluuringu korraldamise peamise probleemina toodi välja kolonoskoopiate teostamise võimekus – 65% kolonoskoopiatest viidi läbi kahe kuu jooksul peale positiivsest tulemusest teavitamist ja 82% kolonoskoopiatest viidi läbi kolme kuu jooksul. [39]

Sõeluuringu tulemuslikkust hinnati 2007. aastal. Sõeluuringus osalemise määr oli esimeses voorus (esmakordselt sõeluuringusse kutsutud) naistel 78% ja meestel 62%. Teises voorus (teistkordselt kutsutud) oli osalemismäär veelgi kõrgem – naistel 80% ja meestel 68%. Vähi tuvastamise määr oli sarnane mõlemas sõeluuringu voorus – meestel 2,1 ja 2,0 vähijuhtu 1000 osaleja kohta vastavalt esimeses ja teises voorus ning naistel vastavalt 1,0 ja 0,9. Positiivne prognoosiväärtus vähi suhtes (leitud vähkkasvajate arv 100 positiivse testi kohta) oli esimeses voorus 7,5% ja teises voorus 4,3% (kohandatud vanusele ja soole). Positiivne prognoosiväärtus adenoomide suhtes oli vastavalt 31% ja 24,6%. [38]

5.2.2. Sõeluuringu korraldus ja tulemuslikkus Rootsis

Sõeluuringu korraldus Rootsis on sarnane Soomega. Sõeluuringuga alustati Stockholmi maakonnas 2008. a jaanuaris. Sihtrühmaks olid isikud vanuses 60–69 (sündinud 1942 ja 1946) ning kasutades gFOBTi (Hemoccult II) skriinimise kaheaas-

tase intervalliga. Uuritavatele saadeti posti teel kolm kogumiskaarti ja infomaterjalid koos tagasisaatmisümbrikuga, millel oli analüüse tegeva labori aadress.

Sõeluuringule kutsumine oli korraldatud tsentraalselt. Kui kutsutav ei reageerinud sõeluuringu kutsele, siis saadeti meeldetuletus 4 nädalat hiljem. Negatiivsest testitulemusest anti teada posti teel. Positiivse tulemusega patsiendid suunati 14 päeva jooksul kolonoskoopia läbiviimiseks kohalikku endoskoopiakabinetti. Sõeluuringu programmi jälgiti tsentraalselt ning koostööd tehti Soome ja Ühendkuningriigi programmidega. [40] Hetkel kehtivad juhised soovivad Rootsis skriinida 60–74-aastaseid [41].

Sõeluuringu tulemuslikkus. Test saadeti 44 930 isikule. Esimesel aastal oli sõeluuringus osalemise määr 64% (naistel 68% ja meestel 59%) [42]. Positiivse testitulemuse saanud 554 inimest (2% kutsututest) suunati kolonoskoopiasse. Ligikaudu pooltel kolonoskoopias käinutest avastati teatud anomaalia, enamasti polüübid. 31 inimesel diagnoositi vähk ja 38 inimesel adenoomid. [43]

2008. aastal alustas gFOBTiga sõeluuringut vaid Stockholmi-Gotlandi piirkond. 2014. aasta veebruaris alustati Rootsis rahvusliku mitmekeskesuselise uuringuga SCREESCO, milles võrreldakse esmase sõeluuringu meetodina kasutatud kolonoskoopiat ja iga kahe aasta tagant tehtud FITi (OC sensor ®) mitteskriinitud populatsiooniga. Selles uuringus osalevad peaaegu kõik Rootsi maakonnad ning uuringu kestus on 15 aastat. [44,45]

5.2.3 Sõeluuringu korraldus ja tulemuslikkus Ühendkuningriigis

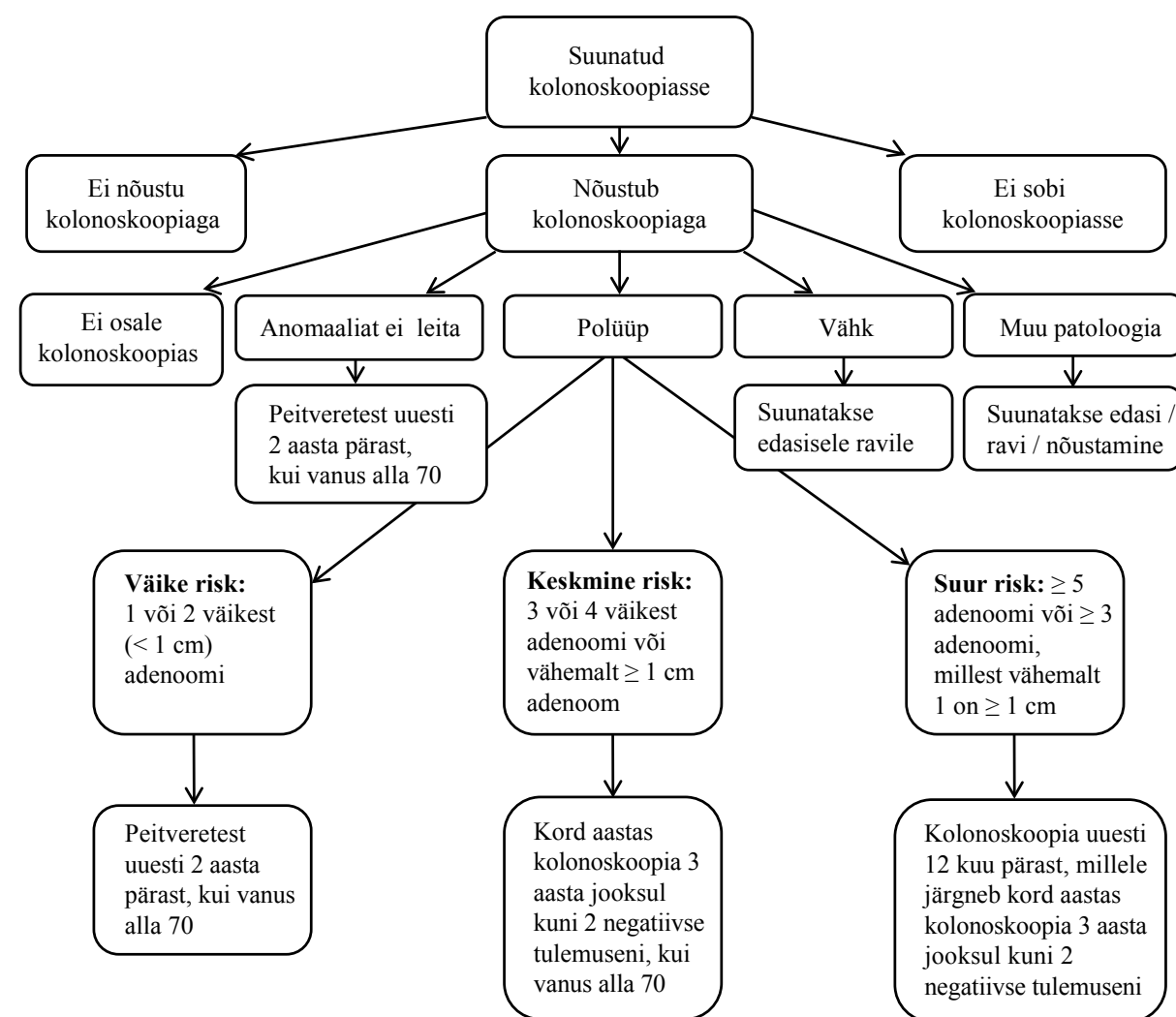
Sõeluuringu korraldus. Pilootprogramm sai alguse 2000. aastal ning kaasatud oli järgmised piirkonnad: Coventry ja Warwickshire Inglismaal ning Grampion, Tayside ja Fife Šotimaal. GFOBT (Hema-screen; Immunostics, NJ, USA) saadeti posti teel skriinitavatele iga 2 aasta järel. Korduvtestimine tehti nõrga positiivse tulemuse korral ning rakendati toitumispiiranguid. Sihtrühm olid isikud vanuses 50–69. Patsientidele, kellel kolonoskoopiaga ei õnnestunud leida tuvastada, pakuti võimalust kasutada topeltkontrastset baariumklistiiri. [46]

Ühendkuningriigi tervishoiuteenistuse (*National Health Service*) hetkel käigus olev kolorektaalvähi programm (NHS BCSP) koosneb viiest üksusest ning 90–100 kohalikust sõeluuringukeskusest. Programmi üks faas kestab 3 aastat. Programmi üksused tegelevad inimeste kutsumisega, proovide testimisega ja testitulemuste

teatamisega. Samuti tegelevad üksused positiivse testitulemuse saanud patsientidele aegade broneerimisega sõeluuringukeskustesse. Kohalikud sõeluuringukeskused teevad endoskoopiaid ning jagavad patsientidele infot. [47]

Sõeluuringu sihtrühma kuuluvale patsiendile saadetakse posti teel sõeluuringust informeeriv kiri ning nädal hiljem peitveretest komplekt. Komplekti kuuluvad juhised proovi võtmiseks ja margistatud ümbrik proovi tagasisaatmiseks programmi üksuse laborisse. Proov tuleb tagastada 14 päeva jooksul pärast viimase proovi võtmist (kokku tuleb proovid võtta kolmest erinevast väljaheitest). Tulemused saadetakse osalejatele kahe nädala jooksul peale proovi laborisse jõudmist. Neile, kes saavad testil ebaselge tulemuse, saadetakse kuni kaks uut testikomplekti. Kui teise testi tulemus on normaalne, siis saadetakse osalejale kolmas test. Kui seegi on normaalne, siis arvatakse osaleja rutiinselt skriinitavate hulka tagasi ning uus test saadetakse talle kahe aasta pärast, kui ta on jätkuvalt sõeluuringu sihtrühmas. Kui teine ja kolmas test näitavad ebaselget või positiivset (5 või 6 laiku) tulemust, siis saadetakse osaleja sõeluuringuõe juurde edasise kolonoskoopia määramiseks. [47]

Sõeluuringu praeguse programmi sihtrühm on 60–69-aastased isikud. Üle 70-aastased võivad taotleda testimiskomplekti lähimast üksusest, kuid mitte sagedamini kui üks kord kahe aasta jooksul. Iga normist kõrvalekalduva testitulemuse korral suunatakse patsient vastuvõtule sõeluuringuõe juurde. See on selles programmis patsiendi esmane kokkupuude tervishoiutöötajaga. Vastuvõtul selgitatakse patsiendile testitulemusi ja tutvustatakse kolonoskoopia protseduuri. Joonisel 4 on kujutatud kolonoskoopiale suunatud patsientide edasine käsitlus. [47]



Joonis 4. Kolonoskoopiale suunatud patsiendi ravi ja jälgimine Ühendkuningriigis [47]

Kolonoskoopia leitud polüübid eemaldatakse. Kui polüübi bioptadi uuringul selgub, et tegemist on healoomulise muutusega, siis saadetakse patsiendile kolme nädala jooksul tulemused. Vähidiagnoosi teatamiseks kutsutakse patsient kohtumisele sõeluuringuõega.

Sõeluuringu tulemuslikkus. Pilooprogrammi hõlmatus oli 56,8% (n = 271 646). Üldine positiivse testitulemuse määr oli 1,9%. Positiivse testitulemuse saanutest soostusid kolonoskoopiaga 81,5%.

Vähi tuvastamise määr oli 1,62 juhtu 1000 skriinitud inimese kohta. Positiivne prognoosiväärtus vähi suhtes oli 10,9% ja adenoomi suhtes 35%. Sõeluuringus avastati 552 vähijuhtu, millest 48% olid Dukesi staadiumis A, 25% staadiumis B,

26% staadiumis C ja 1% olid metastaseerunud (Dukesi staadium D). 0,24% patsientidest tekkis kolonoskoopia verejooks või kõhuvalu ning nad jäeti jälgimisele. 0,32% pöördusid ise samal põhjusel uuesti haiglasse, kuid nad ei vajanud ravi. Perforatsioon tekkis kahel inimesel (0,05%), ühel tekkis see polüpektoomia käigus. [46]

6. Sõeluuringutes kasutatavad testmetoodikad

Järgnevalt on kirjeldatud enimkasutatud testide omadusi. Kolorektaalvähi skriiningus kasutatavad testid võib jagada kolme rühma [16]:

- Väljaheite peitvere määramisel põhinevad testid (gFOBT ja FIT). Need on kasutusel mitmetes riikides kolorektaalvähi skriiningprogrammides. Neid teste käsitletakse eraldi alapeatükkides. Väljaheite DNA-analüüs on uus meetod vähieelsete muutuste ja vähi molekulaarsete anomaaliade tuvastamiseks. DNA-testide täpsuse ja sõeluuringutes kasutatavuse kohta kohta on andmeid vähe.
- Endoskoopilised meetodid: kolonoskoopia, sigmoidoskoopia. Sigmoidoskoopial põhinev sõeluuring on ühe meta-analüüsi [48] alusel näidanud märkimisväärset kolorektaalvähi esinemissageduse ja suremuse vähenemist.
- Visualiseerimismeetodid (KT kolonograafia, magnetresonantskolonograafia, kapselendoskoopia, irrigoskoopia) on vahendid soolevähi tuvastamiseks. Siiani pole avaldatud uuringuid kolonograafia mõjust soolevähi suremusele skriiningus. Kapselendoskoopia on uus meetod soole visualiseerimiseks. Kolonoskoopiaga võrreldes on kapselendoskoopia vähem täpne ning vajab soole tühjendamist. Kapselendoskoopiat ei ole kasutatud soolevähi skriiningus.

6.1. Guajakimeetodil põhinev peitveretest (gFOBT)

GFOBT tuvastab silmale mittestatavat verd väljaheites, mis võib viidata vähile või adenoomidele. GFOBT tuvastab peroksüdaasi reaktsiooniga hemoglobiini – guajakivaiguga immutatud paber muutub siniseks. GFOBT on sõeluuringu programmides kõige sagedamini kasutatav testimismeetod.

Testimiseks on vajalik kolme järjestikuse väljaheite proovid. GFOBTi kasutades tuleb valepositiivse tulemuse vältimiseks arvestada toitumispäringutega. Kuna test ei erista, kas heemi komponent hemoglobiinis on loomset päritolu või mitte, siis ei ole võimalik välistada, et tuvastatud verekomponent on saadud toidust. Kui gFOBT on positiivne, siis tuleb kolonoskoopial välja selgitada veritsemise põhjus. GFOBTi peamised eelised ja puudused on toodud tabelis 11.

Tabel 11. GFOBTi eelised ja puudused [49]

Eelised	Puudused
Kogumiskaart ja reagent on odavad	Testimine ei toimu automaatselt, see on tömahukas ja sisaldab subjektiivset visuaalset hindamist
Kogumiskaarti on lihtne pakkida automaatmasinaga ja saata posti teel	Osaleja peab andma proovid kolmest erinevast väljaheitest, mis võib põhjustada ebamugavust ja vastumeelsust
Patsiendi andmete kaardile trükkimine ei ole keeruline	Pole spetsiifiline inimese hemoglobiinile
Proovid püsivad kogumiskaardil stabiilsena kuni 21 päeva	Pole inimese hemoglobiini suhtes nii tundlik kui FIT
GFOBTil põhinevat süsteemi on kasutatud paljudes skriiningprogrammides ja see toimib hästi	Pole võimalik kohandada hemoglobiini kontsentratsiooni referentsväärtustele

GFOBTi tüübid ja tooted on omadustelt erinevad ning sõltuvad testi tootjast (vt tabel 12). GFOBTi analüütilist tundlikkust ei ole võimalik muuta. Erand on Hemocult SENSE test, millel on võimalik proovi veega töötlemisel parandada testi tundlikkust, vähendada spetsiifilisust ja positiivset ennustusväärtust.

Tabel 12. Mõned gFOBTi tootjad ja nende testide analüütiline tundlikkus

Testi nimi	Tootja	Analüütiline tundlikkus
Coloscreen	Helena Laboratories, Texas, USA	0,9 mg Hb/g
Hema-screen	Immunostics Inc. New Jersey, 07712, USA	0,6 mg Hb/g
Hemocult	Beckman Coulter Inc. Fullerton, CA 92835, USA	30% positiivsusmäär 0,3 mg Hb/g juures
Hemocult SENSE	Beckman Coulter Inc. Fullerton, CA 92835, USA	75% positiivsusmäär 0,3 mg Hb/g juures
MonoHaem	Chemicon Europe Ltd	1,05 mg Hb/g
Hema-Check	Siemens PLC	6 mg Hb/g
HemaWipe	Medtek Diagnostics LLC/BioGnosis Ltd	2 mg Hb/g

6.2. Immuunmeetodil põhinev peitveretest (FIT)

FIT põhineb spetsiifilisel reaktsioonil inimese vere globiiniga. FITi jaoks on vaja vaid ühte kuni kahte väljaheiteproovi, mistõttu on proovi lihtsam võtta. [4] FITi positiivse tulemuse korral viiakse läbi kolonoskoopia veritsemise põhjuse väljaselgitamiseks.

FITi eelis gFOBTi ees on toitumispüüangute puudumine, proovi automaatanalüüsimise võimalus ning võimalus kohandada riigipõhiseid hemoglobiini kontsentratsiooni referentsväärtuseid (kvantitatiivsed testid). Referentsväärtuste kohandamine võib olla vajalik kohalike olusid arvestades – vähi ja suure riskiga adenoomide esinemus, kolonoskoopiaste läbiviimise võimekus jms. Referentsväärtuse vähendamine suurendab tundlikkust ja vähendab spetsiifilisust. See suurendab tuvastamissagedust, mis omakorda suurendab ebavajalike kolonoskoopiaste arvu. [50] Kõige sagedamini kasutatud referentsväärtused on 75 või 100 ng/ml [51]. Kvalitatiivsetel testidel referentsväärtusi muuta ei saa ning test annab vastuseks positiivse või negatiivse väärtuse.

FITi puudused on proovi suurem ebastabiilsus (vedelikproovid säilivad külmkapi temperatuuril kuni 3 päeva) ja kõrgemad positiivsuse määrad. FITi peamised eelised ja puudused on toodud tabelis 13.

Tabel 13. FITi eelised ja puudused [49]

Eelised	Puudused
Automaatanalüüsimine	Proovi ebastabiilsus
Inimese hemoglobiini suhtes spetsiifiline, mis vähendab valepositiivsete tulemuste arvu.	Testi pakendamine vajab lisanõuete täitmist vedelikproovide kogumise tõttu.
Inimese hemoglobiini suhtes suurenenud tundlikkus	Testi kuni 10 korda kõrgem hind võrreldes gFOBTiga [52]
Võimalik kohandada hemoglobiini kontsentratsiooni referentsväärtustele (kvantitatiivsel FITil).	—

Tabelis 14 on toodud kolme FITi tootja testide omaduste võrdlus. Kõigi kolme testi korral ei säili vedelikproovid toatemperatuuril üle kolme päeva ning need ei ole enam sobivad analüüsimiseks hemoglobiini lagunemise tõttu. Stabiilsuse ja reprodutseeritavuse osas oli paremate omadustega OC-Sensor, millele järgnesid Magstream ja FOB Gold. [49,53]

Tabel 14. Kolme FITi omaduste võrdlus [4,49,53–55]

Testi nimi	Tootja	Mõõtmisvahemik	Vastava testi analüsaatori analüüsiskirrus (väidetav/mõõdetud)	Kasutusel sõeluuringu programmides
OC-Sensor/ OC-Sensor Diana method (kvantitatiivne)	Eiken Chemical Co., Tokyo, Japan,	50–1050 ng/mL	280 tunnis / 245 tunnis	Holland, Põhja-Itaalia, Ameerika Ühendriigid, Uruguai, Prantsusmaa
Hem-SP/ MagStream HT method (kvalitatiivne)	Fujirebio Inc. Japan,	> 20 ng/mL	960 tunnis / 800 tunnis	Jaapan, Prantsusmaa, Sloveenia
FOB Gold/ SENTiFOB analyser method (kvantitatiivne)	Sentinel Diagnostics SpA, Milan, Italy,	14–1000 ng/mL	75 tunnis / 65 tunnis	Itaalia, Prantsusmaa

Tartu Ülikooli Kliinikumi Ühendlaboris on raporti kirjutamise ajal kasutusel kvalitatiivne test – Actim Fecal Blood Test (tootja Medix Biochemica Finland), mis on silindriline tuub, kuhu asetatakse prooviga pulgake, millelt loetakse visuaalselt testi tulemus (positiivne, kui ilmub kaks triipu). See test ei vaja automaatanalüsaatorit ja seda on võimalik kasutada kliinikus kohapeal. Actim Fecal Blood Test on koos prooviga stabiilne 7 päeva 2–25°C juures. [56]

6.3. Endoskoopilised jämesoole uuringud kolonoskoopia ja sigmoidoskoopia

Jämesoole endoskoopilised uuringud painduva (1 cm diameetriga) toru ja kiudoptilise kaameraga võimaldavad visuaalselt diagnoosida haavandeid ja polüüpe, võtta proovitükke koematerjali pahaloomulisuse uuringuteks ja eemaldada polüüpe või muid kahtlasi kudesid.

Kolonoskoopia on jämesoole ja peensoole lõpuosa endoskoopiline uuring, millega on võimalik uurida jämesoolt täies ulatuses (120–150 cm). Sigmoidoskoopia võimaldab uurida jämesoole distaalset osa (60–70 cm).

Mõlema uuringu teostamiseks tuleb jämesool tühjendada, et soolesein oleks nähtav, kuid uuringud erinevad selleks vajaliku ettevalmistuse põhjalikkuse poolest. Ko-

lonoskoopia eeldab jämesoole puhastamist täies ulatuses, mis tähendab 2–3-päevast uuringueelset dieeti vedelikupõhise ja vähese kiudainesisaldusega toiduga. Uuringueelsel päeval tuleb kasutada lahtisteid, teha klistiiri ja juua suures koguses vedelikke. Selleks peab uuritav olema kodus ja tualeti läheduses. Kolonoskoopia suurema ulatuse tõttu tekitab see uuring patsiendile ebamugavusi, mistõttu tuleb kasutada intravenooset sedatsiooni, tavaliselt midazoloami ja fentanüüluga. Seetõttu vajab patsient pärast uuringut täiendavat aega ja tingimusi toibumiseks.

Sigmoidoskoopia lühem ulatus ei nõua sedatsiooni ja ettevalmistusaeg on lühem – uuringueelse 12–24 tunni jooksul tuleb piirduda vedelike tarvitamisega, kasutada lahtisteid ja teha vajadusel klistiiri.

Kuigi kolonoskoopiaga on võimalik uurida tervet jämesoolt, piirdub tõendusmaterjal endoskoopilise sooleuuringu kasuteguri kohta kolorektaalvähi elulemuse parandamisel distaalse jämesoole patoloogia diagnoosi ja eemaldamisega. Tüsistusi esineb sigmoidoskoopia korral poole vähem kui kolonoskoopial. Eeskätt lühema ettevalmistusaja ja parema talutavuse tõttu kasutatakse sõeluuringute kontekstis sigmoidoskoopiat, millele vajadusel järgneb kolonoskoopia.

Skriining-kolonoskoopia kvaliteedinõuded

Sõeluuringuprogrammi osaks on detailsed kvaliteedi tagamise nõuded, mille tähtsus ilmneb eriti endoskoopia kui invasiivse protseduuriga kaasneva võimalike riskide minimeerimisel.

Euroopa Gastrointestinaalse Endoskoopia Ühingu (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) soovitatavad kvaliteediindikaatorid ja standardväärtused sõeluuringus teostatavale kolonoskoopiale [57] on esitatud tabelis 15.

Tabel 15. Skriining-kolonoskoopia kvaliteedinõuded [57]

Indikaator	Tegevus	Soovitatav standard
Nõusolek ja keeldumine	Registreerida patsientide arv, kes protseduurist keelduvad (nii protseduuri päeval kui ka protseduuri ajal)	Protseduuri päeval kuni 5% ja protseduuri käigus kuni 1% keeldumisi
Endoskopisti kogemus	Määratleda alampiir sõeluuringus osaleva endoskopisti kalendriaasta ja kogu praktika jooksul teostatud skriining-kolonoskoopiate arvule	Standard määrata riiklikult
Soole puhastus	Registreerida soole puhastamise määr	Soole puhtus peab olema vähemalt hea 90% protseduuridest

Indikaator	Tegevus	Soovitatav standard
Anesteesia ja valutustamine	Registreerida anesteesia kasutatavad praktikad, sh ravimite annused ja patsiendi tagasiside protseduuri mugavuse kohta	Hüpoksiat (hapnikuküllastatus alla 85% rohkem kui 30 sekundi kestel) ei tohi esineda üle 1% patsientidest
Kolonoskoopia lõpetamise määr (ingl <i>unadjusted cecal intubation rate</i>)	Registreerida kolonoskoopiate lõpetamise määr	Kolonoskoopia lõpetamise määr $\geq 90\%$.
Adenoomide ja vähi avastamise määr	Registreerida protseduuril avastatud adenoomide ja vähi leiud	Standard määrata riiklikult
Kolonoskoobi eemaldamise aeg	Registreerida kolonoskoopilise vaatluse kestus	Kestus vähemalt 6 minutit 90% diagnostilistest läbivaatlustest
Polüüpide eemaldamise määr	Saata kõik eemaldatud polüübid histoloogilisele analüüsile	Eemaldatud polüüpidest $\geq 90\%$ tuleb saata histoloogilisele analüüsile
Haiguskollete jälgimine	Jälgida kõigi leitud ≥ 1 cm polüüpide ja vähileidude suurust, välimust, asukohta ja histoloogiat sõeluuringu voorude vahel ja pärast patsiendi sõeluuringu programmist lahkumist	Standard määrata riiklikult
Suurte polüüpide eemaldamine eraldi protseduuril	Teostada suurte polüüpide eemaldamine soovitatavalt eraldi vastuvõtul. Sõeluuringu programm peab monitoorima programmis leitud polüüpide eemaldamist järgmisel visiidil ja selle tulemuslikkust	Standard määrata riiklikult
Desinfektsioon	Rakendada läbivaatusel kasutatavate seadmete ja vahendite desinfektsiooni osas riiklikke, Euroopa ning tootja standardeid	Regulaarsed mikrobioloogilised testid maksimaalselt 3-kuuliste intervallidega
Suuremate polüüpide ja vähkkasvajate markeerimine	Määrata standardid polüüpide asukoha markeerimiseks	Kõigi üle 2 cm polüüpide asukoha markeerimine tätoveeringuga sooleseinal
Korduvad vastuvõtud	Soovituslikult registreerida kõik patsiendi pöördumised erakorralisse vastuvõttu kolonoskoopia protseduurile järgneva 30 päeva jooksul	Standard määrata riiklikult
Perforatsioonide määr	Registreerida kõik sooleseina perforatsioonid, mis vajavad kirurgilist sekkumist ja toimuvad kuni 2 nädalat pärast endoskoopiat	Kirurgilist sekkumist vajavate perforatsioonide sagedus peab jääma alla 0,1% kõigist diagnostilistest ja terapeutilistest protseduuridest
Verejooksude määr	Registreerida kõik polüpektoomiale järgnevad kohesed ja hilisemad verejooksud	Kirurgilist sekkumist vajavate verejooksude osakaal peab jääma alla 5%

Rahvusvaheliste endoskoopia kvaliteediindikaatorite rakendamine Eestis on vajalik sõeluuringu riskide minimeerimiseks ja sellest saadava kasu maksimeerimiseks. Kvaliteedinõuete kohandamine Eesti tervishoiusüsteemi ja sõeluuringu töökorraldust arvestades eeldab erialaseltside ja tervishoiuekspertide koostööd. Sõeluuringu programmi käivitamisele peab eelnema intensiivne koolitus ja endoskopistide sertifitseerimine.

