

Personaalmeditsiini kliinilised juhtprojektid rinnavähi ja südame-veresoonkonnahaiguste täppisennetuses

2018–2021

Konsortsium estPerMed I



Sisukord

1. Kokkuvõte	4
1.1. Kokkuvõte	4
1.2. Summary	8
2. Sissejuhatus	12
3. Südame-veresoonkonnahaiguste (SVH) alaprojekt	15
3.1. Alaprojekti ja kliinilise uuringu eesmärgid	15
3.2. Kliinilise uuringu metoodika	16
3.3. Kliinilise uuringu ettevalmistamine ja läbiviimine	20
3.4. Kliinilise uuringu tulemused	20
3.5. Südame-veresoonkonnahaiguste personaliseeritud ennetuse teenus	33
3.5.1. Keskealiste personaliseeritud ennetuse teenus	34
3.5.2. Riski hindamine noortel täiskasvanutel	39
3.5.3. Perekondliku hüperkolesteroleemia diagnoosimine ja käsitus	40
3.6. Teenusemudeli rakendamine teiste sarnaste haiguste ennetamiseks	41
3.8. Südame-veresoonkonnahaiguste personaliseeritud ennetuse kulutõhususe analüüs	44
3.8.1. Kulutõhususe arvutamise metoodika	44
3.8.2. Kulutõhususe modelleerimise tulemused	55
3.8.3. Eelarvemõju analüüs	60
4. Rinnavähi alaprojekt	64
4.1. Alaprojekti ja kliinilise uuringu eesmärgid	64
4.2. Kliinilise uuringu metoodika	64
4.3. Kliinilise uuringu ettevalmistamine ja läbiviimine	66
4.4. Kliinilise uuringu tulemused	68
4.4.1. Kõrge PRSiga kohort	68
4.4.2. MUT-kohort	73
4.4.3. Standardmammograafia rühm	78

4.4.4. Kokkuvõte ja järeldused	78
4.5. Personaliseeritud rinna- ja munasarjavähi varase avastamise ja ennetamise sõeluuring	78
4.5.1. Teenuseprotsess	79
4.5.2. Kliinilised sekkumisjuhised	82
4.6. Teenusemudeli rakendamine teiste sarnaste haiguste ennetamiseks	84
4.7. Personaliseeritud rinna- ja munasarjavähi sõeluuringu kulutõhususe analüüs	88
4.7.1. Kulutõhususe arvutamise meetodika	88
4.7.2. Kulutõhususe modelleerimise tulemused	103
4.7.3. Eelarve mõju analüüs	110
5. Personaalmeditsiini andmetaristu ja otsustustoad	116
5.1. Sissejuhatus	116
5.2. Uuringu käigus rakendatud andmetaristu ja uurijate tagasiside	117
5.2.1. Eesmärk	117
5.2.2. Projekti IT-lahenduse arendamine	117
5.2.3. Uuringuandmete hoidmine, analüüs, edastamine ja säilitamine	117
5.2.4. Uuringus kasutatud IT-lahenduse tagasiside	118
5.3. Personaliseeritud RV- ja SVH-teenuste rakendamiseks vajalik andmetaristu	120
5.4. Ravijuhendite täiendamine ja juhiste jõudmine otsustustagedesse	123
6. Esmatasandi roll personaliseeritud ennetuses	127
7. Tervishoiutöötajate ettevalmistamine personaalmeditsiini teenuseks	128
8. Koostöö personaalmeditsiini kliinilise rakendamise ja teadus-arendustegevuse ning ettevõtluse alal	131
9. Soovitused uuringus väljatöötatud teenuste rakendamiseks	134
9.1. Südame-veresoonkonnahaiguste personaliseeritud ennetuse teenus	135
9.2. Rinna- ja munasarjavähi personaliseeritud sõeluuringu teenus	135
9.3. Andmetaristu ja infosüsteemide arendamine	138
10. Ettepanek personaalmeditsiini laiemaks rakendamiseks	142
11. Kasutatud lühendid	149

Lisa A. Südame-veresoonkonnahaiguste personaliseeritud ennetuse uuringuprotokoll	151
Lisa B. Südame-veresoonkonnaprojekti tulemused	173
Lisa C. Rinnavähi personaliseeritud ennetuse ja varasema avastamise uuringuprotokoll	179
Lisa D. Rinnavähi alaprojekti kliinilise uuringu tulemused	237
Lisa E. Rinna- ja munasarja ravikulude päring	319
Lisa F. Haigekassa tervishoiuteenuste koodidele vastavad nimetused ja piirhinnad	322
Lisa G. Koostöö paralleelprojektidega	323
Lisa H. Andmetaristu ja otsustustoed lisamaterjal	326
Lisa I. Tervise Infosüsteemi arendamise ekspertsoovitus	339
Lisa J. Projekti publikatsioonid	341

1. Kokkuvõte

1.1. Kokkuvõte

„Personaalmehitsiini kliinilised juhtprojektid rinnavähi ja südame-veresoonkonnahaiguste täppisennetuses“ viidi läbi aastatel 2018–2021. Uuringu tegemiseks loodi konsortsium estPerMed I, milles osalesid juhtpartner Tartu Ülikooli Kliinikum, Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Tartu Ülikooli genoomika instituut, Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituut, Tartu Ülikooli peremehitsiini ja rahvatervishoiu instituut ning Tallinna Tehnikaülikooli tervisetehnoloogiate instituut. Uuring kuulus Sotsiaalministeeriumi personaalmehitsiini rakendusprojektide hulka ning seda rahastas Eesti Teadusagentuur Euroopa Regionaalarengu Fondi programmi RITA kaudu. See on seni suurim Eesti tervishoiusüsteemis korraldatud personaalmehitsiini rakendusuring. Uuringu eesmärk oli selgitada välja, kuidas kasutada geenianndmeid haigusi ennetavates personaliseeritud tervishoiuteenustes.

Paralleelselt kliinilise juhtprojektiga viidi Eestis läbi ka esmatasandi otsustustugede projekt ja toimub IT-taristu arenduse ja rakenduse ning tervishoiutöötajate koolitamise projekt. 200 000 Eesti inimese andmetega geenivaramu koos nende projektidega loob olulised eeldused, et alustada personaliseeritud teenuste osutamist juba 2023. aastal. Eesti pikaajalist kogemust personaalmehitsiini vallas arvestades on meil ka head teadmised ja praktilised oskused ning Eesti inimeste poolehoid selle eesmärgi saavutamiseks.

Südame-veresoonkonnahaiguste (SVH) pilootprojekti käigus uurisime juhuslikustatud kliinilises uuringus, kuidas personaliseeritud haigusriske ja geneetilist infot arvesse võttes on võimalik südame-veresoonkonnahaigusi tõhusamalt ennetada nii rahvastiku kui ka üksikisiku tasemel. Lisasime selles uuringus nii Euroopas kui ka Eestis südamehaiguste riski määramiseks kasutatavale SCORE-meetodile uuenduslikult paljude geenide väikesi muutusi summeeriva polügeense riskiskoori (PRS). Uuringuarstid, 72 pereearsti, kasutasid uuringu teostamisel IT-tööriista Kardiokompassi, mis arvutas PRSi ja teisi riskitegureid arvestades SVH koondriski. Tööriist võimaldas riski patsientidele visuaalselt esitada ning paremini selgitada, kuidas erinevad riskitegurid muudavad nende riski haigestuda ja surra müokardiinfarkti ning missuguse riskiteguri vähendamisele on oluline enim tähelepanu suunata. Uuringusse kutsuti 1018 kõrge südame-veresoonkonnahaiguste riskiga TÜ Eesti geenivaramu geenidoonorit.

Leidsime, et teadmine oma kõrgeest geeniriskist koos professionaalse nõustamise ja ennetava raviga mõjutas olulisemaid südame-veresoonkonnahaiguste riskitegureid (kehakaal, suitsetamine, kõrge süstoolse vererõhu tase ja suur kolesteroolisisaldus) ning südamehaiguste riski. Suurem muutus ilmnis sekkumisrühma isikute vererõhu ja kolesterooli näitajates ning väiksem tervisekäitumisega seotud näitajates (kehakaal, vööümbermõõt). Tulemust mõjutas lühike uuringuperiood ja koroonapandeemiast tingitud kodune eluviis. Järeldasime, et suure PRSi

tervisemõju on võrreldav teiste riskiteguritega (näiteks suure kolesteroolisisaldusega). Uuringus osalenud patsiendid ja perearstid pidasid sellist personaliseeritud sekkumist igapäevaselt tervishoius rakendatavaks.

Tulemuste alusel töötasime välja SVH personaliseeritud ennetuse teenusemudeli, mis kujutab endast oportunistlikku sõeluuringut, mille sihtrühma moodustavad üldrahvastiku naised vanuses 40–70 ja mehed vanuses 30–65 eluaastat, kellel ei ole diagnoositud SVHd. Perearst pakub vastavas eas patsiendile võimalust alustada personaliseeritud ennetusega. Kui tal esineb üks või enam SVH riskitegurit, sh kõrge polügeenne risk, hinnatakse ka teiste oluliste riskitegurite esinemist ning kogutud andmete põhjal arvutatakse isiku SVHsse haigestumise koondrisk. Kõrgenenud riski korral nõustab perearst tervisekäitumise suhtes, vajaduse korral alustatakse ennetavat ravi. Tulemuste hindamisvahemik on üks aasta.

Teenuse kulukasulikkuse analüüsis hinnati selle tervise- ja majandusmõju täiendkulu tõhususe määra abil, mis võimaldab teenusest saadavat kasu võrrelda universaalselt erinevate haigusseisundite ja meetmete kaupa. SVH personaliseeritud ennetuse strateegiat võrreldi Eesti tavapraktikaga ning leiti, et selle rakendamine vähendab infarkti esmahaigestumist 25%, mis tuleneb olulisel määral statiinide kasutamisest. Geenivaramu andmete järgi on statiinid praegu tavapraktikas tugevalt alakasutatud. Teenuse täiendkulu tõhususe määr on 5% diskonteerimisega 14 600 eurot ühe võidetud kvaliteetse eluaasta kohta, ilma selleta 7000 eurot.

Rinnavähi pilootprojekti oli meie eesmärk välja töötada personaalset geneetilist eelsoodumust arvestav mudel rinna- ja munasarjavähi õigeaegseks avastamiseks ja ennetamiseks. Praegu Eestis rakendatavasse mammograafilisse sõeluuringusse kaasatakse naised vanuses 50–69 eluaastat, kuid teadusuuringutest on teada, et osal naistel väljastpoolt seda vanuserühma on oluliselt kõrgem haigestumiskõrgem risk. Uuritavate valikul kasutasime nii seni teada olevaid rinnavähi kõrget riski kandvate pärilike üksikgeenide (BRCA1, BRCA2 jt) muutusi kui ka polügeenset riskiskoori. Uuringus kasutatud polügeense riski algoritmi töötasid välja TÜ genoomika instituudi teadlased (Läll jt, BMC Cancer 2019). Kõrge riskiga nais-geenidonorid vanuses 22–79 aastat said kutse tulla onkoloogi või meditsiinigeneetiku konsultatsioonile, kus nad said teavet oma geneetilise haigusrisi kohta, neid nõustati ja tehti ka tervisekontroll. Kokku osales uuringus üle tuhande naise. Mõlemas uuringuhaiglas rakendati praktikas juba kasutusel olevaid uurimismeetodeid ja sekkumisi.

Rinna- ja munasarjavähi personaliseeritud riski hinnangul rajaneva varajase avastamise ning ennetuse rakendamiseks töötasime välja teenusemudeli. Selle järgi kutsutakse kõik naised, kes saavad 40aastaseks, geenandmeid kaasavasse personaliseeritud sõeluuringusse. Teekonna alguses täidab naine digitaalse tervisedeklaratsiooni, mille alusel täpsustub geenianalüüsi valik. Geenitesti ja tulevikus ka kõigi teiste oluliste riskitegurite hindamise alusel arvutatakse välja naise personaalne haigestumiskõrgem risk. Perearsti konsultatsioonil saab ta vastavalt riski tasemele nõustamist ja edasised juhised, sh näidustuse ning naise teadva nõusoleku korral kliinilised

sekkumised sõeluuringuüksustes või eriarstide juures. Mittekõrgehaigusriskiga naistele antakse tagasisidet digitaalselt ja nad kutsutakse mammograafilisse sõeluuringusse 50aastaseks saamisel. Kõrgehaigusriskiga naiste jälgimine toimub kuni 74. eluaastani.

Pakutud teenuse täiendkulu tõhususe määr (ICER) võrreldes tavapraktikaga on 5% diskontomäär juures 6889 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta, diskonteerimist rakendamata vaid 636 eurot. Personaalse ennetuse efektiivsus on seotud eelkõige rinnavähi suuremuse vähenemisega.

Pakume välja ka personaliseeritud teenuste laiema rakendamise kava. Selle kohaselt hakatakse alates 2023. aastast pakkuma avalike teenustena personaalset ennetust lisaks südame-veresoonkonna haigustele ning rinna- ja munasarjavähile ka 2. tüüpi diabeedi ennetamiseks. Samuti alustatakse farmakogeneetiliste soovitude andmist. 2024. aastal lisanduvad eesnäärmevähi ja jämesoolevähi personaliseeritud sõeluuringud, neile järgnevad teenused kliinilise tõendatuse lisandumisest ja finantsilisest võimalusest lähtudes. Kliinilises juhtprojekti väljalt töötatud kaks teenusemudelit on sobivaks baasiks kõikide nende teenuste disainimisel ja kasutuselevõtul. Kahe haiguse ennetuseks uuringu tulemusel välja töötatud kliiniliste sekkumisjuhiste tõendatuse tase on piisav teenuste osutamise alustamiseks.

Kliinilises juhtprojekti käsitletud haiguste sihtrühma kuulusid naised ja mehed vanuses 30–70 eluaastat. Kokku on rahvastikus selles vanuses isikuid ligikaudu 574 000. Kuna kõik välja pakutud personaliseeritud ennetusteened on näidustatud samas vanusevahemikus olevatele inimestele ja Eesti suund on võtta personaliseeritud teenused kasutusele rahvastikupõhiselt, on konsortsiumi ettepanek alustada sellesse sihtrühma kuuluvate isikute personaalsete riskide sõelumisega mahus 40 000 – 50 000 isikut aastas. Geeniproovide, geeni- ja koondriskide arvutamise ning nõustamise aastaseks kuluks võiks prognoosida selliste mahtude puhul soodsamate hindadega stsenaariumi korral 3,2–4,5 miljonit eurot. Selles sihtrühmas jagunevad isikud alamsihtrühmadeks vastavalt ennetatavatele haigustele ja personaalsetele riskitasemetele, millest tulenevalt lisanduvad ka sekkumisjuhistes toodud analüüside, uuringute ja ravi kulud, mis on uuritud haiguste puhul välja toodud uuringu kulutõhususe peatükkides. Riskide hindamisega alustatakse vanuses 30–40 aastat.

Teenuseid pakutakse kliinilises juhtprojekti väljalt töötatud mudelite alusel. Kliiniliste teenuste ja patsienditeekonna keskmises tervishoiu esmatasand – perearstid koos oma meeskondadega. Pakutud mahus teenuse osutamisel oleks esmaste visiitide arv perearstile keskmiselt üks patsient nädalas. On teada ja seda kinnitasid ka uuringu tulemused, et tervisekäitumise muutmiseks vajavad inimesed terviklikku ja järjepidevat tuge ning selle pakkumiseks on vaja esmatasandi tervishoidu tugevdada, sh koolitada spetsiifiliste oskustega õendusspetsialiste ja tervisenõustajaid. Genoomika ja personaalmeditsiini alast haridust on vaja täiendada kõikide arsterialade puhul nii täienduskoolituste kaudu kui ka diplomieelses õppes.

Uuringu kahes pilootprojektis ja kliinilises uuringus testisime pea kogu personaalmeditsiini teenuseahelat riskialgoritmide väljatöötamisest patsientide nõustamise ja ravini. Kuna geeniriskide arvutamiseks kasutatavad algoritmid arenevad kiiresti, on vaja leida enne teenuste käivitamist sel hetkel kõige täpsemini haigusriske prognoosivad algoritmid või neid kasutavad meditsiiniseadmed. Et ühele isikule võib olla näidustatud mitme haigusrisi hindamine, on vaja selleks luua sobiv ühendatud teenus, kus muu hulgas on senisest enam digitaalseid lahendusi. Teenuste disainimisel on oluline arvestada, et need teenused on suures osas suunatud tervetele tööealistele inimestele. Digiteenusteks on vaja arendada terviseandmete taristut ja tervishoiu infosüsteeme. Peab rõhutama, et riskide hindamise aluseks olev nn geenikaart on vaja teha inimesele ainult üks kord. Mida rohkemate haigusriskide personaalset ennetust riik edaspidi kasutama hakkab, seda odavamaks iga üksiku haigusrisi hindamine muutub. Juba nüüd on lähteandmed (ülegenoomsete assotsiatsiooniuuringute tulemusi) vähemalt 50 erineva fenotüübi ja farmakogeneetilise soovitusel jaoks. Mitme riski samaaegne hindamine muudab teenuse patsiendisõbralikumaks ja võimaldab kulusid optimeerida. Selle saavutamist toetaks tulemuste hindamise indikaatorite kokkuleppimine ning juhtimisotsusteks vajalike andmete kogumine ja analüüsimine. Rahvatervise muutusi on otstarbekas hinnata alates 5 aasta möödumisest ennetuse alustamisest.

Kliinilise juhtprojekti tulemid sobituvad väga hästi ka selle valdkonna rahvusvahelisse pilti ja arengusuundumustesse. Meie teadlased osalevad juba jätkuprojektides, mis toovad täiendavat tõendatust personaalmeditsiini teenuste rakendamiseks. Euroopa Liidu nn vähiplaanis „Europe’s Beating Cancer Plan“ ja vähimissioonis „Mission for Cancer“ on ette nähtud geneetika, muu hulgas ka PRSi laialdane kasutamine vähkkasvajate varajaseks avastamiseks. Osalemine algatuses „European 1+Million Genome Initiative“ annab hea võimaluse kogeda, et oleme taas tõusnud personaalmeditsiini juhtriikide hulka, kus lisaks kogemuste saamisele oleme kogemuste jagajad.

1.2. Summary

“Clinical pilot projects of personalised medicine in the precise prevention of breast cancer and cardiovascular diseases” were carried out in 2018-2021. To perform the study, the estPerMed I consortium was established, consisting of leading partner Tartu University Hospital, North Estonia Medical Centre, the Institute of Genomics of the University of Tartu, the Institute of Clinical Medicine of the University of Tartu, the Institute of Family Medicine and Public Health of the University of Tartu, and the Department of Health Technologies of the Tallinn University of Technology. The study was one of personalised medicine implementation projects of the Ministry of Social Affairs and was funded by the Estonian Research Council from the resources of the RITA European Regional Development Fund programme. Up to the present, this is the largest personalised medicine implementation study performed in the Estonian healthcare system. The aim of the study was to establish how to use genetic data in personalised healthcare services preventing diseases.

In parallel to the clinical pilot project, a primary care decision support project was carried out in Estonia and a project of IT infrastructure development and implementation and training of healthcare professionals is ongoing. The Estonian Biobank with the data of 200,000 Estonian residents together with these projects create significant prerequisites to launch personalised services as early as in 2023. Taking into account Estonian long-term experience in the field of personalised medicine, we have also good knowledge and practical skills and the support of Estonian residents to achieve this aim.

In the framework of the **cardiovascular diseases (CVD) pilot project** we evaluated in a randomised clinical study how to prevent cardiovascular diseases better by taking into account personalised disease risks and genetic information at both the population and the individual level. In this study we added a novel polygenic risk score (PRS) aggregating small changes of multiple genes to the SCORE method used in Europe as well as in Estonia to determine cardiovascular risk. The study doctors (72 family doctors) used the *Kardiokompassi* (CardioCompass) IT tool in the study, which calculated overall CVD risk taking into account PRS and other risk factors. The tool allowed the visualisation of the risk for the patients and the better explanation of how different risk factors change a patient’s risk of becoming ill and dying due to myocardial infarction as well as which risk factor’s reduction should get the most attention. We invited 1,018 gene donors of the Tartu University Estonian Biobank with high cardiovascular disease risk to participate in the study.

We found that knowledge of an individual’s high genetic risk combined with professional counselling and preventive treatment influenced the most important risk factors of cardiovascular diseases (body weight, smoking, high systolic blood pressure and cholesterol level) and the risk of cardiovascular diseases. We observed greater change in blood pressure and

cholesterol values in the intervention group and less change in health behaviour-related values (body weight, waist circumference). The short study period and the stay-at-home lifestyle caused by the coronavirus pandemic had an impact on the results. We concluded that the health impact of high PRS is comparable to other risk factors (for example, high cholesterol). The patients and family doctors, who participated in the study, regarded such personalised intervention to be practicable in everyday healthcare.

On the basis of the results, a personalised CVD prevention service model was created, representing an opportunistic screening of a target group consisting of general-population women aged 40–70 years and men aged 30–65 years who have not been diagnosed with CVDs. Family doctors will offer the patient of appropriate age an option to start with personalised prevention. If the patient has one or more CVD risk factors, including high polygenic risk, the presence of other important risk factors will also be evaluated and the person's overall CVD morbidity risk will be calculated on the basis of collected data. In the case of increased risk, the family doctor will counsel them regarding health behaviour, and preventive treatment will be initiated if required. Result assessment interval is one year.

In the cost-utility analysis of the service, its health and economic impact was evaluated with the help of an incremental cost effectiveness ratio, which allows us to universally compare the benefit obtained from the service between different disease states and measures. The personalised CVD prevention strategy was compared to common Estonian practice, and it was found that its implementation reduces first infarction incidence by 25%, which is significantly due statin usage. According to the Biobank data, statins are markedly underused in current common practice. The incremental cost effectiveness ratio of the service is 14,600 euros per one quality-adjusted life year gained with a 5% discount and 7,000 euros without a discount.

In the **breast cancer pilot project**, our aim was to develop a model for timely discovery and prevention of breast and ovarian cancer by taking into account personal genetic predisposition. Mammographic screening currently implemented in Estonia includes women aged 50–69 years, but it is known from research studies that some women outside this age group have a significantly higher morbidity risk. When choosing study subjects, we used variants of the currently known hereditary single genes carrying a high risk of breast cancer (BRCA1, BRCA2, etc.) as well as the polygenic risk score. The polygenic risk algorithm used in the study was developed by the researchers at the Institute of Genomics of the University of Tartu (Läll, et al., BMC Cancer 2019). Female gene donors with high risk aged 22-79 years were invited to an oncologist's or medical geneticist's consultation, where they received information about their genetic morbidity risk and counselling; a health check was also performed. A total of over a thousand women participated in the study. In both study hospitals, we used investigation methods and interventions already used in practice.

We developed a service model to implement early detection and prevention based on personalised breast and ovarian cancer risk assessment. According to this, all women upon the age of 40 are invited to a personalised screening involving genetic data. In the beginning of the journey, the woman completes a digital health declaration, on the basis of which choice of genetic analysis is specified. On the basis of the genetic test and, in future, the evaluation of all other important risk factors, a woman's personal disease risk level is calculated. At the family doctor's consultation, she will receive counselling according to the risk level and further instructions, including clinical interventions at screening units or specialists if indicated and with the woman's informed consent. Women without increased morbidity risk will get feedback digitally and will be invited to a mammographic screening when they turn 50 years old. Women with increased risk will be monitored until 74 years old. The incremental cost effectiveness ratio (ICER) of the proposed service is 6,889 euros per one quality-adjusted life year gained with a 5% discount rate and only 636 euros without a discount. The efficacy of personalised prevention is mainly associated with the reduction of mortality due to breast cancer.

We also propose a wider personalised services implementation plan. According to this, personalised prevention will be provided as public services starting from 2023 in addition to cardiovascular diseases and breast and ovarian cancer as well as type 2 diabetes. Provision of pharmacogenetic advice will also be initiated. In 2024 prostate cancer and colon cancer personalised screening programs will be added followed by services according to accumulating clinical evidence and financial capability. The two service models developed in the clinical pilot project are a suitable basis for the design and implementation of all these services. The evidence level of clinical intervention guidelines for the prevention of two diseases developed on the basis of the study is sufficient to start the services.

The target group for diseases involved in the clinical pilot project included women and men aged 30–70 years. The population includes a total of approximately 574,000 persons of that age. As all the proposed personalised prevention services are indicated for people in the same age range and the aim in Estonia is to implement the personalised services on a population-based principle, the consortium proposes to start screening for personal risks in this target group with 40,000 - 50,000 persons a year. The annual costs for gene tests, calculation of genetic and overall risks, and counselling could be estimated to be 3.2-4.5 million euros with a scenario of more favourable prices in the case of such extent. In this target group, the persons are divided into target subgroups according to prevented diseases and personal risk levels, resulting in added costs for analyses, investigations and treatment established in the intervention guidelines, which for studied diseases have been presented in the chapters on cost-effectiveness. Risk assessment is started at the age of 30-40 years. Service provision takes place according to the models proposed in the clinical pilot project. The primary healthcare level - family doctors and their teams - is in the centre of clinical services and the patient's journey. When the service is provided to the

proposed extent, the number of family doctor's initial visits would be one patient a week on average. It is known and also confirmed by the study results that to change health behaviour, people need complete and consistent support and to provide this, primary healthcare should be strengthened, including training nurse-level specialists with specific skills and health counsellors. Genomics and personalised medicine education should be improved in all medical specialties as refresher training as well as in graduate training.

In the two pilot projects and clinical studies, we tested almost all personalised medicine service chain from the development of risk algorithms to patient counselling and treatment. As the algorithms used to calculate genetic risk evolve rapidly, algorithms predicting disease risks best at the moment or medical devices using them should be ascertained before initiating the services. As assessment of several disease risks may be indicated for one person, further work is required to create an appropriate joint service that includes more digital solutions than currently. When designing services, it is important to consider that these are usually directed at healthy working-age people. Health data infrastructure and healthcare information systems should be developed for digital services. It should be emphasised that the so-called "gene map" that is the basis of risk assessment needs to be done only once for a person. The more personal prevention of different disease risks the state will use in the future, the cheaper the assessment of each individual disease risk becomes. Already today there are source data (results of genome-wide studies) about at least 50 different phenotypes and pharmacogenetic recommendations. Simultaneous assessment of several risks makes the service more patient friendly and allows costs to be optimised. The achievement of this would be supported by determining the indicators of result assessments and collecting and analysing data required for management decisions. It is reasonable to expect public health changes five years from the start of prevention.

The outcomes of the clinical pilot project also fit very well into the international picture and developments in this domain. Our researchers are already participating in extension projects producing additional evidence for implementation of personalised medicine services. Extensive use of genetics, including PRS, for early detection of cancer is purported in the "Europe's Beating Cancer Plan" and in the "Implementation plan of the Mission on Cancer of Horizon Europe" of the European Union. Participation in the *European 1+Million Genome* initiative gives us a good opportunity to recognise that we have once again risen to the leading countries of personalised medicine, where in addition to obtaining experience, we are also sharing our experience.

2. Sissejuhatus

Projekti „Personaalmehitsiini kliinilised juhtprojektid (piloottprojektid) rinnavähi ja südameveresoonkonnahaiguste täppisennetuses” peamine uurimisteema oli personaalmehitsiini rakendamine Eesti tervishoiusüsteemis.

Projekti peamine eesmärk pakkumiskutses oli arendada, valideerida ja hinnata uusi geneetilist infot kaasavaid lähenemisi, et arvutada haigusriske ning ennetada igapäevameditsiinis haigusi ja tõhustada ravi; ning töötada välja personaalmehitsiini teenusemudel.

Projekti teine eesmärk oli testida personaalmehitsiini andmetaristut ja otsustustuge, koostada ülevaade ilmnenu probleemidest ja pakkuda välja kliiniliste komponentidega seonduvaid lahendusi süsteemide täiustamiseks. Projekt pidi uuringu tulemustele tuginedes looma tellijale võimaluse otsustada, kuidas juurutada personaalmehitsiini ehk uut tüüpi kliiniline käsitlus valitud ja uut lisanduvates valdkondades Eesti tervishoiusüsteemi osana tervisemajanduse teadus- ja arendustegevusest ning ettevõtluse arengust. Projektipakkumuse esmane alus oli [personaalmehitsiini juhtprojekti eeluuring](#), mille oli Sotsiaalministeeriumi 2015. aastal korraldanud.

Lähteülesande ja uuringupakkumuse kohaselt oli konsortsiumi detailsem ülesanne teostada kahe haigustüübi pilootprojektid, kasutades kogu personaalmehitsiini n-ö elutsükli personaalsete andmete kogumisest ennetuse, diagnoosimise ja ravini. Selleks oli vaja valitud diagnooside puhul töötada välja uusi personaalmehitsiinilisi riskihindamise ning ravi- ja ennetusnõustamise võtteid või kohendada need Eesti meditsiinipraktikasse. Töö käigus oli vaja analüüsida, kuidas tuleb arendada personaalmehitsiini rakendamiseks vajalikku infotehnoloogilist taristut, k.a eri andmeregistreid, et see vastaks uut tüüpi kliinilise käsitluse rakendamisega seotud nõuetele, sh võimaldaks võtta kasutusele otsustustoad. Juhtprojekti kaasatud tervishoiutöötajate koolituste ja uuringutegevuste analüüsi tulemusel oli vaja välja pakkuda rakendustegevused tervishoiutöötajate edasiseks kaasamiseks ja koolitamiseks. Patsientide kaasamise, haldamise ja nõustamisega seotud probleemide ilmnemisel oli ülesandeks pakkuda välja lahendused nende probleemide kõrvaldamiseks ja tulevikus ennetamiseks. Väljatöötatava uue personaalmehitsiini teenusemudeli puhul oli vaja saavutada tulemus, mida on võimalik rakendada üleriigilise personaalmehitsiini programmi järgmistes etappides.

Projekt viidi läbi kolmes etapis:

I. Ettevalmistavad tegevused, sh eelanalüüside tegemine, riskialgoritmi, kliiniliste uuringute ülesehituse ja uuringuprotokollide väljatöötamine ja eetikakomiteega kooskõlastamine, uuringuandmebaasi ja vajaliku tehnilise võimekuse loomine, uuringukohortide moodustamine ning uurijakoolituste korraldamine.

II. Kliiniliste uuringute läbiviimine uuringukeskustes, s.t kahes haiglas ja 72 perearstipraksises, ning kvaliteedikontrolli tegemine.

III. Uuringuandmete analüüs ja lõpptulemuste väljatöötamine.

Projekti strateegilise juhtimise oli tellija korraldanud juhtkomisjoni kaudu, kuhu kuulusid tellija ja täitja esindajad. Komisjoni pädevuses oli muu hulgas ka projekti muudatuste heakskiitmine. Olulisemad projektimuudatused olid seotud uuringukohortide suurendamise, tehnoloogilise taristu ning COVID-19-pandeemiast tulenevate asjaoludega. Kaks esimest tulenesid projekti ja kogu personaalmeditsiini arendamise innovatiivsusest ning üksteist täiendanud riiklike paralleelprojektide (vt ptk 3) sisulistest eesmärkidest, eelarvemahust ja ajaraamistikust. Mõned algselt planeeritud tegevused tehti hoopis paralleelprojektides.

Projekti ettevalmistamine ja läbiviimine jagunes kolmeks, siinses aruandes eraldi välja toodud alaprojektiks: rinna- ja munasarjavähi varasema avastamise ja ennetamise alaprojekt, südameveresoonekonnahaiguste personaliseeritud ennetuse alaprojekt ning personaalmeditsiini andmetaristu ja otsustustoe alaprojekt. Tulenevalt uuringuülesannetest on aruandes käsitletud eraldi peatükkides ka tervishoiu esmatasandi rolli personaliseeritud ennetuses, tervishoiutöötajate ettevalmistust osutada personaalmeditsiini teenust ja koostööd personaalmeditsiini kliinilise rakendamise ja teadus-arendustegevuse ning ettevõtluse alal.

Aruande lisades on toodud uuringu analüüsid, kliiniliste uuringute protokollid, avaldatud artiklid ja muud uuringumaterjalid.

Projekti tulemused tuginevad kahe alaprojekti kliiniliste uuringute tulemustele, rahvusvahelistele uuringutele ja artiklitele, kehtivatele ravijuhenditele ning eksperthinnangutele. Projekti uuringute ja analüüside tulemusel on planeeritud vähemalt kolme teadusartikli avaldamine.

Peamised tulemid on rinna- ja munasarjavähi personaliseeritud sõeluuringu teenusekirjeldus koos sekkumisjuhistega ning südame- ja veresoonekonnahaiguste täppisennetuse teenusekirjeldus koos kliiniliste sekkumisjuhistega. Mõlema teenuse kohta on koostatud kulutõhususanalüüs. Kliinilises juhtprojektis arendatud ja kasutatud algoritmid vastavad tehnoloogiliselt valmiduselt tasemetele TRL 4–6 (*Technology Readiness Levels*).

Teenuseprotsessides on olulisel kohal patsiendikesksus. Arvesse on võetud, et personaalse ennetuse sihtrühma kuuluvad suuremas osas terved tööealised inimesed, kel on võrreldes personaalmeditsiini algusajaga tunduvalt parem oskus kasutada info- ja kommunikatsioonitehnoloogiat.

Projektiperioodil tehti koostööd samal ajal toimunud personaalmeditsiiniprojektide elluvijatega. Need projektid olid Eesti Haigekassa juhitud „Tervishoiu otsustustoe projekt” ning Tervise Arengu Instituudi (TAI) juhitud projekt „Personaalmeditsiini rakendamine Eestis” (PerMed projekt).

Samuti osaleti PerMed-i projekti käigus teostatud õigusanalüüsis ning TAI kommunikatsioonitöörühma töös. Eesmärkide täitmiseks kaasati aruteludesse spetsialiste Sotsiaalministeeriumist, Eesti Haigekassast, Tervise Arengu Instituudist, Tartu Ülikoolist, Tartu Tervishoiu Kõrgkoolist, Tallinna Tervishoiu Kõrgkoolist, perearstipraksistest, tervishoiuteenust osutavatest ettevõtetest jm. Personaalmeditsiini teenusemudeleid on tutvustatud Eesti Kardioloogide Seltsile, Eesti Perearstide Seltsile ja Eesti Onkoloogide Seltsile. Kogu projekti välitel kajastati projekti, aga ka kogu personaalmeditsiini laiemalt nii Eestis kui ka välismaal. Projekti tulemusi esitleti algatuse „European 1+Million Genomes Initiative“ raames toimunud rahvusvahelisel virtuaalvisiidil Eestisse. Info jagamise sündmuste loetelu esitati kvartaalsetes aruannetes.

Kliinilise juhtprojekti läbiviimisel kuulusid estPerMed I konsortsiumisse:

Krista Kruuv-Käo	Margus Viigimaa
Peeter Padrik (kuni juuni 2020)	Ruth Kalda
Hannes Jürgens	Andres Metspalu
Janek Metsallik	Mikk Jürisson
Raul-Allan Kiivet	Vahur Valvere
Neeme Tõnisson	Helene Alavere
Krista Fischer	Aet Saar
Kristi Läll	Alar Irs
Janika Alloja	Katrin Lutsar
Mall Maasik	Mari-Liis Tammesoo
Liis Leitsalu	Heti Pisarev
Sirje Lind	Katrin Õunap
Kristjan Metsalu	Tiina Kahre
Ene Mölder	Kai Budrikas
Merike Leego	Merilin Raud

TÜ Kliiniliste uuringute keskusest osalesid töös Katrin Kaarna, Tanel Traks, Aigar Ottas ja Riina Janno.

Uurijatena osalenud arstid ja õed on nimetatud uuringuprotokollides.

3. Südame-veresoonkonnahaiguste (SVH) alaprojekt

3.1. Alaprojekti ja kliinilise uuringu eesmärgid

Südame-veresoonkonnahaiguste proaktiivse ennetusstrateegia rakendatavus ja tervisemõju kõrge pärilikkusriskiga isikutel: juhuslikustatud kliiniline pilootuuring (*Feasibility and efficacy of a proactive risk reduction strategy for primary prevention of atherosclerotic CV disease in high genetic risk subjects: a randomized pilot clinical trial*)

Tabel 1. Südame-veresoonkonnahaiguste alaprojekti üld- ja alaeesmärgid

Üldeesmärk	Südame-veresoonkonnahaiguste personaliseeritud ennetusstrateegia tervisemõju ja rakendatavuse hindamine Eesti esmatasandi arstias SVH kõrge polügeense pärilikkusriskiga isikutel	
	Alaeesmärgid	Tulemusnäitajad
Alaeesmärk 1	Hinnata pärilikkusandmetega arvestamise mõju SVH riskiskoorile (võrreldes ainult metaboolsete, käitumuslike ja keskkondlike riskitegurite andmetega)	1. SVH koondriski skoori muutus sekkumisrühmas kõrge pärilikkusriski arvestamisel
Alaeesmärk 2	Hinnata pärilikkusandmetel põhineva proaktiivse ennetusstrateegia mõju SVH riskinäitajatele 12 kuu jooksul	2. Uuritavate SVH 10 aasta koondriski skoori muutus sekkumisrühmas 12 kuud pärast uuringu algust mõõdetuna Kardiokompassi meetodil 3. SVH 10 aasta koondriski skoori erinevus uurimisrühmades 12 kuud pärast uuringu algust (esmane tulemusnäitaja) 4. Riskiskoori mõjutavate komponentide (süstoolne vererõhk, kolesterool, suitsetamise levimus) tase 12 kuud pärast uuringu algust 5. Muud riskinäitajad (kaal, kehamassiindeks, vööümbermõõt, alkoholi tarvitamine, kehaline aktiivsus)

Teised tulemusnäitajad:

- Pärilikkusandmete arusaadavus ja olulisus uuritavatele ja perearstidele.
- Pärilikkusandmetel põhineva nõustamise arusaadavus ja olulisus.

Hüpotees

Personaliseeritud ennetusstrateegia on efektiivne SVH esmasel ennetusel kõrge pärilikkusriskiga isikutel. Strateegia on rakendatav Eesti esmatasandi arstiabis.

3.2. Kliinilise uuringu meetodika

Uuring oli ülesehituselt suur lihtne juhuslikustatud katse (*large simple trial*), mis viidi läbi võimalikult elulähedastes tingimustes esmatasandi tervishoius ning mis seetõttu ei erine oluliselt näiteks ravimiarenduses tehtavatest juhuslikustatud uuringutest. Uuringus hinnati epidemioloogilisi näitajaid ja proaktiivse ennetusstrateegia rakendatavust praktikas.

Uuringusse kaasamise kriteeriumid

Uuringusse kaasamise kriteeriumid on toodud tabelis 2.