7. Peitveretestide ja kolorektaalvähi sõeluuringu efektiivsus ja ohutus

7.1. Peitveretestide võrdlev efektiivsus

Testide tundlikkuse ja spetsiifilisuse kirjeldamisel lähtuti kahest artiklist ja meta-analüüsist, mis võrdlesid gFOBTi ja FITi omavahel (vt tabel 16). Seni ei ole avaldatud uurimusi, mis võrdleks FITi ja gFOBTi tulemusi ja nende seost suremusega. Võrreldes gFOBTiga avastatakse FITiga rohkem kaugemale arenenud adenoomide ja vähijuhte.

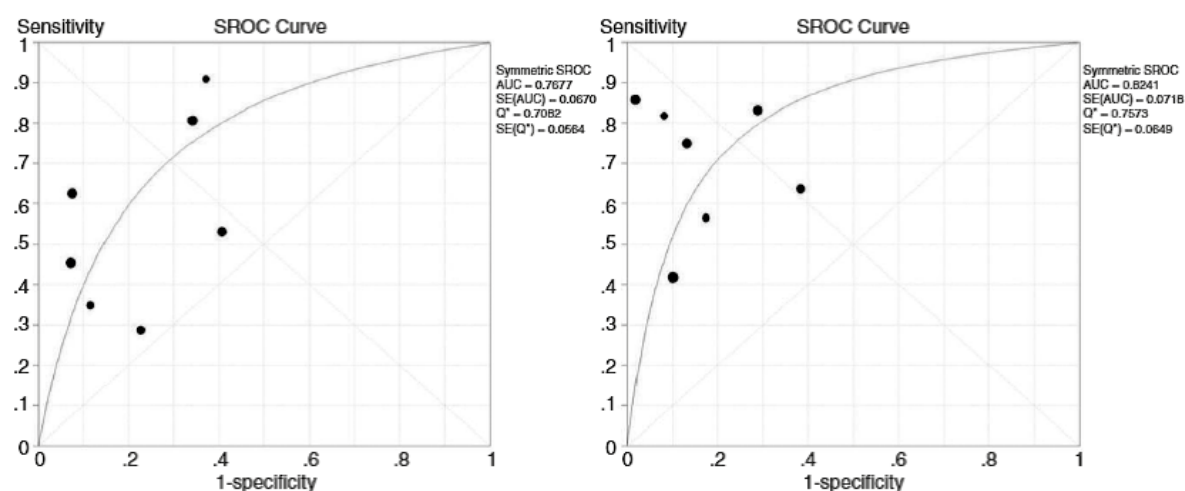
Tabel 16. Testide tundlikkus ja spetsiifilisus kaasatud uuringutes [58–60]

Uuring	Patsientide arv	Leid	Tundlikkus			Spetsiifilisus		
			FIT	gFOBT	<i>p</i> -väärtus	FIT	gFOBT	<i>p</i> -väärtus
Park <i>et al.</i> 2010 [58]	770	Kolorektaalvähk	92,3%	30,8%	< 0,01	90,1%	92,4%	ns
		Kaugele arenenud adenoom	33,9%	13,6%	< 0,05	90,6%	92,4%	ns
Allison <i>et al.</i> 2007 [60]	5841	Kolorektaalvähk	81,8%	64,3%	ns	96,9%	90,1%	< 0,01
		Kaugele arenenud adenoom	29,5%	41,3%	ns	97,3%	90,6%	< 0,01
Zhu <i>et al.</i> 2010 [59]	22 709	Kaugele arenenud sooleneoplasmid	0,67	0,54	< 0,05	0,85	0,80	< 0,05

ns – pole statistiliselt oluline

Uuringus Park *et al.* 2010 [58] oli kolorektaalvähi tuvastamise tundlikkus statistiliselt oluliselt suurem FITi puhul. Samuti oli FIT tundlikum kaugemale arenenud adenoomide suhtes. Spetsiifilisus soolevähkide ja kaugemale arenenud adenoomide suhtes ei olnud kahe testi puhul statistiliselt oluliselt erinev. Uuringus Allison *et al.* 2007 [60] ei olnud testide vahel erinevusi ei vähkkasvajate ega kaugemale arenenud adenoomide tundlikkuses. Spetsiifilisus oli nii vähkkasvajate kui ka kaugemale arenenud adenoomide suhtes statistiliselt oluliselt suurem FITil. Ka positiivne prognoosiväärtus soolevähi ja kaugemale arenenud adenoomi suhtes oli FITil statistiliselt

oluliselt suurem (soolevähi suhtes FIT 5,2% vs. gFOBT 1,5% [p < 0,01]; kaugele arenenud adenoomi suhtes FIT 19,1% vs. gFOBT 8,9% [p < 0,01]). Meta-analüüsis [59] leiti, et kaugele arenenud adenoomide koondatud (ingl *pooled*) avastamise määr oli FITiga 2,23% ja gFOBTiga 1,24%. Koondatud šansside suhe FITi ja gFOBTi võrdluses oli 1,50 (95% CI 0,94–2,39), millest järeldub, et FITi puhul on kaugele arenenud adenoomide avastamismäär võrreldes gFOBTiga 50% võrra kõrgem. Samuti oli FITi tundlikkus (0,67; 95% CI 0,61–0,73) suurem kui gFOBTil (0,54; 95% CI 0,48–0,60). Ka spetsiifilisus oli FITil suurem kui gFOBTil (vastavalt (0,85; 95% CI 0,83–0,87 vs. 0,80; 95% CI 0,78–0,82). Joonis 5 kujutab SROC-kõverat (ingl *summary receiver operating characteristic*), kus FIT on suurema täpsusega kui gFOBT.



Joonis 5. SROC-kõver gFOBT ja FIT kohta. Kõveraalune pindala (AUC) on gFOBTil (vasakul) väiksem kui FITil (paremal) [59]

Kokkuvõttes on tundlikkus ja positiivne prognoosiväärtus nii soolevähkide kui ka kaugele arenenud adenoomide suhtes suurem FITil.

Võrreldes kolonoskoopiaga on peitveretestidel üldine vähkkasvajate tuvastamise spetsiifilisus väiksem (peitveretestidel 87,6% ja kolonoskoopial 99,8%). Sama võib öelda ka peitveretestide täpsuse kohta. Süstemaatilises ülevaates [61], kuhu oli kaasatud 130 artiklit, millest 20-s käsitleti kolonoskoopiat, toodi välja, et keskmine kolonoskoopia tundlikkus (\pm standardviga) vähi ja suurte (≥ 10 mm) polüüpide suhtes oli vastavalt $94,7 \pm 4,6\%$ ja $92,5 \pm 6,2\%$ (peitveretestide vastavad tulemused olid $45,7 \pm 26,5\%$ ja $18,5 \pm 11,8\%$). Kolonoskoopia üldine spetsiifilisus vähkide tuvastamise suhtes oli $99,8 \pm 0,2\%$ (peitveretestidel $87,6 \pm 11,4\%$).

7.2. Peitveretestide efektiivsus kolorektaalvähi sõeluuringus

7.2.1. Mõju suremusele

Cochrane'i meta-analüüsis [62], mis põhines neljal randomiseeritud kontrollitud uuringul (kaasati 320 000 inimest), leiti, et gFOBTiga (Hemoccult) skriinitutel vähenes kolorektaalvähi suremus 16% (RR = 0,84; 95% CI 0,78–0,90). Üksikuuringutes oli kolorektaalvähi suremuse riski vähenemine vahemikus 13–33% (vt tabel 17). Sõeluuringu- ja kontrollrühmade üldsuremuses ei olnud erinevust. Meta-analüüsi kaasatud kolmes uuringus oli lisaks gFOBTile täiendava diagnostilise protseduurina kasutusel kolonoskoopia ja ühes uuringus sigmoidoskoopia ja baariumklistiir (Goteborgi uuring). Skriinitavate arv ühe kolorektaalvähist tingitud surma ärahoidmiseks (NNS (ingl *number needed to screen*)) 10 aasta jooksul oli gFOBTiga oli 1176. See tähendab, et 10 000 isikut pidid tegema testi, et ära hoida 8,5 surma 10 aasta jooksul [63].

Tabel 17. Kolorektaalvähist tingitud surmade avaldumusmäär neljas uuringus [62]

Uuring	Kolorektaalvähist tingitud surmade standarditud avaldumusmäär 1000 patsiendiaasta kohta		Suremuse vähenemine (%)
	Uuringurühmas (sõeluuring)	Kontrollrühmas	
Nottingham	0,70	0,81	13
Funen	0,84	1	16
Goteborg	0,53	0,64	16
Minnesota	0,67	1	33

Kolorektaalvähi suremuse vähenemine oli piiratud esimese 10 aastaga sõeluuringus (6 vooru). Suremus ei vähenenud järgneva 5–7 aasta ega ka 8–16 aasta jooksul. Suremust vähendavad sarnase efektiivsusega nii kord aastas tehtav kui iga kahe aasta tagant tehtav gFOBT [4].

7.2.2. Avastatud juhtude arv

Kõigis neljas kaasatud uuringus leiti sõeluuringurühmas rohkem varases staadiumis (Dukesi A ehk I staadium) kasvaja kui kontrollrühmas (vt tabel 18).

Tabel 18. Avastatud vähijuhtude avaldumismäär ja Dukesi staadiumid meta-analüüsi [62] kaasatud uuringutes

Uuring	Kolorektaalvähi avaldumismäär 1000 patsiendiaasta kohta		Avastatud vähi staadiumide jaotus (%)							
	Uuringurühmas	Kontrollrühmas	Uuringurühmas				Kontrollrühmas			
			A	B	C	D	A	B	C	D
Nottingham	1,51	1,53	20	32	24	22	11	33	31	21
Funen	2,06	2,02	22	34	19	20	11	37	23	24
Goteborg	1,53	1,60	26	28	32	14	9	34	21	17
Minnesota	32–33	39	30	29	23	9	22	31	21	17

Adenoomide ja vähkkasvajate tuvastamise määr rahvastikupõhistes sõeluuringu-programmides on kõrgem testiga FIT (vt tabel 19). GFOBTiga on sõeluuringutes leitud vähkkasvajate arv 1,2–2,3 kasvajat 1000 testitud patsiendi kohta ja FITiga on see 1,8–9,5 1000 testitud patsiendi kohta. [4]

Tabel 19. Peitvereteste gFOBT ja FIT iseloomustavad tunnused kliinilistes uuringutes ja sõeluuringuprogrammides [4]

	gFOBT		FIT	
	RCT ¹	Programm ²	RCT ³	Programm ⁴
Kolonoskoopia läbinud isikute määr	89–100%	72–95%	98%	–
Adenoomi tuvastamise määr*	0,5–1,45%	0,52–1,05%	2,76%	1,33–2,23%
Vähi tuvastamise määr*	0,1–0,25%	0,12–0,23%	0,47%	0,18–0,95%

* vähemalt ühe tuvastatud adenoomiga/vähkkasvajaga patsientide proportsioon 1000 testitu seast (1/1000)

– Andmed puuduvad

¹ Viie randomiseeritud uuringu põhjal

² Seitsme programmi tulemuste põhjal

³ Ühe uuringu põhjal

⁴ Nelja programmi tulemuste põhjal

7.2.3. Valepositiivsete testitulemuste arv

Kuna valepositiivsete testitulemuste arv sõltub väga suurel määral kasutatava testi omadustest (tundlikkus, spetsiifilisus) ja sõeluuritava haiguse levimusest sihtrühmas, siis on uuringutes valepositiivsete testitulemuste arv varieeruv. Arvestades, et kolorektaalvähi leitakse sõeluuringus osalejate seas harva (Soomes näiteks 2 1000 sõelutu kohta; Ühendkuningriigis 1,62 1000 sõelutu kohta), on tõenäoline, et valepositiivsete vastuste osakaal on suur. Nii on näiteks Nottinghami, Funeni, Goteborgi ja Minnesota uuringus Hemoccult-testi puhul positiivne prognoosiväärtus vahemikus 0,9–18,7%, mis viitab sellele, et ligikaudu 80–99% positiivsetest tulemustest olid valepositiivsed. Tõenäoliselt on tänapäevased testid täpsemad ja tundlikumad. Positiivne prognoosiväärtus adenoomide suhtes on neljas uuringus vahemikus 6–54,5%, mis tähendab, et ligikaudu 45% positiivsetest tulemustest on valepositiivsed. Väikseim positiivne prognoosiväärtus oli Minnesota uuringus, mille põhjuseks võib olla kasutatud testi väiksem efektiivsus (sõeluuring toimus aastatel 1975–1992). [62]

Rahvastikupõhistes sõeluuringu programmides on FITi positiivne prognoosiväärtus adenoomide suhtes suurem kui gFOBTil (vt tabel 20), kuid sellegipoolest võib sõeluuringus olla 60–80% positiivsetest testitulemustest valepositiivsed. Seetõttu tehakse paljudes programmides samal isikul mitu peitveretesti (kordustestimine ehk “reflektstestimine”). Võidakse kasutada ka erinevat testi, näiteks gFOBTi positiivse tulemuse korral tehakse kordustest FITiga [64]. Kordustesti sooritajate arv sõltub seega sellest, kui suur on saavutatud positiivsete testitulemuste määr (ingl *positivity rate*). Võttes arvesse positiivset prognoosiväärtust, saame selle põhjal leida võimaliku valepositiivsete testitulemuste arvu.

Tabel 20. Positiivne prognoosiväärtus rahvastikupõhistes programmides [4]

	gFOBT ¹	FIT ²
Positiivsete testitulemuste määr %	1,5–8,5 (esimene skriining) 0,8–1,8 (järgnev skriining)	4,4–11,1 (esimene voor) 3,9 (teine voor)
PPV adenoomide suhtes %	30,3	19,6–40,3
PPV vähkkasvajate suhtes %	6,2–8,5 (esimene skriining) 5,3–10,6 (järgnev skriining)	4,5–8,6 (esimene skriining) 4,0 (järgnev skriining)

PPV – positiivne prognoosiväärtus

¹ Kuue riigi programmi tulemuste põhjal – Kreeka, Prantsusmaa, Itaalia, Ühendkuningriik, Hispaania, Soome

² Kolme riigi programmi tulemuste põhjal – Itaalia, Uruguay, Jaapan

Nottinghami ja Funeni uuringutes oli 1%-l gFOBTiga skriinitud sihtrühmast positiivne testitulemus, kuid kolonoskoopias adenoome või kolorektaalvähki ei tuvastatud. Sarnane testitulemus saadi ka Ühendkuningriigi sõeluuringu pilootprogrammis. Minnesota uuringus kasutati rehüdreeritud gFOBTi ning seetõttu oli valepositiivne testitulemus peaaegu 9% skriinitud patsientidest. FITiga on mõnedes uuringutes (Itaalia SCORE 2 ja 3 ning NORCCAP-uuring) saadud valepositiivne tulemus 2–3%-l skriinitutest. [4]

Hispaanias aastatel 2000–2010 läbiviidud sõeluuringus leiti, et positiivsete testitulemuste määr gFOBTiga oli 1,7% (1074/63 332). Neist suunati kolonoskoopiasse 989 patsienti (1,8%). Valepositiivne testitulemus saadi 546 juhul (55,2% kolonoskoopiale suunatutest), s.o 0,86%-l kõigist skriinitutest. [65]

FITi kasutatakse populatsioonipõhistes sõeluuringuprogrammides harvem ning seetõttu ei ole selle testi valepositiivsete tulemuste kohta nii palju teada kui gFOBTi puhul. FITi (12 ngHb/ml) kasutati näiteks Taiwanis aastatel 2010–2011 läbi viidud sõeluuringus, kus osales 17 881 inimest. Selle uuringu valepositiivsete testitulemuste määr oli 0,13%.

7.3. Sigmoidoskoopia efektiivsus kolorektaalvähi sõeluuringus

Teaduskirjanduse otsinguga leiti 3 meta-analüüsi, mis käsitlesid sigmoidoskoopia efektiivsust sõeluuringus. Kõigis uuringutes on tuginetud viie praeguse ajani läbi viidud ja avaldatud randomiseeritud kontrollitud uuringute tulemustele (vt tabel 21).

Tabel 21. Sigmoidoskoopiat käsitlevad randomiseeritud kontrollitud uuringud [48]

	Shoen <i>et al.</i> 2012 (USA)	Segnan <i>et al.</i> 2011 (Itaalia)	Atkins <i>et al.</i> 2010 (UK)	Hoff <i>et al.</i> 2009 (Norra)	Thils-Evensen <i>et al.</i> 1999 (Norra)
Jälgimisaeg (mediaan) aasta	11,9	10,5 (haigestumus); 11,4 (suremus)	11,2	7 (haigestumus); 6 (suremus)	13
Kontrollrühm n	77 455	17 144	113 195	41 913	400
Skriiningurühm n	77 445	17 148	57 237	13 823	399
Vähijuhud (kontrollrühm vs. skriiningrühm)	1287/1012	306/251	1818/706	362/123	10/2

	Shoen <i>et al.</i> 2012 (USA)	Segnan <i>et al.</i> 2011 (Itaalia)	Atkins <i>et al.</i> 2010 (UK)	Hoff <i>et al.</i> 2009 (Norra)	Thils-Evensen <i>et al.</i> 1999 (Norra)
Sekkumise efekt: avaldumus (ingl <i>incidence</i>)	Vähenev 21% (95% CI 0,72–0,85)	Vähenev 18% (95% CI 0,69–0,96)	Vähenev 23% (95% CI 0,70–0,84)	Erinevus puudub	Vähenev 80% (95% CI 0,03–0,95)
Vähisurmad (kontrollrühm vs. skriiningrühm)	341/252	83/65	538/189	99/24	3/1
Sekkumise efekt: suremus	Vähenev 26% (95% CI 0,63–0,87)	Vähenev 22% (95% CI 0,56–1,08)	Vähenev 31% (95% CI 0,59–0,82)	Vähenev* 27% (95% CI 0,47–1,13)	Vähenev 33% (95% CI 0,03–3,19)

*statistiliselt mitteoluline

7.3.1. Avastatud juhud ja haigestumus

Elmunzer *et al.* meta-analüüsis [48] võrreldi sigmoidoskoopia efektiivsust mitteskriinimisega. Kaasates kõigi viie randomiseeritud kontrollitud uuringu andmed, vähendas sigmoidoskoopia ravikavatsuse rühmas (ingl *intention-to-treat*) haigestumust 18% (RR = 0,82; 95% CI 0,73–0,91) ja sõeluuringus osalenutel 32% võrra (RR = 0,68; 95% CI 0,47–0,89). Ühe vähijuhu ennetamiseks on vaja skriinida 361 inimest. 1000 skriinitu kohta ennetatakse 2,8 juhtu.

Littlejohn *et al.* meta-analüüsis [66] leiti, et sõeluuring sigmoidoskoopiaga on kaugemale arenenud adenoomide avastamisel oluliselt efektiivsem kui gFOBT (RR = 7,23; 95% CI 4,86–10,75) ja FIT (RR = 3,74; 95% CI 3,03–4,62). Kolorektaalvähi avastamisel on sigmoidoskoopia samuti efektiivsem kui gFOBT (RR = 3,34; 95% CI 1,70–6,54), FITi puhul statistiliselt olulist erinevust ei esinenud. Skriinimise ärahoitavate kolorektaalvähi haigusjuhtude kohta meta-analüüsi ei teostatud.

Cochrane'i meta-analüüsis [62] leiti, et võrreldes mitteskriinimisega vähenes sigmoidoskoopia korral kolorektaalvähi haigestumuse risk 18% (RR = 0,82; 95% CI 0,73–0,90). 10 aasta lõikes oli haigestumus väiksem ka gFOBTiga võrreldes (RR = 0,79; 95% CI 0,70–0,90).

7.3.2. Suremus

Elmunzer *et al.* meta-analüüsis [48] oli sigmoidoskoopiaga skriinitutel kolorektaalvähi suremusrisk oluliselt väiksem võrreldes mitteskriinitutega. Suhteline risk ravikavatsuse rühmas (ingl *intention-to-treat*) oli 0,72 (95% CI 0,65–0,60) ja sõeluuringus osalenutel 0,50 (95% CI 0,35–0,64).

Littlejohn *et al.* meta-analüüsis [66] oli nelja kontrollitud uuringu põhjal leitud kolorektaalvähi suurem risk sigmoidoskoopiaga skriinitutel 29% väiksem (RR = 0,71; 95% CI 0,61–0,81), üldsuremuses statistiliselt olulist erinevust ei leitud.

Cochrane'i meta-analüüsis [62] hinnati nii kolorektaalvähi kui üldsuremuse riski. Kolorektaalvähi suurem risk oli viie kontrollitud uuringu põhjal sigmoidoskoopia korral oluliselt väiksem kui mitteskriinitutel (RR = 0,72; 95% CI 0,65–0,79), gFOBTiga võrreldes statistiliselt olulist erinevust kolorektaalvähi suuremuses ei esinenud. Üldsuremuse osas ei leitud sstatistiliselt olulist erinevust ei sigmoidoskoopia ja mitteskriinimise ega sigmoidoskoopia ja gFOBTi vahel.

7.4. Sõeluuringu ohutus

Kuna sõeluuringut viiakse läbi tervetel inimestel, siis on oluline teada, milline on tervisekasu ja riskide suhe sõeluuringus osalejale. Sõeluuringuga seotud tervisekahjudeks on valepositiivse tulemuse ümberlukkamiseks tehtavad lisauuringud ning selle käigus tekkinud tüsistused, samuti ülediagnoosimine ja sellest tingitud üleravimine.

Kuna FIT ja gFOBT on mitteinvasiivsed testid, siis otsest tervisekahju need ei põhjusta [4]. Testide mittesoovitav mõju on valepositiivsed ja valenegatiivsed testitulemused, mis võivad põhjustada ärevust ja stressi ning viia ebavajalike täiendavate uuringuteni või põhjustada haiguse hilinenud tuvastamist.

Kolonoskoopiast põhjustatud tüsistusi on uuringutes kuni 5%-l patsientidest. Kolonoskoopia protseduuri ettevalmistamise kõrvalnähtudeks on puhitustunne ja kõhuvalu. Raskeid tüsistusi esineb harva. Kolonoskoopial tekkinud verejooksu esines 1,64/1000, perforatsioon 0,85/1000 ja surma 0,074/1000 [67]. Cochrane'i süstemaatilises ülevaates [62] leiti, et perforatsiooni esinemise sagedus kolonoskoopia ajal oli ligikaudu üks juhtum 1400-st. Näiteks esines Ühendkuningriigi pilootprogrammis 10 000 kolonoskoopia kohta 5 perforatsiooni. Infektsioone esineb väga harva. [68,69]. Samuti on ühes uuringus [70] käsitletud kolonoskoopiaga seotud häbitunnet.

Kolonoskoopiast tingitud tervisekahju risk on suurem kaasuvate haigustega ja eakatel patsientidel. Kaasuvatest haigustest mõjutasid kõrvaltoimete teket insult, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, kodade virvendus ja kongestiivne südamepuudulikkus. Diagnostilisel kolonoskoopial võib kõrvaltoimeid tekkida 4,2 juhul 1000 kolonoskoopia kohta ja polüpektoomial 9,4 juhul 1000 protseduuri kohta.

Kõrvaltoimete tekkimise risk oli suurem üle 80-aastastel patsientidel – 66–69-aastastel oli kõrvaltoimeid 5,0 juhul ja 80–84-aastastel 8,8 juhul 1000 protseduuri kohta. [71] Seetõttu on mõnedes sõeluuringutes [72] sihtrühma vanus piiratud 75 eluaastaga.

8. Kolorektaalvähi sõeluuringu kulutõhusus

8.1. Kolorektaalvähi sõeluuringu kulutõhusus

Raportisse kaasati 22 kulutõhususe artiklit, millest 16 saadi EUnetHTA otsingu põhjal ning 6 artiklit leiti lisaotsinguga, milles oli arvestatud uurimisküsimusena püstitatud sõeluuringu kulutõhusust võrreldes mitteskriinimisega. Kaasatud kulutõhususe uurimustest olid 12 Euroopa riikide kohta, 8 käsitlesid USA ja Kanada sõeluuringute kulutõhusust ning 2 uurimust olid Austraalia kohta.

Enamik kulutõhususe mudelitest kasutasid tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivi ning arvestasid sõeluuringu programmi otseseid kulusid, kordustesti ja tuvatatud adenoomi või vähiravi kulusid. Kolmes uuringus kaasati ka kaudsed kulud patsiendi kulutatud aja ja transpordi kohta.

Kuna sõeluuringu tagajärjed võivad ilmneda patsiendi eluea jooksul, siis võib mudelite ajaperspektiiv olla patsiendi eluiga. Seitsmes kaasatud uuringus oli ajaperspektiiv lühem kui patsiendi eluiga, jäädes vahemikku 10–30 aastat.

Enamasti oli kulutõhususe hindamiseks kasutatud Markovi mudelit, mis arvestab haiguse loomulikku kulgu. Neljas uuringus oli kasutatud MISCAN-COLONi mikrosimulatsiooni mudelit, mille on välja töötanud USA National Cancer Institute.

Järgnevalt on kirjeldatud kulutõhususe analüüside tulemusi. Kõigepealt on toodud sõeluuringu kulutõhusus võrreldes mitteskriinimisega ning seejärel kulutõhusus FIT ja gFOBT ning sigmoidoskoopia võrdluses.

8.1.1. Kolorektaalvähi sõeluuringu kulutõhusus võrreldes mitteskriinimisega

Hinnangud kulutõhususele varieeruvad sõltuvalt skriinimismeetodist ja skriinimisstrateegiast (intervall, vanusrühm jne). Enamasti on uuringutes leitud, et skriinimisega kaasneb täiendav kulu, kuid ka võit tervisetulemis võrreldes mitteskriinimisega. Vaid ühes uuringus [73] osutusid nii sigmoidoskoopia kui kolonoskoopia meetodid kulusäästvamaks kui mitteskriinimine. Ühes uuringus [74] võrreldi kulutõhusust seoses skriinitava vanusega. Uuringus leiti, et sõeluuring FITiga on kulutõhus kuni 86 aasta vanuseni, kolonoskoopiaga 83 aasta vanuseni.

O’Leary [75] leidis, et kolonoskoopia (12 675 eurot võidetud eluaasta kohta) on kulutõhusam kui gFOBT (27 066 – 30 822 eurot võidetud eluaasta kohta). Lejeune uuringus [28] olid testid võrreldes mitteskriinimisega suhteliselt sarnase täiendkulu tõhususe määraga – gFOBT (2739 eurot võidetud eluaasta kohta) ja FIT (2819 eurot võidetud eluaasta kohta). Sharpi uuringus [31] oli kõige kulutõhusam ühekordne sigmoidoskoopia (589 eurot kvaliteetse eluaasta kohta), sellele järgnes FIT (1696 eurot kvaliteetse eluaasta kohta) ja kõige vähem kulutõhus oli gFOBT (4428 eurot kvaliteetse eluaasta kohta).

O’Leary uuringu [75] tulemused näitasid, et kõige enam eluaastaid (2130 / 100 000) võideti 55–64-aastaste isikute skriinimisel 10-aastase intervalliga kolonoskoopiaga. Järgnesid iga-aastane gFOBT (2030 eluaastat) ja kaheaastase intervalliga gFOBT (1300 eluaastat). Lejeune uuringus [28] võideti võrreldes mitteskriinimisega gFOBTiga 2818 eluaastat ja FITiga 4147 eluaastat 100 000 inimese kohta. Pickhardti uuringus [76] leiti, et KT kolonograafia puhul võidetakse võrreldes mitteskriinimisega 100 000 inimese suuruses kohordis 4266 eluaastat.

Tappendeni uuringus [77] lisandus võrreldes mitteskriinimisega gFOBTiga 0,0227 QALYt (vanuses 50–69) ja 0,0104 QALYt (vanuses 60–69). Sharpi uuringus [31] võrreldi kaheaastase intervalliga kasutatavat gFOBTi ja FITi 55–74-aastases sihtühmas ning sigmoidoskoopiat (vanuses 55 ja 60 aastat). Uuringus leiti, et kõige enam võideti QALYsid FITiga (0,0237 inimese kohta), sellele järgnesid gFOBT (0,0076 QALYt inimese kohta) ja ühekordne sigmoidoskoopia 55-aastastel (0,0069 QALYt inimese kohta).