Tabel 2. Uuringusse kaasamise kriteeriumid

Parameeter	Kaasamise kriteeriumid
Sugu ja vanus	<ul style="list-style-type: none"> – Mees 30–65 a – Naine 40–70 a
Haigused	<ul style="list-style-type: none"> – Ei esine südame isheemiatõbe (I20–25), insulti või transitoorset isheemiat (I60–64, I69, G45), perifeersete veresoonte oklusiooni (I65–66, I67.2, I70, I73.9) – Ei saa kolesteroolisisaldust vähendavat ravi (nt statiinid) – Ei esine diagnoositud diabeeti (E10–14) – SVH kõrge pärilikkusriski on kinnitanud TÜ Eesti geenivaramu – Puuduvad kaasuvad kehalised või psüühilised haigused, mis takistavad nõusoleku andmist või uuringus osalemist
Osalemine võimalik	<ul style="list-style-type: none"> – Soovib ja saab osaleda uuringus – Informeeritud nõusolek osalemiseks allkirjastatud

Uuringust jäid välja isikud, kellel oli SVH juba avaldunud, kes said kolesteroolisisaldust vähendavat ravi ja kellel oli diagnoositud diabeet või mõni muu haigus, mis takistab nõusoleku andmist ja uuringus osalemist. Geenidoonoriks saamise nõusolekust lähtudes olid kõik vastavad ajakohastatud andmed geenidoonorite kohta olemas Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu (TÜ EGV) andmebaasis, kuid perearst kontrollis andmed värbamisel üle. Diabeeti põdevad patsiendid jäid uuringust välja, kuna Kardiokompassi rahvastikupõhise (võrdlus)riski hindamisel ei ole diabeedihageid arvesse võetud ja nende kaasamisel uuringusse ei oleks uuringuhaigete keskmine risk võrreldav rahvastikupõhise riskiga. On võimalik, et uuringusse värvati diagnoosimata diabeediga isikuid, kuid nende arv oli eeldatavasti väike ja jaotumus uuringurühmade vahel

võrdne. Kardiokompassi meetodi pilootuuringu järgsel rakendamisel tavapraktikasse on vaja see kohandada ka diabeedihaigetele sobivaks.

Valimi kirjeldus ja uuritavate kaasamine

Uuringu valimiraamiks oli TÜ EGV andmebaas, mille koguvalimis oli 1. jaanuari 2018. aasta seisuga 52 274 geenidoonori andmed. Sealhulgas oli 26 953 sobiva vanuserühma isikut (10 042 meest vanuses 30–65 aastat ja 16 911 naist vanuses 40–70 aastat), kellel ei esinenud südameveresoonkonnahaigusi. Valik tehti TÜ EGV andmebaasist pärilikkusriski alusel ja uuringu sihtrühma moodustasid TÜ EGV valimi kõrgeima SVH pärilikkusriskiga (pärilikkusriski ülemine kvintiil ehk ülemine 20% koguvalimist) vastavasse vanuserühma kuulunud isikud, kellel TÜ EGV andmetel ei esinenud SVHd.

Sihtrühma kuuluvatest isikutest valiti uuringusse 2000 tõendatud kõrge SVH pärilikkusriskiga isikut (uuritavat). Seejuures arvestati, et tavapärase vastamismäär on ca 50% ja lõplik uuringusse kaasatavate isikute arv on 1000. Valimi suuruse arvutamisel lähtuti rakendatavuse hindamiseks vajalikust uuritavate arvust, et uuringu võimsus oleks piisav esmase tulemusnäitaja 2% erinevuse hindamiseks uuringurühmade vahel. Uuritavad juhulikustati kahte rühma: 500 uuritavat sekkumisrühma ja 500 kontrollrühma.

Uuringu jooksul tegi sekkumisrühma uuritav kolm visiiti perearsti juurde: esimene visiit toimus uuringu algul, teine 3 kuu möödumisel ja kolmas 12 kuu möödumisel. Vajaduse korral võttis pereõde visiitide vahel uuritavaga ühendust ning küsis võimalike probleemide kohta ja veendus, et uuritav on jätkuvalt uuringus. Iga visiidi käigus täideti elektrooniline andmekogumisvorm. Uuringu algul (uuritavate kaasamine algas 2018. aasta augusti teises pooles) oldi valmis andmeid koguma ka paberil, kuid seda ei läinud vaja, sest elektrooniline andmekogumisplatvorm sai selleks ajaks valmis.

Sekkumine

SVH personaliseeritud ennetusstrateegia kõrge pärilikkusriskiga, kuid SVH diagnoosita isikutel põhineb 1) SVH 10 aasta kumulatiivse koondriski hindamisel Kardiokompassi meetodil, lähtudes polügeensest riskiskoorist ning metaboolsetest ja käitumuslikest riskiteguritest (7, 8); ning 2) patsiendi nõustamisel ja preventiivsel ravil perearsti juures, lähtudes patsiendi riskiskoori muutusest, eesmärgiga vähendada SVH tekkeriski (7, 8).

SVH riski hindamine

Uuritavatel hinnati SVH pärilikkusriski geeniuuringu alusel ja kombineeriti seda SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) meetodil (3) hinnatud riskiga Kardiokompassi instrumendi (7, 8) abil.

SVH täpsustatud 10 aasta kumulatiivsest koondriskist lähtudes liigitati uuritavad nelja riskirühma:

- madal SVH risk (risk Kardiokompassi järgi < 1%),

- keskmine SVH risk (risk Kardiokompassi järgi 1–5%),
- kõrge SVH risk (risk Kardiokompassi järgi 5–10%),
- väga kõrge SVH risk (risk Kardiokompassi järgi > 10%).

Kõrge ja keskmise SVH-koondriskiga isikute käsitlus

Kõrge ja keskmise koondriskiga uuritavaid nõustati uuringu käigus tervislike valikute suhtes ja vajaduse korral rakendasid perearstid preventiivset ravi. Kõik uuritavad said ravi Euroopa Kardioloogiaseltsi (*European Society of Cardiology, ESC*) ravijuhendi (2) kohaselt, lähtudes oma riskiskoorist. Kuigi selline haigete käsitlus vastab esmatasandi praegusele tavapraktikale, koostati uuringu käigus täiendatud eestikeelsed sekkumisjuhised, mis moodustasid osa perearstide uuringueelsest koolitusest. Sekkumisjuhised koosnevad riski hindamisest, elustiili nõustamisest (suitsetamisest loobumine, füüsiline aktiivsus, toitumine, kehakaal), düslipideemia (diagnoosimine, statiinravi vajadus, statiini valik, jälgimine) ja hüpertensiooni käsitlusest (diagnoosimine, ravi).

Kardiokompassi kasutuseks loodi uuringu käigus turvatud veebisait, mida said kasutada nii perearstid kui ka patsiendid. Kõik uuringus osalenud perearstid läbisid enne uuringu algust Kardiokompassi kasutuse koolituse. Patsient, keda oli teavitatud tema kõrge SVH pärilikkusriskist, sai selle instrumendi abil näha oma SVH koondriski ja selle võimalikku vähenemist muudetavate riskitegurite (suitsetamine, ülekaal jm) muutumisel. Veebisaidil on kavas kättesaadavaks teha asjakohased (nt Tervise Arengu Instituudi ja Maailma Terviseorganisatsiooni) terviseedenduse materjalid.

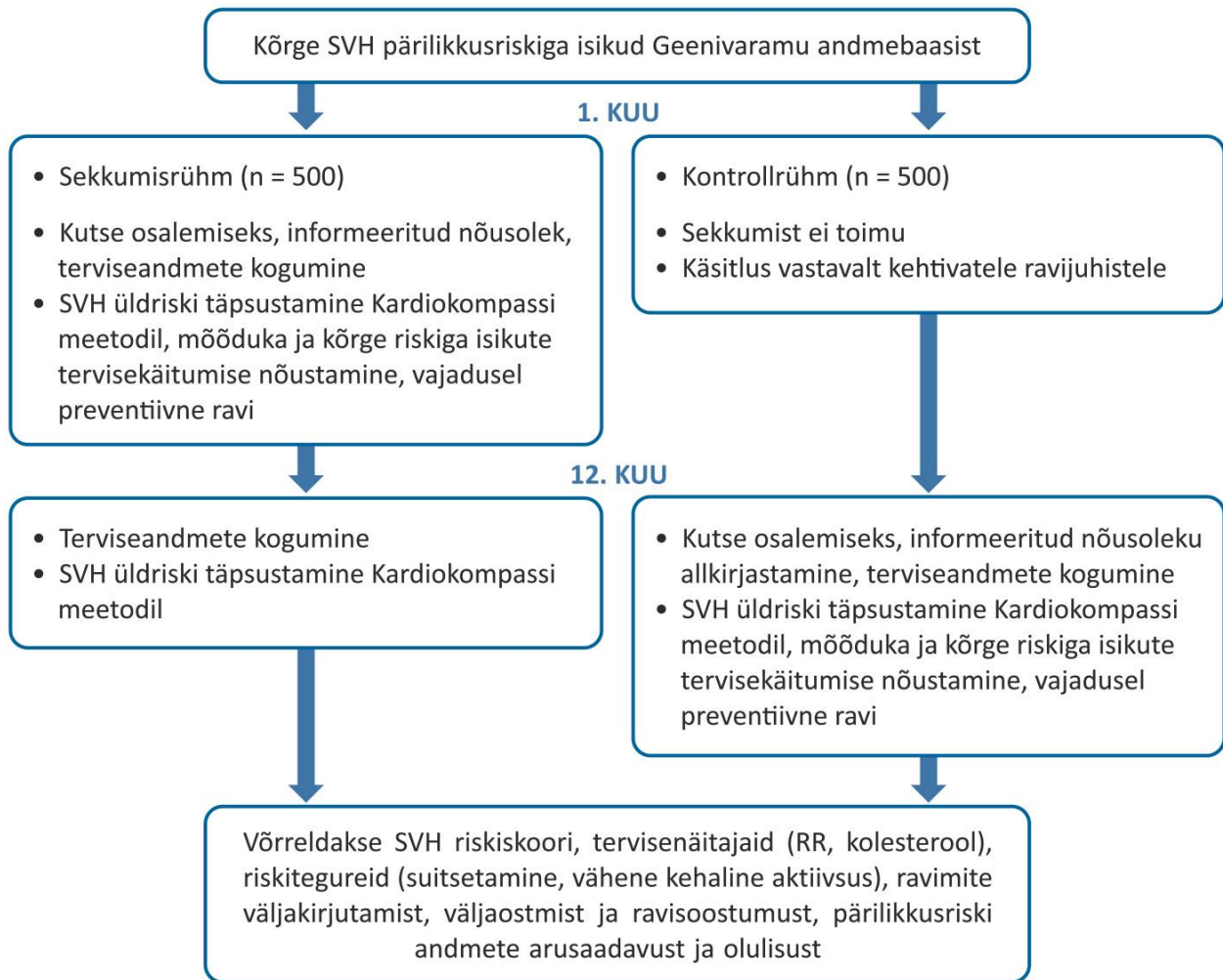
Sekkumisrühma uuritavad kutsuti aktiivselt perearstivisiidile, tutvustati uuringut ja võeti nõusolek osalemiseks. Uuringu jooksul tehti 3 perearsti visiiti. Sekkumisrühma visiitide aeg ja tegevused on toodud tabelis 3. Esmasel visiidil teavitati uuringust ja võeti nõusolek osalemiseks, koguti anamnees ja terviseandmed, teavitati uuritavat SVH pärilikkusriskist ja arutati SVH 10 aasta koondrisk Kardiokompassi meetodil, nõustati tervisekäitumise suhtes ja vajaduse korral määrati ravi. Teisel ja kolmandal visiidil hinnati koondriski muutust, nõustati ja küsiti tagasisidet pärilikkusriski arusaadavuse ja olulisuse kohta.

Kontrollrühma uuritavate nimesid perearstidele jälgimisperioodi jooksul ei edastatud ja nendega ei kontakteerunud. Jälgimisperioodi jooksul põhines nende käsitlus tavalisel esmatasandi tegevusel, mille puhul perearstid nõustavad oma patsiente tavapärasel viisil kehtivate käsitlusjuhendite kohaselt (sh oportunistlik skriining keskealistel SVH-ennetuseks). Perearstidele anti kontrollrühma uuritavate andmed alles 12 kuud pärast uuringu algust, s.t jälgimisperioodi lõpul. Kontrollrühma uuritavad tegid perearsti juurde ühe visiidi, kus neid teavitati uuringust ja küsiti osalemise nõusolekut, võeti vereanalüüs ning täpsustati SVH riskiskoori hindamiseks vajalikud parameetrid, teavitati neid nende SVH pärilikkus- ja koondriski tasemest, nõustati tervisekäitumise suhtes ja vajaduse korral määrati ESC käsitlusjuhendi põhjal ravi. Tagasisidet

küsitati ka pärilikkusriski arusaadavuse ja olulisuse kohta. Kontrollrühma terviseandmed koguti uuringu alguses retrospektiivselt haiguslugudest ja terviseandmeid sisaldavatest andmebaasidest, lähtudes TÜ EGV lubadest ja tavapraktikast.

Uuringu ülesehitus

Uuringu ülesehitust iseloomustab joonis 1.



Joonis 1. Uuringu ülesehitus

Uuringu alguses ja lõpus küsitleti ka osalevaid arste SVH pärilikkusriski ja geneetilise tagasiside kasutamise kasulikkuse kohta (vastav küsimustik lisatud protokollile). EGV registreeris perearstidelt saadud andmete põhjal ka uuringust keeldunud isikud (registreerimise vorm lisatud protokollile).

3.3. Kliinilise uuringu ettevalmistamine ja läbiviimine

Kliinilise uuringu ettevalmistamiseks saadi TÜ inimuuringute eetika komitee luba 21.05.2018. Uuringus kasutati andmete haldamiseks veebipõhist tarkvara REDCap. Uuringus kasutati uuendusliku instrumendina **KardioKompassi**[®], mis on interaktiivne veebipõhine abivahend patsientidele ja arstidele, et hallata ja kasutada genoomset infot südame isheemiatõve ennetamiseks ja varajaseks avastamiseks. Kardiokompassi on välja töötanud Helsingi Ülikooli Soome molekulaarmeditsiini instituut (Institute for Molecular Medicine Finland (FIMM), University of Helsinki). Uuringu kvaliteetsust kontrollis Tartu Ülikooli kliiniliste uuringute keskuse monitoorija kogu uuritavate kaasamise ja jälgimise perioodi jooksul. Enne uuringu algust toimusid perearstide ja -õdede koolitused, mille esimese etapi läbisid kõik uurijad. Enamik arste osales auditoorsel koolitusel Tallinnas või Tartus. Kui arstile mingil põhjusel aeg ei sobinud, viidi läbi individuaalne koolitus perearstipraksises. Koolitused toimusid kolmes etapis, millest igapähele käsitleti erinevaid teemasid. Kliiniline uuring registreeriti uuringute andmebaasis ClinicalTrials.gov pealkirjaga „Proactive Cardiovascular Prevention Strategy in Subjects With High Genetic Risk“ (EstPerMedCV, tähis NCT04291157).

3.4. Kliinilise uuringu tulemused

Uuringus osalemine

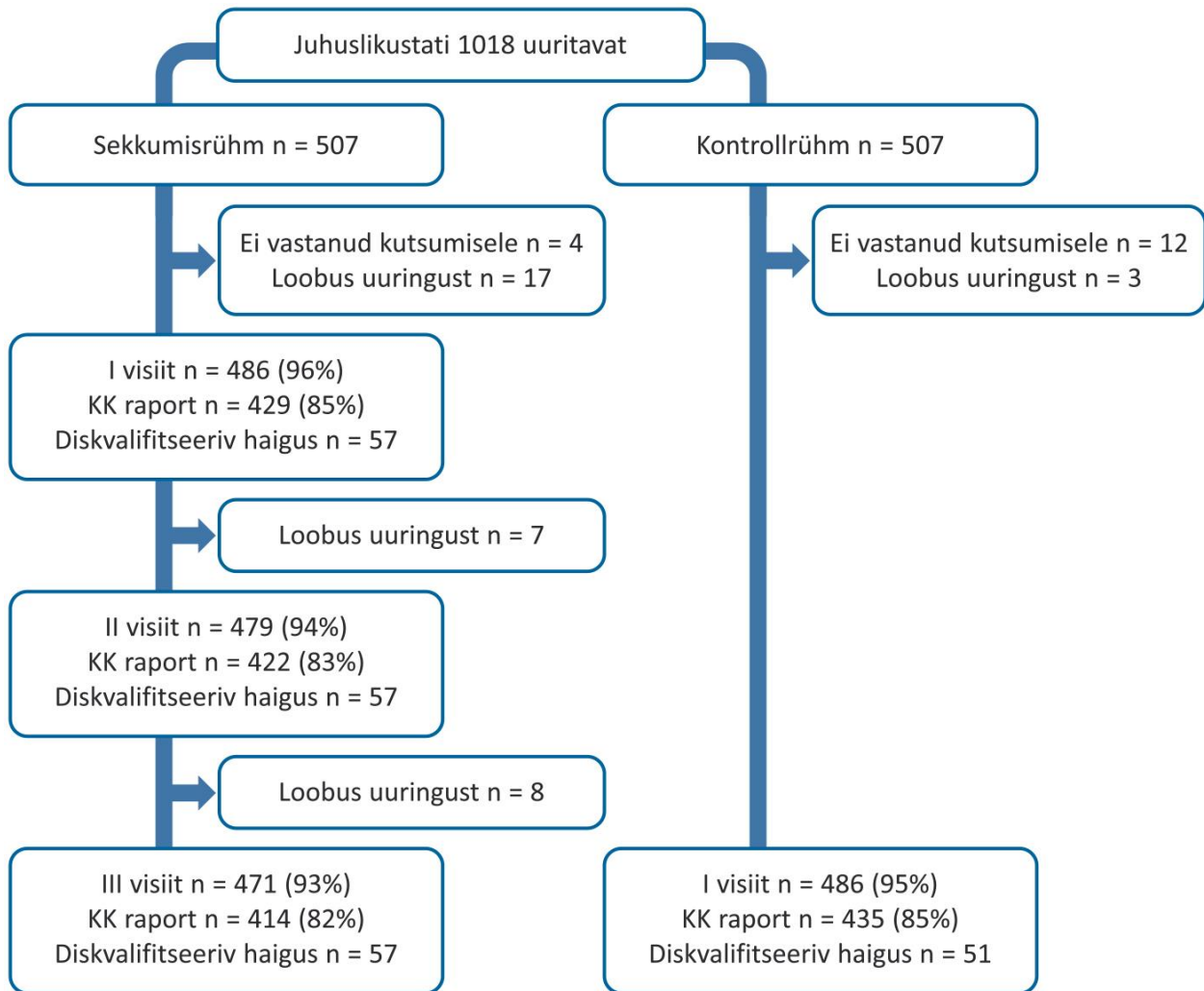
Uuringusse kutsuti 1729 geenidoonorit (kutse saadeti 1017 naisele ja 712 mehele). Uuringu meetodika nägi ette, et esmalt pöördutakse e-kirja teel. Kirjad saatis geenidoonoritele TÜ EGV, kuna ainult vastutaval uurijal on õigus geenidoonorite andmeid teatud tingimuste täitmisel dekodeerida.

Esimesele e-kirjale vastas 589, teisele 429 geenidoonorit. Seega saatis TÜ EGV-le kirjaliku kinnituse osalemiseks kokku 1018 isikut. Nendest juhuslikustati sekkumisrühma 507 ja kontrollrühma 511 uuritavat. Esimesele visiidile tuli neist 972, sealhulgas sekkumisrühmas 486 (95,9%) ja kontrollrühmas 486 (95,1%). Visiidist loobus vastavalt 17 ja 13 uuritavat ning perearsti kutsele ei vastanud 4 ja 12 uuritavat.

Sekkumisrühmas tuli esimesele visiidile 486 uuritavat (95,9%), enne visiiti loobus uuringust 17 ja kutsele ei vastanud 4 uuritavat. Esimesel visiidil diagnoositi SVH või diabeet 57 uuritaval, kes jäid ravikavatsuste põhimõttel tehtud analüüsist lähtudes uuringusse, kuid kelle haigus- ja suremusriski ei hinnatud Kardiokompassi meetodil. Teisele visiidile tuli 479 (94,5%) uuritavat ja loobus 7 uuritavat; kolmandale visiidile tuli 472 uuritavat (93,1%) ja loobus 8 uuritavat. Teisel ja kolmandal visiidil uusi haigusjuhte ei lisandunud. Kontrollrühma esimesele visiidile tuli 486 uuritavat (95,1%).

Uuringus osales 73 perearsti 57 perearstikeskusest: ühe arstikeskuse kohta keskmiselt 17,8 (1–65) patsienti, arsti kohta 14 patsienti.

Uuringu voodiagramm on toodud joonisel 2.



Joonis 2. Uuringu voodiagramm

Patsientide jälgimisperiood oli keskmiselt 405 päeva (316–577 päeva), mediaan 401 päeva (kvartiilid 379–420 päeva) (vt joonis 3, tabel 4). Patsiendid tulid teisele visiidile keskmiselt 116 päeva pärast esimest visiiti (61–290 päeva).

Uuritavate terviseandmed

Uuritavatel mõõdeti sekumisrühmas kõigil kolmel visiidil ja kontrollrühmas ühel visiidil pikkus (cm), kehakaal (kg), kehamassiindeks (kg/m^2), vööümbermõõt, süstoolne ja diastoolne vererõhk (mm Hg), kolesterool (mmol/l), LDL (väikse tihedusega lipoproteiinid; mmol/l), veresuhkru sisaldus (mmol/l), nädalane liikumisaktiivsus (min/ndl) ja küsiti suitsetamise kohta (%).

Mõõtmised on kirjeldatud tabelis 3, kus on esitatud ka statistiliselt olulised ($p < 0,05$) muutused ajas ja/või rühmade vahel.

Uuritavate keskmine **pikkus** oli mõlemas rühmas 170 cm (vahemikus 149–199 cm, SD = 9,5).

Keskmine **kehakaal** sekkumisrühmas oli I visiidil 82,4 kg (vahemikus 45–146 kg, SD = 18) ja III visiidil 82,6 kg (vahemikus 47–146 kg, SD = 18). Kehakaal sekkumisrühmas uuringu jooksul oluliselt ei muutunud. Kontrollrühma keskmine kehakaal oli 82,2 kg (vahemikus 44,5–160 kg, SD = 18,6). Sekkumisrühma ja kontrollrühma keskmine kehakaal ei olnud oluliselt erinev.

Keskmine **kehamassiindeks** sekkumisrühmas oli I visiidil 28,5 kg/m² (vahemikus 18,1–48,3, SD = 5,6) ja III visiidil 28,5 (vahemikus 17–50,4, SD = 5,6). Kehamassiindeks sekkumisrühmas ei muutunud oluliselt uuringu jooksul. Kontrollrühma keskmine kehamassiindeks oli 28,3 (vahemikus 18,3–47,2, SD = 5,6). Sekkumisrühma viimase mõõtmise ja kontrollrühma keskmine kehamassiindeks ei olnud oluliselt erinev.

Keskmine **vööümberrõõm** sekkumisrühmas oli I visiidil 95 cm (vahemikus 63–150, SD = 14,6) ja III visiidil 94 (vahemikus 60–148, SD = 15,1). Vööümberrõõdu keskmine sekkumisrühmas oli II visiidil oluliselt vähenenud, keskmine erinevus 0,68 cm (95% uv 0,22–1,14, $p = 0,001$). Esimese ja kolmanda visiidi keskmine vööümberrõõdu vahel ei olnud olulist erinevust. Kontrollrühma keskmine vööümberrõõm oli 93 cm (vahemikus 62–141, SD = 15). Sekkumisrühma viimase mõõtmise ja kontrollrühma keskmine vööümberrõõm ei olnud oluliselt erinev.

Keskmine **süstoolne vererõhk** sekkumisrühmas oli I visiidil 129 mm Hg (vahemikus 90–205, SD = 17), II visiidi keskmine langes 2,5 mm Hg (95% uv 1–4) võrra ($p < 0,001$). III visiidi keskmine 129 mm Hg (vahemikus 85–185, SD = 15,8) ei erine oluliselt esimese visiidi keskmisest ega kontrollrühma keskmisest (130, SD = 15,9 vahemikus 90–185).

Keskmine **diastoolne vererõhk** uuringurühmas oli I visiidil 81 mm Hg (vahemikus 52–120, SD = 10) ja III visiidil 80 mm Hg (vahemikus 58–121, SD = 10). Diastoolne vererõhk sekkumisrühmas uuringu jooksul ei muutunud. Kontrollrühma keskmine diastoolne vererõhk oli 81 mm Hg (vahemikus 60–113, SD = 10). Sekkumisrühma viimase mõõtmise ja kontrollrühma keskmine ei erinenud oluliselt.

Keskmine **üldkolesterooli** sisaldus uuringurühmas oli I visiidil 5,5 mmol/l (vahemikus 2,6–9,4, SD = 1,1) ja II visiidil oli keskmine vähenenud 0,16 mmol/l võrra (95% uv 0,06–0,27, $p = 0,006$). III visiidi keskmine oli 5,4 (vahemikus 2,4–9, SD = 1,1), mis ei olnud I visiidi keskmisest erinev. Kolesterooli keskmine väärtus kontrollrühmas oli 5,7 mmol/l (vahemikus 2,4–9,2, SD = 1,1), mis oli oluliselt kõrgem võrreldes sekkumisrühma viimase mõõtmise keskmisega (erinevus 0,23, 95% uv 0,06–0,39, $p = 0,004$).

Keskmine **LDL-kolesterooli** sisaldus uuringurühmas oli I visiidil 3,6 mmol/l (vahemikus 1,1–8,2, SD = 1,0). II ja III visiidil mõõdetu keskmine oli oluliselt väiksem (vastavalt muutus 0,17, 95% uv

0,07–0,28, $p = 0,004$ ja 0,12, 95% uv 0,01–0,23, $p = 0,023$) võrreldes I visiidil mõõdetud keskmisega. Kontrollrühma keskmine LDL-kolesterooli sisaldus oli 3,6 (vahemikus 1–8,5, $SD = 1,1$), mis oli keskmiselt 0,19 (95% uv 0,03–0,36) võrra kõrgem kui sekkumisrühma viimasel visiidil mõõdetu, tegemist oli olulise erinevusega ($p = 0,01$).

Keskmine **veresuhkru sisaldus** sekkumisrühmas oli I visiidil 5,3 mmol/l (vahemikus 3,7–19,4, $SD = 1,0$) ja III visiidil oli veresuhkru sisaldus statistiliselt oluliselt ($p = 0,03$) suurem: 5,3 mmol/l (vahemikus 3,5–14,5, $SD = 1$). Kontrollrühma keskmine veresuhkru sisaldus oli 5,4 (vahemikus 3,1–11,6, $SD = 0,9$). Sekkumisrühma viimase mõõtmise ja kontrollrühma keskmine veresuhkru sisaldus ei olnud oluliselt erinev.

Keskmine **liikumisaktiivsus** sekkumisrühmas oli I visiidil 485 min/ndl (vahemikus 0–4500, $SD = 613$) ja II visiidil oli keskmine aktiivsus tõusnud 39 minuti võrra (95% uv 28–106, $p < 0,001$) ja III visiidil 87 minuti võrra (95% uv 16–158, $p < 0,001$). Kontrollrühma keskmine oli 630 min/ndl (vahemikus 0–5460, $SD = 742$). Sekkumisrühma viimase mõõtmise ja kontrollrühma keskmine liikumisaktiivsus ei olnud oluliselt erinev.

Esimesel visiidil **suitsetas** 21,8% vastajatest. Teisel visiidil oli vähenenud suitsetajate hulk 2,3% võrra (95% uv 0,01–4,7) ja kolmandal visiidil 2,8% võrra (95% uv 0,3–5,8) võrreldes esimese visiidiga. Kontrollrühmas oli suitsetajaid 21,6%, mis ei erine oluliselt sekkumisrühma viimasest suitsetamise tasemest.

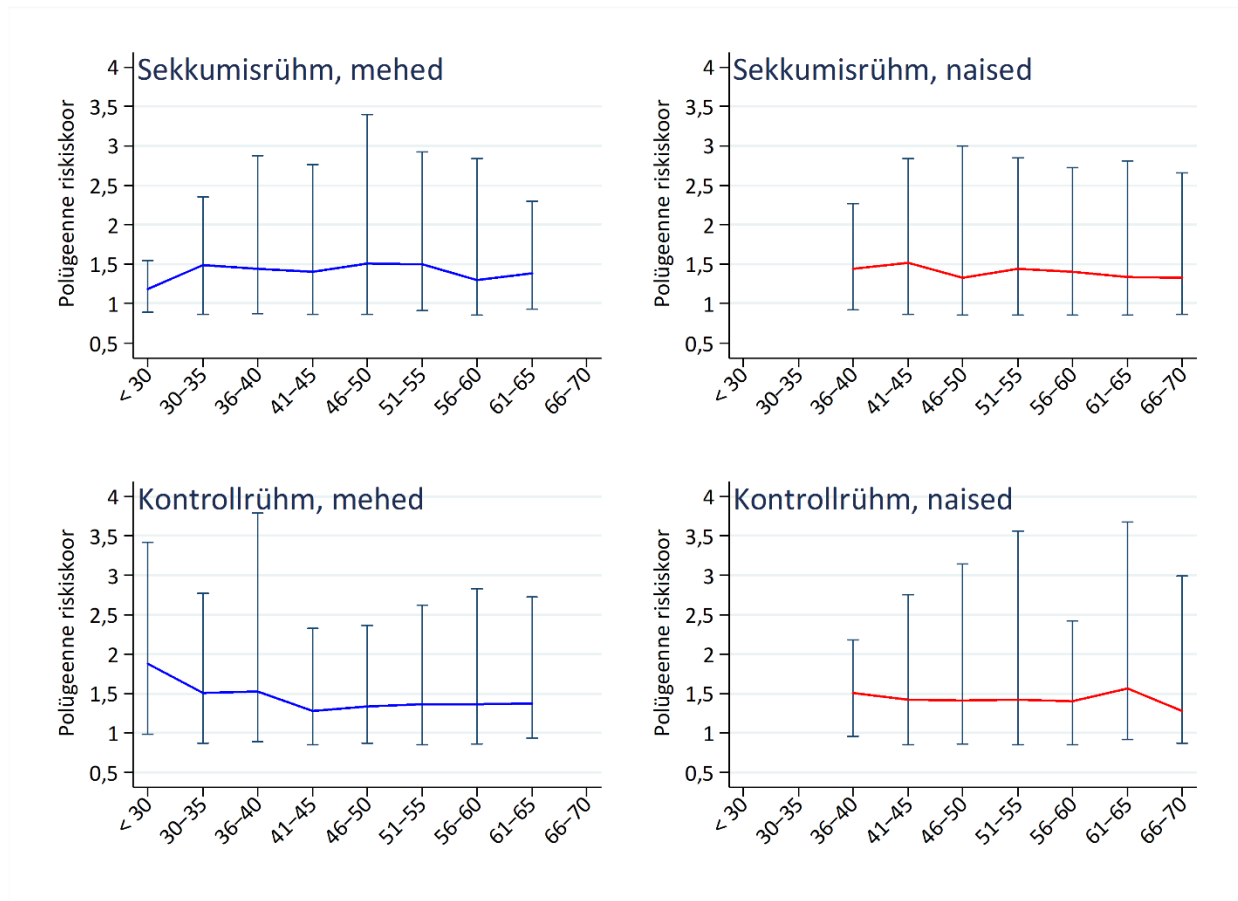
Tabel 3. Sekkumisrühma (SR) I, II ja III visiidi ning kontrollrühma terviseandmed

	SR I visiit n = 486 (96%, vanus 51,4 a)		SR II visiit n = 479 (94%, vanus 51,8 a)		SR III visiit n = 471 (93%, vanus 52,6 a)		Kontrollrühm n = 486 (95%, vanus 52,9 a)		Muutus* (95% uv) I vs. II	Muutus* (95% uv) I vs. III	Erinevus* (95% uv) III vs. kontroll
	kesk mine	(min–max)	kesk mine	(min–max)	kesk mine	(min–max)	kesk mine	(min–max)			
Pikkus (cm)	170	(149–199)					170	(147–194)			
Kaal (kg)	82,4	(45–146)	82,2	(45–148,5)	82,6	(46,9–141,3)	82,2	(44,5–160)			
KMI (kg/m²)	28,5	(18,1–48,3)	28,4	(18–48,3)	28,6	(17,5–50,4)	28,3	(18,3–47,2)			
Vööübermõõt (cm)	95	(63–150)	94	(65–150)	94	(60–148)	93	(62–141)	↓ 0,68 (0,22–1,14)		
RR, süstoolne (mm Hg)	129	(90–205)	127	(90–201)	129	(85–184)	130	(90–185)	↓ 2,52 (1,02–4,02)		
RR, diastoolne (mm Hg)	81	(52–120)	80	(50–130)	80	(58–124)	81	(60–113)			
Kolesterool (mmol/l)	5,5	(2,6–9,4)	5,3	(2,5–9,2)	5,4	(2,4–9)	5,7	(2,4–9,2)	↓ 0,16 (0,06–0,27)		↓ 0,23 (0,06–0,39)
LDL (mmol/l)	3,6	(1,1–8,2)	3,4	(0,8–7)	3,4	(1–7,9)	3,6	(1–8,5)	↓ 0,17 (0,07–0,28)	↓ 0,12 (0,01–0,23)	↓ 0,19 (0,03–0,36)
Veresuhkur (mmol/l)	5,3	(3,7–19,4)	5,4	(2,9–15,4)	5,4	(3,5–14,5)	5,4	(3,1–11,6)		↑ 0,09 (0,01–0,17)	
Liikumisaktiivsus (min/ndl)	485	(0–4500)	508	(0–5000)	560	(0–5600)	630	(0–5460)	↑ 39 (28–106)	↑ 87 (16–158)	
Suitsetajad (%)	21,8		19,3		18,3		21,6		↓ 2,3 (0,01–4,7)	↓ 2,8 (0,3–5,8)	

* Märgitud vaid statistiliselt olulised muutused

Polügeenne riskiskoor

Uuringurühma keskmine PRS oli 1,41, mediaan 1,33 (minimaalne 0,85 ja maksimaalne 3,4). Kontrollrühma keskmine PRS oli 1,42, mediaan 1,25 (miinimum 0,85 ja maksimum 3,79). Keskmine PRS ei ole seotud soo ega vanusega (vt ka joonis 3).



Joonis 3. Uuritavate polügeensete riskiskooride keskmine ja miinimumid-maksimumid

SVH koondriski skoor Kardiokompassi meetodil

10 aasta kumulatiivne **SVH-surmarisk ainult traditsioonilisi riskitegureid arvestades** oli I visiidi uuringurühmas 2,31 (vahemikus 0,04–24,9, SD = 3,48). III visiidi keskmine oli 2,48 (vahemikus 0,05–32,1 SD = 3,62), mis oli oluliselt kõrgem I visiidi tulemustest ($p < 0,001$). Surmariski keskmine kontrollrühmas oli 2,76 (vahemikus 0,06–31,4, SD = 3,7), mis ei ole oluliselt erinev võrreldes sekkumisrühma viimase mõõtmise keskmisega.

10 aasta kumulatiivne **SVH-surmarisk ka polügeenseid riskitegureid arvestades** oli I visiidi uuringurühmas 2,63 (vahemikus 0,05–27,3, SD = 3,95). III visiidi keskmine oli 2,82 (vahemikus

0,06–35,1 SD = 4,09), mis oli oluliselt kõrgem I visiidi tulemustest ($p < 0,001$). Surmariski keskmine kontrollrühmas oli 3,15 (vahemikus 0,06–35,2, SD = 4,15), mis ei ole oluliselt erinev võrreldes sekkumisrühma viimase mõõtmise keskmisega. **Seega ei esinenud esmases tulemusnäitajas uuringurühmade vahel statistiliselt ega kliiniliselt olulist erinevust.**

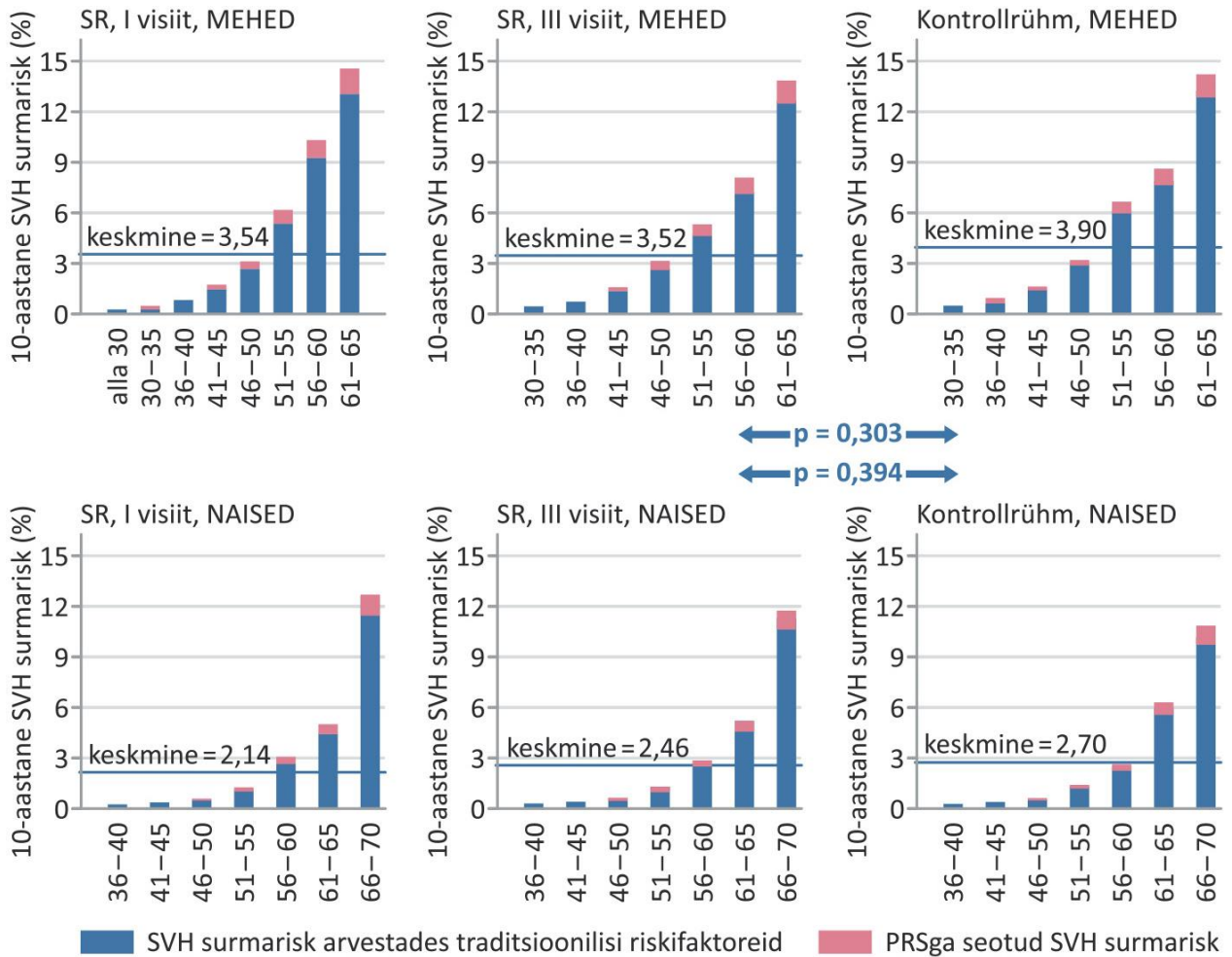
Isheemilise südamehaiguse (ISH) 10 aasta kumulatiivne **haigestumisrisk, arvestades ka polügeenseid riskitegureid**, oli I visiidil uuringurühmas 9,73 (vahemikus 1,27–43,6, SD = 8,11). III visiidi keskmine oli 10,31 (vahemikus 1,46–42,7, SD = 8,42), mis oli oluliselt kõrgem I visiidi keskmisest ($p < 0,001$). Surmariski keskmine kontrollrühmas oli 11,21 (vahemikus 1,54–48,4, SD = 8,86), mis ei erine oluliselt sekkumisrühma viimase mõõtmise keskmisest (vt ka tabel 4; joonis 4, 5).