Ülevaate eri testmeetodeid mitteskriinimisega võrdlevates kulutõhususe uuringutest annab tabel 22.

Tabel 22. Ülevaade kulutõhususe uuringutest, kus võrreldi eri meetoditega skriinimist mitteskriinimisega

Uurimus	Võrdlus (vs. mitteskriinimine)	LYG/QALY võit	ICER
Lejeune 2010 [28]	gFOBT	2818 (LYG)*	2739 €/LYG
	FIT	4147 (LYG)*	2819 €/LYG
O’Leary 2004 [75]	Kolonoskoopia	2130 (LYS)**	12 675 €/LYS
	FOBT iga 2 a järel	1300 (LYS)	27 066 €/LYS
	Iga-aastane FOBT	2030 (LYS)	30 822 €/LYS

Uurimus	Võrdlus (vs. mittedkriinimine)	LYG/QALY võit	ICER
Tappenden 2007 [77]	gFOBT iga 2 a järel (50–69 a)	0,0227 (QALY)	3560 €/QALY
	Iga-aastane gFOBT (60–69 a)	0,0104 (QALY)	2855 €/QALY
Macafee 2008 [78]	gFOBT iga 2 a järel vs. mittedkriinimine (varane kohort)	–	1993 €/LYS
	gFOBT iga 2 a järel vs. mittedkriinimine (hiline kohort)	–	1864 €/LYS
Pickhardt 2007 [76]	KT kolonograafia (6 mm)	4266 (LYG)	3139 €/LYG
	KT kolonograafia	4372 (LYG)	5137 €/LYG
Pignone 2011 [79]	FIT iga 2 a järel	3600–6000 (LYS)	16 430 – 27 384 €/LYG
Sharp 2012 [31]***	gFOBT iga 2 a järel (55–74 a)	0,0076 (QALY)	4428 €/QALY
	FIT iga 2 a järel (55–74 a)	0,0237 (QALY)	1696 €/QALY
	Sigmoidoskoopia 1 kord (60 a)	0,0058 (QALY)	589 €/QALY
	Sigmoidoskoopia 1kord (55 a)	0,0069 (QALY)	2659 €/QALY
Hassan <i>et al.</i> (2011) [80]	FIT igal aastal	4908 (LYG)	6713 €/LYG
	FIT iga 2 a järel	4538 (LYG)	3336 €/LYG
	gFOBT igal aastal	3994 (LYG)	3109 €/LYG
	FIT iga 2 a järel	3201 (LYG)	1139 €/LYG
	Sigmoidoskoopia iga 5 a järel	4517 (LYG)	5139 €/LYG
	Sigmoidoskoopia iga 10 a järel	3705 (LYG)	3353 €/LYG
Hassan <i>et al.</i> (2007) [73]	Kolonoskoopia iga 10 a järel	4754 (LYG)	11 526 €/LYG
	Sigmoidoskoopia	2945 (LYS)	kulusäästev
van Hees <i>et al.</i> (2014)**** [74]	Kolonoskoopia	3821 (LYS)	kulusäästev
	Sigmoidoskoopia	53,9 (QALY)	8000 US \$/QALY
	Kolonoskoopia	67,2 (QALY)	21 000 US \$/QALY

*20 a perioodi jooksul

**100 000 inimese kohta 10 a jooksul

*** Võit kvaliteetsetes eluaastates ühe inimese kohta

**** Uuringus on esitletud elulemused üheaastaste rühmade kaupa 76–86 a kaasuvate haigustega ja ilma kaasuvate haigusteta patsientide kohta. Tabelis on kajastatud 76 a ilma kaasuvate haigusteta patsientide rühma tulemused

LYS – *life years saved*, siin samas tähenduses kui LYG

8.1.2. Peitveretestide võrdlev kulutõhusus

Peitveretestide omavahelises võrdluses kaasneb FITiga enam nii võidetud eluaastaid kui ka kvaliteetseid eluaastaid inimese kohta. Täiendavad võidetud eluaastad on vahemikus 0,003–0,041 LYGi inimese kohta. Uuringutes on sageli omavahel võrreldud kahte guajakimeetodil põhinevat testi – Hemocult II ja Hemocult SENSAt. Viimasega on võidetud eluaastad sarnased FITiga [24,81]. Kvaliteetsetes eluaastates on võit FITi kasutamisel gFOBTi asemel vahemikus 0,01–0,036 QALYt inimese kohta eluea jooksul. Suurima kvaliteetsete eluaastate võidu andnud uuringus oli ka suurim soostumus skriininguga (75%). FITi ja gFOBTi efektiivsusel on väike erinevus siis, kui testi tundlikkus on väike.

Olenemata sellest, et uuringud viidi läbi erinevates taustsüsteemides (riigid ja tervishoiusüsteemid), saadi peaaegu kõikides uuringutes tulemus, et FIT oli domineeriv või suhteliselt väikse täiendkulu tõhususe määraga. Kõikides uuringutes oli arvesse võetud otseseid kulusid.

Võrreldes võidetud eluaastaid, domineeris FIT gFOBTi üle neljas uuringus 12-st, st FIT oli seotud väiksemate kulude ja suurema efektiivsusega kui gFOBT. Enamik uuringutest baseerusid USA andmetel. Ühes uuringus domineeris gFOBT FITi üle. Selles uuringus kasutati Hemocult SENSAt testi, mille efektiivsus on sarnane FITile ning hind madalam kui FITil. Uuringutes oli ICER vahemikus 3000 – 17 500 eurot LYG kohta.

Ka kvaliteetsete eluaastate põhjal domineeris FIT gFOBT üle. Uuringutes varieerusid sihtrühma vanus (50–74, 60–74, 45–80) ja baasstsenaariumis kasutatud diskonteerimismäär (3%, 3,5% ja 5%). Ülejäänud neljas uuringus oli täiendkulu tõhususe määr vahemikus 400–900 eurot QALY kohta. Kahes uuringus [26,82] olid lisaks otsestele kuludele kaasatud patsiendi aja- ja transpordikulud. Ülevaate kulutõhususe uuringute tulemustest annab tabel 23.

Tabel 23. Ülevaade peitveretestide kulutõhususe uuringutest

Uurimus	Võrdlus (vs. mittedkriinimine)	LYG/QALY võit	ICER
Van Ballegooijen <i>et al.</i> (2003) [24]	FIT 98% spetsiifilisusega vs. gFOBT (Hemocult II); iga-aastane	0,041 (LYG)	FIT domineerib gFOBTi üle
	FIT 95% spetsiifilisusega vs. gFOBT (Hemocult II); iga-aastane	0,04 (LYG)	6400 US \$/LYG (~ 4700 €)
	FIT 98% spetsiifilisusega vs. gFOBT (Hemocult Sensa); iga-aastane	0,0008 (LYG)	–
	FIT 95% spetsiifilisusega vs. gFOBT (Hemocult Sensa); iga-aastane	0,00003 (LYG)	FIT domineerib gFOBTi üle

Uurimus	Võrdlus (vs. mitteskriinimine)	LYG/QALY võit	ICER
Berchi <i>et al.</i> (2004) [25]	FIT vs. gFOBT; 20 aastat; iga 2 a järel	0,0198 (LYG)	3000 €/LYG
Hassan <i>et al.</i> (2011) [80]	Iga-aastane FIT vs. iga 2 a järel gFOBT	0,01707 (LYG)	17 600 €/LYG
	FIT vs. gFOBT; iga 2 a järel	0,01337 (LYG)	8600 €/LYG
Heresbach <i>et al.</i> (2010) [27]	FIT vs. gFOBT; 30 aastat; iga 2 a järel	0,02744 (LYG)	5500 €/LYG
Lejeune <i>et al.</i> (2010) [28]	FIT vs. gFOBT; 20 aastat; iga 2 a järel	0,01329 (LYG)	3000 €/LYG
Parekh <i>et al.</i> (2008) [29]	FIT vs. gFOBT; iga-aastane	0,00919 (LYG)	FIT domineerib gFOBTi üle
Van Rossum <i>et al.</i> (2011) [30]	FIT vs. gFOBT; 10 aastat; 1 söeluuringu voor	0,003 (LYG)	FIT domineerib gFOBTi üle
Zauber (2010) [81]	FIT vs. gFOBT (Hemoccult II); iga-aastane	0,0144 (LYG)	22 100 USD/LYG (~ 16 400 €)
	FIT vs. gFOBT (Hemoccult Sensa); iga-aastane	-0,00005 (LYG)	gFOBT domineerib FITi üle
Heitman <i>et al.</i> (2009) **[82]	FIT keskmine vs. gFOBT; iga-aastane	0,020 (QALY)	FIT domineerib gFOBTi üle
	FIT kõrge vs. gFOBT; iga-aastane	0,020 (QALY)	5000 CAD/QALY (~ 3600 €)
	FIT madal vs. gFOBT; iga-aastane	0,010 (QALY)	FIT domineerib gFOBTi üle
Heitman <i>et al.</i> (2010) **[26]	FIT kõrge vs. gFOBT kõrge; iga-aastane	0,035 (QALY)	FIT domineerib gFOBTi üle
	FIT madal vs. gFOBT madal; iga-aastane	0,011 (QALY)	FIT domineerib gFOBTi üle
Sharp <i>et al.</i> (2012) [31]	FIT vs. gFOBT; iga 2 a järel	0,016 (QALY)	400 €/QALY
Sobhani <i>et al.</i> (2011) [32]	FIT vs. gFOBT; iga 2 a järel	0,013 (QALY)	8800 €/QALY
Telford <i>et al.</i> (2010) [83]	FIT vs. gFOBT; iga-aastane	0,036 (QALY)	600 CAN \$/QALY (~ 400 €)
Whyte <i>et al.</i> (2012) [54]	FIT vs. gFOBT; iga 2 a järel	0,016 (QALY)	FIT domineerib gFOBTi üle
Wilschut <i>et al.</i> (2011) [33]	FIT (kõikidel tasemetel) vs. gFOBT; 30 aasta perspektiiv; iga-aastane	–	FIT domineerib gFOBTi üle

* Inimese kohta, kui FITi kasutatakse gFOBTi asemel

** Autorid on jaganud heterogeensuse tõttu FIT testid kolmeks ja gFOBT testid kaheks vastavalt testi täpsusele

8.2. Kokkuvõtte kulutõhususe uuringutest

Sõeluuringu rakendamise võimalik võita eluaastaid. 100 000 isiku kohta on kõige rohkem võimalik eluaastaid võita KT kolonograafiaga (4372 LYGi). Sellele järgnevad FIT (4147 LYGi), kolonoskoopia (2130 LYGi) ja 2-aastase intervalliga gFOBT (1300–2818 LYGi). Täiendkulu tõhususe määrade põhjal on uuringute põhjal kulutõhusaimad sekkumised võrreldes mitteskriinimisega ühekordselt tehtud sigmoidoskoopia (589 eurot kvaliteetse eluaasta kohta), 2-aastase intervalliga FIT (1696 eurot kvaliteetse eluaasta kohta) ja 2-aastase intervalliga gFOBT (1864 eurot kvaliteetse eluaasta kohta). Ühe uuringu järgi on nii ühekordne sigmoidoskoopia kui ka kolonoskoopia kulusäästvamad kui mitteskriinimine.

Kui võrrelda omavahel FITi ja gFOBTi kulutõhusust, võidetakse uuringute andmetel FITi kasutamisel gFOBTi asemel inimese kohta 0,003–0,041 eluaastat ning ICER on 3000 – 17 500 eurot LYGi kohta. Võit kvaliteetsetes eluaastates on uuringutes 0,01–0,036 inimese kohta eluea jooksul ning ICER 400–8800 eurot QALY kohta. Seega domineerib FIT kulutõhususe uuringutes gFOBTi üle, mis tähendab, et FITil on väiksemad kulud ja parem efekt kui gFOBTil. Vaid ühes USA uuringus – Zauber 2010 [81] – domineeris gFOBT FITi üle. Selles uuringus kasutati Hemoccult SENSEA testi, mille efektiivsus on sarnane FITiga ning mis selles uuringus oli odavam kui FIT.

Olemasolevate uuringute kulutõhususe analüüsi tulemused varieeruvad, kuid enamikes uuringutes domineerib FITi sisaldav strateegia kulutõhususe poolest gFOBTi üle. FIT ja gFOBT on kasutusel üldnimetusena peitveretestide kohta, konkreetsete toodete spetsiifilisus ja tundlikkus varieerub. FITi puhul on kasutusel erinevad hemoglobiini referentsväärtused – väike, keskmine ja suur – või teised kvantitatiivsed piirid. Kui kolonoskoopia läbiviimise võimekus on piiratud, tuleks kasutada suurema hemoglobiini referentsväärtusega FITi. Väikse referentsväärtuse korral tuleb läbi viia enam kolonoskoopiaid, see suurendab kulutõhust. Olukorrale lisab keerukust ka see, et testide tundlikkuse ja spetsiifilisuse mõõtmisel eksisteerivad eri lähenemised. Siiski on FITi sisaldavad strateegiad kulutõhusamad seetõttu, et FITil on kõrgem adenoomide ja vähi avastamise määr ning suurem spetsiifilisus kui gFOBTil. Kulutõhusam on FIT ka seetõttu, et mitmes uuringus ei ole eeldatud suurt erinevust testide hinna vahel – uuringutes on FITi hind gFOBTist kõrgem 2–9,22 euro võrra. Ühes uuringus [30] on FIT gFOBTist veidi odavam. Teisalt muudab hinnaerinevuse väiksemaks ka see, kui testi hinna sisse on arvestatud ka korralduslikud kulud. Sel juhul võib testide kulu olla võrdne, kuna gFOBTi mitmekordne saatmine patsiendile võib olla sama kulukas kui ühekordselt tehtud FIT.

Kulutõhususe uuringute tulemusi mõjutavad mitmed sisendid – konkreetse testi omadused (sh hemoglobiini referentsväärtus), ajaperspektiiv, populatsioon, diskonteerimismäär jms. Mudelil põhinevad kuluefektiivsuse uuringud on alati reaalse elu lihtsustused. Paljudes uuringutes on eelduseks, et vähk areneb ainult adenoomidest, kuid tegelikkuses ei pruugi see nii olla [64]. Kuluefektiivsuse tulemusi mõjutab ka see, mis riigi hindade põhjal on tulemused saadud. Nii võib USAs olla kulu testimiskomplektile, diagnostilistele protseduuridele ja nii kuratiivsele kui ka palliatiivsele ravile suurem. Samuti on täheldatavad märkimisväärsed erinevused sõeluuringu hõlmatuses – näiteks Soomes oli see 71% ja Itaalias 27%. Osalemismäär on kõrgem FITi korral. Näiteks on osalemismäär kõrgem Heitman 2010 analüüsis [26], mõjutades samuti kulutõhususe analüüsi tulemusi. Samuti on mudelid erinevad selle poolest, milline on tervishoiusüsteemi korraldus riigis. Seetõttu ei ole võimalik üldistada teiste riikide kulutõhususe analüüside tulemusi Eesti oludele.

9. Kolorektaalvähi sõeluuringu kulutõhusus Eestis

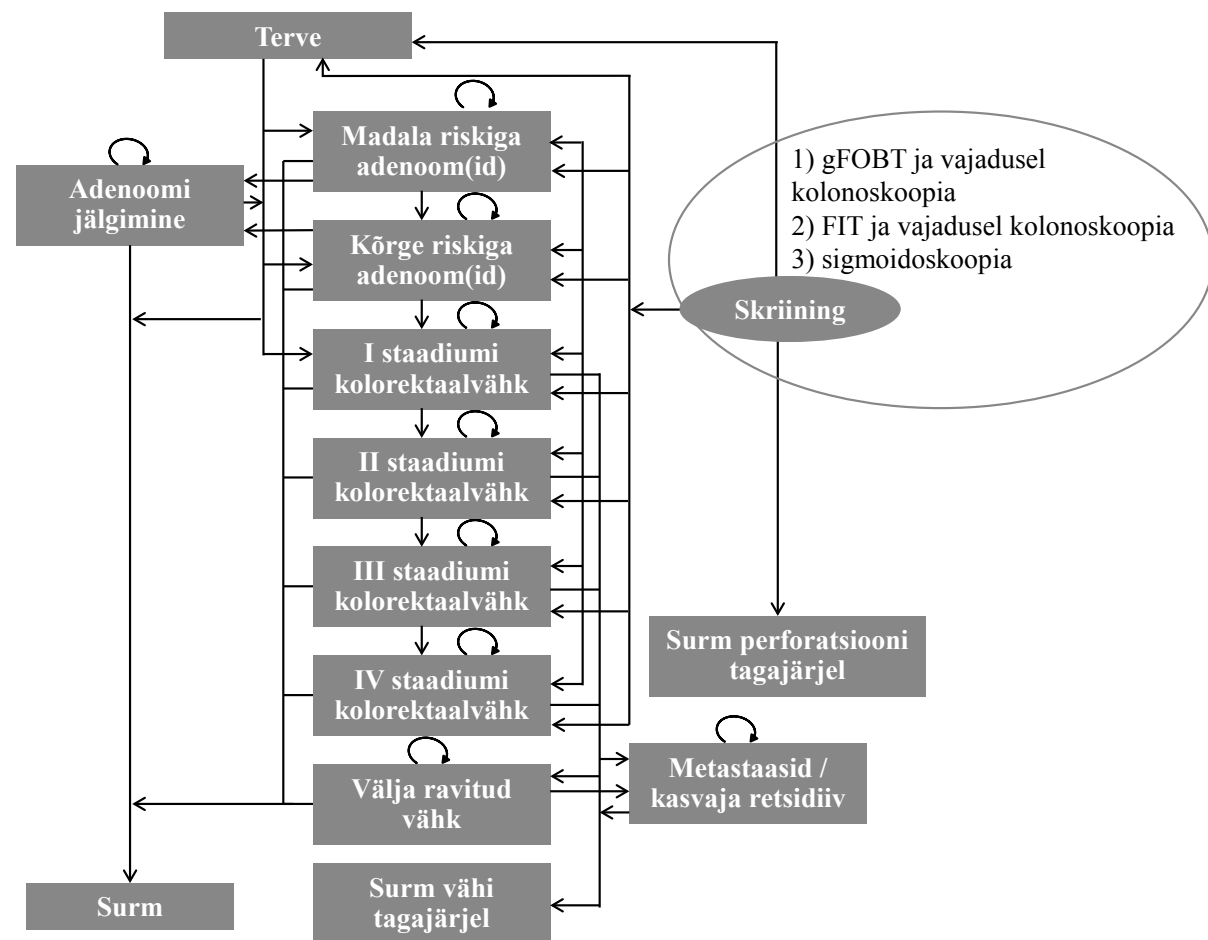
9.1. Mudeli kirjeldus

Kolorektaalvähi sõeluuringu kulutõhususe analüüsimiseks kasutatakse Markovi kohordimudelit, mida iseloomustab uuritavate jaotumine terviseseisundite vahel vastavalt haiguse arengu etapile ja rakendatavatele ravimeetoditele. Erinevate skriining- ja ravistrateegiatega kaasnevate kulude ja tervisetulemite modelleerimine Markovi mudeli abil võimaldab seostada praegu tehtavad kulutused tulevikus saavutatava tervisetulemiga.

Võimalikest sõeluuringu strateegiatest modelleeritakse guajakimeetodil põhineva testi (gFOBT) ja immunokeemilise testi (FIT) kasutamist koos sellele vajadusel järgneva kolonoskoopiaga ning eelnevate meetodite alternatiivina ühekordset endoskoopiat (sigmoidoskoopia). Võrdluseks rakendatavatele strateegiatele modelleeritakse ka sõeluuringu puudumise stsenaariumit. Mudelis jälgitakse skriinitavaid 10 aastat.

Markovi kohordimudeli lihtsustatud struktuur on esitatud joonisel 6, kus kastid tähistavad terviseseisundeid. Mudel konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2014 (TreeAge Software Inc).

Markovi ahela alguses on hüpoteetiline rühm isikuid (kohort), kes liiguvad mudelis erinevate terviseseisundite vahel vastavalt üleminekutõenäosustele. Modelleeritav kohort on simulatsiooni alguses terviseseisundis „Terve“, „Väikse riskiga adenoom(id)“ (adenoom < 1 cm), „Suure riskiga adenoom(id)“ (adenoom ≥ 1 cm), „I staadiumi kolorektaalvähk“, „II staadiumi kolorektaalvähk“, „III staadiumi kolorektaalvähk“ või „IV staadiumi kolorektaalvähk“. Mudelis eeldatakse, et sõeluuringus osalevad vaid need kolorektaalvähiga patsiendid, kellel ei ole veel vähki avastatud. Mudeli läbimise käigus on võimalik erinevate haigusseisundite teke ning adenoomi või kolorektaalvähi avastamine vastavalt etteantud tõenäosustele. Sõeluuringus osalemise, haiguse kulu ja ravitulemuste alusel toimub teatud tõenäosustega üleminek ühest terviseseisundist teise. Iga seisundiga kaasneb terviseväljund (väljendub QALYdes skaalal 0–1) ning enamiku seisunditega ka kulud, mis kumuleeruvad kohordi liikumisel läbi Markovi ahela. Markovi analüüs lõpeb kindlaks määratud ajaperioodi möödumisel, mis käesolevas analüüsis on 10 aastat.



Joonis 6. Kolorektaalvähi sõeluuringu kulutõhususe mudeli lihtsustatud struktuur

Modelleeritavad sõeluuringu strateegiad saab jagada kaheks: peitveretest ja sellele vajadusel järgnev kolonoskoopia ning ainult ühekordne sigmoidoskoopia. Vastavalt rakendatavale strateegiale erinevad ka skriiningul tehtavad otsused. Mudelis eeldatakse, et peitveretestil positiivse tulemuse saanud inimesed kutsutakse lisauuringule – kolonoskoopiale. See on vajalik selleks, et kinnitada või ümber lükata testi tulemus, sest peitveretestidega kaasneb märkimisväärne osa valepositiivseid tulemusi (vt ka ptk 7.2.3). Samas on ühekordne sigmoidoskoopia tundlikum ja spetsiifilisem ning mudelis eeldatakse, et sellele täiendavat uuringut ei järgne.

Endoskoopilise protseduuri (st kolonoskoopia või sigmoidoskoopia) tüsistustena arvestatakse verejooksu ja sooleseina perforatsiooni, mille tagajärg võib olla surm. Kui endoskoopia käigus avastatakse väikse või suure riskiga adenoom(id), siis need eemaldatakse sama protseduuri käigus (polüpektoomia) ja inimene jääb edasise jälgimise alla. Sõltuvalt eemaldatud adenoomi suurusest ja riskist tehakse edaspidi kolonoskoopia väikse riskiga adenoomi korral iga 10 aasta järel ja suure riskiga adenoomi korral iga 3 aasta järel.

Polüpektoomia tüsistusteks on sarnaselt kolonoskoopiaga verejooks ja sooleseina perforatsioon, mille tagajärjel võib patsient surra. Kui endoskoopilise protseduuri käigus avastatakse kolorektaalvähk (millel eristatakse nelja staadiumi), määratakse vastav ravi. Kui vähk õnnestub välja ravida, liigutakse seisundisse „Välja ravitud vähk“, mis tähendab, et isik peab edaspidi regulaarselt kontrollis käima. Vähi ravi ajal (lõikusel) võidakse avastada metastaasid, mida eelnevalt ei suudetud tuvastada. Kui vähk ravitakse välja, avastatakse edaspidise regulaarse kontrolli käigus ligikaudu 55%-l jälgitavatel kasvaja retsidiiv. Mudelis eeldatakse, et kui vähk jääb avastamata, siis on võimalik vähi progresseerumine ja jõudmine järgmistesse staadiumitesse. Surm vähi tagajärjel võib toimuda avastamata ja ravimata I–III staadiumi kolorektaalvähi või avastamata ja avastatud IV staadiumi kolorektaalvähi puhul. Lisaks arvestatakse igas seisundis loomuliku suremusega.

Nendel isikutel, kes on terved (ei ole adenoomi ega kolorektaalvähi), võib aja jooksul tekkida väikse riskiga adenoom või I staadiumi kolorektaalvähk (ilma, et eelnevalt oleks moodustunud adenoom). Väikse riskiga adenoom võib areneda edasi suure riskiga adenoomiks, millest võib hiljem areneda I staadiumi kolorektaalvähk. Mudelis eeldatakse, et kui isik skriiningul ei osale, on teatud tõenäosus, et tal avastatakse vähk sõeluuringu väliselt. Vähi staadiumide areng ja suremus on sõeluuringus mitteosalejatel sarnane eespool kirjeldatuga.

9.2. Mudeli eeldused ja sisendid

9.2.1. Ajaperspektiiv ja populatsioon

Hüpoteetilist 60-aastaste isikute kohorti jälgitakse baasstsenaariumis 10 aastat. Mudelis arvestatakse nii Eesti vanusespetsiifilise kui ka kolorektaalvähist tingitud suremusega. Analüüsitava ajaperioodi jaotatakse võrdseteks (kliiniliselt olulise kestusega) tsükliteks, mille jooksul tervise seisund võib muutuda ja ilmuda raviefekt. Mudel jälgib haiguse loomulikku kulgu üheaastaste tsüklite kaupa. Tsükli pikkuse valikul on lähtutud peatükis 8 kirjeldatud kulutõhususe analüüsist ning asjaolust, et nimetatud aja jooksul ei ole tõenäoline rohkem kui ühe kliinilise sündmuse esinemine.

9.2.2. Kolorektaalvähi ja vähieelsete seisundite esinemine

Simulatsiooni alguses jaguneb modelleeritav kohort tervise seisundite vahel, seega on vaja teada, kui palju 60-aastastest inimestest on terved, kui paljudel on suure

või väikse riskiga adenoomid ning kui paljudel on vähk ja millises staadiumis. Mudelis kasutatavad kolorektaalvähi staadiumide ja adenoomide esinemise hinnangud on arvutuslikud ja põhinevad teaduskirjandusel.

Heitman *et al.* [84] hinnangul esineb kolorektaalvähki 0,3% rahvastikust. Macafee [85] kulutõhususe mudelis on alghetkel 0,125% inimestest vähk (1%-l varajases staadiumis, 0,2%-l regionaalses staadiumis ja 0,05%-l kaugele arenenud vähkkasvaja), kusjuures hinnangute leidmiseks on kasutatud 50-aastaste inimeste kohorti; samas võiks eelduste kohaselt esineda 60-aastaste kohordil rohkem vähkkasvajaid. Tervise Arengu Instituudi Vähiregister kajastab küll diagnoositud juhtude staadiume, kuid ei võimalda hinnata kui paljudel on tegelikult vähk (st k.a. diagnoosimata juhud) ja millises staadiumis. Mudelis kasutatakse hinnanguid nii Heitman *et al.* kui ka Macafee *et al.* uuringutest. Mudelis eeldatakse, et 60-aastaste seas esineb kolorektaalvähki 0,3% [84] ning 80% neist on varajases staadiumis (I ja II staadium), 16% regionaalsed (III staadium) ja 4% kaugele arenenud (IV staadium) (arvutatud [85] põhjal). Kui lisaks eeldada, et varajases staadiumis vähkkasvajatest (80%) on vastavalt 50% I staadiumis ja 30% II staadiumis, siis sellest tuleneb, et 0,15%-l rahvastikul on I staadiumi, 0,09%-l II staadiumi, 0,048%-l III staadiumi ja 0,012%-l IV staadiumi kolorektaalvähk.

Hinnangud adenoomide levimusele tuginevad samuti teaduskirjandusele [84], mille põhjal väikse riskiga adenoomide levimus on 17,7% ja suure riskiga adenoomide levimus 5,7%.

Inimesi, kellel pole vähki või adenoome, st kes loetakse simulatsiooni alguses terveks, on ligikaudu kolm neljandikku kohordist.

9.2.3. Sõeluuringu skeem ja kaetus

Sõeluuringu skeem ja kaetus sõltuvad kasutatavast skriiningmeetodist. Järgnevalt on toodud sisendid kahe erineva strateegia jaoks: peitveretest ja sellele vajadusel järgnev kolonoskoopia ning ainult ühekordne sigmoidoskoopia.

Peitveretest ja sellele vajadusel järgneva kolonoskoopia korral toimub baasstenaariumis sõeluuring iga kahe aasta järel ja sihtrühm on 60–69-aastased, st kümneaastase perioodi jooksul käib inimene skriiningus maksimaalselt 5 korda (60-aastasena, 62-aastasena jne). Praktikas võiks näiteks paaris aastatel kutsuda sõeluuringusse sihtrühma paaris aastatel sündinud isikud ja paaritutel aastatel paaritutel aastatel sündinud isikud.

Mudelis eeldatakse mõlema peitveretest puhul, et sõeluuringus osalemise määr on 75%. Osalusmäär kolonoskoopias on 85% (keskmine osalusmäär kulutõhususe artiklite [26, 30, 31, 54, 83] põhjal) nende skriiningus osalenute puhul, kes saavad kutse kolonoskoopiasse positiivse testi tulemuse tõttu.

Ühekordse sigmoidoskoopia korral eeldatakse, et inimene käib sõeluuringus elu jooksul ainult ühe korra, täpsemalt eeldatakse käesoleva mudeli baasstenaariumis, et sõeluuringusse kutsutakse inimesed 60-aastasena. Erinevalt peitveretestide kasutamisest on siin oodatav osalemismäär madalam, sest tegemist on terve inimese jaoks ebameeldivama ja rohkem aega nõudva protseduuriga. Seega on mudeli baasstenaariumis eeldatud, et ühekordse sigmoidoskoopia korral osaleb sõeluuringus 50% kutsututest.

9.2.4. Üleminekutõenäosused

Mudelis kasutatakse haiguse kulu kirjeldamiseks teaduskirjanduse andmete põhjal arvutatud üleminekutõenäosusi ja eksperthinnanguid, mis näitavad, kui suur on adenoomide või kolorektaalvähi tekkimise ja terviseseisundite vahel liikumise tõenäosus. Mudeli baasstenaariumis kasutatud aastased esinemissagedused on esitatud tabelis 24.

Tabel 24. Mudeli sündmuste aastased üleminekutõenäosused

Sündmused	Üleminekutõenäosus	Allikas
Vähieelsete seisundite ja vähistaadiumide avastamise tõenäosus ilma sõeluuringuta		
Väikse riskiga adenoom	0	Eeldus
Suure riskiga adenoom	0,015	Ekspert hinnang
I staadiumi vähk	0,044	[54]
II staadiumi vähk	0,176	[54]
III staadiumi vähk	0,369	[54]
IV staadiumi vähk	0,735	[54]
Adenoomi või kolorektaalvähi tekkimise ja avastamise tõenäosus kui adenoom on eemaldatud*		
Kolorektaalvähi avastamise tõenäosus, kui väikse riskiga adenoom on eemaldatud	0,008/10	Ekspert hinnang
Kolorektaalvähi avastamise tõenäosus, kui suure riskiga adenoom on eemaldatud	0,01/3	Ekspert hinnang

Sündmused	Ülemineku- tõenäosus	Allikas
Adenoomi või kolorektaalvähi tekkimise ja avastamise tõenäosus kui adenoom on eemaldatud*		
Adenoomi avastamise tõenäosus, kui väikse riskiga adenoom on eemaldatud	0,3/10	Eksperthinnang
Adenoomi avastamise tõenäosus, kui suure riskiga adenoom on eemaldatud	0,12/3	Eksperthinnang
Tõenäosus jääda adenoomi eemaldamise järel jälgimise alla	0,85	[30,31,54]
Kolonoskoopia, polüpektoomia ja sigmoidoskoopia tüsistuste esinemise tõenäosus		
Perforatsioon polüpektoomia järel	0,0024	[71,86]
Perforatsioon kolonoskoopia järel	0,0009	[71,86]
Surm perforatsiooni tagajärjel	0,05	[87]
Verejooks polüpektoomia järel	0,005	[71,88–90]
Verejooks kolonoskoopia järel	0,0003	[71,88]
Seisunditevahelised üleminekutõenäosused ja metastaaside tekkimine		
Väikse riskiga adenoomi tekkimise tõenäosus tervel inimesel	0,02	[91]
I staadiumi kolorektaalvähi tekkimise tõenäosus tervel inimesel	0,00058	Arvutuslik
Suure riskiga adenoomi tekkimise tõenäosus väikese riskiga adenoomist	0,019	[91]
I staadiumi kolorektaalvähi tekkimise tõenäosus suure riskiga adenoomist	0,048	[91]
I staadiumi kolorektaalvähi progresseerumine II staadiumisse	0,508	[54]
II staadiumi kolorektaalvähi progresseerumine III staadiumisse	0,692	[54]
III staadiumi kolorektaalvähi progresseerumine IV staadiumisse	0,708	[54]
Metastaaside tekkimine I staadiumis**	0,05	Eksperthinnang
Metastaaside tekkimine II staadiumis**	0,25	Eksperthinnang
Metastaaside tekkimine III staadiumis**	0,45	Eksperthinnang

* Arvestatakse, et tekkinud adenoom avastatakse keskmiselt 3 aasta pärast, kui suure riskiga adenoom on eemaldatud ja keskmiselt 10 aasta pärast, kui väikse riskiga adenoom on eemaldatud

** Eeldatakse, et pool metastaasidest omakorda avastatakse lõikusel ja pooled siis, kui terveks ravitud vähihaige tuleb kontrolli

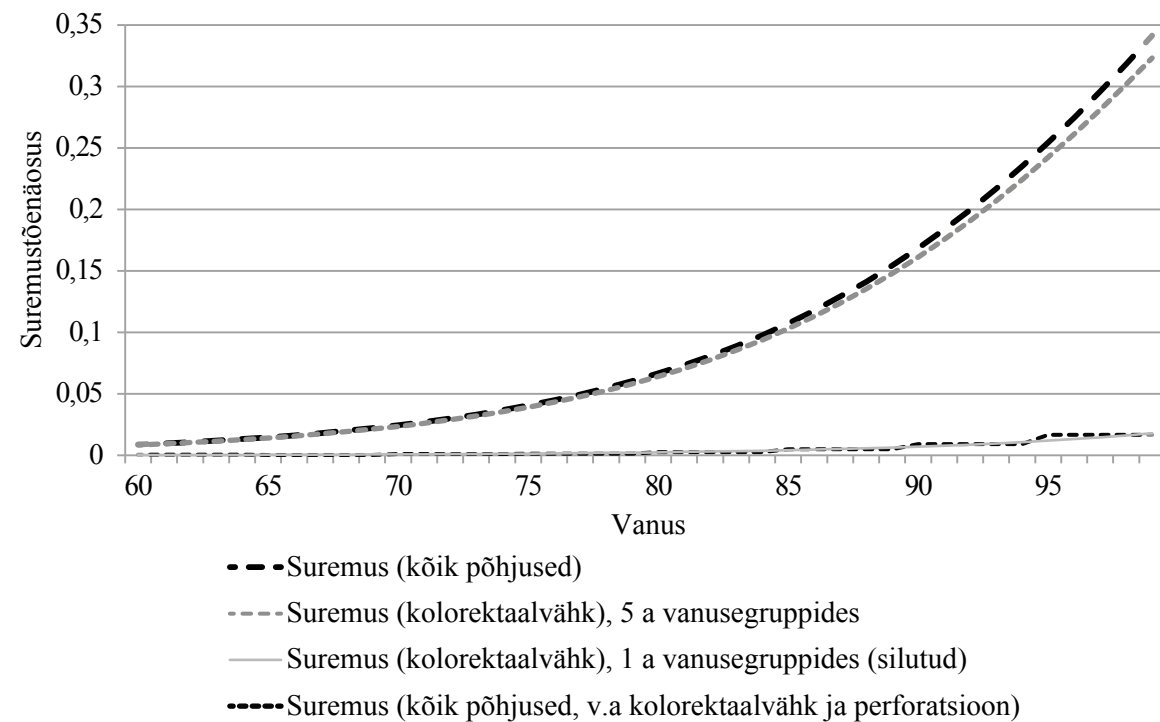
Mudelid eeldatakse, et aastas avastatakse 1,5% suure riskiga adenoomidest sõeluuringu väliselt. Kuna väikse riskiga adenoomid kaebuseid ei põhjusta, siis need tuvastatakse vaid skriinimisel. Diagnoosimata adenoomid võivad edasi areneda kolorektaalvähiks. Vähi avastamise tõenäosused sõeluuringuväliselt sõltuvad vähi staadiumist. Mudelis kasutatavad tõenäosused pärinevad teaduskirjandusest.

I staadiumi kolorektaalvähi võib areneda ka tervel inimesel, kellel adenoome eelnevalt ei ole. Selliselt tekib 14% kolorektaalvähi juhtudest [92,93]. Mudelis eeldatakse, et I staadiumi vähi saab tekkida seisundist „Terve“ või „Suure riskiga adenoom“. Kui arvestada terviseseisundite jaotust alghetkel ja eeldada, et suure riskiga adenoomidest areneb I staadiumi vähi 4,8% [91], siis sellest järeldub, et 0,058%-l tervetest areneb aasta jooksul I staadiumi vähi.

9.2.5. Suremus

Üldsuremuse arvestamise aluseks võeti mudelis Eesti Statistikaameti arvutatud vanusespetsiifilised suremustõenäosused [94]. Kuna mudel võtab arvesse juba teatud kliiniliste sündmustega seotud suremusrisiki, arvestati suremustõenäosusest maha suremus kolorektaalvähi ja perforatsiooni tõttu. Kolorektaalvähist põhjustatud suremuse hindamiseks kasutati TAI tervisestatistika ja -uuringute andmebaasi 2012. aasta andmeid suremuse kohta haiguste lõikes [95]. Kuna TAI andmed on esitatud viieaastaste vanuserühmade kaupa kuni 84-aastasteni (edasine suremus on esitatud avatud intervallina, s.o 85 ja vanemad), prognoositi vanemate vanuserühmade suremustõenäosus nooremate vanuserühmade andmete baasil. Seejärel prognoositi eksponentsiaalse funktsiooni abil andmed kõikide vanuste kohta. Kirjanduse põhjal sureb sooleseina perforatsiooni tagajärjel 5% perforatsiooni saanud inimestest [87], st üldrahvastikus on perforatsiooni tagajärjel suremise tõenäosus 0,00001. Mudelis kasutatud üldsuremuse prognoosi tulemused on esitatud joonisel 7.

NCINi põhjal [96] on viie aasta pärast elus 93,2% I staadiumi kolorektaalvähi patsientidest, 77,0% II staadiumi patsientidest ning 47,7% ja 6,6% vastavalt III ja IV staadiumi patsientidest. Seega keskmiselt sureb aastas 1,4% I staadiumi patsientidest, 5,1% II staadiumi patsientidest, 13,8% III staadiumi patsientidest ja 41,9% IV staadiumi patsientidest.



Joonis 7. Üldsuremus ja selle korrigeerimine

9.2.6. Peitveretestide efektiivsus

Peitveretestide efektiivsuse näidikuid on võrreldud kahes üksikuuringus ja ühes meta-analüüsis (vt peatükk 7.1, tabel 16), kusjuures meta-analüüsis hinnati tundlikkust ja spetsiifilisust ainult kaugele arenenud sooleneoplasmide suhtes. Kahe originaaluuringu efektiivsuse hinnangud on üksteisele mõnevõrra vasturääkivad. Kuigi mõlemas uuringus on hinnatud FITi kolorektaalvähi tuvastamisel tundlikumaks kui gFOBTi, on vaid ühe uuringu järgi FIT ka spetsiifilisem (teise uuringu järgi on spetsiifilisem gFOBT). Erinevused esinevad ka testide tundlikkuse ja spetsiifilisuse osas suure riskiga adenoomide tuvastamisel.

Mudelid kasutatavate efektiivsuse hinnangute valimisel võeti arvesse kulutõhususe uuringute ajakohasust (s.o publitseerimise aastat), andmete raporteerimise selgust ning vastavust käesoleva raporti mudeli tingimustele. Mudeli baasstsenaariumis kasutatavad hinnangud pärinevad Sharp *et al.* [31] uuringust, mis koos lisaeadustega on toodud tabelis 25. Lisaks hinnatakse tundlikkuse analüüsis teise samast aastast pärit kulutõhususe uuringu (Whyte *et al.* [54]) efektiivsuse sisendite mõju mudeli tulemustele.

Tabel 25. Peitveretestide tundlikkus ja spetsiifilisus adenoomide ning kolorektaalvähi suhtes

Omadused	Tundlikkus/ spetsiifilisus %	Allikas
FITi tundlikkus		
Väikse riskiga adenoom	10,5	Eeldus
Suure riskiga adenoom	21,0	[31]
Kolorektaalvähk	71,0	[31]
FITi spetsiifilisus	95,0	[31]
gFOBTi tundlikkus		
Väikse riskiga adenoom	5,5	Eeldus
Suure riskiga adenoom	11,0	[31]
Kolorektaalvähk	36,0	[31]
gFOBTi spetsiifilisus	97,0	[31]

Sharp *et al.* [31] uuringus on toodud mõlema testi tundlikkus adenoomide ja kolorektaalvähi suhtes ning testide spetsiifilisus. Uuringus kajastatud tundlikkus tähendab tundlikkust suure riskiga adenoomide suhtes ning kuna väikse riskiga adenoomide puhul on peitvere esinemine väljaheites väiksema tõenäosusega, on eeldatud, et tundlikkus väikse riskiga adenoomide suhtes on poole väiksem. (vt tabel 25)

9.2.7. Sigmoidoskoopia efektiivsus

Sigmoidoskoopia efektiivsuse hinnangud pärinevad samast kulutõhususe uuringust kui peitveretestide hinnangud (Sharp *et al.* [31]). Selles uuringus on toodud sigmoidoskoopia tundlikkus nii väikse kui ka suure riskiga adenoomide suhtes, samuti tundlikkus kolorektaalvähi suhtes. Erinevalt Sharp *et al.* uuringust eeldatakse mudelis, et sigmoidoskoopia spetsiifilisus on 100% (vt tabel 26).

Tabel 26. Sigmoidoskoopia tundlikkus ja spetsiifilisus adenoomide ning kolorektaalvähi suhtes

Omadused	Tundlikkus/spetsiifilisus %	Allikas
Sigmoidoskoopia tundlikkus		
Väikse riskiga adenoom	65,0	[31]
Suure riskiga adenoom	74,0	[31]
Kolorektaalvähk	90,0	[31]
Sigmoidoskoopia spetsiifilisus	100,0	Eeldus

9.2.8. Elukvaliteedi hinnangud

Käesolevas analüüsis eeldatakse, et terve 60-69-aastase inimese aastane elukvaliteet on 1,0 QALY. Kolorektaalvähiga seotud elukvaliteedi halvenemine on mudelis tingitud haiguse ja selle raviga kaasnevatest ajutistest tüsistustest, mille korral halveneb elukvaliteet vaid selles tsükli, kus konkreetne sündmus toimub. Elukvaliteedi halvenemist hinnatakse ainult nende vähijuhtude puhul, mis on diagnoositud ja mida ravitakse. Kuna ei väikse ega suure riskiga adenoomi korral ei esine sümptomeid, siis eeldatakse, et nende inimeste elukvaliteet on sarnane terve inimese omaga. Mudelis kasutatud aastased elukvaliteedi hinnangud koos allikatega on esitatud tabelis 27.

Tabel 27. Mudelis kasutatud elukvaliteedi hinnangud

Seisund	Aastane elukvaliteedi hinnang	Allikas
Terve	1	Eeldus
Väikse riskiga adenoom	1	Eeldus
Suure riskiga adenoom	1	Eeldus
I staadiumi kolorektaalvähk	0,74	Telford 2010
II staadiumi kolorektaalvähk	0,69	Telford 2010
III staadiumi kolorektaalvähk	0,64	Telford 2010
IV staadiumi kolorektaalvähk	0,25	Telford 2010
Surm	0	Eeldus

9.2.9. Peitveretestide ja sigmoidoskoopia hinnad ning skriinimise kulu

Kuna peitveretestide hindu mõjutavad mitmed asjaolud ning testide hindu pole võimalik enne sõeluuringu rakendamist täpselt määrata, siis lähtuti raportisse kaasatud kulutõhususe artiklite põhjal [24–26, 28, 30–32] leitud keskmisest hinnast. FITi hind on mudelis 6,1 eurot ja gFOBTil 3,6 eurot.

Sigmoidoskoopia hind on arvatud lähtuvalt eksperthinnangutest ja Eesti Haigekassa piirhindade järgi. Mudelis eeldatakse, et sigmoidoskoopia hind on 108,2 eurot, mis sisaldab järgmisi tervishoiuteenuseid: eriarsti esmane vastuvõtt (3002) 17,05 eurot; kolonoskoopia (7558) 60,42 eurot; anesteesia (2101) 37,78 eurot; vereanalüüsid (66106, 66107, 66202 ja 66112) 7,59 eurot; elektrokardiograafia (6320) 5,80 eurot ja ravim Fortrans (lahtisti) piirhinnaga 9,88 eurot. Sealjuures eeldatakse, et anesteesia on vajalik 25%-l juhtudest ja EKG tehakse 2/3-le osalenutest, ning eriarsti visiidi hinnas sisaldub juba uuringu 66202 maksumus.

Lisaks testide hinnale tuleb arvestada sõeluuringu korralduskuludega. Mudelis eeldatakse, et korralduskulu on hinnanguliselt 5 eurot ühe sihtrühma kuuluva inimese kohta. Antud kulu on eeldatud rinnavähi sõeluuringu raporti põhjal [97]. Arvesse on võetud kutsete saatmist, kampaania korraldamist ning juhtimiskulusid.

Endoskoopia maksumus põhineb teaduskirjanduses esitatul ja eksperthinnangutel ning osutab, et endoskoopia ja sellega seotud tavapärase analüüside ja uuringute kogumaksumus on 2014. a kehtivates hindades suurusjärgus 100 eurot. Sõeluuringu tarvis on vaja arvestada eraldi „sõeluuringu endoskoopia“ hind, mis võib siin esitatud maksumusest oluliselt erineda, olenevalt kas sinna arvestatakse näiteks kvaliteedi hindamise ja tagamise hinnakomponendid.

9.2.10. Kolorektaalvähi ravikulud

Kolorektaalvähi ravikulude leidmiseks staadiumide kaupa kasutati Eesti Haigekassa andmeid 2011. aastal esmakordselt kolorektaalvähi tõttu (diagnosikood C18–C21) Põhja-Eesti Regionaalhaiglas hospitaliseeritud patsientide raviarvete kohta esimese raviaasta jooksul. Raviarvetest võeti välja igale staadiumile omased teenusekoodid, mille alusel leiti staadiumide ravikulud (vt tabel 28).

Tabel 28. Raviarvete põhjal leitud kuluisendid staadiumide kaupa

Staadium	Kriteeriumid	Raviarve ja retseptide keskmine kogusumma vastavas staadiumis patsiendi kohta €
I staadium	Endoskoopiline polüpektoomia (teenus 7569) või reseksioon (teenus 2763L, 0000000000000000J2214)	5990
II–III staadium	Reseksioon (teenus 2763L, 0000000000000000J2214, 60109, 50110, 50104, 70114, 70116) ja adjuvantravi Xelodaga (soodusravim) alustatud 1,5 kuud pärast lõikust (adjuvantravi kestus on 6 kuud)	10 383
IV staadium	Reseksioon (teenus 2763L, 0000000000000000J2214, 60109, 50110, 50104, 70114, 70116) ja kiiritusravi (teenus 7435, 7434, 7402) ja kolorektaalvähi kemoterapiakuur (teenus 322R)	6135

9.2.11. Teised kuluisendid mudelis

Peale kolorektaalvähi staadiumipõhiste ravikulude on mudeli sisenditeks mitmesugused teised tervishoiuteenustel põhinevad kulud, mis on seotud sõeluuringu tüsistuste, täiendavate diagnostiliste protseduuride ja patsientide ravijärgse jälgimisega.

Tabel 29. Teised sõeluuringu ja ravi jälgimisega seotud kuluisendid mudelis

Kuluartikkel	Kulu €	Allikas	Kommentaar
Suure riskiga adenoomi eemaldamine (polüpektoomia, mudelis sisaldab lisaks kolonoskoopia sisendi kulu)	104,6	Tervishoiuteenus 7552, 7569, 7570	Biopsia (teenus 7552), seejärel 60%-l polüpektoomia (teenus 7569) ja 40%-l munkosektoomia (teenus 7570)
Suure riskiga adenoomi jälgimine*	22,2	Tervishoiuteenus 3002, 66106, 66107, 66102, 66103, 66202, 66112, 7558, 2101, 6320, ravim Fortrans (piirhind 9,88 eurot)	EKG tehakse 2/3 patsiendidest. Anesteesia tehakse 25%-le

Kuluartikkel	Kulu €	Allikas	Kommentaar
Väikse riskiga adenoomi eemaldamine (polüpektoomia, mudelis sisaldab lisaks kolonoskoopia sisendi kulu)	78,2	Tervishoiuteenus 7552, 7569	Biopsia (teenus 7552), seejärel polüpektoomia (teenus 7569)
Väikse riskiga adenoomi jälgimine*	11,1	Tervishoiuteenus 3002, 66106, 66107, 66102, 66103, 66202, 66112, 7558, 2101, 6320, ravim Fortrans (piirhind 9,88 eurot)	EKG tehakse 2/3 patsiendidest. Anesteesia tehakse 25%-le
Kolonoskoopia või polüpektoomia tüsistus verejooks	56,9	Tervishoiuteenus 2001, 66106, 66107, 66202, 66112, 4011, 7574, 7578, 7576	30% paigutatakse haiglasse 1 voodipäevaks vereanalüüsid: kliiniline veri, biokeemia (2x); 5%-le tehakse vereülekanne). 20%-le tehakse manipulatsioon (klipsi asetamine) ja argoonplasmakoagulatsioon. 20%-le tehakse injektioonravi. 30%-le ei tehta midagi, verejooks peatub ise
Kolonoskoopia või polüpektoomia tüsistus sooleseina perforatsioon	1358,1	Tervishoiuteenus 7975, 2001, 66106, 66107, 66202, 66112, 2045, OJ2215, 7575	Kompuutertomograafia tehakse kõigile. 1/3 jälgitakse haiglas 3 voodipäeva ja tehakse vereanalüüsid: kliiniline veri, biokeemia (3x). 2/3 tehakse, II astme intensiivravi 1 voodipäev, 6 tavavoodipäeva, vereanalüüsid: kliiniline veri, biokeemia (7x)
Kasvaja retsidiiv	8313,1	Tervishoiuteenus 3042, lisaks III–IV staadiumi keskmine vähiravi kulu	
Ravitud vähk	206	Tervishoiuteenus 3002, 7978, 7979, 7558, 66106, 66107, 66102, 66103, 66202, 66112, 66707	5 aasta jooksul 2 kolonoskoopiat, 5–8 kompuutertomograafiat, 10–13 arstivisiiti, vereanalüüsid ja kasvaja markerid iga visiidi ajal. 95% terveks ravitustest jääb jälgimisele, ülejäänud 5% on selleks liiga nõrgad ja jäävad jälgimise alt välja

* keskmine aastane kulu

10. Kulutõhususe modelleerimise tulemused

Siinses peatükis esitatakse esmalt baasstsenaariumi tulemused, käsitledes ärahoitud surmajuhete ja tuvastatud vähijuhte, tervishoiuteenuste kasutamise muutumist, valepositiivsete testitulemuste arvu ja kulude muutumist. Seejärel esitatakse tundlikkuse analüüs, milles hinnatakse erinevate muutujate mõju tulemustele.

10.1. Baasstsenaarium

Baasstsenaariumis modelleeriti kolorektaalvähi skriininguga kaasnevaid tervisetulemeid ja kulusid. Analüüsis võrreldakse sõeluuringut peitveretestiga (gFOBT või FIT), millele järgneb vajadusel kolonoskoopia, ühekordse sigmoidoskoopiaga ja mitteskriinimisega. Arvestades teaduskirjanduse seisukohti ja Eesti andmeid koostati baasstsenaarium peatükis 9 kirjeldatud sisenditega, millest peamised on:

- kolorektaalvähi haigestumise tõenäosus ja staadiumide jaotus (teaduskirjandusest);
- skriinimisega kaetus (teaduskirjandusest);
- peitveretestide ja sigmoidoskoopia efektiivsus (teaduskirjandusest);
- kolorektaalvähist tingitud elukvaliteedi halvenemine (teaduskirjandusest);
- skriiningu kulu ja kolorektaalvähi ravikulu (Eesti andmed ja eksperthinnang).

Kulutõhususe analüüsis on ravijuhtude kumulatiivne arv arvestatud 17 000 inimese kohta (60-aastaste isikute kohordi ligikaudne suurus) 10 aasta perspektiivis. Kulud ja elukvaliteet on arvestatud sama perspektiiviga sama kohordi kohta.

Kulutõhususe mudeli analüüsi tulemusena leiti, et 17 000 skriinitava inimese kohta diagnoositakse 10 aasta jooksul enam väikse ja suure riskiga adenoomi kui mitteskriinimise korral. Sõltuvalt kasutatavast peitveretestist diagnoositakse skriiningprogrammi rakendamisel 201–341% enam I staadiumi kolorektaalvähi ja kuni 12% enam II staadiumi kolorektaalvähi. Samas väheneb III staadiumis diagnoositud kolorektaalvähi juhtude arv 22–43% ja IV staadiumis diagnoositud juhtude arv 39–66%. Sarnast tendentsi on näha ka ühekordse sigmoidoskoopia korral. Peale selle vähendab sõeluuring 10 aasta jooksul kolorektaalvähi surmajuhete arvu 25–42% võrra, kuid see ei mõjuta oluliselt muudest põhjustest tingitud surmajuhete arvu (vt tabel 30).

Tabel 30. Tuvastatud adenoomide ja kolorektaalvähijuhtude arvud ning surmajuhete arvud Eestis 17 000 inimese kohta 10 aasta jooksul ning protsentuaalne erinevus mitteskriinimisest

	Mitte-skriinimine	FIT	gFOBT	Ühekordne sigmoidoskoopia
Väikse riskiga adenoom	0	1137	625	1089
Suure riskiga adenoom	153	674 (+ 341%)	459 (+ 201%)	518 (+ 239%)
I staadium	37	147 (+ 302%)	102 (+ 180%)	44 (+ 20%)
II staadium	76	85 (+ 12%)	85 (+ 12%)	59 (– 22%)
III staadium	88	50 (– 43%)	69 (– 22%)	62 (– 29%)
IV staadium	45	15 (– 66%)	28 (– 39%)	30 (– 33%)
Surmajuhud	2419	2348 (– 3%)	2378 (– 2%)	2373 (– 2%)
sh kolorektaalvähi surmajuhud	175	101 (– 42%)	132 (– 25%)	125 (– 29%)

Kuna sõeluuring puudutab mitmesuguste tervishoiuteenuste kasutamist, on vajalik hinnata, mis muutusi põhjustaks sõeluuring tervishoiuteenuste tarbimises. Selle alusel saaks hinnata, kuidas ja mis mahus tuleb laiendada teatud teenuste pakumist. Kasutatavas mudelis eeldatakse, et positiivse testitulemuse saanud inimesed suunatakse kolonoskoopiasse (adenoomide avastamise korral eemaldatakse need kolonoskoopia käigus (polüpektoomia)) ja kolonoskoopias osalemise määr on 85%. Ühekordse sigmoidoskoopia strateegia kohaselt kutsutaks inimesed otse endoskoopilisele protseduurile. Seega suureneks sõeluuringu rakendamisel endoskoopiliste protseduuride koguarv. Kulutõhususe mudeli kohaselt tehakse 10 aasta jooksul 60-aastaste inimeste kohordis ilma skriininguta 384 endoskoopiat, skriiningprogrammiga oleks see arv peitveretest kasutades ligi 10 korda suurem. Sõltuvalt kasutatavast testist varieeruks see vahemikus 2366–3788. Ühekordse sigmoidoskoopia korral oleks endoskoopiate arv 8697, s.o rohkem kui 25 korda suurem.