Tabel 4. Hinnangud südame-veresoonkonnahaiguste riskile

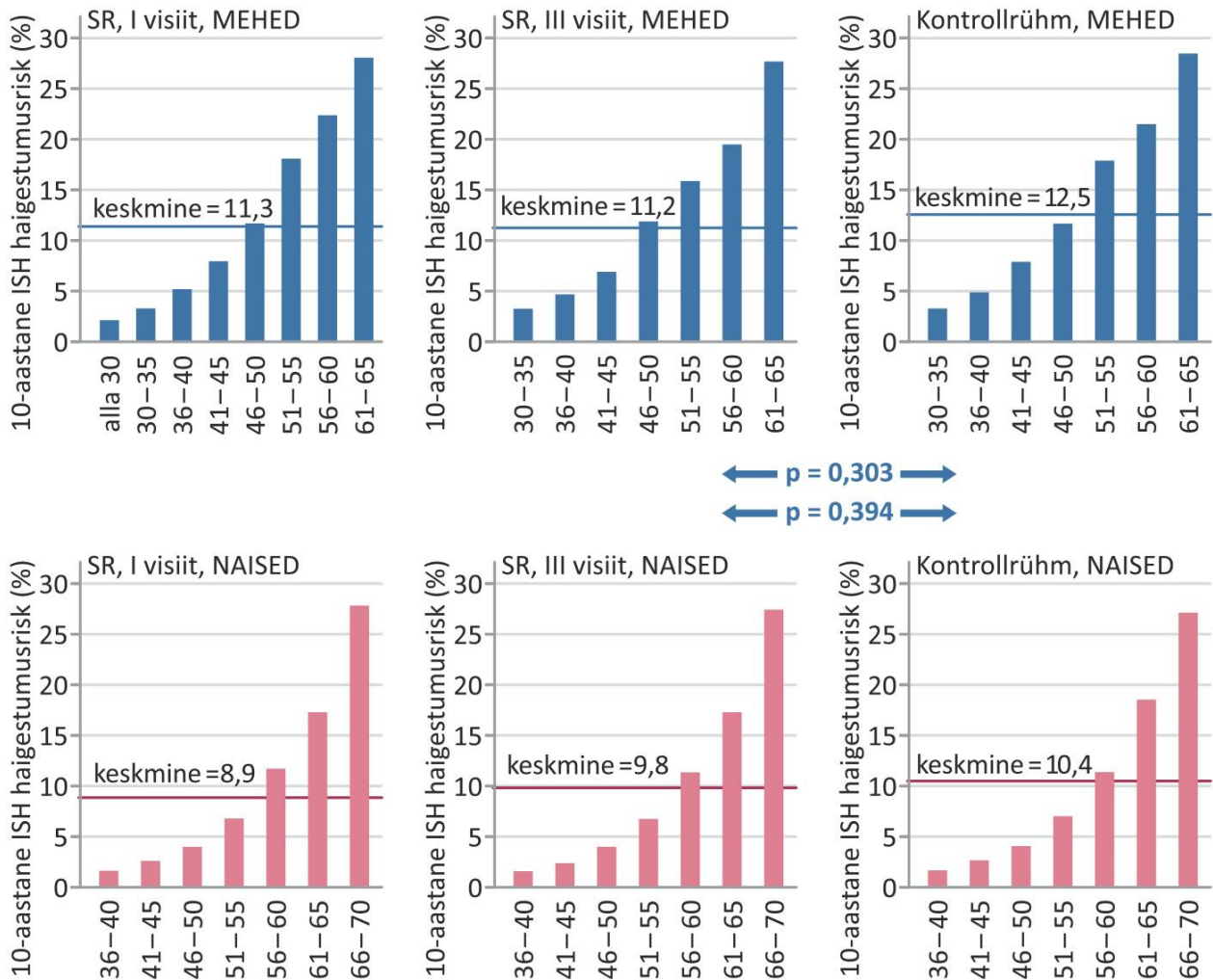
10 aasta kumulatiivne absoluutne risk (%)	SR I visiit n = 429 (85%)		SR II visiit n = 429 (85%)		SR III visiit n = 414 (82%)		Kontrollrühm n = 435 (85%)		SR III vs. kontrollrühm
	keskmine	mediaan (min–max)	keskmine	mediaan (min–max)	keskmine	mediaan (min–max)	keskmine	mediaan (min–max)	p-väärtus
SVH-surmarisk, arvestades traditsioonilisi riskitegureid	2,31	0,8 (0,04–24,9)	2,28	0,83 (0,04–24,9)	2,48	0,9 (0,05–32,1)	2,76	1,1 (0,1–31,4)	0,16
SVH-surmarisk, arvestades ka polügeenset riski	2,63	0,95 (0,05–27,3)	2,59	0,95 (0,05–28,5)	2,82	1,1 (0,06–35,1)	3,15	1,2 (0,1–35,2)	0,15
ISH-haigestumisrisk	9,73	6,5 (1,27–43,6)	9,61	6,44 (1,28–44,6)	10,3	7,2 (1,50–42,7)	11,21	7,7 (1,54–48,8)	0,12

Erinevusi I ja II visiidi vahel ei ole, I ja III visiidi vahel on kõik erinevused olulised seoses vanuse suurenemisega.

Joonistel 4 ja 5 on näidatud SVH surmarisk ja ISH risk soo ja vanuse kaupa. Statistiliselt olulist erinevust uuringurühmade vahel ei esinenud.



Joonis 4. 10 aasta SVH-suremusrisk uuringurühmades soo ja vanuserühmade järgi



Joonis 5. 10 aasta risk haigestuda isheemilisse südamehaigusesse uuringurühmades soo ja vanuserühma järgi

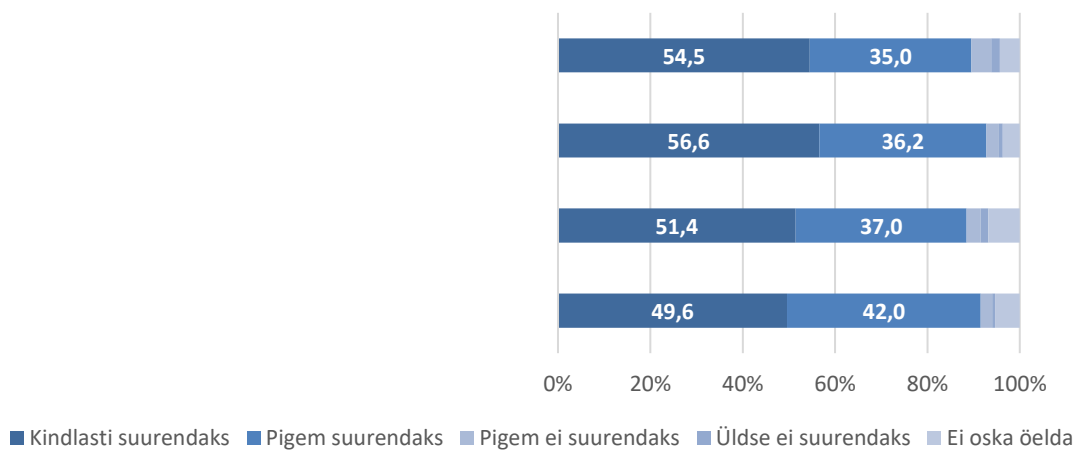
Kokkuvõttes ei leitud uuringurühmade vahel statistiliselt olulisi erinevusi SVH surmariski skooris ega teistes riskiskoorides, kuid enamikus näitajates esines positiivne dünaamika. Sekkumisrühmas esines enamiku tervisenäitajate ja riskiskooride positiivne dünaamika 2. visiidi tulemustes, kusjuures suur osa muutusi (vööübermõõt, süstoolne vererõhk, kolesteroolinäitajad, liikumisaktiivsus, suitsetamise levimus) olid statistiliselt olulised. Kolmandal visiidil olid erinevused vähenenud ja muutunud statistiliselt ebaoluliseks, statistiliselt oluliseks olid jäänud vaid erinevused LDL-kolesterooli tasemes, liikumisaktiivsuses ja suitsetamise levimuses. KMI oli koguni hakanud suurenema. Rühmadevahelised statistiliselt olulised erinevused esinesid kolesterooliväärtustes. Võib järeldada, et meie uuringus teadmine kõrgeast polügeensest SVH riskist koos kaasuva elustiili nõustamise ja raviga ei olnud efektiivne, s.t ei vähendanud oluliselt SVH surmariski ega ISH riski. Tulemuste tõlgendamisel peab arvestama asjaoluga, et jälgimisperiod oli lühike ja lõplike järelduste tegemiseks on vajalikud pikema uurimisperiodiga sekkumisuuringud.

Lisaks nägime suuremaid ja püsivamaid muutusi tervisenäitajates, mida on võimalik mõjutada ravimitega (vererõhu ja kolesterooli väärtused) ja väiksemaid muutusi või isegi negatiivset dünaamikat elustiiliga kaasnevates näitajates (KMI). See näitab, et kui lühiajaliselt (3 kuud) võib aktiivse nõustamise abil elustiiliga seotud tervisenäitajaid parandada, siis pikema aja jooksul (1 aasta) ei ole need muutused püsivad. Arvestada tuleb ka asjaoluga, et uuring jäi koroonapandeemia perioodile, kus uuritavate terviseiga seotud prioriteedid muutusid ja ennetusele pöörati vähem tähelepanu.

Uuritavate tagasiside

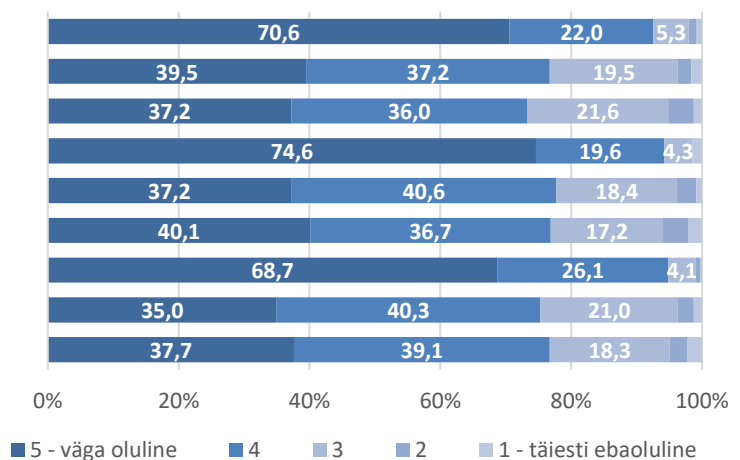
Uuringus hinnati ka uuritavate arvamust polügeense riski teadasaamise ja selle kasulikkuse kohta. Joonisel 6–8 ja lisas B on esitatud uuringus kasutatud tagasisideküsimustikule antud vastuste jagunemine küsimuste kaupa.

Kuidas Teie arvates mõjuks geneetilise riski teadasaamine Teie ...



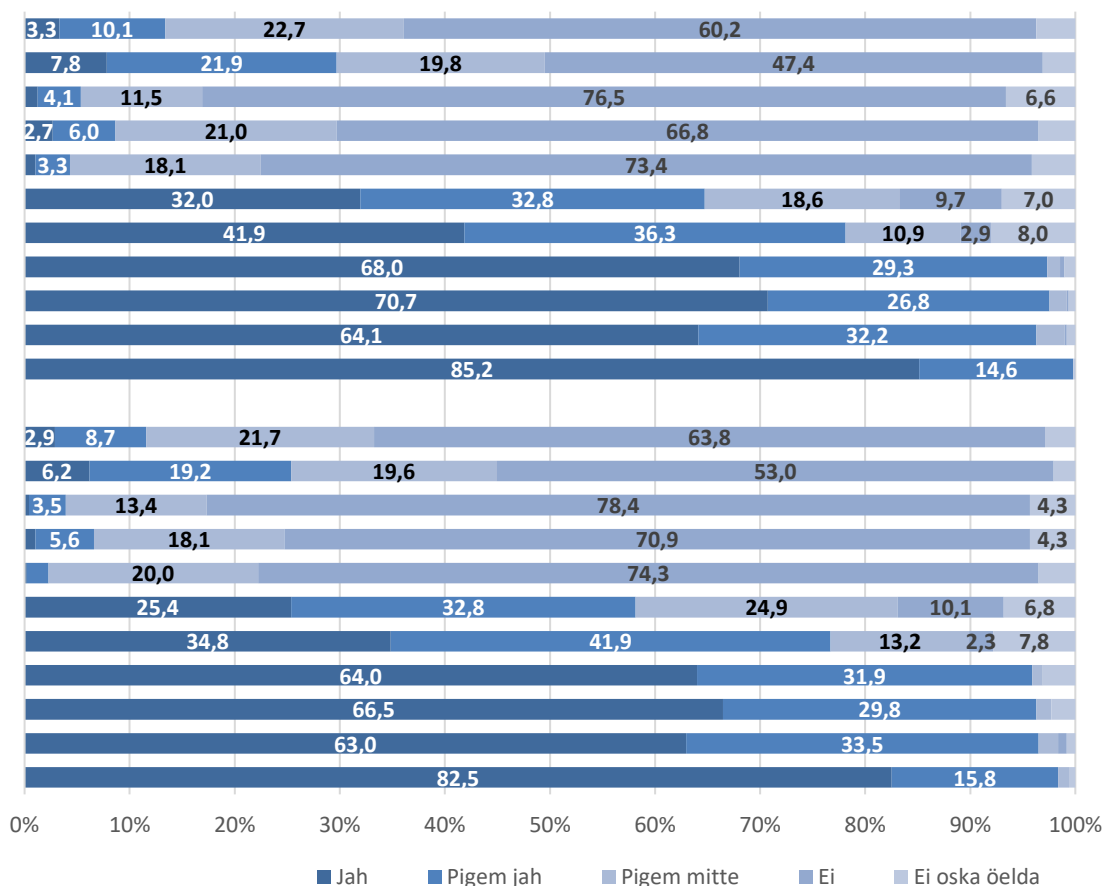
Joonis 6. Kuidas mõjuks geneetilise riski teadasaamine teie ravisoostumusele? Uuritavate tagasiside küsimustikule antud vastuste jagunemine

Kui olulised on järgmised tegurid südame-veresoonkonna haiguste kujunemisel...



Joonis 7. Kui olulised on nimetatud tegurid südame-veresoonkonnahaiguste kujunemisel? Uuritavate tagasiside küsimustikule antud vastuste jagunemine

Millised tunded Teil tekkisid, kui saite arstilt informatsiooni oma geneetilise riski kohta?

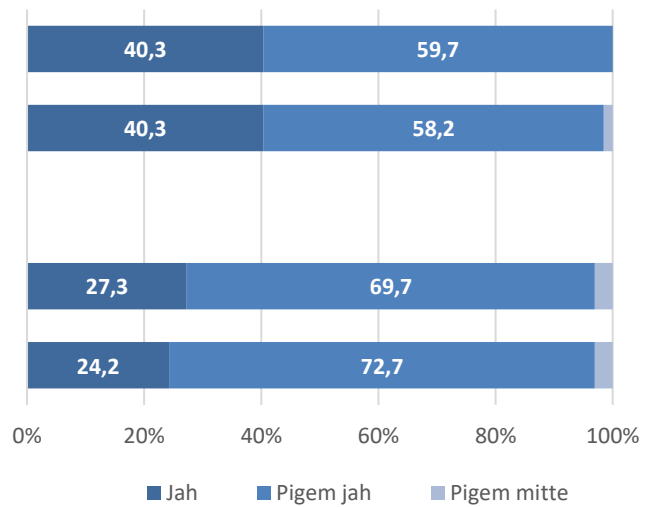


Joonis 8. Millised tunded Teil tekkisid, kui saite arstilt infot oma geneetilise riski kohta? Uuritavate tagasiside küsimustikule antud vastuste jagunemine

Arstide tagasiside küsimustik

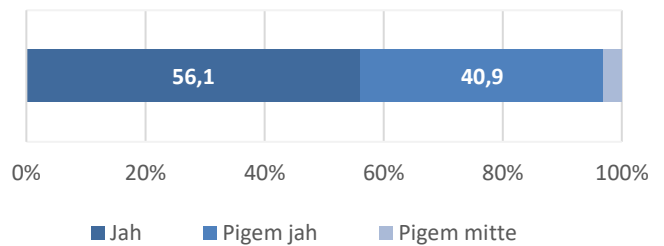
Joonisel 9–12 on esitatud uuringus kasutatud tagasisideküsimustikule arstide antud vastuste jagunemine küsimuste kaupa.

Kas Te usute, et geneetiliste riskide teadasaamine mõjutab uuritava



Joonis 9. Kas Te usute, et geneetiliste riskide teadasaamine mõjutab uuritava ... Arstide tagasiside küsimustikule antud vastuste jagunemine

Kas Te olete valmis kasutama geneetilise riski hindamist oma praktikas ka edaspidi?

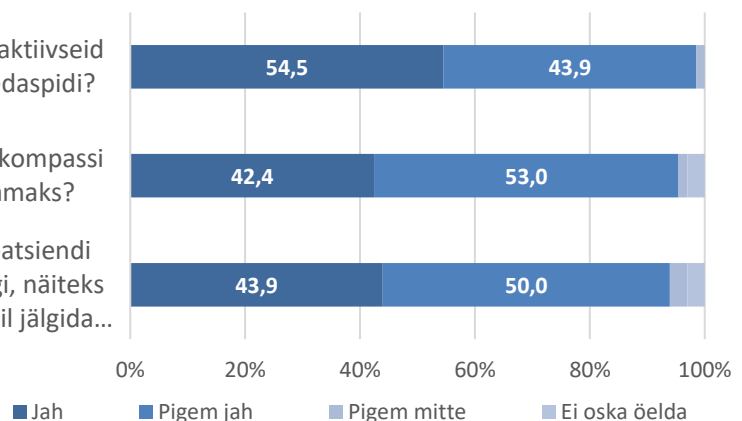


Joonis 10. Kas Te olete valmis kasutama geneetilise riski hindamist oma praktikas ka edaspidi? Arstide tagasiside küsimustikule antud vastuste jagunemine

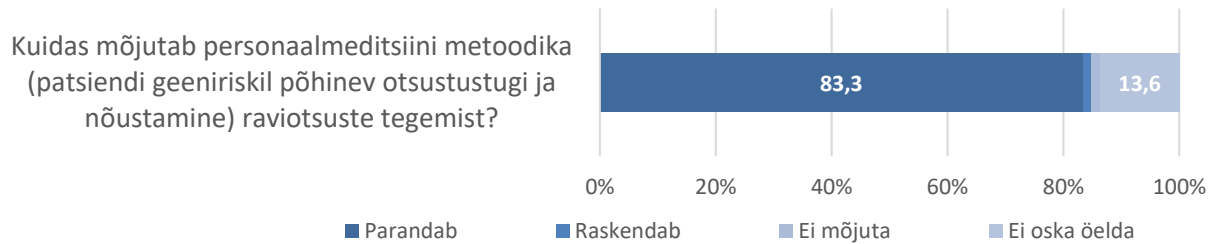
Kas Te olete valmis kasutama uusi interaktiivseid otsusetoelahendusi oma praktikas ka edaspidi?

Kas perearsti tarkvaraga ühendatud Kardiokompassi muudaks Teie igapäevase ravitöö tõhusamaks?

Kas personaalmeditsiini lahenduse (patsiendi geeniriski info + digitaalne otsustustugi, näiteks Kardiokompassi) kasutamine aitab Teil jälgida...