Kuna sõeluuring kaasab terveid inimesi, on oluline teada, milline on tekkinud tervisekasu ja riskide suhe. Kuigi vähiga inimesed saavad sõeluuringust vähidiagnoosi suurema tõenäosusega varasemas staadiumis, võivad terved inimesed saada valepositiivse tulemuse. Lisaks kaasneb suurema endoskoopiate arvuga ka suurem verejooksude ja perforatsioonide tekke risk ning suurem perforatsiooni tagajärjel suremise risk. Kuna tüsistuste esinemistõenäosused on väikesed, siis tekib mudeli järgi ilma skriininguta 1 verejooks ja 1 perforatsioon ning skriininguga kuni 12 verejooksu ja 11 perforatsiooni.

Peitveretesti strateegias surmajuhitud ei esinenud, kuid 1 surmajuhit esines sigmoidoskoopia kui esmase skriiningmeetodi kasutamisel. Mudeli eelduste kohaselt endoskoopilise protseduuriga valepositiivseid tulemusi ei kaasne, kuid valepositiivseid tulemusi annavad mõlemad peitveretestid. 10-aastase perioodi jooksul saadi kulutõhususe mudeli kohaselt sõltuvalt testist 1288–2165 valepositiivset tulemust. See tõi kaasa 1097–1844 tarbetut kolonoskoopiat, mis moodustab ligikaudu poole tehtud kolonoskoopiast. Samuti kaasnevad sõeluuringuga valenegatiivsed tulemused, st esineb adenoomide ja vähkkasvajaid, mida test ei suuda tuvastada. Jälgimisaja jooksul (10 aastat) esines vaadeldava kohordil (17 000 inimest) FITiga 103, gFOBTiga 274 ja ühekordse sigmoidoskoopiaga 3 valenegatiivset testitulemust vähi suhtes. Adenoomide suhtes valenegatiivseid tulemusi on rohkem.

Baasstsenaariumis leiti, et kolorektaalvähi skriiningprogrammi rakendamise kaasaegsed 10-aastase ajaperioodi jooksul suuremad kulud, kuid see annab ka rohkem kvaliteetset eluaastat. Ilma skriiningprogrammita on kulud 60-aastaste kohordi kohta 10 aasta jooksul 3 181 262 eurot (rakendades 5% diskonteerimismäär). Skriiningprogrammi rakendamine suurendab diskonteeritud kulusid kohordi kohta 10 aasta perspektiivis 509 398 – 1 313 550 euro võrra olenevalt rakendatavast skriiningprogrammist. Sõeluuringu programmi puudumisel elab 60-aastaste inimeste kohort 10-aasta jooksul keskmiselt 131 039 kvaliteetset eluaastat (diskonteerimismäär 5%). Sõeluuringu rakendamisel elab sama kohort 10 aasta jooksul 71–136 kvaliteetset eluaastat rohkem (vt tabel 31).

Tabel 31. Sõeluuringu ja mitteskriinimise efektiivsus ja kulud 60-aastaste isikute kohordil 10 aasta jooksul (diskonteerimismäär 5% aastas)

Strateegia	Kulud €	QALYd
Mitteskriinimine	3 181 262	131 049
FIT	4 494 812	131 181
gFOBT	4 132 881	131 120
Ühekordne sigmoidoskoopia	3 691 213	131 185

Seega kui võrrelda peitveretestide FIT ja gFOBT kasutamist kolorektaalvähi skriiningprogrammis mitteskriinimisega, on täiendkulu tõhususe määr FITi puhul 9919 eurot lisanduva QALY kohta ja gFOBTi puhul 13 456 eurot QALY kohta. Ühekordse sigmoidoskoopia korral on täiendkulu tõhususe määr võrreldes mitteskriinimisega 3759 eurot QALY kohta.

10.2. 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 muutuste tõenäolistele suundadele ja nende ulatusele ning võrreldakse olukorda baasstsenaariumiga. Tegelikuses võivad sisendid muutuda ka üheskoos ning erinevates kombinatsioonides.

Käesolevas analüüsis hinnatakse olukordi, kus:

- vähi ja vähieelsete seisundite esinemine erineb baasstsenaariumist;
- peitveretestide ja sigmoidoskoopia efektiivsus erinevad baasstsenaariumist;
- elukvaliteedi hinnangud vähi staadiumide korral erinevad baasstsenaariumist;
- hõlmatus sõeluuringuga erineb baasstsenaariumist;
- peitveretestide ja endoskoopia hinnad varieeruvad;
- kasutatakse erinevat ajaperspektiivi kui baasstsenaariumis;
- diskonteerimise määr on vähem kui 5% või diskonteerimist ei rakendata;
- kolorektaalvähi ravikulud on suuremad.

10.2.1. Kolorektaalvähi ja vähieelsete seisundite esinemine

Mudeli baasstsenaariumis eeldati, et 60-aastasest esineb kolorektaalvähi 0,3%, väikse riskiga adenoomide 17,7% ja suure riskiga adenoomide 5,7%. Tundlikkuse analüüsis hinnatakse nende suuruste mõju tulemustele, rakendades baasstsenaariumist kolmandiku võrra väiksemaid ja kolmandiku võrra suuremaid esinemistõenäosusi.

Tabel 32. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes erinevate esinemistõenäosuste korral

	FIT	gFOBT	Sigmoidoskoopia
Baasstsenaarium	9919	13 456	3759
Variant 1 – esinemistõenäosused väiksemad	13 774	18 646	7345
Variant 2 – esinemistõenäosused suuremad	7889	10 772	1991

Tabelist 32 on näha, et baasstsenaariumist väiksemad kolorektaalvähi ja vähieelsete seisundite esinemistõenäosused tõstavad ICERi väärtust ja suuremad esine-

mistõenäosused vähendavad. See on tingitud sellest, et kui vähki ja vähieelseid seisundeid esineb rohkem, on sõeluuringuga saavutatav kasu ka suurem.

10.2.2. Peitveretestide ja sigmoidoskoopia efektiivsus

Sõeluuringus kasutatavate peitveretestide efektiivsus on oluline sisend, sest mõjutab oluliselt nii täiendavate kolonoskoopiade arvu kui ka valepositiivsete ja valenegatiivsete testitulemuste arvu. Mudeli baasstsenaariumis kasutatud peitveretestide ja sigmoidoskoopia efektiivsuse hinnanguid võeti Sharp *et al.* [31] kulutõhususe uuringust. Järgnevalt hinnatakse efektiivsuse sisendite mõju, kui efektiivsuse hinnangud pärinevad teistest kulutõhususe uuringust – samal aastal publitseeritud Whyte *et al.* [54] uuringust. Eri efektiivsushinnangud on toodud tabelis 33.

Tabel 33. Testide tundlikkus ja spetsiifilisus baasstsenaariumis ja tundlikkuse analüüsi

	Baasstsenaarium: Sharp <i>et al.</i> 2012 [31]	Variant 3: Whyte <i>et al.</i> 2012 [54]
FITi tundlikkus		
Väikse riskiga adenoom	10,5%	5,0%
Suure riskiga adenoom	21,0%	32,0%
Kolorektaalvähk	71,0%	63,0%
FITi spetsiifilisus	95,0%	95,5%
gFOBTi tundlikkus		
Väikse riskiga adenoom	5,5%	1,0%
Suure riskiga adenoom	11,0%	12,0%
Kolorektaalvähk	36,0%	24,0%
gFOBTi spetsiifilisus	97,0%	98,0%
Sigmoidoskoopia tundlikkus		
Väikse riskiga adenoom	65,0%	22,0%
Suure riskiga adenoom	74,0%	71,0%
Kolorektaalvähk	90,0%	62,0%
Sigmoidoskoopia spetsiifilisus	100,0%	100,0%

Kuigi kahes kulutõhususe uuringus kasutatavad hinnangud on üsna sarnased, vähendavad Whyte *et al.* uuringust võetud efektiivsuse hinnangud FITi täiendkulu tõhususe määra ja suurendavad kahe teise skriiningstrateegia täiendkulu tõhususe määrasid (vt tabel 34).

Tabel 34. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes FITi ja gFOBTi erinevate efektiivsusnäitajate korral

	FIT	gFOBT	Sigmoidoskoopia
Baasstsenaarium	9919	13 456	3759
Variant 3 – esinemistõenäosused Whyte <i>et al.</i> uuringust	7794	17 199	5591

10.2.3. Elukvaliteedi hinnangud

Kuna elukvaliteedi hinnangud on oma loomult subjektiivsed ja sõltuvad nii hindajast kui ka haigusseisundile eelnevast ja järgnevast olukorrast, on oluline hinnata nende mõju ulatust mudeli tulemustele.

Baasstsenaariumis lähtuti Telford 2010 [83] analüüsis kasutatud elukvaliteedi hinnangutest, kus terve inimese elukvaliteedi hinnang oli 1 ning vähi staadiumides hakkas elukvaliteet halvenema. Tundlikkuse analüüsis hinnati vähist tingitud elukvaliteedi muutuse mõju täiendkulu tõhususe määrale, kui elukvaliteedi halvenemine oleks baasstsenaariumiga võrreldes 20% võrra väiksem või suurem.

Tabel 35. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes erinevate elukvaliteedi hinnangute korral

	FIT	gFOBT	Sigmoidoskoopia
Baasstsenaarium	9919	13 456	3759
Variant 4 – kolorektaalvähist tulenev elukvaliteedi halvenemine on 20% võrra väiksem	9856	13 296	3906
Variant 5 – kolorektaalvähist tulenev elukvaliteedi halvenemine on 20% võrra suurem	9970	13 653	3623

Mõlema peitverestesti ja ühekordse sigmoidoskoopia puhul on väiksemal ja suuremal elukvaliteedi halvenemisel täiendkulu tõhususe määrale sarnane, s.o mitteoluline mõju (vt tabel 35). See on seletatav asjaoluga, et elukvaliteet halveneb mudeli eelduste kohaselt ainult vähi diagnoosimise aastal ja adenoomi diagnoosimisel ei halvene elukvaliteet üldse.

10.2.4. Osalusmäärad

Skiiningprogrammis osalemist võivad mõjutada mitmed tegurid. Nende hulgas programmist informeeritus, terviseteadlikkus, (pere)arsti hoiak, sõeluuringus osalemise mugavus jne. Seega on hinnang skriiningprogrammis osalusmääradele küllaltki subjektiivne ja teiste riikide andmete põhjal (vt ptk 5) on näha, et see on riigiti varieeruv.

Baasstsenaariumis oli mõlema testi puhul osalusmäär 75% ja ühekordse sigmoidoskoopia puhul 50%. Need määrad on skriiningprogrammi hõlmatus eesmärkväärtusteks. Tundlikkuse analüüsis eeldati, et tegelik hõlmatus sõeluuringuprogrammis on 25% võrra väiksem, s.o peitveretestide puhul 50% ja sigmoidoskoopia korral 25% (vt tabel 36).

Tabel 36. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes erinevate osalusmäärade korral

	FIT	gFOBT	Sigmoidoskoopia
Baasstsenaarium	9919	13 456	3759
Variant 6 – väiksem hõlmatus	13 147	17 454	3255

Tabeli 36 põhjal on näha, et skriiningprogrammis osalemise määral on oluline mõju tulemustele ja et madalam osalusmäär annab suurema täiendkulu tõhususe määra. Seega on oluline saavutada võimalikult suur hõlmatus.

Samas leidub andmeid, et osalusmäära mõjutab kasutatava testi valik. FITi peetakse patsiendi jaoks lihtsamini kasutatavaks ja seetõttu on FITiga saavutatud sõeluuringus kõrgem osalusmäär. Nii näiteks saavutati Hollandi uuringus [98] FITiga 61,5% osalusmäär ja gFOBTiga 49,5% osalusmäär. Seega tuleks testide omavahelisel võrdlemisel kaaluda võimalikke erinevusi osalusmäärades sõltuvalt testist.

10.2.5. Peitveretestide hinnad

Baasstsenaariumis kasutati testide keskmist hinda, mis oli arvatud teiste riikide kulutõhususe analüüside põhjal (gFOBTil 3,6 ja FITil 6,1 eurot). Reaalsuses mõjutavad testide hindu mitmesugused tegurid, mida ei ole võimalik ennustada. Seetõttu lähtutakse tundlikkuse analüüsis 25% võrra kõrgemast ja 25% võrra madalamast testide hinnast kui baasstsenaariumis.

Peitveretestide hinna mõju täiendkulu tõhususe määrale on võrreldes mitteskriinimisega on mõlema testi kohta toodud tabelis 37. Kui esmase skriiningmeetodina kasutada sigmoidoskoopiat, siis peitveretestide ei kasutata ja seega ei ole peitveretestide hinnamuutusel mõju täiendkulu tõhususe määrale.

Tabel 37. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes erinevate testihindade korral

	FIT	gFOBT	Sigmoidoskoopia
Baasstsenaarium	9919	13 456	3759
Variant 7 – testide hinnad 25% madalamad	9171	12 621	3759
Variant 8 – testide hinnad 25% kõrgemad	10 667	14 291	3759

Peitveretestide hinna mõju täiendkulu tõhususe määrale on testidel sarnane. Juhul kui testid oleks odavamad, oleks ka kulu lisanduva QALY kohta väiksem, ja kui testid oleks kallimad, oleks kulud lisanduva QALY kohta suuremad.

10.2.6. Endoskoopilise protseduuri hind

Baasstsenaariumis arvutati endoskoopiliste protseduuride (sigmoidoskoopia ja kolonoskoopia) hinnad tuginedes eksperthinnangutele ja Eesti Haigekassa piirhindadele. Suure tõenäosusega tõusevad järgnevatel aastatel endoskoopiliste protseduuridega seotud tervishoiu teenuste piirhinnad, seetõttu vaatlesime, kui palju mõjutab tulemusi endoskoopiliste protseduuride hinna suurendamine 25% võrra.

Tabel 38. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes endoskoopia kallinemise korral

	FIT	gFOBT	Sigmoidoskoopia
Baasstsenaarium	9919	13 456	3759
Variant 9 – endoskoopiline protseduur 25% kallim	10 527	14 118	5431

Kui esmase skriiningmeetodina kasutada sigmoidoskoopiat, on aastas tehtavate endoskoopiliste protseduuride arv mitu korda suurem kui peitveretestide puhul. Sellest tingituna avaldab endoskoopilise protseduuri kõrgem hind mõju täiendkulu tõhususe määrale eelkõige viimase strateegia korral. Endoskoopilise protseduuri kõrgem hind tõstab täiendkulu tõhususe määra kõigi strateegiate korral (vt tabel 38).

10.2.7. Ajaperspektiiv

Baasstsenaariumis oli ajaperspektiiviks 10 aastat. Tundlikkuse analüüsis on hinnatud, kuidas muutub täiendkulu tõhususe määr, kui 60-aastaste inimeste kohorti jälgitakse eluea perspektiivis ehk 40 aastat (st kuni 100-aastaseks saamiseni).

Tabel 39. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes pikema ajaperspektiivi korral

	FIT	gFOBT	Sigmoidoskoopia
Baasstsenaarium	9919	13 456	3759
Variant 10 – ajaperspektiiv 40 aastat	Sõeluuringu programmi rakendamine domineerib mitteskriinimise üle*		

* Riiklik skriiningprogramm hoiab 40 aasta perspektiivis kokku kogukuludelt ja on efektiivsem kui mitteskriinimine

Tabelist 39 on näha, et mudelis kasutatava ajaperioodi pikkus mõjutab olulisest baasstsenaariumis leitud täiendkulu tõhususe määra. Neli korda pikema vaadeldava ajaperioodi jooksul võidetakse sõltuvalt skriiningmeetodist 0,045–0,078 kvaliteetset eluaastat inimese kohta ja samuti võidetakse 10–53 eurot inimese kohta.

10.2.8. Diskonteerimismäär

Baasstsenaariumis kasutati Eesti kulutõhususe uuringutes reeglilikult olevat diskonteerimismäära (5% aastas), kuid avaldatud uurimustes on kasutatud ka väiksemaid diskonteerimismäärasid. Tundlikkuse analüüsis hinnatakse diskonteerimismäära alandamise mõju analüüsi tulemustele (vt tabel 40).

Tabel 40. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes erinevate diskonteerimismäärade korral

	FIT	gFOBT	Sigmoidoskoopia
Baasstsenaarium	9919	13 456	3759
Variant 11 – diskonteerimismäär 3%	8729	11 975	2605
Variant 12 – diskonteerimist ei rakendata	7179	10 019	1122

Väiksema diskonteerimismäära kasutamine muudab kolorektaalvähi sõeluuringu rakendamise täiendkulu tõhususe määra mõnevõrra väiksemaks. Diskonteerimist rakendamata väheneks täiendkulu tõhususe määr peitveretestide kasutamise korral ligikaudu neljandiku võrra ja ühekordse sigmoidoskoopia korral rohkem kui poole võrra.

10.2.9. Ravikulud vähi staadiumides

Baasstsenaariumis kasutati kolorektaalvähi ravikulude hindamiseks Eesti Haigekassa andmeid 2011. a esmakordselt kolorektaalvähi tõttu (diagnoosikood C18–C21) Põhja-Eesti Regionaalhaiglas hospitaliseeritud patsientide raviarvete kohta esimese raviaasta jooksul. On ilmne, et mõne aasta pärast on need kulud suuremad, mistõttu vaatlesime, kui palju mõjutab tulemusi ravikulude suurendamine 25% võrra.

Tabelis 41 on esitatud I staadiumi (baaskulu 5990 eurot), II staadiumi (baaskulu 10 383 eurot), III staadiumi (baaskulu 10 383 eurot), IV staadiumi kolorektaalvähi (baaskulu 6135 eurot) ja metastaseerunud kolorektaalvähi (baaskulu 8313 eurot) ravikulu ja võrreldud seda stsenaariumiga, kus ravi maksumus nendes staadiumides on 25% võrra suurem (vastavalt 7488, 12 979, 12 979, 7669 ja 10 391 eurot).

Tabel 41. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes kui kolorektaalvähi ravikulud on 25% võrra suuremad

	FIT	gFOBT	Sigmoidoskoopia
Baasstsenaarium	9919	13 456	3759
Variant 13 – kolorektaalvähi ravikulud on 25% võrra suuremad	10 215	14 047	2591

Kolorektaalvähi suuremad ravikulud vähendavad täiendkulu tõhususe määra ühekordse sigmoidoskoopia korral, aga ei mõjuta tulmeust peitveretestide kasutamisel.

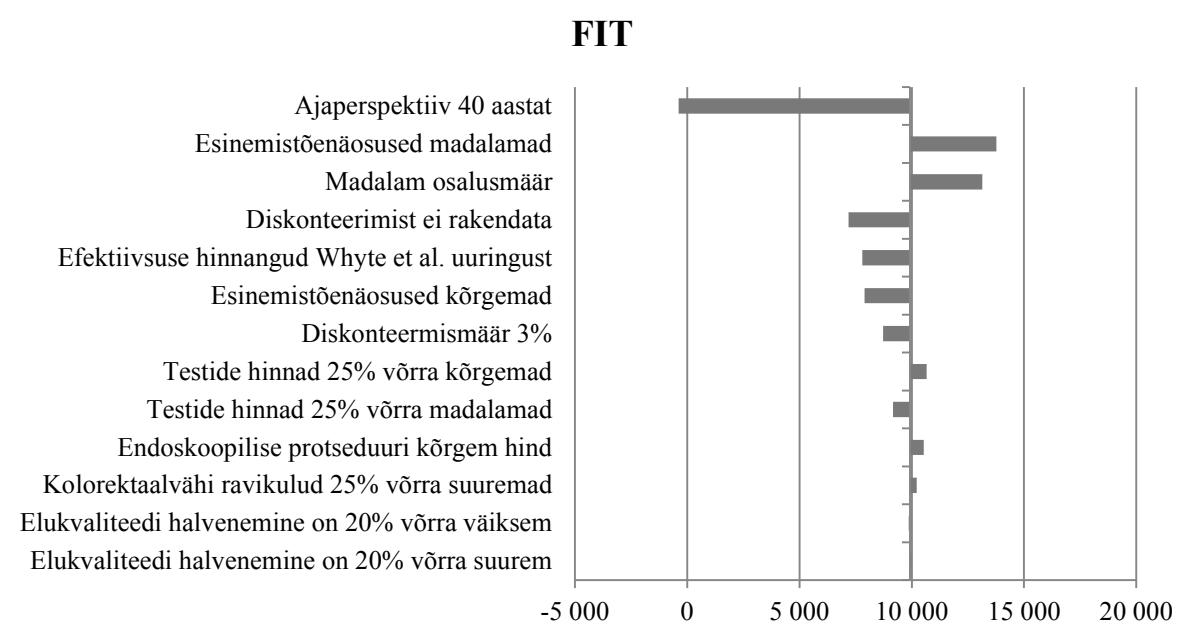
10.3. Kokkuvõte kulutõhususe modelleerimise tulemustest

Riiklik sõeluuringuprogramm võimaldab kolorektaalvähki avastada varasemas staadiumis või enne selle tekkimist, st vähieelses seisundis, kui inimesel on väikse või suure riskiga adenoomid. Seega diagnoositakse sõeluuringu tulemusena enam adenome ja I–II staadiumi kolorektaalvähki ning vähem III–IV staadiumis kolorektaalvähki.

Sõeluuring on küll kulukam kui mitteskriinimine, kuid ühtlasi annab sõeluuring võidu kvaliteetsetes eluaastates. Riikliku skriiningprogrammi rakendamise korral pikeneks patsientide eluiga kohordi kohta 10 aasta perspektiivis 71–136 kvaliteetse eluaasta võrra.

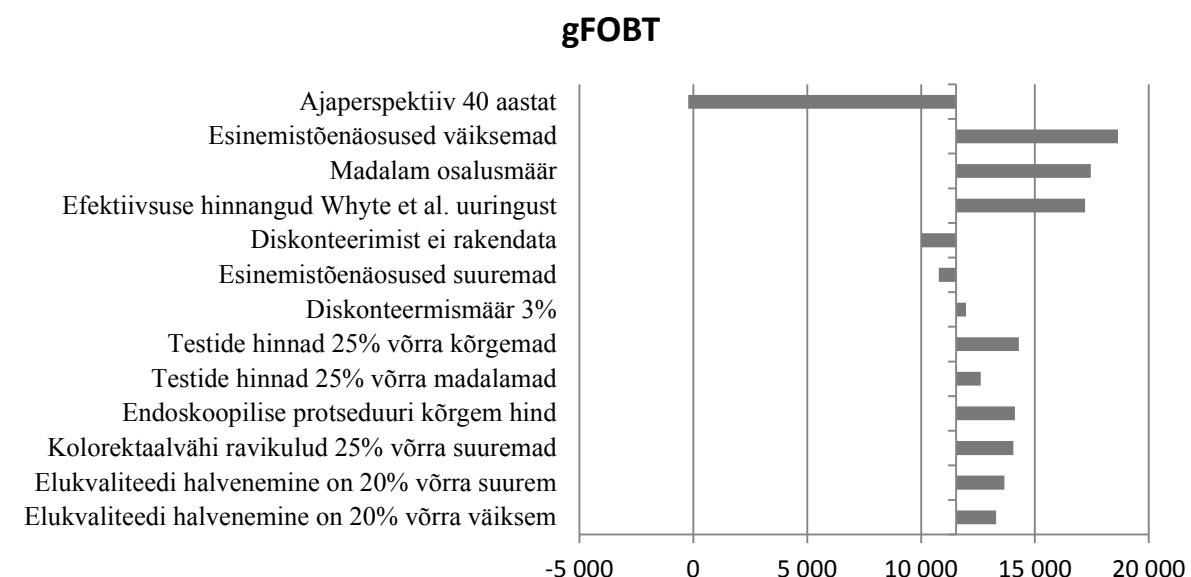
Baasstsenaariumi tingimustel kujuneb riikliku kolorektaalvähi sõeluuringu rakendamisel ühe lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumuseks FITiga 9919 eurot, gFOBTiga 13 456 eurot ja skriiningsigmoidoskoopia korral 3759 eurot. Tundlikkuse analüüsi tõenäoliste stsenaariumide kohaselt jääb ICER FITi puhul vahemikku 7179 – 13 774 eurot, gFOBTi puhul 10 019 – 18 646 eurot ja sigmoidoskoopia puhul 1122–7345 eurot lisanduva QALY kohta. Eluea perspektiivis on sõeluuring domineeriv strateogia mitterakendamise üle.

Enim mõjutab kulutõhususe hinnangut FITi puhul baasstsenaariumis kasutatud ajaperspektiivist pikem ajaperspektiiv (variant 10). Oluline mõju on ka vähi ja vähieelsete seisundite madalamal esinemismääral (variant 1), madalamal osalusmääral (variant 6) ning diskonteerimise mitterakendamisel (variant 12).



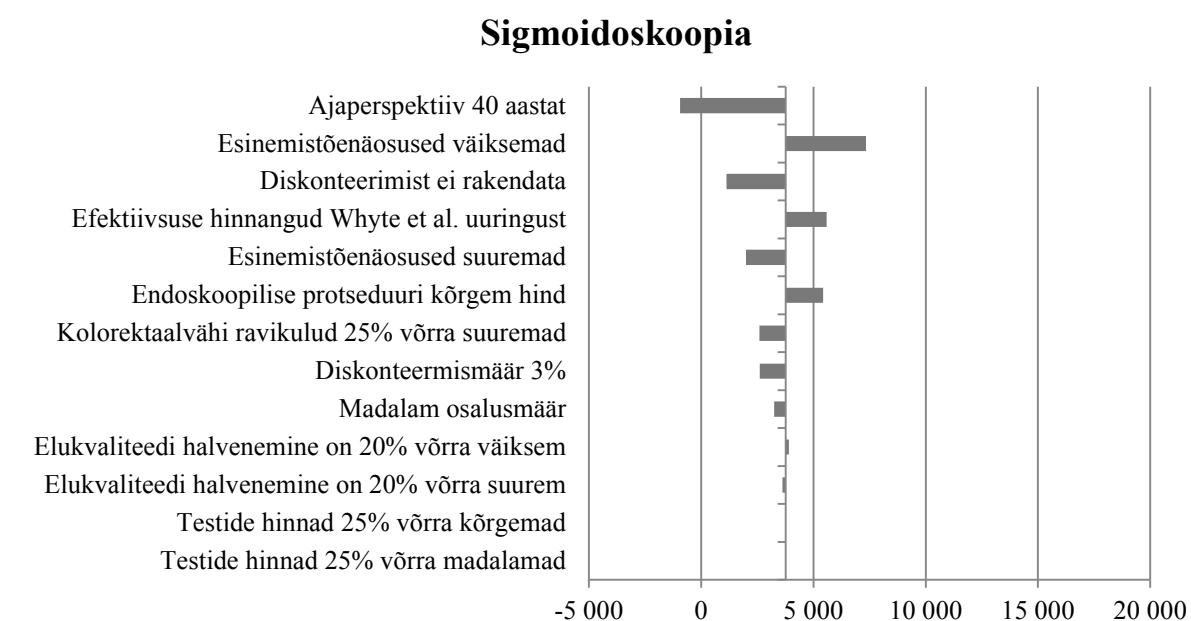
Joonis 8. Kolorektaalvähi sõeluuringu täiendkulu tõhususe määr (ICER) FITi puhul valitud sisendandmete muutumise erinevate stsenaariumide korral

Täiendkulu tõhususe määra mõjutavad gFOBTi puhul enim samad sisendparameetrid mis FITi puhul, peale selle ka efektiivsuse hinnangud Whyte et al. uuringust. Tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite muutuste mõju gFOBTi puhul on esitatud joonisel 9.