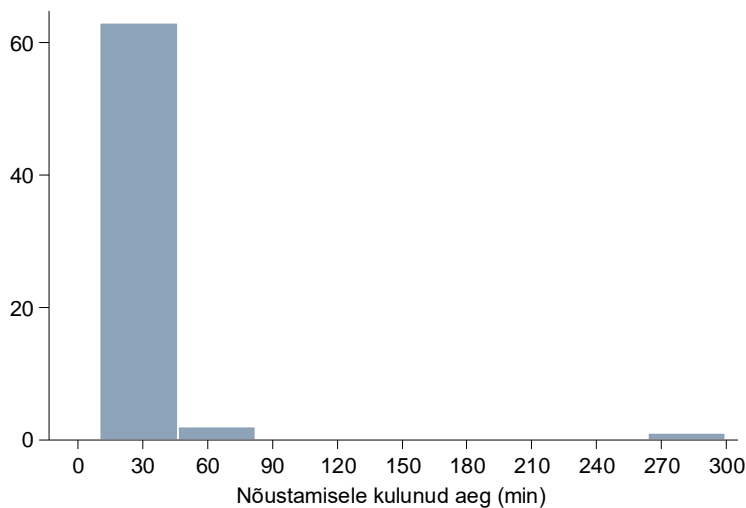


Joonis 11. Arstide tagasiside küsimustikule antud vastuste jagunemine personaalmeditsiini küsimuste puhul



Joonis 12. Arstide tagasiside küsimustikule antud vastuste jagunemine uuringuandmete küsimuste puhul

Arstide hinnangul kulus nõustamisele keskmiselt 29 minutit. Mediaanaeg oli 20 minutit (kvartiilid 20–30, miinimum 10, maksimum 300 minutit) (vt joonis 13).



Joonis 13. Uuritavate nõustamisele kulunud aeg

Uuringu tulemused on toodud ka lisas B.

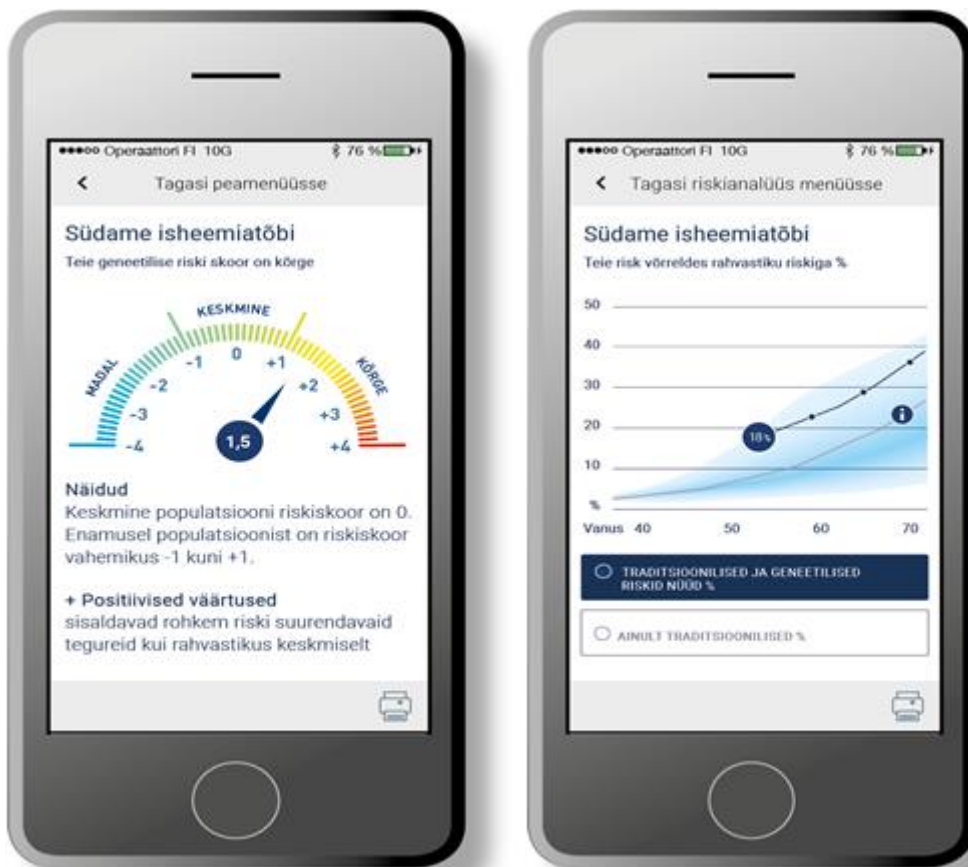
3.5. Südame-veresoonkonnahaiguste personaliseeritud ennetuse teenus

SVH personaliseeritud ennetusse kaasatakse kolm sihtrühma. Neist kaks – noorte täiskasvanute ja keskealiste rühm – lähtuvad isikute vanusest. Kolmas lähtub kahtlusest päriliku hüperkolesteroleemia esinemise suhtes ja neid isikuid võib leida mõlemas eelnevas vanuserühmas. Kliinilisse uuringusse oli kaasatud keskealiste sihtrühm ja sellest tulenevalt on neile pakutavat teenust kirjeldatud kõige detailsemalt. Ka kulutõhususanalüüs hõlmab vaid eeltoodud teenust. Noorte täiskasvanute personaliseeritud ennetuse teenuse kontseptsioon lisati alles kliinilise juhtprojekti viimasel aastal ning seda tuleb täpsustada edaspidi. Päriliku hüperkolesteroleemia avastamine sobitub keskealiste teenusesse.

3.5.1. Keskealiste personaliseeritud ennetuse teenus

SVH koondriski hindamine

SVH koondriski hinnatakse valideeritud SVH riskihindamise instrumendi abil, mis koosneb riskihindamise algoritmist ja visuaalsest lahendusest, mille abil esitleda kombineeritud riskihinnangut patsiendile (vt joonis 14). Tartu Ülikooli ja partnerite korraldatud SVH personaliseeritud ennetuse uuringus kasutati selleks Helsingi Ülikoolis väljatöötatud Kardiokompassi digitaalset riskihindamise instrumenti (13). Riskihindamise algoritm kombineerib fenotüübiandmetel (sugu, vanus, süstoolse vererõhu tase, üldkolesterooli sisaldus, suitsetamine) põhineva riskihinnangu geneetilistel markeritel põhineva riskihinnanguga. Fenotüübi valideeritud riskihinnang on koostatud eelnevalt korraldatud kohortuuringu põhjal, kus on kogutud andmed riskitegurite ja tulemite kohta (SCORE). Geneetilise riskialgoritmi koostamiseks kasutatakse avaldatud andmeid ühenukleotiidsete polümorfismide (SNP) esinemise ja mõju kohta, mis kombineeritakse riskialgoritmiks, kasutades geenandmeid sisaldavate patsientide kohorti (geenivaramu andmebaas, geenandmete infosüsteem). Nii geneetilise riski kui ka koondriski hindamiseks kasutatavad algoritmid peavad vastama meditsiiniseadme nõuetele.



Joonis 14. Kliinilise juhtprojekti SVH-uuringus kasutatud Kardiokompassi riskihindamise kavad

SVH riskialgoritm arvestatakse praegu järgmisi SVH riskitegureid: vanus meestel 30–65 aastat ja naistel 40–70 aastat, suitsetamine, kõrge süstoolne vererõhk > 140 mm Hg, üldkolesterooli suur sisaldus > 6,5 mmol/l ja kõrge PRS > 0,85 SD. Kõrge PRS näitab, et isik kuulub 20% kõrgeima geneetilise SVH-riskiga isiku hulka rahvastikus. Kõrge geneetiline risk suurendab absoluutset 10 aasta SVH-suremusriski kuni 1% sõltuvalt soost ja vanusest. Aja jooksul võib riskihindamise algoritmi lisanduda täiendavaid riskitegureid.

Täpsustatud 10 aasta kumulatiivse SVH-suremusriski (nn koondriski) alusel kategoriseeritakse isikud järgmiselt (2):

- 1) madal SVH risk (koondrisk < 1%),
- 2) keskmine SVH risk (koondrisk 1–5%),
- 3) kõrge SVH risk (koondrisk 5–10%),
- 4) väga kõrge SVH risk (koondrisk > 10%).

Arvestades kõrget SVH-suremust Eestis, võib eeldada, et isikustatud SVH-koondriskil põhinev SVH personaliseeritud ennetus aitab vähendada SVHsse haigestumust ja suremust Eestis. Ennetusstrateegia põhineb SVH personaliseeritud ennetuse kontseptsiooni rakendamisel.

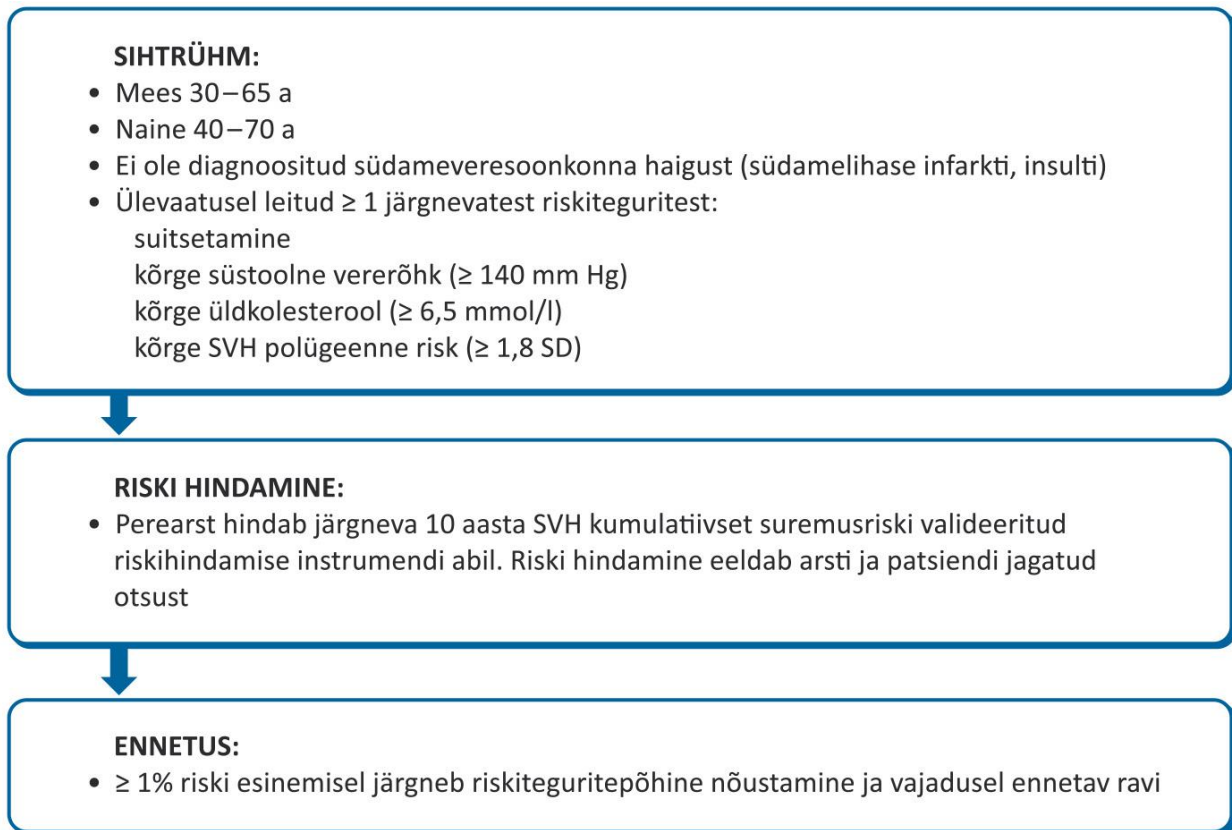
SVH personaliseeritud ennetuse kontseptsioon

SVH personaliseeritud ennetus kujutab endast oportunistlikku skriiningut, mille sihtrühma moodustavad üldrahvastiku naised vanuses 40–70 eluaastat ja mehed vanuses 30–65 eluaastat, kellel ei ole diagnoositud SVHd. SVH hulka arvatakse südame isheemiatõved, isheemiline või hemorraagiline insult, transitoorne isheemiline atakk, perifeersete arterite haigus, revaskulariseerimisprotseduur koronaar- või muudel arteritel (RHK-10 koodid I20–I25, I61, I63–I69, I70, G45, Z95.1, Z95.5, Z95.8, Z95.9). Juhul kui sihtrühma kuuluval isikul esineb üks või enam riskitegurit (suitsetamine, arstivisiidil mõõdetud kõrge süstoolne vererõhk > 140 mm Hg, üldkolesterooli kõrge tase > 6,5 mmol/l ja kõrge polügeenne riskiskoor > 0,85 SD), hinnatakse ka teiste nimetatud riskitegurite esinemist ning kogutud andmete põhjal hinnatakse riskihindamise instrumendi abil isiku SVH haigestumuse ja suremuse kumulatiivset koondriski järgneva 10 aasta jooksul (vt „SVH koondriski hindamine“).

Isikuid, kellel leitakse keskmine, kõrge või väga kõrge SVH-risk (riskiskoor \geq 1%), nõustab perearst tervisekäitumise suhtes ja rakendab vajaduse korral ennetavat ravi eesmärgiga vähendada SVH tekkeriski. Isikuid nõustatakse ja preventiivset ravi rakendatakse ESC ravijuhendi kohaselt (2).

SVH personaliseeritud ennetuse teenusemudel

SVH personaliseeritud ennetuse teenusemudel on kujutatud joonistel 15 ja 16.



Joonis 15. SVH personaliseeritud ennetuse teenuse mudel

1. Kui keskealine (mees vanuses 30–65 aastat, naine 40–70 aastat) ilma eelneva SVH diagnoosita isik pöördub perearsti vastuvõtule, **hinnatakse temal alati** SVH riskitegurite esinemist. SVH riskiteguriteks peetakse eeskätt suitsetamist, kõrget süstoolset vererõhku (> 140 mm Hg), üldkolesterooli suurt sisaldust ($> 6,5$ mmol/l) ja kõrget polügeenset riskiskoori (PRS $\geq 0,85$ SD või $\geq 80\%$ rahvastikust). Juhul kui patsiendil esineb tavavastuvõtu käigus vähemalt üks nimetatud riskitegur, hinnatakse ka teiste riskitegurite esinemist.
2. Teenuseni (riskide hindamiseni) jõudmiseks on ka teine võimalus. Kui sihtrühma kuuluv isik pöördub Patsiendiportaali, siis on tal võimalik saada infot talle näidustatud sõeluuringu kohta, anda nõusolek teenuse saamiseks ning registreerida end digiregistratuuris laboriteenusele. Kui geeniproovi on võimalik anda ka perearsti juures, on isikul võimalik seda teha ka seal.
3. Kogutud andmete alusel hindab perearst isiku SVHsse haigestumise ja suuremise 10 aasta koondriski. Koondriski hinnatakse valideeritud riskihindamise instrumendi abil, mis koondab fenotüübi riskiandmed (vanus, sugu, vererõhk, kolesterool, suitsetamine) ja PRSi ühtseks koondriski skooriks. Digitaalne riskihindamise instrument on integreeritud perearsti/õe töölauga.
4. Juhul kui patsiendil esineb keskmine, kõrge või väga kõrge suuremusrisk (riskiskoor $\geq 1\%$), selgitab perearst patsiendile riskiskoori olemust, nõustab esinevate riskitegurite suhtes ja alustab vajaduse korral preventiivset ravi (vererõhu langetamine ja/või kolesteroolisisalduse

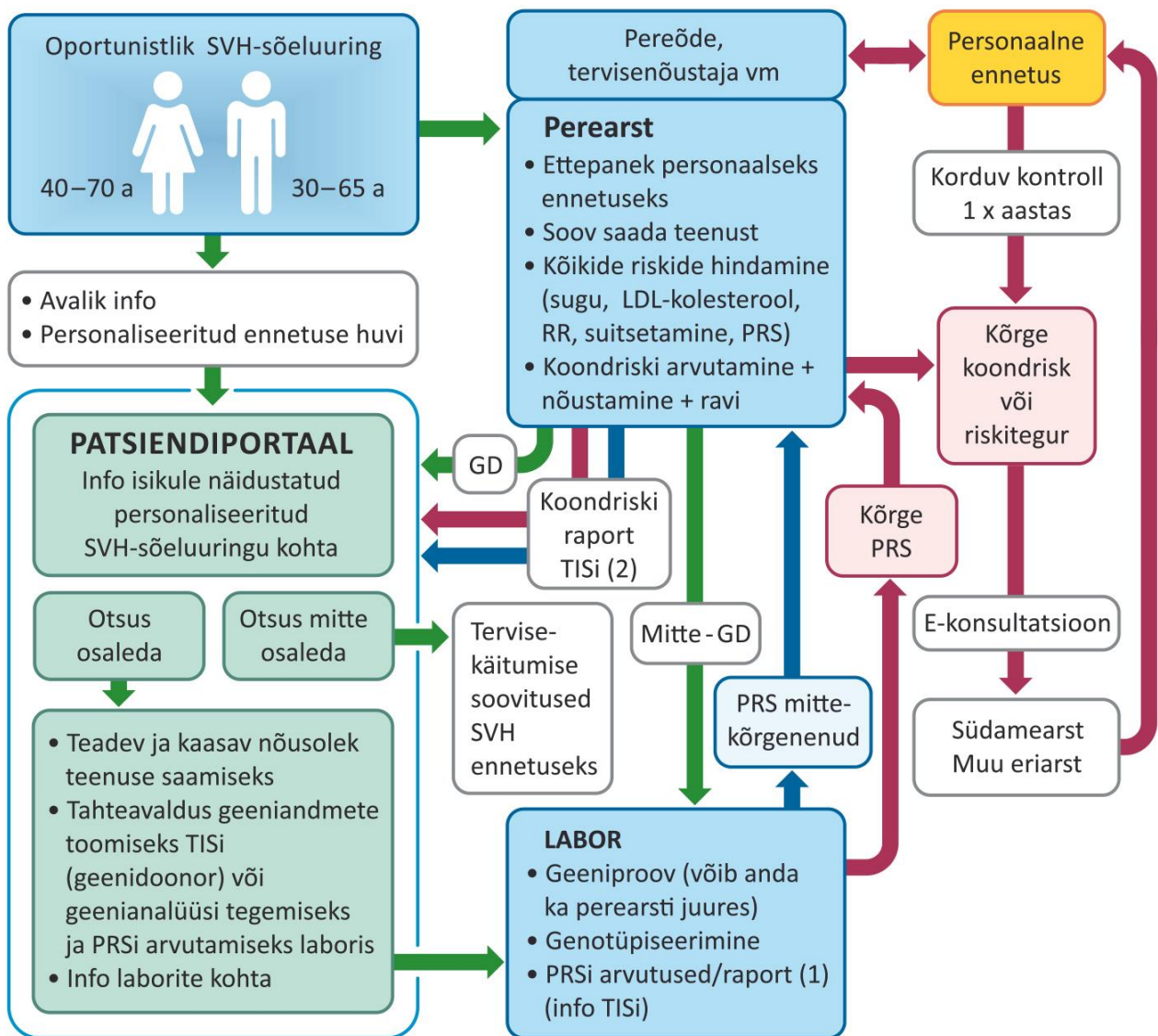
vähendamine). Riskiteguripõhise nõustamise all mõeldakse iga esineva riskiteguri vähendamise plaani koostamist ja rakendamist (hüpertoonikutel vererõhu ohjamine, düslipideemia korral lipiidiväärtuste normaliseerimine, suitsetajatel sellest loobumine, olulise ülekaaluga patsientidel kehakaalu normaliseerimine, kehalise aktiivsuse suurendamine, tervislik toitumine). Arstil on kasutada otsustustugi, mis pakub personaliseeritud sekkumisjuhiseid. Tema meeskonda on kaasatud õetasandi spetsialistid.