Joonis 9. Kolorektaalvähi sõeluuringu täiendkulu tõhususe määr (ICER) gFOBTi puhul valitud sisendandmete muutumise erinevate stsenaariumide korral

Tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite muutuste mõju ühekordse sigmoidoskoopia korral on esitatud joonisel 10. Enim mõjutavad täiendkulu tõhususe määra samad sisendparameetrid, mis peitveretest kasutades, mõnevõrra olulisemat mõju avaldab ka diskonteerimise mitterakendamine.



Joonis 10. Kolorektaalvähi sõeluuringu täiendkulu tõhususe määr (ICER) skriiningsigmoidoskoopia puhul valitud sisendandmete muutumise erinevate stsenaariumide korral

Üldiselt on tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite muutuste mõju kulutõhususe hinnangule nii mõlema peitveretesti kui ka ühekordse sigmoidoskoopia korral sarnased – olulisimat mõju avaldas baasstsenaariumiga võrreldes pikem ajaperspektiiv. Oluline mõju oli ka vähi ja vähieelsete seisundite esinemisel, osalusmääral ja diskonteerimisel. Kulutõhususe analüüsi tulemused näitavad, et riikliku skriiningprogrammi rakendamisel avastatakse vähk varem või enne vähi tekkimist ja sellega võidetakse kvaliteetseid eluaastaid.

11. Sõeluuringu võimalik korraldus Eestis

Võttes kokku eelnevates peatükkides esitatud tõendusmaterjali kolorektaalvähi sõeluuringu erinevate variantide efektiivsuse kohta, saab kinnitada, et suuremust kolorektaalvähki vähendab nii regulaarne peitveretestide rakendamine koos sellele vajadusel järgneva kolonoskoopiaga kui ka ühekordne sigmoidoskoopia. Esimehe otsene ja prospektiivne võrdlusuuring nende kahe strateegia tulemuslikkuse hindamiseks käivitati 2014. aasta märtsis Rootsis [45]. Uuringu tulemused selguvad 10–15 aasta pärast. Seni ei ole kindlat tõendust eelistada ühte meetodit teisele, mistõttu esitatakse siin peatükis sõeluuringu teostamiseks kolm võimalust – regulaarne sihtrühma skriinimine peitveretestidega gFOBТ või FIT koos sellele vajadusel järgneva kolonoskoopiaga (edaspidi ka variandid A ja B) ning ühekordne endoskoopia (ehk variant C).

Kõigile kolmele sõeluuringu teostamise variandile on ühine rahvastikupõhine programmiline lähenemine ja tsentraalne korraldus, ilma milleta ei ole võimalik saavutada suuremuse vähenemist rahvastikus.

Kolorektaalvähi sõeluuringu käivitamise esmaseks eelduseks on määrata tsentraalne sõeluuringu juhtasutus, mis vastutaks rahvastikupõhise sõeluuringu korralduse eest. Teiseks eelduseks on piisav arv koolitatud endoskopiste, kes suudaks tagada väga hea kvaliteediga endoskoopiliste jämesooleuuringute teostamise. Sooleendoskoopial on võrreldes peitverestiga nõ topeltefekt – peale võimaliku soolevähi avastamise eemaldatakse vähieelsed polüübid.

Riiklikus vähistrateegias aastateks 2007–2015 [99] on sõnastatud vähktõve varaseks avastamiseks kasutatavate rahvastikupõhiste sõeluuringute eeltingimused:

- 1) tegemist on olulise terviseprobleemiga;
- 2) vastava haigusega isikutele on olemas aktsepteeritud ravi;
- 3) olemas on diagnoosimiseks ja raviks vajalik võrgustik;
- 4) haigust on võimalik diagnoosida varases staadiumis;
- 5) olemas on sobiv test haiguse varaseks avastamiseks;
- 6) test on elanikele vastuvõetav;
- 7) haiguse teke ja kulg on adekvaatselt mõistetavad;
- 8) olemas on haiguse ravijuhised;
- 9) programmi maksumus on õigustatud ja adekvaatselt põhjendatud;
- 10) skriining on kestev ja mitte ühekordne projekt;
- 11) olemas on skriiningu register.

Selle loetelu üheksandale tingimusele antakse vastus käesolevas raportis ja kahte viimast saab täita ainult sõeluuringu käivitamise otsusega. Osaliselt on täidetud kolmas (arendamist vajab diagnostikavõrgustik) ja kaheksas tingimus (vaja on koostada kolorektaalvähi ennetamise ja diagnostika juhised). Kuuenda eeltingimuse kohta (testide vastuvõetavus elanikele) puuduvad andmed.

11.1. Kolorektaalvähi sõeluuringu üldised põhimõtted

Ettepanekud kolorektaalvähi sõeluuringu korralduse kohta Eestis põhinevad Euroopa Liidu 2010. a avaldatud juhises „European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis“ [4], milles rõhutatakse selle sõeluuringu kohta järgmist:

1. Sõeluuringu kvaliteedi ja maksimaalse mõju rahvastiku tervisele tagavad sõeluuringu tsentraalne juhtimine ja ühetaoline üleriiklik korraldus.
2. Sõeluuringu üheks etapiks on invasiivne uuring (endoskoopia), mida rakendatakse seni ennast tervena tundvatel isikutel, mistõttu endoskoopiaga kaasnevad riskid peavad olema viidud miinimumi süsteemse koolituse ja endoskopiistide tegevuse sertifitseerimise abil.
3. Sõeluuringu meeskond peab tagama sõeluuringu käigus positiivse leiuga isikute kiire ja asjakohase menetlemise ja nõustamise, milleks tuleb välja töötada vastavad protokollid ja luua süsteem nende järgimise järelevalveks.
4. Täpne ja täielik andmete ning testi- ja uuringutulemuste dokumenteerimine igas sõeluuringu etapis ja kogutud andmete isikupõhine tsentraalne analüüs on eelduseks kvaliteedi tagamise süsteemi ülesehitamisele, mis võimaldab leida ja likvideerida puudujääke.
5. Piisav poliitiline ja rahaline tugi sõeluuringu elluviimiseks peab andma võimaluse sõeluuringut ellu viia täies mahus ja ühetaoliselt kogu sihtrühmale.

Endoskoopia riskide teadvustamine

Eraldi vajab rõhutamist, et kolorektaalvähi sõeluuringu otsustavaks etapiks, mille käigus kinnitatakse või lükatakse ümber vähikahtlus, on jämesoole endoskoopia. Selle protseduuriga kaasneb paratamatult risk tüsistuste (verejooks või soole perforatsioon) tekkeks, mis omakorda võivad lõppeda tõsise tervisekahjustuse või isegi surmaga. Kolonoskoopia korral on risk perforatsiooni tekkeks 0,2–0,5% ja surma risk 0,005–0,01%, s.o hinnanguliselt üks surmajuht 10 000 – 20 000 kolonoskoopia kohta. Seejuures ei teki enamik riskiolukordi mitte vaatluse käigus, vaid seoses polüpektoomiaga. Sigmoidoskoopia puhul on riskid väiksemad.

Raskete tüsistuste tekke riski vähendab (aga ei välista) endoskopiisti kogemus ja protseduuri teostamine range protokollil alusel. Kuna neid tüsistusi ei ole võimalik täielikult vältida, peab sõeluuringu käivitamise hetkest alates olema valmis tüsistustest rääkimiseks ühiskonnas viisil, mis ei diskrediteeri konkreetset uuringut ega ennetavat meditsiini.

Perearstide roll sõeluuringu edu tagamisel

Senine kogemus teistest riikidest näitab, et maksimaalne osalus sõeluuringutes saavutatakse ainult siis, kui perearstid on aktiivselt kaasatud. Perearstidel ja pereõdedel on väga suur roll sõeluuringute edu tagamisel, julgustades oma nimistu vastavasse sihtrühma kuuluvaid isikuid vastama kutsele ja kontrollides, kas nad on seda teinud. Võiks kaaluda, kuidas kujundada perearstide kvaliteedisüsteemi üheks komponendiks sõeluuringus osalemise toetamist. Seda hinnatakse rinnavähki, emakakaelavähki ja kolorektaalvähi sõeluuringu sihtrühma kuuluvate isikute osalusega sõeluuringusse kutsumise aastal.

Aktiivseks kaasamiseks peaks sõeluuringute juhtasutus jaanuaris perearstidele saatma nende nimistust vastaval kalendriaastal sõeluuringutesse kutsutavate nimekirjad, mille alusel perearstid ja pereõded saavad nende isikutega kokkupuutel neid motiveerida sõeluuringus osalema. Sellesama nimekirja alusel saadab juhtasutus kutseid, tehes seda isiku perearsti nimel (allkirjaga) ja soovitades kõhklusete ja küsimuste korral pöörduda nõustamiseks oma perearsti poole. Juhtasutus teatab ka perearstikeskusele, kui kutsutu ei ole kuu aja jooksul sõeluuringusse tulnud, et isiku pöördumisel saaks pereõde temalt küsida mitteosalemise põhjuseid ja/või helistada mitteosalenutele ja motiveerida neid sõeluuringus osalema.

Endoskoopia läbinud haigete jälgimine ja kordusuuringud

Sõeluuringu tulemusena tekib pidevalt suurenev arv isikuid, kellel on endoskoopia käigus leitud kas suure või väikse riskiga adenoomid ja kes kutsutakse seetõttu mõne aasta pärast järelkontrollile. Nende haigete õigeaegse kutsumise eest peab vastutama juhtasutus, kes enne kutse saatmist kontrollib Rahvastikuregistrist isiku elukohta ja seda, kas isik on elus. Samuti kontrollitakse Vähiregistrist, et isikul ei ole vahepeal vähki diagnoositud.

Need nn kordusendoskoopiad peaks samuti toimuma sertifitseeritud endoskoopia-kabinettides ja nende eest tasutakse sõeluuringu eelarvest. Sõeluuringu käivitamisel tuleb arvestada, et kordusuuringutele kutsutavate isikute arv kumuleerub aastatega, sest osa patsientidest jääb püsivale jälgimisele.

11.2. Ettevalmistused sõeluuringu käivitamiseks Eestis

Sõeluuringu käivitamiseks 2016. aastal on vajalik 2015. aasta jooksul määrata sõeluuringule juhtasutus, luua sõeluuringu register ning samal ajal koolitada ja sertifitseerida endoskopiidid. See eeldab vastavate ressursside planeerimist 2015. aasta eelarvesse. Registri väljatöötamise kulude hindamiseks tuleks toetuda TAI sõeluuringute registri eelarvele. Endoskopiidide koolituskulude ja kvaliteedisüsteemi arendamise arvestusse tuleb kaasata Eesti Gastrointestinaalse Endoskopia Ühingu ja Eesti Gastroenteroloogide Selts ning perearstide ja pereõdede koolituse planeerimisse Perearstide Selts.

Sõeluuringu juhtasutuse ülesanded

Juhtasutuse eesmärk on kootöös endoskopia kabinetidega sihtrühma jälgimine sõeluuringu protsessi kõigis etappides, tagades sellega sõeluuringu kvaliteedi ja tulemuslikkuse.

Sihtrühma identifitseerimiseks on sõeluuringu juhtasutusel vaja igal aastal võtta Rahvastikuregistrist uus valim vastavas vanuses meeste ja naiste kohta koos aadressikirjetega. Valimis olevad inimesed lisatakse sõeluuringu andmebaasi, kus registreeritakse nendele isikutele kutsete ja meeldetuletuste saatmine ning nende peitveretestide ja endoskopia uuringute tulemused. Seejuures on vajalik on kõigi uuringutulemuste standardiseerimine.

Igal aastal võrreldakse kutsutud isikute nimekirju Rahvastikuregistri ja Vähiregistri andmetega, et fikseerida vastavalt surma- ja vähi diagnoosimise kuupäevad.

Sõeluuringu juhtasutuse haldab ka koostöös endoskopia kabinetidega protseduuride planeerimist, et tagada skriiningus osalevate isikute takistusteta juurdepääs endoskoopiale ning kabinetide jaoks optimaalne ja ühtlane töökoormus läbi aasta.

Endoskoopiate kvaliteedisüsteemi loomine

Sõeluuringu käigus tehtav endoskopia erineb diagnostilisest endoskopiast, sest tegemist on terve inimesega, kel puuduvad spetsiifilised kaebused ja vaevused. Seetõttu nõuab selle uuringu teostamine tehnilist meisterlikkust uuritava ebamugavustunde vähendamiseks ja head väljaõpet valepositiivsete ja valenegatiivsete uuringutulemuste vältimiseks. Sellepärast on mõistlik, et sõeluuringu raames tehakse endoskopiad selle tarvis sertifitseeritud endoskopia kabinetides, mida

Eestis võiks olla kokku kuus (Tallinnas 3 ning Tartus, Pärnus ja Jõhvis igaüks 1), mis tagaks piisava töökoormuse. Endoskopia kabinetide optimaalne töökoormus vajab eraldi arvutusi koostöös Eesti Gastrointestinaalse Endoskopia Ühingu ja Eesti Gastroenteroloogide Seltsiga, sest kabinetides võiks peale sõeluuringu teostada ka teisi diagnostilisi endoskopiidid.

Eriväljaõppega endoskopia kabineti õde võiks olla isik, kes konsulteerib sõeluuringus osalejaid endoskopia protseduuri ja selleks vajaliku ettevalmistuse osas.

Euroopa juhistes [57] hinnatakse, et piisava kogemuse ja kvaliteedi tagab, kui endoskopiid teeb aastas vähemalt 200 jämesoole uuringut ja 50 polüpektoomiat. Sellele seisukoha alusel on iga 1000 sõeluuringu endoskopia teostamiseks vajalik 5 endoskopiidi väljaõpe ja sertifitseerimine.

Sõeluuringu teostatavuse vahehindamine

Elanike valmidus osaleda sõeluuringus määrab sõeluuringu edukuse. Kui osalusmäär on väike (alla poole kutsututest), pole sõeluuringul mõtet. Ei ole võimalik ennustada, milliseks kujuneb tervete Eesti elanike valmisolek osaleda endoskoopilises jämesooleuuringus, kuid võib eeldada, et adekvaatse üldise kommunikatsiooni ja sihtrühma aktiivse teavitamise abil saavutatakse stabiilne tase kolme esimese aastaga. Seetõttu on oluline, et koos sõeluuringu käivitamise otsusega planeeritaks vahehindamine programmi neljandaks aastaks. Selle alusel saab teha otsuse programmi jätkamise ja arendamise kohta või, kui osalusmäär osutub alaläviseks, siis sõeluuringu lõpetamiseks.

11.3. Sõeluuringus osalevate isikute vanus ja koguarv

Kolorektaalvähi sõeluuringusse kutsumise vanuse suhtes puudub konsensus, kuid teistes maades toimivate sõeluuringute eeskujul võiks kutsuda 60-aastaseid isikuid. Samas ei mõjuta kutsutavate vanus ei sõeluuringu ülesehitust ega eelarvet.

Oluliseks erinevuseks sõeluuringute eri variantide elluviimisel on, et peitveretestide kasutamise korral (vt joonis 11) osaleb esimesel kahel aastal üks sünnikohort (orienterult 15 000 isikut) ja edaspidi kasvab osalejate arv iga kahe aasta järel ühe sünnikohordi võrra. Alates üheksandast sõeluuringu aastast kutsutakse igal aastal sõeluuringusse viis sünnikohorti ehk 70 000–80 000 isikut, mis tähendab astmelist eelarvekasvu 10 aasta jooksul.

		1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	
1. aasta	2016	60										1 kohort
2. aasta	2017		60									1 kohort
3. aasta	2018	62		60								2 kohorti
4. aasta	2019		62		60							2 kohorti
5. aasta	2020	64		62		60						3 kohorti
6. aasta	2021		64		62		60					3 kohorti
7. aasta	2022	66		64		62		60				4 kohorti
8. aasta	2023		66		64		62		60			4 kohorti
9. aasta	2024	68		66		64		62		60		5 kohorti
10. aasta	2025		68		66		64		62		60	5 kohorti

■ Sõeluuringusse kutsutud

Joonis 11. Sünnikohortide kaasamine nii FITi kui ka gFOBTi kasutamisel.

Variandi C ehk nn ühekordse endoskoopia (vt joonis 12) korral on sihtrühma suurus algusest peale sama – üks sünnikohort (15 000 isikut) aastas. Ühekordse endoskoopia puhul töötaks programm täismahus juba esimesel aastal.

		1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	
1. aasta	2016	60										1 kohort
2. aasta	2017		60									1 kohort
3. aasta	2018			60								1 kohort
4. aasta	2019				60							1 kohort
5. aasta	2020					60						1 kohort
6. aasta	2021						60					1 kohort
7. aasta	2022							60				1 kohort
8. aasta	2023								60			1 kohort
9. aasta	2024									60		1 kohort
10. aasta	2025										60	1 kohort

■ Sõeluuringusse kutsutud

Joonis 12. Sünnikohortide kaasamine ühekordse endoskoopia puhul

11.4. Sõeluuringu variandid A ja B – peitveretest sellele vajadusel järgneva kolonoskoopiaga

Regulaarne sihtrühma skriinimine peitveretestidega gFOBT või FIT koos sellele vajadusel järgneva kolonoskoopiaga, mida on siin nimetatud variantideks A ja B, on tõendatult efektiivsed kolorektaalvähi suremuse vähendamisel. Peitveretestidel on teatud erinevusi, mida on põhjalikult käsitletud peatükis 6, kuid sõeluuringu ülesehitus on mõlema testi korral sama.

Peitverestesti kasutamisel (vt joonis 13) on sõeluuringu lisalülks testide analüüs, mida on otstarbekas teha ühes (sertifitseeritud) kesklaboris. See tagab tulemuste ühtlase kvaliteedi ja ladusa infovahetuse sõeluuringu juhtasutusega.

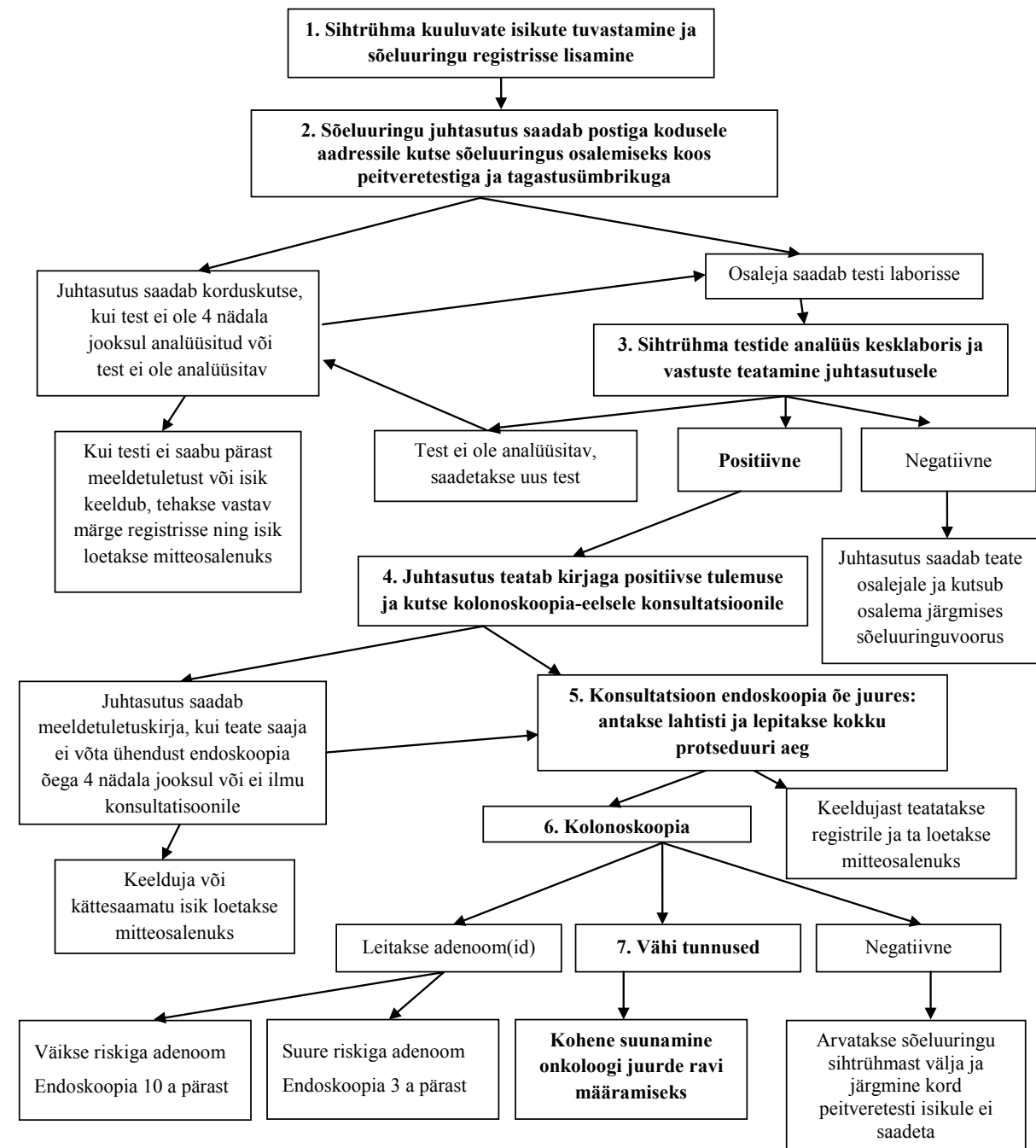
Sõeluuringu juhtasutus saadab posti teel sihtrühmale uuringukomplekti, mis sisaldab sõeluuringut selgitavat kaaskirja, peitveretestide komplekti, juhendit proovi võtmiseks ja sõeluuringu registrile adresseeritud tagastusümbrikut (makstud vastus). Kutse saanud, kuid mittevastanud inimestele (kellelt analüüsivat testi ei laeku) saadab register 4 nädala möödudes meeldetuletuskirja (kaaskirja sisaldav lihtkiri). Inimesed, kes pärast meeldetuletuskirja saamist testi analüüsimisele ei saada, loetakse mitteosalenuteks ja neid kutsutakse uuesti järgmises sõeluuringu voorus kahe aasta pärast.

Peitverestesti tagastab isik posti teel kesklaborisse. Kesklaboris toimub testi hindamine kas visuaalselt (gFOBT) või automaatselt (kvantitatiivne FIT) ja testi tulemused registreeritakse sõeluuringu registris. Kui test osutub loetamatuks, saadab juhtasutus osalejale uue testikomplekti. Peitverestesti negatiivse tulemuse korral saadab sõeluuringu juhtasutus isikule kirjaliku vastuse ja teavituse järgmise sõeluuringu vooru toimumisaja kohta.

Positiivse tulemuse korral saadab sõeluuringu juhtasutus kirja teel teavituse koos infoga endoskoopiale registreerimise protseduuri, kabinettide asukoha ja uuringu eeldatava toimumisaja kohta. Positiivse tulemuse saanud inimest teavitatakse jätku-uuringu vajalikkusest ja palutakse kontakteeruda telefoni teel endoskoopia kabineti õega konsultatsiooni ja uuringuaja registreerimiseks.

Endoskoopia kabinetti konsultatsioonile saabunud nõustab õde, patsiendile antakse vajalikud juhised ja ravimid ning ta kutsutakse tagasi kokkulepitud ajaks kolonoskoopia protseduurile.

Perearstid ja -õed tegelevad isikutega, kes ei ole peitverestesti analüüsimiseks saanud ja motiveerivad neid sõeluuringus osalema.



Joonis 13. Peitveretest koos sellele vajadusel järgneva kolonoskoopiaga kolorektaalvähi sõeluuringus Eestis. Programmi ülesehitus on FITi ja gFOBTi puhul identne

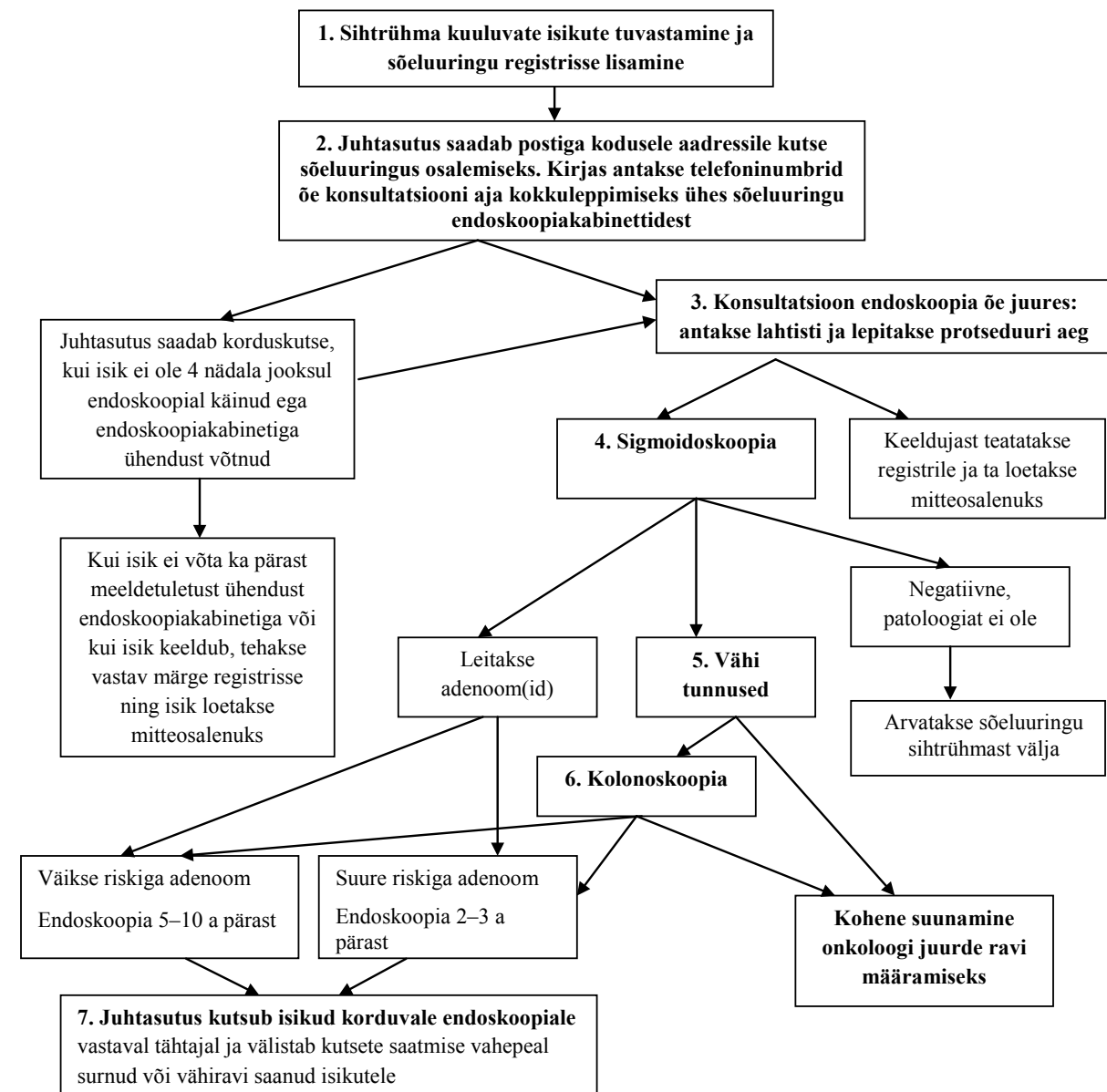
11.5. Sõeluuringu variant C – ühekordne endoskoopia

Ühekordse endoskoopia strateegia (vt joonis 14) ei vaja kesklaborit peitvere analüüsimiseks ja sõeluuring algab sellega, et register saabab sihtrühma kuuluvale isikule kirja kutsega konsultatsioonile endoskoopia kabinetis. Endoskoopia aegade planeerimist haldab sõeluuringu register.

Isikutele, kes ei ole endoskoopia kabinetiga 4 nädala jooksul ühendust võtnud, saadetakse meeldetuletuskiri. Kaaluda võiks ka korduvat helistamist. Kui kontakti ei saada, siis loetakse isik mitteosalenuks.

Endoskoopia kabinetti konsultatsioonile saabunud inimest nõustab õde, antakse vajalikud juhised ja ravimid ning patsient kutsutakse tagasi kokkulepitud ajaks sigmoidoskoopia protseduurile. Sõeluuringu kontekstis on esmane protseduur sigmoidoskoopia, sest see on patsiendile vähem koormav kui kolonoskoopia ning seda protseduuri loetakse piisavaks, kuna enamik ennetatavatest pahaloomulistest muutustest on jämesoole distaalses osas.

Need patsiendid, kellel on sigmoidoskoopia tulemusena põhjust kahtlustada tõsisemat patoloogiat jämesoole mittevaadeldud piirkonnas (hinnanguliselt 5–10%), kutsutakse tagasi kolonoskoopia protseduurile.



Joonis 14. Ühekordne endoskoopia kolorektaalvähi sõeluuringuks Eestis

11.6. Sõeluuringust oodatav tervisetulem 10 aasta perspektiivis

Oluliseks erinevuseks sõeluuringu variantide vahel on, et ühekordse endoskoopia puhul töötaks programm täismahus juba esimesel aastal ja maksimaalne tervisetulem sõeluuringus osalejatele saavutatakse samuti esimese aastaga. Seevastu peitveretestide kasutamise korral kasvab sõeluuringus osalejate arv iga kahe aasta järel ühe sünnikohordi (orienteeruvalt 15 000 isikut) võrra ja alles üheksandal-kümnendal sõeluuringu aastal, pärast neljandat-viiendat peitverestesti tegemise korda, saavutatakse maksimaalne tervisekasu rahvastiku tervise aspektist ja sõeluuringus osalejatele.

Kolorektaalvähi sõeluuringu erinevate variantide tervisetulemle esialgse hinnangu andmisel lähtutakse Soome sõeluuringu programmist ning kahest uuringust [100, 101], kus võrreldi sõeluuringute osalemismäära ja tulemuslikkust. Kuna vähi juhtude ja vähieelsete seisundite avastamine sõltub nende esinemistest populatsioonis, kujunevad Eestis sõeluuringu rakendamisel tulemused ilmselt erinevaks, kuid eeldatavalt jäävad need samasse suurusjärku.

Soome sõeluuringu programmis, kus kasutatakse gFOBTi, osales 90% peitveretestil positiivse tulemuse saanutest kolonoskoopial [38]. Teada on sõeluuringu tulemusel diagnoositud vähijuhtude ja adenoomide arv ning nende osakaal positiivsete tulemuste hulgas. Soomes oli aastal 2012 positiivne testitulemus 1104 mehel ja 814 naisel, kokku diagnoositi sõeluuringus 56 vähijuhtu ja 444 isikul adenoomid. Järelikult diagnoositi positiivse gFOBTi järel kolonoskoopial käinutest vähk 3,2%-l ja adenoomid 25,7%-l. Käesolevas hinnangus eeldatakse, et FITi positiivse tulemuse järel kolonoskoopias käinutel on avastamismäär sama, kuid kuna FITi järel kutsutakse kolonoskoopiale rohkem inimesi, tuvastatakse vähk või adenoomid suuremal hulgal isikutest, samas saadakse ka valepositiivseid tulemusi rohkem. Sellist seisukohta toetab ka uuring, kus võrreldi kahte peitverestesti omavahel [101]. Uuringu tulemustel selgus, et FITi puhul kutsuti kolonoskoopiasse rohkem inimesi ning FITi-järgselt kolonoskoopial käinutest avastati vähk 8,5%-l ja adenoomid 69,3%-l.

Ühekordse sigmoidoskoopia korral on vähi või adenoomi avastamismäär ühe sigmoidoskoopia kohta madalam kui peitveretestiga, sest endoskoopilisele protseduurile tuleb rohkem terveid inimesi. Segnan *et al.* [100] uuringus diagnoositi adenoomid 11,1% ja vähk 0,6% sigmoidoskoopial käinud inimestest, samas kui FITi järel kolonoskoopial käinud inimestest diagnoositi adenoomid 38,3%-l ja vähk 2,5%-l. Nimetatud uuringus osalesid 55–64-aastased itaallased, mis seletab avastamismää-

ra erinevust Soomega võrreldes positiivse testitulemuse järel kolonoskoopias käinud inimestel. Seega on vajalik Segnan *et al.* tulemuste teisendamine Soome oludesse. Eelarve mõju analüüsi mudelis eeldatakse, et sigmoidoskoopia järel diagnoositakse vähk $0,6\%/2,5\% \times 3,2\% = 0,8\%$ -l ja adenoomid $11,1\%/38,3\% \times 25,7 = 7,4\%$ -l inimestest.

Tabel 42. Avastatud vähkkasvajad ja adenoomid kolorektaalvähi sõeluuringu täismahus tööaastal (2024)

	Variant A gFOBT	Variant B FIT	Variant C Ühekordne endoskoopia
Adenoomid	583	938	612
Vähkkasvajad	74	118	67

Arvestades, et 2024. aastal, mil sõeluuring töötaks täismahus esimest aastat, teostatakse FITiga 3647 ja gFOBTiga 2268 kolonoskoopiat ning ühekordse sigmoidoskoopia korral 8582 enoskoopilist protseduuri (vt ka ptk 12.3), avastatakse aastas sõltuvalt programmist 67–118 vähijuhtu ja 583–938 adenoomi (vt tabel 42).

12. Eelarve mõju analüüs

Käesolevas peatükis hinnatakse soolevähi sõeluuringu variantide A ja B (peitve-retestid gFOBT või FIT koos sellele vajadusel järgneva kolonoskoopiaga) ning variandi C (ühekordne endoskoopia) käivitamise maksumust kümne aasta perspektiivis aastatel 2016–2025. Sealhulgas hinnatakse ka kulusid, mis tekivad sõeluuringu tulemusel jälgimisele jäetud inimeste arvelt.

Sõeluuringu programmi kulud jagunevad kaheks: programmi üldised kulud, mis ei sõltu valitud variandist ja mis hõlmavad programmi juhtimist, registri haldamist, kampaaniaid, koolitusi jms; ning sõeluuringu programmi spetsiifilised kulud, mis sõltuvad programmi ülesehitusest ja kasutatavast testist.

Eelarve mõju analüüsiks koostati mudel programmis MS Excel.

12.1. Sõeluuringu üldised kulud

Sõeluuringu programmi üldised kulud ei sõltu sellest, mis skriiningmeetodit kasutada, vaid need on kulud, mis on vajalikud programmi töö efektiivseks korraldamiseks. Eestis toimivad rinnavähi ja emakakaelavähi sõeluuringud ja nende kahe programmi juhtimiskuludeks on viimasel viiel aastal SA-le Vähi Sõeluuringud riigieelarvest eraldatud 25 560 eurot aastas. Rinnavähi sõeluuringu kampaania maksumus on eelnevatel aastatel olnud ligikaudu 10 000 eurot. Kuna kolektaalvähi sõeluuringu sihtrühma suurus on samas suurusjärgus, võib ka selle programmi juhtimis- ja kampaaniakuludeks arvestada kokku 20 000 eurot.

Kolorektaalvähi sõeluuringu käivitamise eelduseks on vastava registri väljatöötamine ja sõeluuringus osalevate endoskopiistide, endoskoopia õdede, samuti perearstide ja pereõdede koolitus. Registri väljatöötamise kulude hindamiseks tuleks toetuda TAI sõeluuringute registri eelarvele. Endoskopiistide koolituskulude arvesse tuleks kaasata Eesti Gastrointestinaalse Endoskoopia Ühing ning perearstide ja pereõdede koolitamisega tuleks kaasata Perearstide Selts.

Kindlasti nõuab sõeluuring **töötavat ja efektiivset IT-lahendust** ning selle töös hoidmist, selle toel on võimalik saavutada maksimaalne osalemismäär. Käesolevas raportis jäetakse sõeluuringu üldkulude arvestamise kõrvale, sest üldkulud on samad kõigi kolme sõeluuringu variandi korral.

12.2. Kaasatud sihtrühma suurus

Peitveretestide kasutamisel kaasatakse sihtrühm aastakäikude kaupa ja täismahus programm töötab alates üheksandast toimimise aastast, samas kui variant C (ühekordne endoskoopia) töötab täies mahus esimesest aastast. Eelarve mõju analüüsis kasutatakse rahvastikuandmeid Eesti Statistikaametist, raporti kulutõhususe mudeli sisendeid ja eksperthinnanguid.

Kulude hindamisel arvestatakse, et kõik sõeluuringusse kutsutud isikud selles ei osale. Sarnaselt kulutõhususe mudeli sisenditele eeldatakse eelarve mõju analüüsis, et variantide A ja B korral saadab peitveretest analüüsiks 75% sõeluuringu sihtrühmast ning kolonoskoopial nõustub osalema 85% positiivse vastuse saanud isikutest. Variant C korral tuleb endoskoopia-uringule 50% sihtrühmast. Sellised kõrged osalusmäärad on eelarve prognoosi võetud kahel põhjusel. Esiteks on need sõeluuringu eesmärkväärtused, millest madalamate osalusmäärade korral muutub sõeluuringu kasutegur kaheldavaks. Teiseks tuleb sõeluuringu eelarvet planeerida varuga, sest kui ressursipuudus takistab sõeluuringusse kutsutute kiiret menetlemist, diskrediteerib see sõeluuringut ja selle läbiviimist ning selle mõju on pöördumatu.

Arvestades 2013. a aastakeskmist rahvaarvu, oli Eestis 60–69-aastaseid elanikke kokku 145 677, st ühe sünnikohordi keskmiseks suuruseks on ligikaudu 15 000 inimest. Lähtuvalt Eesti Statistikaameti prognoosist aastateks 2016–2025, kasvab 60–69-aastaste inimeste koguarv üle 165 000, seega on oodata kolorektaalvähi sõeluuringu sihtrühma suurenemist (vt tabel 43).

Tabel 43. Kolorektaalvähi sõeluuringu sihtrühma (60–69 a) suurus aastatel 2016–2025 ja vastaval aastal sõeluuringusse kutsutavate isikute arv

Vanus	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
60–69	157 766	160 017	161 435	162 349	162 755	164 303	165 167	165 486	165 318	164 383
60	17 789	17 231	17 384	17 356	17 719	17 897	17 791	17 201	16 346	16 335
61	17 219	17 616	17 064	17 216	17 193	17 550	17 732	17 629	17 047	16 200
62	16 209	17 036	17 433	16 892	17 039	17 021	17 378	17 563	17 461	16 885
63	16 410	16 026	16 844	17 242	16 707	16 859	16 841	17 192	17 386	17 287
64	16 250	16 208	15 830	16 647	17 038	16 515	16 669	16 654	17 008	17 198
65	15 416	16 034	15 997	15 628	16 437	16 828	16 317	16 474	16 463	16 819
66	16 199	15 189	15 799	15 763	15 398	16 199	16 587	16 085	16 245	16 235
67	15 025	15 937	14 946	15 549	15 515	15 158	15 952	16 338	15 851	16 008
68	14 255	14 758	15 658	14 689	15 289	15 260	14 910	15 696	16 080	15 601
69	12 994	13 982	14 480	15 367	14 420	15 016	14 990	14 654	15 431	15 815
A ja B	17 789	17 616	34 817	34 458	51 796	51 237	68 425	67 633	83 140	82 129
Variants C	17 789	17 231	17 384	17 356	17 719	17 897	17 791	17 201	16 346	16 335

12.3. Endoskoopia protseduuride arv sõeluuringus

Sõeluuringu raames teostatavate endoskoopiade arv sõltub sõeluuringu variandist. Tabelis 44 on endoskoopiade arvu prognoos kolme sõeluuringu variandi korral. Peitveretestide korral kaasatakse sihtrühm järk-järgult ja täismahus töötab programm alates 2024. aastast. Prognoositav endoskoopiade arv on FITi puhul suurem, sest see test on tundlikum ja annab rohkem positiivseid tulemusi. Meta-analüüsis [59] võrreldi omavahel FITi ja gFOBTi efektiivsust ja leiti, et FITi korral oli positiivsete testitulemuste osakaal 6,88% ja gFOBTi korral 4,28%. Neid tulemusi kasutame siinses analüüsis. Variandi C korral sisaldab endoskoopiade üldarv ka kolonoskoopial, mida tehakse 5% sigmoidoskoopia läbinutele.

Aastal 2016 kutsutakse nii variantite A, B kui ka C korral sõeluuringusse 17 789 inimest. Seega osaleks FITiga sõeluuringus neist 75% (ehk $17\,789 \times 0,75 = 13\,342$ inimest), kellest 6,88% (ehk $13\,342 \times 0,0688 = 918$ inimest) saavad positiivse tulemuse ja kutsutakse kolonoskoopiasse. Kolonoskoopias osaleb nendest omakorda 85%, st tehakse $918 \times 0,85 = 780$ endoskoopilist protseduuri. Sarnaselt saab leida sõeluuringu käigus tehtavate endoskoopiade arvu ka gFOBTiga sõeluuringu puhul. Ühekordse endoskoopia korral osaleb kutsututest 50% (ehk $17\,789 \times 0,50 = 8895$ inimest). Neist 5%-l tuleb teha täiendav kolonoskoopia, st ühe sõeluuringus osalenud inimese kohta tehaks 1,05 endoskoopilist protseduuri, kokku 9339 endoskoopiat. Aasta-aastalt muutub mõnevõrra sõeluuringusse kutsutate inimeste arv ja sellest tingituna ka sõeluuringu käigus tehtavate endoskoopiade arv (vt tabel 44).

Tabel 44. Sõeluuringu käigus tehtavate endoskoopiade arvu prognoos 2016–2025

	Variant A gFOBT	Variant B FIT	Variant C Ühekordne endoskoopia
2016	485	780	9 339
2017	470	756	9 046
2018	950	1 527	9 127
2019	934	1 502	9 112
2020	1 413	2 272	9 302
2021	1 403	2 256	9 396
2022	1 867	3 001	9 340
2023	1 842	2 961	9 031
2024	2 268	3 647	8 582
2025	2 244	3 608	8 576

Võrreldes endoskoopiliste uuringute mahtusid täismahus töötavate programmide korral, oleks sõeluuringu variandi A (gFOBT) korral vaja teha 2200 endoskoopiat aastas, variandi B (FIT) korral 3600 endoskoopiat ja variandi C korral on aastane sõeluuringu endoskoopiate koguarv 8000–9000.

12.4. Eelarve sisendid variantide A ja B korral

Sõeluuringu variantide A ja B korral saadetakse posti teel sihtrühmale koju peitveretest, mille isik saadab kesklaborisse ja kui selle tulemus on positiivne, st on alust kahtlustada adenoomi või vähki, kutsutakse isikud täiendavale endoskoopilisele uuringule – kolonoskoopiale. Osalemismäära suurendamiseks tuleb sihtrühmaga aktiivselt tegeleda, saata meeldetuletusi ja mitteosalenutele helistada.

Testide saatmine

Lähtuvalt peatükis 11 toodud võimalikule sõeluuringu korraldusele Eestis, saadetakse kõikidele sõeluuringu sihtrühma kuuluvatele inimestele test koos sõeluuringu informatsiooni ja tagastusümbrikuga. Arvestame, et FITi maksumus on 6,10 eurot ja gFOBTi maksumus 3,60 eurot [24–26, 28, 30–32].

Testi saatmiskuludeks koos makstud vastusega on arvestatud 2 eurot. Pooltele inimestele sihtrühmast tuleb saata meeldetuletuskiri maksumusega 1 euro. Mitteanalüüsitavaid teste on hinnanguliselt 10% ja nendele inimestele tuleb saata uus test. Kogukulu ühe sõeluuringusse kutsutava inimese kohta on FITi korral $(6,10 + 2) \times 1,1 + 0,5 \times 1 = 9,41$ eurot ja gFOBTi korral $(3,60 + 2) \times 1,1 + 0,5 \times 1 = 6,66$ eurot.

Testide analüüsimine ja tulemuste teatamine

Tagamaks tulemuste ühtlast kvaliteeti ja ladusat infovahetust, toimub nii FITi kui ka gFOBTi analüüsimine kesklaboris. Ühe testi analüüsimise kulu on hinnanguliselt 1 euro. Nii positiivse kui ka negatiivse testitulemuse korral saadetakse osalenud isikule kirjalik vastus testi tulemuse kohta (maksumus 1 euro). Analüüsitavaid testide koguarv ning seega ka kogukulu sõltub osalusmäärast, mille eesmärkväärtuseks on 75%.

Saadud positiivsete ja negatiivsete testitulemuste arv sõltub konkreetsest peitveretestist ja selle omadustest.

Kolonoskoopia

Kokku osaleb kolonoskoopia protseduuril 85% endoskoopiasse kutsututest ja hinnanguliselt pooltele kolonoskoopiasse kutsututest tuleb saata meeldetuletus. Kolonoskoopia protseduuri kogumaksumuseks on võetud 108,2 eurot (vt makumuse kohta ptk 9.2.9).

Enne kolonoskoopiat käib kutsutu endoskoopia õe konsultatsioonil (õe iseseisev vastuvõtt maksumusega 6,79 eurot). Vastuvõtul seletab õde protseduuri käiku, vastab tekkivatele küsimustele, suunab isiku vereproovile ja annab kaasa lahtistid. Maksimaalse osalusmäära saavutamiseks, et ükski kutsutu ei jäta endoskoopiale tulemata isiklike väljaminekute (sõidukulud) tõttu, kompenseeritakse sõidukulu nii endoskoopia õe konsultatsioonile (edasi-tagasi 10 eurot) kui ka kolonoskoopia protseduurile (samal summas). Kokku kulub sõidukulude kompenseerimiseks 20 eurot iga sellel protseduuril osaleva isiku kohta.

12.5. Eelarve mõju analüüsi sisendid variandi C korral

Erinevalt korduvaid peitveretest kasutavatest variantidest A ja B kutsutakse variandi C korral sihtrühm (60-aastased isikud) otse endoskoopilisele protseduurile – sigmoidoskoopiale, millele eelneb konsultatsioon endoskoopia õe juures. Peitveretest ei saadeta ja samuti pole vaja kesklaborit peitveretestide analüüsimiseks.

Endoskoopia on ebamugav meditsiiniline protseduur, millel on erinevalt peitveretestidest ka tüsistuste tekkerisk, siis oleme arvestanud, et sellele kutsele vastab vähem (50%) isikuid. Sellest eesmärkväärtusest oluliselt madalama osalusmäära korral on seesuguse sõeluuringu kasutegur rahvatervishoiu seisukohast kaheldav.

Sõeluuringusse kutsumine

Sarnaselt variantidele A ja B saadetakse postiga kutse osaleda sõeluuringus (sigmoidoskoopia). Tuleb arvestada, et pooltele kutsututest tuleb saata ka meeldetuletus. Seega keskmine kulu ühe kutsutu kohta on 1,50 eurot.

Sigmoidoskoopia ja kolonoskoopia

Eeldatavalt osaleb sigmoidoskoopial 50% sõeluuringusse kutsututest. Lihtsustava eeldusena arvestatakse, et sigmoidoskoopia täisprotseduuri hind on sama, mis kolonoskoopial, s.o 108,20 eurot. Protseuurile eelneb endoskoopia õe vastuvõtt, kompenseeritakse sõidukulu nii konsultatsioonile kui ka protseuurile. Kui sig-

moidoskoopia järel on põhjust kahtlustada vähki jämesoole mittevaaeldud osas, kutsutakse patsient tagasi kolonoskoopia protseduurile. Hinnanguliselt suunatakse kolonoskoopiale 5% kõikidest sigmoidoskoopia läbinud patsientidest.

12.6. Sõeluuringu kulud aastatel 2016–2025

Tabelis 45 esitatakse kokkuvõtte kolorektaalvähi sõeluuringu erinevate variantide spetsiifilistest kuludest, milleks on otsesed testimise ja endoskoopiate kulud, meeldetuletused ja sõidukulude kompensatsioon. Jälgimisele jäänud patsientide kordusendoskoopiate arvu ja sellest tingitud lisakulu on hinnatud peatükis 12.7.

Aastal 2016 kutsutakse nii variandi A, B kui ka C korral sõeluuringusse 17 789 inimest. Seega FITiga sõeluuringus osaleb 13 342 inimest, kellest 918 saavad positiivse tulemuse ja kutsutakse kolonoskoopiasse. Nendest omakorda osaleb kolonoskoopial 780. Järelikult on prognoositav FITiga sõeluuringu kogukulu 2016. aastal $17\,789 \times 9,41 + 13\,342 \times 2 + 918 \times 0,5 + 780 \times 134,99 = 299\,860$ eurot. Sarnaselt saab leida prognoositava kogumaksumuse ka gFBOTiga sõeluuringu puhul. Ühekordse endoskoopia korral osaleks eelduste kohasel 2016. aastal sõeluuringus 8895 inimest. Järelikult ühekordse endoskoopiaga sõeluuringu prognoositav kogukulu sellel aastal on $17\,789 \times 1,5 + 8895 \times 1,05 \times 134,99 = 1\,287\,385$ eurot. Eelarvete suurenemine sõeluuringu variantide A ja B korral tuleneb sellest, et nende variantide puhul hakkab sõeluuring täies mahus tööle aastal 2024, mil kaasatakse kogu sihtrühm (60–69-aastased) (vt tabel 45).

Tabel 45. Kolorektaalvähi sõeluuringu prognoositav kulu eurodes aastatel 2016–2025

	Variant A gFOBT	Variant B FIT	Variant C Ühekordne endoskoopia
2016	210 964	299 860	1 287 385
2017	204 347	290 454	1 247 003
2018	412 904	586 891	1 258 076
2019	406 156	577 300	1 256 049
2020	614 262	873 097	1 282 320
2021	609 957	866 978	1 295 201
2022	811 469	1 153 403	1 287 530
2023	800 535	1 137 862	1 244 832
2024	985 978	1 401 446	1 182 956
2025	975 471	1 386 511	1 182 160

Kirjeldatud sisendite valikul on prognoositavad kulud suuremad FITiga sõeluuringus ja väiksemad gFOBTiga sõeluuringus. Kuna peitveretesti hind ja tundlikkus sõltuvad konkreetselt kasutatavast testist ja nii FITe kui ka gFOBTe on erinevaid, võivad tegelikud kulud kujuneda teistsuguseks. Siin on arvestatud osalemismäärade, mis vastavad eesmärkväärtustele. Madalamate osalemismäärade korral on sõeluuringu muutuvkulud oluliselt väiksemad.

Tabelis 46 on toodud kulude jaotus 2024. aastal, mil programmid töötavad täismahus. Kulud on jaotatud kolmeks: kutsumise kulu (postikulu), peitveretestide kulu ja endoskoopia protseduuride kulu. Kutsumise kulu sisaldab osalemiskutsete saatmist, testitulemuste teatamist koos testijärgse kutsega kolonoskoopiasse ja meeldetuletuste saatmist. Peitveretestide kulus on peitveretesti hind (FITil 6,1 ja gFOBTil 3,6 eurot) ja testide analüüsimise kulu (1 euro testi kohta). Endoskoopia protseduuride kulu sisaldab endoskoopia protseduuri koos eelneva konsultatsiooniga ja sõidukulu kompensatsiooniga.

Tabel 46. Kulude jaotus 2024. aastal, mil programmid töötavad täismahus

	Variant A gFOBT	Variant B FIT	Variant C Ühekordne endoskoopia
Kutsumise kulu (postikulu)	288 167	288 978	24 519
Peitveretestide kulu	391 589	620 224	0
Endoskoopiate kulu	306 221	492 244	1 158 437
KOKKU	985 978	1 401 446	1 182 956

Prognoositavate kulude jaotusest 2024. aastal (vt tabel 46) on näha, et variantide A ja B korral kulub kutsumisele oluliselt rohkem raha kui variandi C korral. Lisaks kaasneb variantide A ja B korral ka peitveretestide kulu, mida variandi C korral üldse ei ole. Samas on peitveretesti kasutades endoskoopiate kulu väiksem kui variandi C korral. Variandi C korral moodustab peamise osa kuludest endoskoopia protseduur.

12.7. Kordusendoskoopiad

Sõeluuringu tulemusena jäetakse jälgimisele osa inimesi, kellel endoskoopia käigus leitakse suure või väikse riskiga adenoomid, ja nad kutsutakse mõne aasta pärast kordusuuringule. Seega tuleks igal aastal arvestada peale otseselt sõeluuringu käigus tehtud endoskoopiate ka teatud hulga nn kordusendoskoopiatega. Nende endoskoopiate tegemine peaks toimuma samuti sertifitseeritud endoskoopia kabi-

nettides ning nende eest peaks tasutama sõeluuringu eelarvest. See suurendab sõeluuringust tulenevate endoskoopiate koguarvu ja kulusid endoskoopilistele protseduuridele.

Kordusendoskoopiate arv sõltub eelkõige sõeluuringu käigus tehtud endoskoopiate arvust, mis omakorda sõltub oluliselt osalusmäärast. Peitveretestide kasutamisel sõltub endoskoopiate arv ka valitud testist, sest endoskoopiate arv sõltub positiivsete vastuste arvust. Kordusendoskoopiate võimaliku koguarvu hindamiseks eeldatakse, et kõikidest endoskoopia läbinud patsientidest kutsutakse kolme aasta pärast kordusendoskoopiale keskmiselt 5%. Nendel patsientidel kas diagnoositakse vähk või vähieelsed seisundid või nad tunnistatakse terveks ja ta arvatakse jälgimise alt välja. Seega kordusendoskoopiale ei järgne järgmist kordusendoskoopiat.

Kui eeldada, et kolm aastat pärast sõeluuringus osalemist vajab kordusendoskoopiat 5% endoskoopia protseduuri läbinud inimestest, siis iga 1000 sõeluuringus tehtud endoskoopia kohta lisanduks 50 kordusendoskoopiat. Kui ühe endoskoopia maksumus on 108,20 eurot ja koos konsultatsiooni ja sõidukuludega 134,99 eurot, siis oleks 1000 skriiningendoskoopia kohta tehtavate kordusendoskoopiate aastane lisakulu 6749,5 eurot.

Kui FITiga sõeluuringus teostatakse ligi 3700 ja gFOBTiga sõeluuringus ligi 2200 endoskoopiat, siis kolme aasta pärast on vaja teha lisaks vastavalt 185 (maksumus 25 000 eurot) ja 110 kordusendoskoopiat (maksumus 14 800 eurot). Variandi C korral võib sõeluuringu endoskoopiate arv ulatuda ligi 9400-ni, mis tähendaks 470 kordusendoskoopiat (maksumusega 63 400 eurot) aastas.

12.8. Kokkuvõtte sõeluuringu eelarve kujunemisest

Kolorektaalvähi sõeluuringu eelarve mõju analüüsis lähtuti Eesti Statistikaameti andmetest, publitseeritud kulutõhususe uuringutest, Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste ja ravimite piirhindadest ja eksperthinnangutest.

Sõeluuringu programmi täiemahulise töö korral on erinevate variantide spetsiifilised kulud vahemikus 985 978 – 1 401 446, millele lisandub 14 800 – 63 400 eurot kordusendoskoopiate jaoks. Sellele lisanduvad sõeluuringu programmi üldised kulud, mis hõlmavad programmi juhtimist, registri haldamist, kampaaniaid, koolitusi jmt.