5. Patsiendile pakub otsustustugi juhiseid riskitegurite vähendamiseks. Need on talle üldjuhul leitavad Patsiendiportaalis.
6. Kõrge SVH-koondriski ($\geq 5\%$) korral konsulteeritakse kardioloogiga ja tehakse täiendavad mitteinvasiivsed uuringud (pulsilaine levikiiruse määramine, unearteri sise- ja keskkesta paksuse määramine, vajaduse korral südame pärgarterite kompuutertomograafia). Konsulteerimisel eelistatakse e-konsultatsiooni.
7. Personaliseeritud ennetust rakendatakse oportunistliku (võimalusepõhise) ja mitte organiseeritud sõeluuringuna, kuna olemasolev tõendus ei kinnita eelnevalt tervete ehk sümptomiteta isikute organiseeritud regulaarse tervisekontrolli mõju SVH haigestumuse ja suremuse vähenemisele (12).
8. Personaliseeritud preventsiiooni meetmed rakendatakse tervishoiuteenustena.

Riski hindamisega seotud küsimused

9. Kõrge PRS on oma tervisemõju poolest võrreldav teiste riskiteguritega (nt kõrge kolesteroolitase). Kuna PRSi taset muuta ei saa, tuleb vähendada teiste riskitegurite mõju. Kõrge PRSi avastamisel tuleb seetõttu hinnata teiste riskitegurite esinemist, vajaduse korral nõustada ja alustada ennetavat ravi.
10. PRSi väljaselgitamiseks soovib perearst pöörduda geenidoonoril Patsiendiportaali, et doonor teeks geenianalüüsi kliinilisse kasutusse toomise tahteavalduse; mittegeenidoonorile kirjutab perearst saatekirja geenianalüüsi tegemiseks ja PRSi väljaarvutamiseks vastavasse laborisse. Kui teenus korraldatakse nii, et ka perearstipraktises saab patsient geenianalüüsiks vereproovi anda, võib anda proovi seal. Haigusrisiki arvutamiseks tehakse suuline tahteavaldus arsti kabinetis.
11. Kui patsiendi SVH PRSi on hinnatud juba enne perearsti vastuvõttu, jõuavad vastavad andmed laborivastustena tervise infosüsteemi ja perearsti töölauale. Kõrge PRS on näidustuseks patsiendi proaktiivselt konsultatsioonile kutsumiseks ja teenuseprotsessi alustamiseks, sh koondriski arvutamise näidustuseks.
12. Juhul kui patsiendil esinevad muud riskitegurid (sh vööümbermõõt meestel > 102 cm, kehamassiindeks ≥ 30 jt), tuleks kohe määrata ka eeltoodud riskitegurite esinemine.
13. SVH koondriski hindab eeskätt perearst. Riskitegurite esinemise võib avastada ka muudes tervishoiusüsteemi lülides ja tasanditel (sh eriarsti vastuvõtul, hospitaliseerimisel), vererõhu mõõtmisel kodus, geenidoonorile TÜ EGVst edastatud tagasiside teel jm. Personaliseeritud ennetuse põhimõtete kohaselt tuleb patsient sel juhul suunata perearsti juurde, kes hindab ka teiste riskitegurite esinemist ja koondriski.

14. Riskihindamine on soovitavalt arsti ja patsiendi nn jagatud otsus, kuna võimalik kasu riskihindamisest ilmneb, kui patsient osaleb protsessis aktiivselt, ning eeldab arsti ja patsiendi koostööd kogu protsessi vältel (vt „Jagatud otsus“).
15. Riskihindamine ei eelda eraldi informeeritud nõusoleku allkirjastamist, vaid piisab, kui patsient on väljendanud riskist teadasaamise suhtes suuliselt oma nõusolekut, mis dokumenteeritakse haigusluku.
16. Fenotüübilisi riskitegureid hinnatakse korduvalt sagedusega üks kord viie aasta jooksul ja üle 50aastastel igal aastal. Suurenenud väärtuste korral on minimaalne hindamisvahemik 1 aasta ja see suureneb sekkumismeetmete tõhususe kontrolli korral (2).



Joonis 16. Personaliseeritud SVH-sõeluuringu patsienditeekond. Rohelised nooled tähistavad isikute teekonda perearsti kabinetist või Patsiendiportaalist laborini. Sinised nooled tähistavad tavapärase riskiga isikute ning punased nooled kõrgenenud riskiga isikute teekonda teenuse jooksul.

3.5.2. Riski hindamine noortel täiskasvanutel

Personaliseeritud ennetusest veelgi suurema kasu saamiseks näeme tulevikus SVH-riski hindamist juba noortel täiskasvanutel. Alljärgnevalt on kirjeldatud praegustel teadmistel põhinev teenus, mis võiks olla sisendiks laiemale noortele suunatud personaliseeritud ennetuse strateegiale. Noorematel naistel vanuses 18–39 aastat ja meestel vanuses 18–29 aastat määratakse PRS, et välja selgitada kõrge polügeense riskiga isikud, kellel võib SVH areneda varakult, kuid teisi traditsioonilisi riskitegureid ei pruugi esineda ja SVH koondrisk suurenenud ei ole. Suure PRSi korral (isik kuulub 10% kõrgeima geneetilise SVH-riskiga isiku hulka rahvastikus) otsustab ennetuse alustamise arst, kes lähtub komplekssest hinnangust isiku riskile.

Valimist eemaldatakse isikud, kellel juba on SVH diagnoositud. Kõrge PRSiga noorte inimeste puhul ei anna traditsioonilistel riskiteguritel põhineva absoluutse 10 aasta suremusriski hindamine infot, sest sageli ei ole riskitegurid lihtsalt veel välja kujunenud (nt düslipideemia, kõrge vererõhk) ning sõltumata kõrgest suhtelisest riskist on absoluutne risk 10 aasta jooksul SVH tagajärjel surra enamasti väga madal.

Suure PRSi korral (isik kuulub 10% kõrgeima geneetilise SVH-riskiga isiku hulka rahvastikus) järgneb jagamine 4 riskirühma: madala, keskmise, kõrge ja väga kõrge riskiga isikud (14).

Tabel 5. Südame-veresoonkonnahaiguste riskitasemed

Riski tase	Kriteerium
Madal risk	Enamik noored patsiendid
Keskmine risk	< 10 a kestnud diabeet sihtorgani kahjustuseta ja muude riskteguriteta
Kõrge risk	Lp(a) > 430 nmol/l; perekondlik hüperkolesteroleemia; ülikõrge vererõhk (180/110 mm Hg), üldkolesterool > 8 mmol/l, LDL-kolesterool > 4,9 mmol/l, diabeet ilma sihtorgani kahjustuseta, > 10 a kestnud I tüüpi diabeet, mõõdukas neerupuudulikkus (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m ²)
Väga kõrge risk	Diabeet koos sihtorgani kahjustusega, > 20 a kestnud I tüüpi diabeet, raske neerupuudulikkus (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)

Madala riski korral antakse tagasiside ja tervisekäitumise soovitused digitaalselt. Isikul on võimalik saada ka tervisekäitumise kohta nõustamist, soovituslikult tervisenõustajalt. Uuesti hinnatakse SVH riskitegureid naistel vähemalt vanuses 40–70 eluaastat ja meestel vanuses 30–65 eluaastat, kui neile on näidustatud selle vanuserühma personaliseeritud SVH-teenuse rakendamine (vt eelmine punkt).

Keskmise, kõrge ja väga kõrge riski korral annab esmast tagasisidet ja nõustab arst, edaspidi nõustab regulaarselt tervisekäitumise suhtes õde või tervisenõustaja. Lisaks elustiilinõustamisele on vaja hinnata statiinravi alustamise vajadust (sõltuvalt riski klassist ja LDL-kolesterooli väärtusest, vt tabel 5). Statiinravi alustab ja jälgib perearst, kes suunab patsiendi vajaduse korral kardioloogi vastuvõtule.

3.5.3. Perekondliku hüperkolesteroleemia diagnoosimine ja käsitus

Perekondliku hüperkolesteroleemia sõeluuringuks on vaja määrata lipiidiprofiil kõigile sellest huvitatud ja ise perearsti vastuvõtule pöördunud täiskasvanud (üle 18 a) isikutele. Kui LDL-kolesterool on > 5 mmol/l, soovitab otsustustugi välja arvutada Hollandi lipiidikliinikute võrgustiku (*Dutch Lipid Network*) skoori. See skoor on Eestis juba praegu igapäevases kliinilises kasutuses (vt tabel 6). Lisaks arvutatakse skoor välja kõigile perekondliku hüperkolesteroleemia patsientide esimese astme sugulastele.

Tabel 6. Hollandi lipiidikliinikute võrgustiku perekondliku hüperkolesteroleemia diagnoosimise kriteeriumid (14)

1. Pereanamnees	
Esimese astme sugulasel diagnoositud enneaegne (meestel < 55 a, naistel < 60 a) SVH; esimese astme sugulasel LDL > 5 mmol/l	1 punkt
Esimese astme sugulasel <i>arcus cornealis</i> või ksantoomid kõõlustel; < 18 a lapsel LDL-kolesterool > 5 mmol/l	2 punkti
2. Anamnees	
Enneaegne koronaarhaigus (meestel < 55 a, naistel < 60 a)	2 punkt
Enneaegne aju veresoonte haigus või perifeersetes arterites haigus (meestel < 55 a, naistel < 60 a)	1 punkt
3. Objektiivne uurimine	
Ksantoomid kõõlustel	6 punkti
<i>Arcus cornealis</i> < 45 a	4 punkt
4. LDL-kolesterool (ravimata)	
LDL ≥ 8 mmol/l	8 punkti
LDL 6,5–8,4 mmol/l	5 punkti
LDL 5,0–6,4 mmol/l	3 punkti
LDL 4,0–4,9 mmol/l	1 punkti
5. Geenianalüüs	
Patoloogiline mutatsioon <i>LDLR</i> , <i>apoB</i> või <i>PCSK9</i> geenis	8 punkti

Skoori arvutamisel valitakse igast kriteeriumirühmast ainult üks rida. Perekondliku hüperkolesteroleemia diagnoos on kindel > 8 punkti korral; tõenäoline 6–8 ning võimalik 3–5 punkti korral. Kui skoor on 6 ja enam punkti, on perearstil vaja suunata patsient geenianalüüsile ja koos geeniinfoga kardioloogi konsultatsioonile. Skoori 3–5 punkti puhul sõltub otsus, kas geenianalüüs on vajalik, vaid patsiendi anamneesist, ning selle otsuse võiks teha perearst, kellel võiks seega juba alates 3 punktist olla võimalik kohe geenianalüüsiks saatekiri anda.

Jagatud otsuse vajalikkus ennetuse rakendamisel

Jagatud otsuse tegemine on protsess, mille käigus patsiendid ja arstid jagavad infot, väljendavad diagnostika ja ravi eelistusi ning nõustuvad ühiselt diagnostika ja ravi plaaniga. Otsus SVH personaalse riski hindamiseks ja riskipõhiseks ennetuseks on samuti jagatud otsus. Inimestel peab olema võimalus teha informeeritud otsus personaalse riski hindamiseks, arvestades sellega kaasnevat kasu ja võimalikku kahju. Riskihindamisega seotud kasu seisneb riskide teadasaamises ning kaasnevas nõustamises ja ennetavas ravis, mille eesmärk on vähendada riski ja pikendada eluiga.

Riskihindamisega seotud kahju seisneb riskihindamise ebatäpsuses, mis on seotud rahvastiku keskmise riski üldistamisega konkreetsele isikule ning riskihinnangu teadmisega kaasneva stressiga. Euroopa 2016. aasta SVH preventsiiooni juhendis on samuti toodud välja vajadus, et arstid personaliseeriks patsientide kardiovaskulaarse preventsiiooni otsused. Selleks, et riskihinnangu teadasaamisega kaasnevat stressi vähendada, koolitatakse perearste ja -õdesid patsiente õigesti nõustama.

3.6. Teenusemudeli rakendamine teiste sarnaste haiguste ennetamiseks

Teenusemudel on rakendatav II tüüpi diabeedi personaalpreventsioonis. Lisaks suurenenud kehamassi indeksile (KMI), vööübermõõdule, biokeemilistele riskiteguritele (glükohemoglobiin (B-HbA1c) jt) jm tuleb arvesse võtta diabeedi polügeenset riskiskoori. Sõeluuringu rakendamine oleks tõenäoliselt aga tulemuslik, kui alustada SVH sihtrühmast varem, vanuses 25. Riskiteguritesse sekkumine on sarnane südame-veresoonkonna haiguste riskitegurite mõjustamisega (15). Väljakujunenud II tüüpi diabeediga patsientidel on südame-veresoonkonna haiguste risk väga suur ja sarnaneb müokardiinfarkti põdenud patsientide vastava riskiga.

Kasutatud allikad

Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, Aboyans V, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* [Internet]. 2017 Sep [cited 2017 Sep 15];390(10100):1151–210. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617321529>.

Abraham G, Havulinna AS, Bhalala OG, Byars SG, De Livera AM, Yetukuri L, et al. Genomic prediction of coronary heart disease. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Nov 14 [cited 2018 Feb 19];37(43):3267–78. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw450>.

Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* 2020, Volume 41, Issue 2, 7 January 2020, Pages 255–323, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.

Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EL) 2017/746 *in vitro* diagnostikameditsiiniseadmete kohta 2017. Kättesaadav: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/et/TXT/?uri=CELEX:32017R0746>.

European Society of Cardiology. Score Risk Charts [Internet]. 2013. 2014 [cited 2018 Mar 8]. Available from: <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>.

Institute for Molecular Medicine Finland. Personal Genomics Projects [Internet]. 2017 [cited 2018 Mar 8]. Available from: <https://www.fimm.fi/en/research/ongoing-collaborative-projects/personal-genomics-projects>.

Krogsball LT, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. Meta-Analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD009009. doi: 10.1002/14651858.CD009009.pub3. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009009.pub3/full>).

Läll K, Mägi R, Morris A, Metspalu A, Fischer K. Personalized risk prediction for type 2 diabetes: the potential of genetic risk scores. *Genet Med* [Internet]. 2017 Mar 11 [cited 2018 Mar 5];19(3):322–9. Available from: <http://www.nature.com/articles/gim2016103>.

Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), *European Heart Journal* 2020, Volume 41, Issue 1, Pages 111–188, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.

Mars N, Koskela JT, Ripatti P, Kiiskinen TTJ, Havulinna AS, et al. Polygenic and clinical risk scores and their impact on age at onset and prediction of cardiometabolic diseases and common cancers. *Nat Med*. 2020 Apr;26(4):549–57.

Mega JL, Stitziel NO, Smith JG, Chasman DI, Caulfield MJ, Devlin JJ, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet* [Internet]. 2015 Jun 6 [cited 2018 Feb 19];385(9984):2264–71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067361461730X>.

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society

of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representati. Atherosclerosis [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2018 Mar 5];252:207–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27664503>.

Saar A, et al. J Epidemiol Community Health 2019;0:1–6. doi:10.1136/jech-2017-209965.

Sedgwick P, Greenwood N. Understanding the hawthorne effect. BMJ [Internet]. 2015;351(September):1–2. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.h4672>.

SITRA. KardioKompassi: towards better cardiac health with genome data [Internet]. [cited 2018 Mar 8]. Available from: <https://www.sitra.fi/en/articles/cardio-compass-towards-better-cardiac-health-genome-data/>.

3.8. Südame-veresoonkonnahaiguste personaliseeritud ennetuse kulutõhususe analüüs

3.8.1. Kulutõhususe arvutamise meetodika

Kulutõhususe hindamise eesmärgid

Kulutõhususe analüüsi eesmärk oli hinnata südame-veresoonkonnahaiguste personaliseeritud ennetuse teenusemudeli kulutõhusust võrreldes ennetuse tavapraktikaga Eestis. Personaliseeritud ennetuse teenusemudeli sihtrühmaks on ilma SVH-ta 30–65aastased mehed ja 40–70aastased naised.

Analüüsis võrreldi kaht strateegiat: 1) tavapraktika, s.o praegune tavapärane käsitus SVH riski tuvastamisel ja SVH ennetamisel; 2) SVH personaliseeritud ennetuse strateegia (edaspidi PE-strateegia), milles tuginetakse SVH koondriski arvutamisel lisaks traditsioonilistele riskiteguritele (sugu, vanus, kolesterool, süstoolne vererõhk, suitsetamine) ka polügeensele riskiskoorile (PRS) ning selliselt saadud koondriski põhjal hinnatakse SVH ennetuse (sh ravimite ja/või nõustamise kaudu) vajadust.

Personaalse ennetuse mudel erineb tavapraktikast viies aspektis, hõlmates teenusepakkuja- ja patsiendipoolseid mõjureid:

- 1) süstemaatiline lähenemine kõigi SVH riskitegurite (sh PRS) tuvastamiseks, mistõttu võidakse SVH koondriski hinnata sagedamini (pakkuja);
- 2) ennetuse vajaduse hindamiseks vajaliku SVH koondriski hindamine, millesse kaasatakse ka PRS, mistõttu täpsustatakse SVH riski (pakkuja);
- 3) ennetava ravi alustamise juhised sõltuvalt riskiteguri tasemest ja koondriskist, mistõttu võib erineda raviga alustamise sagedus (pakkuja);
- 4) nõustamise pakkumine motiveeriva intervjuerimise vormis, mistõttu võib olla nõustamisel suurem mõju patsiendi motivatsioonile järgida ravi ja muuta elustiili (pakkuja/patsient);
- 5) SVH-riski visualiseerimine ja geneetilise riski teadasaamine, mis võib avaldada suuremat positiivset mõju patsiendi motivatsioonile järgida ravi ja muuta elustiili (pakkuja/patsient).

Seega on PRSi kaasamine SVH koondriski hindamisse vaid üks osa, mille poolest PE-strateegia erineb tavapraktikast. Käesolevas analüüsis on keskendunud peamiselt kolme esimese aspekti modelleerimisele, kuna puudub piisav info PE-strateegia efektiivsuse kohta kahes viimases aspektis.

Mudeli kirjeldus

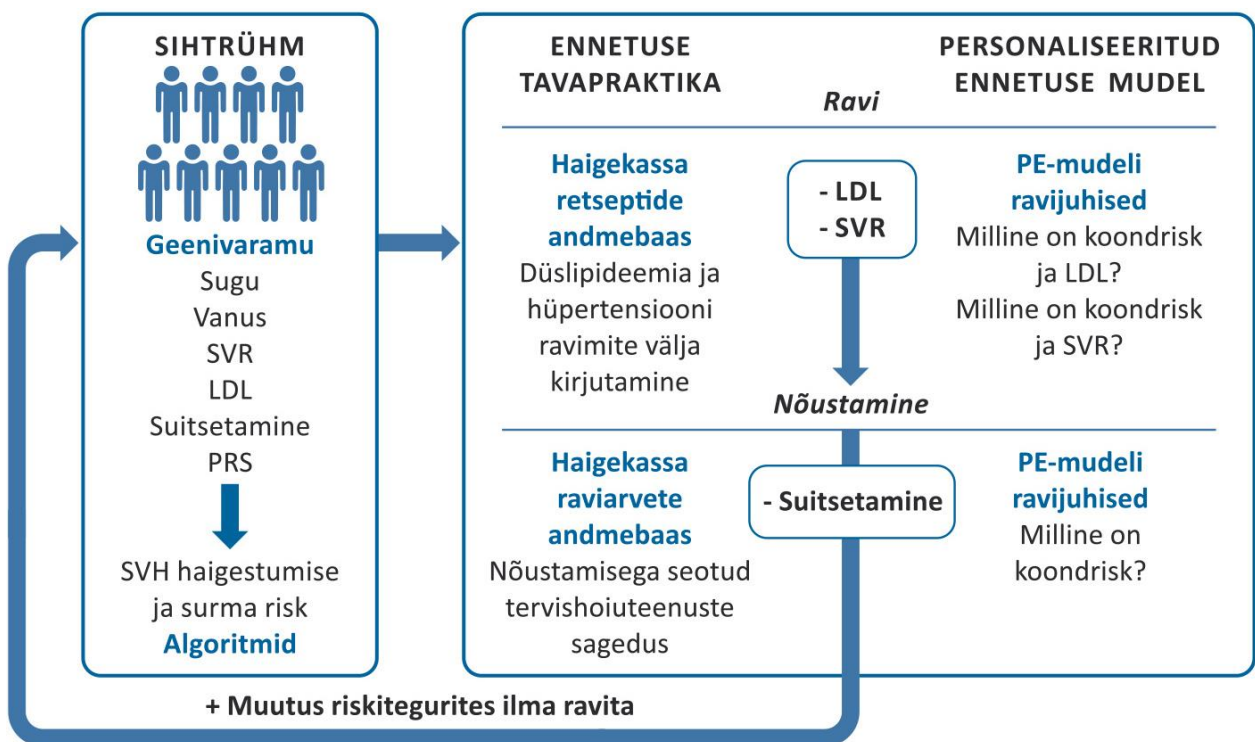
Kulutõhususe analüüsiks kasutati Markovi mikrosimulatsioonimudelit, milles simuleeriti sihtrühma riski haigestuda infarkti või insulti.