Kirjeldatud sisendite alusel on prognoositavad kulud kõigi kolme variandi puhul samal tasemel, olles veidi suuremad FITiga sõeluuringu puhul ja veidi väiksemad gFOBTiga sõeluuringus.

13. Järeldused

Raporti eesmärk oli analüüsida kolorektaalvähi sõeluuringu mõju rahvastiku tervisele ja sõeluuringuga seotud tervishoiukulusid. Järgnevad järeldused tuginevad teaduskirjanduse ülevaatele ning teaduskirjanduse ja Eesti andmete alusel teostatud kuulutõhususe ja eelarvemõju analüüsile.

1. Teaduskirjanduse järgi avastatakse sõeluuringus kolorektaalvähi haigusjuhud varasemas staadiumis kui ilma sõeluuringuta. Sõeluuringuga on võimalik vähendada suremust kolorektaalvähki 13–33%, kuid sõeluuring ei ole avaldanud mõju üldsuresusele.

2. Kuigi peitveretestid ise on ohutud ja otsest tervisekahju ei põhjusta, kujutab teatud terviseriski testimisele järgnev kolonoskoopia. Kirjanduse andmetel võib kolonoskoopia raskematest tüsistustest esineda verejooksu 1,64 juhul 1000 protseduuri kohta, perforatsioon 0,85 ja surma 0,074 juhul 1000 protseduuri kohta. Tüsistuste tekkimine on sagedasem eakatel ja polüpektoomia käigus.

3. Sõeluuringu tulemusel võidetud kvaliteetsed eluaastad varieerusid peitveretestide võrdlevates uuringutes vahemikus 0,0076–0,0227 QALYt. FITiga sõeluuringutes võideti 0,01–0,036 QALYt inimese kohta elua jooksul rohkem kui gFOBTiga sõeluuringutes. Sigmoidoskoopia korral võideti 0,021–0,058 QALYt sõeluuringus osaleva isiku kohta.

4. Sõeluuringu rakendamise täiendkulu tõhususe määrad võidetud eluaasta kohta olid teaduskirjanduses nii gFOBTi kui ka FITiga uuringu korral vahemikus 1864 – 27 384 €/LYG. FIT annab suurema võidu kvaliteetses eluaastates, sest osalemismäär kõrgem ja testi tundlikkus on suurem. Sigmoidoskoopia kulutõhusust käsitlevates uuringutes oli sigmoidoskoopia ühel juhul kulusäästev, ülejäänud uuringutes jäi täiendkulu tõhususe määr võrreldes mitteskriinimisega vahemikku 589 – 12 675 €/LYG.

5. Sõeluuringu käivitamisega Eestis on 10 aasta jooksul võimalik sõeluuringus osaleva kohordi kohta ära hoida 33–74 kolorektaalvähi surmajuhtu ja võita 71–136 kvaliteetses eluaastat. Baasstsenaariumis oleks Eestis FITiga teostatava kolorektaalvähi sõeluuringu täiendkulu tõhususe määr (ICER) 9919 eurot lisanduva QALY kohta ja gFOBTiga sõeluuringu puhul 13 456 eurot QALY kohta. Ühekordse sigmoidoskoopia korral on ICER võrreldes mitteskriinimisega 3759 eurot QALY kohta. Ühekordse sigmoidoskoopia väiksem kulutõhususe väärtus on tingitud sellest, et peitveretestide kasutamisel kaasatakse sihtrühm aastakäikude kaupa ja

sihtrühma maksimaalne kaetus saavutatakse alates üheksandast sõeluuringu toimimise aastast, samas kui ühekordne endoskoopia töötaks täies mahus alates esimesest aastast.

6. Täiemahulise töö korral on sõeluuringu erinevate variantide spetsiifilised kulud vahemikus 985 399 – 1 401 446 eurot, millele lisandub 14 800 – 63 400 eurot kordusendoskoopiate jaoks. Sellele lisanduvad sõeluuringu programmi üldised kulud, mis hõlmavad programmi juhtimist, sõeluuringu registri haldamist, kampaniaid, koolitusi jmt.

7. Võttes kokku teaduskirjanduses avaldatud tõendusmaterjali ja Eesti andmetel modelleeritud sõeluuringu erinevate variantide efektiivsuse ja kulutõhususe tulemused, saab kinnitada, et suremust kolorektaalvähki vähendab nii regulaarne peitveretestide rakendamine koos sellele vajadusel järgneva kolonoskoopiaga kui ka ühekordne sigmoidoskoopia (ingl *once-a-lifetime-sigmoidoscopy*). Ka sõeluuringu rakendamise prognoositavad kulud on erinevate variantide puhul samal tasemel – võrreldes ühekordse sigmoidoskoopiaga on FITiga sõeluuringu kulud veidi suuremad ja gFOBTiga sõeluuringu kulud veidi väiksemad.

14. Ettepanekud sõeluuringu korraldamiseks Eestis

Käesoleva raporti tulemuste esitlused toimusid 30. juunil ja 4. septembril Tallinnas, kus osalesid Eesti Vähiliidu, SA Vähi Sõeluuringud, Perearstide Seltsi, Eesti Gastrointestinaalse Endoskoopia Ühingu esindajad ning asutused, mis tegelevad sõeluuringute rahastamise ja statistikaga (Sotsiaalministeerium, Eesti Haigekassa ja Tervise Arengu Instituut). Sealse arutelu tulemusena sõnastati järgmised ettepanekud kolorektaalvähi sõeluuringu käivitamise ettevalmistamiseks Eestis.

1. Tõenduspõhisuse ja teostatavuse aspektist on otstarbekas käivitada sõeluuring peitveretestide ja sellele vajadusel järgneva kolonoskoopiaga kaheaastase intervalliga ning 2016. aastal kutsuda sõeluuringusse sel aastal 60-aastaseks saav sünnikohort.

2. Sõeluuring peab olema tsentraalse juhtimisega ja registripõhine, et tagada ühtaoline üleriigiline korraldus, maksimaalne osalusmäär ja uuringute kvaliteet. Selleks on vaja võimalikult kiiresti määrata sõeluuringule juhtasutus.

3. Sõeluuringusse kutsutud isikute järjepidevaks jälgimiseks on vaja tellida sõeluuringu registri koleraktaalvähi moodul ja kohased IT-lahendused infovahetuse tagamiseks sõeluuringu osapoolte vahel.

4. Kasutusele võetava peitveretestide valimine vajab eraldiseisvat analüüsi, mis kaaluks testide tõenduspõhisust, valideeritust ja kasutatavust. Valitud testile tuleb välja töötada juhendmaterjalid proovi võtmiseks, saatmiseks ja analüüside teostamiseks ning määrata testide analüüsi teostav labor.

5. Endoskoopiat rakendatakse sõeluuringus seni ennast tervena tundvatel isikutel, mistõttu peab süsteemse koolituse ja endoskopistide tegevuse sertifitseerimisega tagama uuringute kvaliteedi ja viima miinimumi endoskoopiaga kaasnevad riskid. Selleks on vaja välja töötada juhendid ja kriteeriumid endoskoopia teostamiseks, leiu dokumenteerimiseks ning nende patsientide käsitlemiseks ja jälgimiseks, kellel on leitud kõrvalekaldeid normist.

6. Sõeluuringu edu tagamisel on väga suur roll perearstidel ja pereõdedel, kes saavad aktiivselt suunata sihtrühma kuuluvaid isikuid sõeluuringus osalema ja kelle kaasamiseks kolorektaalvähi sõeluuringusse tuleb välja töötada juhendmaterjalid ja motivatsioonipakett.

7. Ülaltoodud tegevuste teostamiseks on vaja koostada sõeluuringu käivitamise tegevusplaan ja eelarve 2015. aastaks ning moodustada vastavate volitustega töörühm.

Viidatud kirjandus

1. Fecal Immunochemical Test (FIT) versus guaiac-based fecal occult blood test (FOBT) for colorectal cancer screening. (<https://mekat.thl.fi/htacore/ViewDraft.aspx?p=206&id=15737>)
2. Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B SG. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
3. Ballinger AB, Anggiansah C. Colorectal cancer. *BMJ* 2007;335(7622):715–8.
4. Segnan, N, Patnick J, von Karsa L E. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. 2010.
5. Justin, L Kaplan MD RSPM. THE MERCK MANUAL: The Merck manual of diagnosis and therapy. 19th ed. Whitehouse station: Merck Sharp & Dohme Corp.; 2011.
6. Gallagher C, Lister T SM. Clinical medicine 8th edition. In: Kumar P, Clark M E, editor. 8th ed. Edinburgh: Elsevier; 2012. p. 431–83.
7. OECD (2012). Health at a glance: europe 2012. OECD Publishing. (<http://dx.doi.org/10.1787/9789264183896-en>)
8. Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Lasota MB, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007;8(9):773–83.
9. WHO. The global burden of disease: 2004 update. 2008.
10. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J LJ. Colorectal Cancer. Harrison's manual of medicine. New York: Mc Graw-Hill; 2013. p. 453–7.
11. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes a, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):64–72.
12. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. 2013. PK10: Pahaloomuliste kasvivate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi. (<http://pxweb.tai.ee>)
13. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. 2013. PK30: Pahaloomuliste kasvivate haigestumuse vanuskordajad 100 000 elaniku kohta paikme ja soo järgi. (<http://pxweb.tai.ee>)
14. Eesti Haigekassa. Tervishoiuteenused - Eesti Haigekassa. (<http://www.haigekassa.ee/haigekassa/statistika/tervishoiuteenused>)
15. Malila N, Senore C, Armaroli P. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Organisation. *Endoscopy*. 2012;44(suppl 3):31–48.
16. Medical Advisory Secretariat. Screening methods for detection of colorectal cancers and polyps. Summary of evidence-based analyses. 2009.
17. Qaseem A, Denberg TD, Jr RHH, Humphrey LL, Levine J. Screening for colorectal cancer : a guidance statement. 2012;(November 2011).
18. Swan H, Siddiqui AA MR. International colorectal cancer screening programs: population contact strategies, testing methods and screening rates. *Pract Gastroenterol* 2012;XXXVI(8):8.
19. Moss S, Ancelle-Park R, Brenner H. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Evaluation and interpretation of screening outcomes. *Endoscopy* 2012;44(suppl 3):49–64.
20. Hassan C, Giorgi Rossi P, Camilloni L, Rex DK, Jimenez-Cendales B, Ferroni E, et al. Meta-analysis: adherence to colorectal cancer screening and the detection rate for advanced neoplasia, according to the type of screening test. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(10):929–40.
21. Saito H. Colorectal cancer screening using immunochemical faecal occult blood testing in Japan. *J Med Screen* 2006;13(suppl 1):6–7.
22. Allison JE. Colon Cancer Screening Guidelines 2005: the fecal occult blood test option has become a better FIT. *Gastroenterology*. 2005;129(2):745–8.
23. European Commission. Cancer screening in the European Union Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. 2007.
24. Van Ballegooijen, Marjolein, Habbema J.D.F, Boer Rob, Zauber Ann BM. A comparison of the cost-effectiveness of fecal occult blood tests with different test characteristics in the context of annual screening in the Medicare population. 2003.
25. Berchi C, Bouvier V, Réaud J-M, Launoy G. Cost-effectiveness analysis of two strategies for mass screening for colorectal cancer in France. *Health Econ* 2004;13(3):227–38.
26. Heitman SJ, Hilsden RJ, Au F, Dowden S, Manns BJ. Colorectal cancer screening for average-risk North Americans: an economic evaluation. *PLoS Med*. 2010 Jan;7(11):e1000370.
27. Heresbach D, Chauvin P, Grolier J, Josselin J-M. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening with computed tomography colonography or fecal blood tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22(11):1372–9.
28. Lejeune C, Dancourt V, Arveux P, Bonithon-Kopp C, Faivre J. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in France using a guaiac test versus an immunochemical test. *Int J Technol Assess Health Care* 2010;26(1):40–7.
29. Parekh M, Fendrick AM, Ladabaum U. As tests evolve and costs of cancer care rise: reappraising stool-based screening for colorectal neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(8):697–712.
30. Van Rossum LGM, van Rijn AF, Verbeek ALM, van Oijen MGH, Laheij RJJ, Fockens P, et al. Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac fecal occult blood tests: a cost-effectiveness analysis. *Int J Cancer J Int Cancer* 2011;128(8):1908–17.
31. Sharp L, Tilson L, Whyte S, O'Ceilleachair A, Walsh C, Usher C, et al. Cost-effectiveness of population-based screening for colorectal cancer: a comparison of guaiac-based faecal occult blood testing, faecal immunochemical testing and flexible sigmoidoscopy. *Br J Cancer* 2012;106(5):805–16.
32. Sobhani I, Alzahouri K, Ghout I, Charles DJ, Durand-Zaleski I. Cost-effectiveness of mass screening for colorectal cancer: choice of fecal occult blood test and screening strategy. *Dis Colon Rectum* 2011;54(7):876–86.
33. Wilschut J a, Habbema JDF, van Leerdam ME, Hol L, Lansdorp-Vogelaar I, Kuipers EJ, et al. Fecal occult blood testing when colonoscopy capacity is limited. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(23):1741–51.

34. Subramanian S, Tangka FKL, Hoover S, Beebe MC, DeGroff A, Royalty J, et al. Costs of planning and implementing the CDC's Colorectal Cancer Screening Demonstration Program. *Cancer* 2013;119(suppl):2855–62.
35. Parente F, Boemo C, Ardizzioia A, Costa M, Carzaniga P, Ilardo A, et al. Outcomes and cost evaluation of the first two rounds of a colorectal cancer screening program based on immunochemical fecal occult blood test in northern Italy. *Endoscopy* 2013;45(1):27–34.
36. Grazzini G, Ciatto S, Cislighi C, Castiglione G, Falcone M, Mantellini P, et al. Cost evaluation in a colorectal cancer screening programme by faecal occult blood test in the District of Florence. *J Med Screen* 2008;15(4):175–81.
37. Three national mass screenings - Cancer Society of Finland. (<http://www.cancer.fi/en/activities/screenings/>)
38. Malila N, Palva T, Malminiemi O, Paimela H, Anttila A, Hakulinen T, et al. Coverage and performance of colorectal cancer screening with the faecal occult blood test in Finland. *J Med Screen* 2011;16–22.
39. Malila N, Anttila A, Hakama M. Colorectal cancer screening in Finland: details of the national screening programme implemented in Autumn 2004. *J Med Screen* 2005;12(1):28–32.
40. Colorectal Cancer Screening Activities in ICSN Countries. (<http://appliedresearch.cancer.gov/icsn/colorectal/screening.html#sweden>)
41. Socialstyrelsen. Tjock- och ändtarmscancer, screening med test av blod i avföringen. (<http://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellascreeningprogram/tjock-ochandtarmscancer-screen>)
42. Socialstyrelsen. Värdet av populationsbaserad screening för tjock- och ändtarmscancer. (<http://www.socialstyrelsen.se/SiteCollectionDocuments/screening-tjockandtarmscancer-rekommendation.pdf>)
43. Törnberg, Sven, Gustaffson Sven, Lundström Viveka HR. Första året med screening för kolorektal cancer i Stockholm. p. 1709–11.
44. Blom J, Kilpeläinen S, Hultcrantz R, Törnberg S. Five-year experience of organized colorectal cancer screening in a Swedish population - increased compliance with age, female gender, and subsequent screening round. *J Med Screen* 2014;21(3):144–50.
45. Colonoscopy and FIT as colorectal cancer screening test in the average risk population. (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT02078804>)
46. UK Colorectal Cancer Screening Pilot Group. Results of the first round of a demonstration pilot of screening for colorectal cancer in the United Kingdom. *BMJ* 2004;329(7458):133.
47. NHS. The NHS bowel cancer screening programme information for primary care. (<http://www.cancerscreening.nhs.uk/bowel/bowel-ipc-booklet.pdf>)
48. Elmunzer BJ, Hayward R a, Schoenfeld PS, Saini SD, Deshpande A, Waljee AK. Effect of flexible sigmoidoscopy-based screening on incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2012;9(12):e1001352.
49. NHS. Evaluation report: Immunohistochemical faecal occult blood tests. 2009. (<http://www.cancerscreening.nhs.uk/bowel/ifobt.pdf>)
50. Duffy MJ, van Rossum LGM, van Turenhout ST, Malminiemi O, Sturgeon C, Lamerz R, et al. Use of faecal markers in screening for colorectal neoplasia: a European group on tumor markers position paper. *Int J Cancer J Int Cancer* 2011;128(1):3–11.
51. Zavoral M. Colorectal cancer screening in Europe. *World J Gastroenterol* 2009;15(47):5907.
52. Halloran SP, Launoy G, Zappa M. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Faecal occult blood testing. *Endoscopy* 2012;44(suppl 3):65–87.
53. Guittet L, Guillaume E, Levillain R, Beley P, Tichet J, Lantieri O, et al. Analytical comparison of three quantitative immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2011;20(7):1492–501.
54. Whyte S, Chilcott J, Halloran S. Reappraisal of the options for colorectal cancer screening in England. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel* 2012;14(9):547–61.
55. Von Karsa L, Patnick J, Segnan N, Atkin W, Halloran S, Lansdorp-Vogelaar I, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy*. 2013;45(1):51–9.
56. Rabeneck L, Rumble RB, Thompson F, Mills M, Oleschuk C, Whibley A, et al. Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based colorectal cancer screening. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol* 2012;26(3):131–47.
57. Rembacken B, Hassan C, Riemann J, Chilton A, Rutter M, Dumonceau J-M, et al. Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy* 2012;44(10):957–68.
58. Park D II, Ryu S, Kim Y-H, Lee S-H, Lee CK, Eun CS, et al. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* 2010;105(9):2017–25.
59. Zhu MM, Xu XT, Nie F, Tong JL, Xiao SD, Ran ZH. Comparison of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood test in screening and surveillance for advanced colorectal neoplasms: a meta-analysis. *J Dig Dis* 2010;11(3):148–60.
60. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(19):1462–70.
61. Allameh Z, Davari MEM. Sensitivity and specificity of colorectal cancer mass screening methods: A systematic review of the literature. *Iran J Cancer Prev* 2011;4(2):88–105.
62. Hewitson P, Pp G, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. (Review) 2011;(2).
63. Wilkins T. Colorectal Cancer: a summary of the evidence for screening and prevention - American Family Physician. *Am Fam Physician*. 2008 (<http://www.aafp.org/aafp/2008/1215/p1385.html>)
64. Health technology assessment (HTA) of a population-based colorectal cancer screening programme in Ireland. Dublin; 2009.

65. Binefa G, Borra JM, Espina JA. False-positive results from colorectal cancer screening in Catalonia (Spain), 2000–2010. *J Med Screen* 2012;19(2):77–82.
66. Littlejohn C, Hilton S, Macfarlane GJ, Phull P. Systematic review and meta-analysis of the evidence for flexible sigmoidoscopy as a screening method for the prevention of colorectal cancer. *Br J Surg* 2012;99(11):1488–500.
67. Flitcroft KL, Irwig LM, Carter SM, Salkeld GP, Gillespie JA. Colorectal cancer screening : Why immunochemical fecal occult blood tests may be the best option. *BMC Gastroenterol. BMC Gastroenterology* 2012;12(1):1.
68. Committee MSA. Fecal occult blood testing for population health screening. 2004.
69. HAS recommendation on colorectal screening and prevention 2013. (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/referentieleps_format2clic_kc_colon-vfinale_2013-08-30_vf_mel_2013-08-30_12-18-6_653.pdf)
70. Senore C, Ederle A, Fantin A, Andreoni B, Bisanti L, Grazzini G, et al. Acceptability and side-effects of colonoscopy and sigmoidoscopy in a screening setting. *J Med Screen* 2011;18(3):128–34.
71. Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB, Meekins A, Topor M, Brown ML, et al. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med.* 2009;150(12):849–58.
72. U. S. Preventive Services Task Force. *Ann Int Medicine Clinical Guidelines.* 2008;149(9):627–38.
73. Hassan C, Zullo A, Laghi A, Reitano I, Taggi F, Cerro P, et al. Colon cancer prevention in Italy: cost-effectiveness analysis with CT colonography and endoscopy. *Dig Liver Dis Off J Ital* 2007;39(3):242–50.
74. Van Hees F, Habbema JDF, Meester RG, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Zauber AG. Should colorectal cancer screening be considered in elderly persons without previous screening? A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 160(11):750–9.
75. O’Leary B a, Olynyk JK, Neville a M, Platell CF. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening: comparison of community-based flexible sigmoidoscopy with fecal occult blood testing and colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 19(1):38–47.
76. Pickhardt PJ, Hassan C, Laghi A, Zullo A, Kim DH, Morini S. Cost-Effectiveness of colorectal cancer screening with computed tomography colonography The Impact of Not Reporting Diminutive Lesions. *Cancer* 2007;(April):2213–21.
77. Tappenden P, Chilcott J, Eggington S, Patnick J, Sakai H, Karnon J. Option appraisal of population-based colorectal cancer screening programmes in England. *Gut* 2007;56(5):677–84.
78. Macafee D a L, Waller M, Whynes DK, Moss S, Scholefield JH. Population screening for colorectal cancer: the implications of an ageing population. *Br J Cancer* 2008;99(12):1991–2000.
79. Pignone MP, Flitcroft KL, Howard K, Trevena LJ, Salkeld GP, John DJBS. Costs and cost-effectiveness of full implementation of a biennial faecal occult blood test screening program for bowel cancer in Australia. *Med J Aust* 2011;194(4).
80. Hassan C, Benamouzig R, Spada C, Ponchon T, Zullo A, Saurin JC, et al. Cost effectiveness and projected national impact of colorectal cancer screening in France. *Endoscopy.* Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York; 2011;43(9):780–93.
81. Zauber AG. Cost-effectiveness of colonoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2010;20(4):751–70.
82. Heitman S, Au F, Hilsden R MB. Fecal immunochemical testing in colorectal cancer screening of average risk individuals: economic evaluation. 2009.
83. Telford JJ, Levy AR, Sambrook JC, Zou D, Enns R a. The cost-effectiveness of screening for colorectal cancer. *J Assoc Medicales Can.* 2010;182(12):1307–13.
84. Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ, Manns BJ, Rostom A, Hemmelgarn BR. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *J Am Gastroenterol Assoc* 2009;7(12):1272–8.
85. Macafee D a L, Waller M, Whynes DK, Moss S, Scholefield JH. Population screening for colorectal cancer: the implications of an ageing population. *Br J Cancer* 2008;99(12):1991–2000.
86. Misra T, Lalor E, Fedorak RN. Endoscopic perforation rates at a Canadian university teaching hospital. *Can J Gastroenterol* 2004;18(4):221–6.
87. Garbay JR, Suc B, Rotman N, Fourtanier G, Escat J. Multicentre study of surgical complications of colonoscopy. *Br J Surg.* 1996;83(1):42–4.
88. Kavic SM, D M, Basson MD, Ph D. Complications of endoscopy. 2001;181:319–32.
89. Rosen L, Bub DS, Reed JF, Nastasee SA. Hemorrhage following colonoscopic polypectomy. *Dis Colon Rectum* 1993;36(12):1126–31.
90. Wayne JD, Lewis BS, Yessayan S. Colonoscopy: a prospective report of complications. *J Clin Gastroenterol* 1992;15(4):347–51.
91. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112(2):594–642.
92. Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(suppl 2):1–5.
93. Mäkinen MJ. Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 2007;50(1):131–50.
94. Eesti Statistikaamet. Suremustöenäosus ja ellujääjad sünnipõlvkonna hulgast soo ja vanuse järgi. 2012 (<http://pub.stat.ee/px-web.2001/dialog/statfile2.asp>)
95. Tervise Arengu Instituut. SD21: Surmad surma põhjuse, soo ja vanusrühma järgi. 2012 (<http://pxweb.tai.ee>)
96. National Cancer Intelligence Network. Colorectal Cancer Survival by Stage. (http://www.ncin.org.uk/publications/data_briefings/colorectal_cancer_survival_by_stage)
97. Võrno T, Kuusemäe K, Valvere V, Padrik P, Ulp S, Pisarev H, Zegulova A, Puusepp M, Lippus H, Kiiwet R-A. Mammograafia rinnavähi sõeluuringus. Tartu; 2013.
98. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, van Vuuren a J, van Dekken H, Reijerink JCIY, et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2010;59(1):62–8.
99. Eesti vabariigi Sotsiaalministeerium. Riiklik vähistrateegia aastateks 2007–2015. 2007. (http://www2.tai.ee/teated/arenduskeskus/Vahistrateegia/Riiklik_vahistrateegia_aastateks_2007_2015est.pdf)

100. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Azzoni A, Bisanti L, Cardelli A, et al. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2007;132(7):2304–12.
101. Van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135(1):82–90.
102. Eesti Haigekassa. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste statistika. 2013. (<http://www.haigekassa.ee/haigekassa/statistika/tervishoiuteenused>)

The Health Technology Reports Series has been developed by the Department of Public Health, University of Tartu.

The cost-effectiveness of colorectal cancer screening

Summary

Objectives: To evaluate the effectiveness, costs and cost-effectiveness of different screening strategies for population based colorectal cancer (CRC) screening programme in Estonia.

Methods: Literature reviews for evidence on effectiveness and cost-effectiveness of FIT and gFOBT occult blood tests and sigmoidoscopy based CRC screening were carried out in relevant databases. Data on incidence, treatment and cost of CRC cases was obtained from Estonian Health Insurance Fund database and included all receipts and service bills (2011-2013) for cases with CRC as main diagnosis (ICD 10: C18–C21) in 2011. An independent Markov cohort model was constructed to simulate the cost-effectiveness of FIT, gFOBT (both every two years) and sigmoidoscopy (once) based CRC screening scenarios compared to no screening. The base-case analysis followed a hypothetical cohort of 17,000 60-year-old patients during 10 years. Data for effectiveness, disease transition probabilities and quality of life outcomes was obtained from published literature; costs were calculated based on Estonian data. The model evaluated different strategies for detected adenomas and CRC cases, and differences in costs and quality-adjusted life-years (QALYs) using incremental cost-effectiveness ratios (ICER). Costs and effects were discounted using an annual discount rate of 5%. Additional budget impact analysis covering different screening strategies was performed.

Results: CRC screening reduces CRC related mortality and allows for earlier detection of malignant carcinomas. Based on published literature, QALY gains for FIT and gFOBT occult blood tests range from 0.0076–0.0227 QALYs per patient, with slight advantage for FIT. ICERs in published literature ranged from 1,864 – 27,066 €/LYG for gFOBT, 2,819 – 27,384 €/LYG for FIT and 589 – 12,675 €/LYG for sigmoidoscopy. Our Markov analysis indicated that compared to no screening, implementation of CRC screening could prevent 33–74 deaths and save 71–136 QALYs in a 10 year perspective. In base-case scenario, ICER for screening with gFOBT was €13,456 per QALY, €9,919 for FIT and €3,759 for sigmoidoscopy, respectively. The results were most influenced by coverage rate, adenoma and CRC probabilities and change in the time perspective. The costs of fully implemented CRC screening programme were depending on the method €985,399 – 1,401,446. In addition, costs for follow-up endoscopic procedures were between €14,800 – 63,000; costs related to administration of the screening programme will increase the overall cost of the programme even further.

Conclusions: CRC screening, allowing the earlier detection of adenomas and CRC reduces disease specific mortality and is thus an important public health measure. The costs and QALYs of different screening options vary, but their cost-effectiveness ratios in Estonia are comparable to results from previously published data. The proposed outline of the programme and budget impact analysis contributes to the planned implementation of nationwide CRC screening in Estonia.

Citation: Männik A, Suuroja T, Juus E, Võrno T, Uusküla A, Reile R, Orav K, Kiiwet R-A. Kolorektaalvähi sõeluuringu kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2014.