Mudelis jälgiti inimeste liikumist nelja terviseseisundi vahel: terve, infarktjärgne seisund, insuldijärgne seisund ja surm. Tervete inimeste korral jälgiti põhjalikumalt nende kokkupuudet esmatasandiga, sh perearsti külastamist, riskihindamist, nõustamist ja/või ennetava ravi algust, ning esmast haigestumist infarkti ja insulti. Kuna analüüsi põhirõhk on esmasel ennetusel, ei

jälgitud pärast esmahaigestumist põhjalikumalt haiguse edasist kulgu. Infarkti ja insuldi korral võis inimene haigusesse surra, igas tervises seisundis võis inimene surra ka muudel põhjustel.

Inimesed alustasid simulatsiooni tervena, sealhulgas oli osa neist ennetaval ravil. Risk haigestuda infarkti ja insuldi arvutati riskitegurite, s.o soo, vanuse, suitsetamise, LDL-kolesterooli, süstoolse vererõhu (SVR) ja PRSi põhjal, kasutades riskialgoritme. Riskitegurite taset mõjutasid mudelis ravimid ja nõustamine SVH ennetamise eesmärgil. PE-strateegia rühmas hinnati patsiendi vajadust saada ravi või nõustamist sõltuvalt tema riskitegurite tasemest ja nende põhjal arvutatavast riskist surra 10 aasta jooksul SVHsse (edaspidi koondrisk). Tavapraktika rühmas jälgiti ravi alustamise ja nõustamise sagedust haigekassa andmete põhjal. Juhul, kui patsient alustas ravi statiinide või vererõhuravimitega, kohandati mudelis vastavalt tema LDL-kolesterooli või SVRi taset. Juhul, kui patsienti nõustati, kohandati mudelis suitsetamise staatust.¹ Seeläbi vähenes ravi ja nõustamise kaudu patsiendi risk haigestuda ja surra SVHsse. Riskitegurid võisid muutuda ajas ka ilma ravi ja nõustamiseta (nt patsient vananes).

Inimesi jälgiti mudelis aastase intervalliga. Mudeli lihtsustatud ülesehitus on kujutatud joonisel 17.



Joonis 17. Kulutõhususe mudeli lihtsustatud ülesehitus

¹ Kulutõhususe analüüsi hindamise faasis ei olnud piisavalt infot kliinilise juhtprojekti SVH-uuringust, et hinnata ainult nõustamise mõju (s.o ilma ennetava ravita) teistele muudetavatele riskiteguritele (LDL-kolesterool ja SVR).

Kulutõhususe analüüsi käigus võrreldakse tüüpiliselt kahe või enama sekkumisega kaasnevaid kulusid ja tervisetulemeid. Käesolevas analüüsis kaasnesid kahe ennetuse mudeliga kulud ennetusele ning infarkti ja insuldi esmasele ja jätkuravile, kui patsient siiski haigestus. Tervisetulemeid mõõdeti kvaliteetsetes eluaastates (ingl *quality-adjusted life years*, QALY), mille puhul võetakse arvesse nii suremusest tingitud eluaastate kaotust kui ka haigestumisest tingitud elukvaliteedi kadu. Kulud ja QALYd diskonteeriti mudelis määruga 5% aastas ning analüüs tehti rahastaja (haigekassa ja patsient) perspektiivist. PE-strateegiaga kaasnevat muutust kuludes ja tervisetulemites väljendati täiendkulu tõhususe määrana (ingl *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER). Mudel koostati programmis TreeAge Pro 2020.

Mudeli eeldused ja sisendid

Sihtrühm ja ajaperspektiiv

Analüüsi sihtrühm olid 30–65aastased mehed ja 40–70aastased naised, kellel ei olnud sekkumise alguseks diagnoositud SVHd (RHK-10 koodid I20–25, I61; I63–69; I70; G45; Z95.1; Z95.5; Z95.8; Z95.9). Sihtrühma hinnanguline suurus oli 574 000 inimest, neist mehi 54% ja naisi 46%. Sihtrühma suurus arvutati Statistikaameti vanuserühmade-põhise rahvaarvu põhjal (1), millest arvestati maha hinnanguline SVH-levimus.

Simulatsiooni alguses määrati igale sihtrühma liikmele sugu ja vanus vastavalt sihtrühma soolisele ja vanuselisele struktuurile (1). Seejärel määrati soo ja vanuse põhjal patsiendile teised riskitegurid, s.o LDL-kolesterool, SVR, suitsetamisstaatus ja PRS. Kohordi riskitegurite kirjeldus põhineb geenivaramu 2186 geenidoonori andmetel² (vt tabel 7). 2018. aasta statistika (2) põhjal oli Eestis 30–64aastaseid meessoost igapäeva- ja juhusuitsetajaid 32% ja 40–64aastaseid naissoost suitsetajaid 18% ning see sarnaneb geenivaramu kohordiga. Süstoolse vererõhu tase ja LDL-kolesterooli sisaldus soo ja vanuserühmade kaupa sarnanes andmetega Kaldmäe jt (3) kohortuuringus (n = 1111), milles selgitati Tallinna elanike põhjal SVH riskitegureid.

Lisaks määrati simulatsiooni alguses inimesele tunnus ennetaval ravil olemise kohta, tuginedes geenidoonorite ravimikasutusele retseptide põhjal. Ennetaval ravi olemine defineeriti statiinide (anatomilis-terapeutilised keemilised (ATC) koodid C10AA, C10BA, C10BX; diagnoosikood E78) ja vererõhuravimite (ATC-koodid C02, C03, C07–09; diagnoosikood E10–15) väljakirjutamisena aasta jooksul enne geenidoonoriks saamise kuupäeva. Statiinravil oli 6,5% ja kõrgvererõhktõve ravi sai 34,5% geenidoonoritest.

² Andmed väljastati 5023 geenidoonori kohta, kellest osutus sobivaks 2186. Sobivaks osutusid need geenidoonorid, kellel puudus riskitegurite mõõtmise ajal SVH diagnoos, kelle kohta oli teada info kõigi vaadeldavate riskitegurite kohta, kelle kõik riskitegurid olid mõõdetud kolmekuulise intervalli jooksul ja kellel oli teada mõõtmise aeg.

Tabel 7. Sihtrühma riskitegurite ja ennetava ravi sageduse kirjeldus geenivaramu kohordi põhjal (n = 2186, riskitegurite tase kohandatud sihtrühma soolise ja vanuselise struktuuriga)

Sugu ja vanus	Geeni- doonorite arv	Keskmine SVR, mm Hg	Keskmine LDL- kolesterool, mmol/l	Suitsetajate osakaal, %	Statiinravit- olijate osakaal, %	Kõrgvere- rõhktõve ravil olijate osakaal, %
Mehed	979	134,1	3,7	33	4	29
30–39	268	127,1	3,5	34	1	12
40–49	279	133,5	3,8	33	4	24
50–59	281	138,5	3,8	37	7	42
60–65	151	142,2	3,7	26	7	53
Naised	1207	134,1	3,7	18	9	41
40–49	342	126,2	3,4	24	3	22
50–59	440	134,9	3,9	20	8	41
60–70	425	140,5	3,9	10	15	56
KOKKU	2186	134,1	3,7	26	6,5	34,5

Inimesi jälgiti simulatsioonis elu lõpuni. Geenidoonorite fenotüübi ja ravimikasutuse andmete kasutamiseks saadi Eesti bioetika ja inimuuringute nõukogu nõusolek (protokoll nr 1.1-12/2328, luba väljastatud 30.08.2020).

Riskitegurite muutus ilma ravita

Osa SVH riskiteguritest ei muutu patsiendi elu jooksul (sugu, PRS), osa riskiteguritest muutub sõltumata ennetusest (vanus) ja osa riskiteguritest on muudetavad (suitsetamisstaatus, LDL-kolesterool, SVR). Ennetuse mõju muudetavatele riskiteguritele on kirjeldatud ptk-s „Ennetuse mõju riskiteguritele“.

Simulatsiooni kestel patsient vananes ja seeläbi muutus tema SVH-risk. Lisaks eeldati, et ilma ravita LDL-kolesterool ja SVR kasvavad vanusega. Aastase kasvu arvutamisel tugineti Kaldmäe jt (3) uuringule, mille põhjal arvutati keskmine aastane LDL-kolesterooli ja SVRi muutus. Keskmine aastane LDL-kolesterooli sisalduse kasv ilma ravita oli 0,01–0,05 mmol/l skaalal, aeglustudes vanusega. Keskmine aastane SVRi kasv oli 0,3–1,7 mm Hg skaalal, kiirenedes vanusega.

Suitsetamisstaatus oli mudelis lihtsustatult staatiline, s.t analüüsis ei modelleeritud suitsetamise alustamist ega lõpetamist ilma sekkumiseta. Eurobaromeetri 2017. aasta uuringu põhjal (4) alustasid suitsetajad Eestis suitsetamist keskmiselt 19aastaselt ja sellest loobuti keskmiselt 34aastaselt. Küll aga võeti arvesse ennetuse mõju suitsetamisstaatussele (vt „Ennetuse mõju riskiteguritele“).

Esmahaigestumine ja suremus infarkti ja insulti

Mudelis jälgiti iga inimese riski haigestuda või surra SVHsse tulenevalt tema riskiteguritest. Täpsemalt võeti vaatluse alla esmahaigestumine infarkti (kood raviarvel I21–I22, I25.2 või surma põhjus I20–25) ja insuldi (kood raviarvel või surma põhjus I61, I63–I69, G45). Mudelis keskenduti infarktile ja insuldile kui peamistele elukvaliteeti ja elulemust mõjutavatele ning suurte ravikuludega haigustele. Haigestumise modelleerimiseks sõltuvalt inimese riskiteguritest kasutati riskialgoritme.

Algoritme hinnati geenivaramu andmete põhjal, kasutades logistilist regressiooni, kus väljundnäitajateks olid infarkt või insult 10 aasta jooksul ja sisenditeks eelnevalt kirjeldatud kuus riskitegurit (vt parameetreid tabelis 8). Kümne aasta risk konverteeriti mudelis aastaseks tõenäosuseks, tuginedes konstantse kasvumäära eeldusele. Kuna riskialgoritme on hinnatud valimi andmete põhjal, kalibreeriti mudelis haigestumise tõenäosust nii, et infarktide ja insultide arv tavapraktika strateegias peegeldaks Eesti statistikat (5, 6).

Tabel 8. Algoritmid infarkti ja insuldi esmahaigestumise 10 aasta riski arvutamiseks

	Haigestumine infarkti	Haigestumine insuldi
Algoritmi hindamise kohordi suurus	5584	26 658
Juhtumite arv kohordis	129	1925
Parameetrid		
Vabaliige	–8,59*	–7,38*
Vanus	0,094*	0,074*
Sugu (1 – mees, 2 – naine)	–1,573*	0,013
LDL-kolesterool	0,669*	–
Suitsetamisstaatus (0 – ei, 1 – jah)	0,450*	0,198*
Süstoolne vererõhk	0,004	0,007*
Polügeenne riskiskoor	0,410*	0,034

Märkus: *statistiliselt oluline olulisusnivool 0,05.

Haigestumise järel võis inimene haigusse surra. Suremusrisk oli suurim aasta jooksul pärast haigestumist (23% infarkti (7) ja 30% insuldi järel (8)). Edasist aastast suremusriski modelleeriti konstantsena (2,9% infarkti ja 6,9% insuldi järel (9)), et võtta arvesse korduvat haigestumist ja sellest tingitud haigusspetsiifilist suremusriski. Suremustõenäosusi kalibreeriti mudelis nii, et infarktide ja insultide surmade arv tavapraktika strateegias peegeldaks Eesti statistikat (10).

Üldsuremus

Inimene võis simulatsioonis surra ka teistel põhjustel. Üldsuremust modelleeriti Statistikaameti andmete põhjal, millest jäeti välja suremus ägeda müokardiinfarkti (I21–22) ja peajuveresoonte haiguste (I60–69) tõttu (10).

Ennetuse rakendamise põhimõtted

Ennetava ravi alustamine sõltus mõlemas strateegias riskiteguritest ja riskist surra 10 aasta jooksul SVHsse (edaspidi koondrisk) (vt tabel 9). Tavapraktika korral sai ravimite ja nõustamise kasutussagedust jälgida andmetest, PE-strateegias järgiti PE-teenusemudelis kirjeldatud soovitusi, mis lähtusid riskiteguri ja koondriski tasemest. Koondriski arvutamise algoritmi hinnati geenivaramu andmete põhjal (n = 5584), kasutades infot geenidonorite riskitegurite kohta ja defineerides väljundnäitaja SVH-surmana (surma põhjus I10–I15, I20–I25, I50, I61, I63–I69, I70, I71, G45) (vt ka kirjeldust ptk-s „Esmahaigestumine ja suremus infarkti ja insulti“).

Tabel 9. Algoritm SVH-suremuse 10 aasta riski arvutamiseks

	Parameetrid
Vabaliige	-13,45*
Vanus	0,135*
Sugu (1 – mees, 2 – naine)	-0,647*
LDL-kolesterool	0,062
Suitsetamise staatus (0 – ei, 1 – jah)	1,014*
Süstoolne vererõhk	0,017*
Polügeenne riskiskoor	0,273*

Märkus: * statistiliselt oluline olulisusnivool 0,05.

Mõlema strateegia korral eeldati, et 80% patsientidest külastab aastas perearsti (11, 12). Ka eeldati, et vanuse ülempiirist vanematel inimestel riski ei hinnata ja uut ravi ei alustata, ka ei modelleeritud vanematel inimestel ravi katkestamist.

Ennetusega alustamine PE-strateegias. PE-strateegias otsustati ennetuse rakendamine riskitegurite taseme ja koondriski põhjal. Kui sobivas vanuserühmas (mehed 30–65 a, naised 40–70 a) inimesel esines vähemalt üks riskitegur (suitsetas, SVR \geq 140 mm Hg, LDL-kolesterool 2,6 mmol/l, PRS \geq 0,85 SD), siis hinnati tema koondriski. Mudelis eeldati, et riski hindamisest ei keelduta. Koondriski põhjal eristati madala (risk < 1%), keskmise (risk \geq 1% ja < 5%), kõrge (\geq 5% ja < 10%) ja väga kõrge (\geq 10%) riskiga patsiente. Ennetava ravi alustamise põhimõtted sõltuvalt riskitegurist ja koondriskist on esitatud tabelis 10. Kui inimesel ei esinenud ühtki riskiteguri,

koondriski ja ennetava ravi vajadust ei hinnatud. Riski hinnati kord viie aasta jooksul 50aastastel ja noorematel patsientidel, kellel puudusid riskitegurid, ja kord aastas ülejäänud patsientidel.

Mudelil alustasid ravi kõik patsiendid, kellele oli näidustatud ravi statiinide või kõrgvererõhktõve ravimitega (tabelis 10 tumehall), ja 75% patsientidest, kellel vastav ravi oli näidustatud juhul, kui elustiilimuudatustest ei piisa 3 kuu jooksul (tabelis 10 helehall). Kõiki patsiente, kellel oli näidustatud ennetav ravi, kes suitsetasid, kellel oli kõrge geenirisk või kelle koondrisk oli keskmine või kõrgem, nõustati.

Tabel 10. Ravi alustamise ja nõustamise juhised personaalse ennetuse strateegias riskitegurist ja koondriskist lähtudes nendel patsientidel, kellel esineb vähemalt üks riskitegur (PE-teenusemudeli põhjal)

	Madal risk (< 1%)	Keskmine risk (≥ 1% ja < 5%)	Kõrge risk (≥ 5% ja < 10%)	Väga kõrge risk (≥ 10%)
LDL-kolesterool, mmol/l				
< 1,8	–	N	N	N + vaj R
≥ 1,8 ja < 2,6	–	N	N + vaj R	N + R
≥ 2,6 ja < 4,0	–	N + vaj R	N + R	N + R
≥ 4,0 ja < 4,9	–	N + vaj R	N + R	N + R
≥ 4,9	N + vaj R	N + vaj R	N + R	N + R
Süstoolne vererõhk, mm Hg				
< 130	–	N	N	N
≥ 130 ja < 140	–	N	N	N + vaj R
≥ 140 ja < 160	N + vaj R	N + vaj R	N + R	N + R
≥ 160 ja < 180	N + R	N + R	N + R	N + R
≥ 180	N + R	N + R	N + R	N + R
Suitsetamine	N	N	N	N
Polügeenne riskiskoor ≥ 0,85 SD	N	N	N	N

Märkused: N – nõustamine, R – ravi, vaj – vajaduse korral

Simulatsioonis eeldati, et võimekus tellida PRSi hindamine on 40 000 aastas, mis seostub ka üldarstiabi võimekusega uut mudelit rakendada. Juhul, kui patsient simulatsioonis PE-strateegias külastas perearsti, kuid tal ei hinnatud PRSi, lähtuti ennetava ravi alustamisel küll uutest ravireeglitest, kuid koondrisk arvutati ilma PRSita ja patsienti ei nõustatud motiveeriva nõustamise vormis.

Ennetusega alustamine tavapraktikas. Tavapraktika modelleerimisel lähtuti statiinide ja kõrgvererõhktõve ravimite kasutamisest praeguses praktikas. Selleks kasutati infot geenivaramu kohordi LDL-kolesterooli ja SVRi taseme ning nende patsientide ravimikasutuse kohta. Vaatluse

alla võeti statiinide (ATC-koodid C10AA, C10BA, C10BX; diagnoosikood E78) ja vererõhuravimite (ATC-koodid C02, C03, C07, C08 ja C09; diagnoosikood I10–15) väljakirjutamine enne ja pärast geenidoonoriks saamise kuupäeva nendel geenidoonoritel, kes ei olnud juba ennetaval ravil (vt osakaalusid p-s „Sihtrühm ja ajaperspektiiv“). Ravimikasutuse jälgimine enne ja pärast indekskuupäeva võimaldas anda hinnangu, millise kolesteroolisisalduse või vererõhutaseme juures tüüpiliselt ennetavat ravi alustati. Lisaks võeti arvesse ennetava ravi alguse seost koondriskiga.

Sarnaselt hinnati nõustamise sagedust. Geenivaramu kohordi kohta küsiti infot tervishoiuteenuste kasutamise kohta tavapraktikas, keskendudes nõustamisele SVH ennetuse eesmärgil. Nõustamine defineeriti kui tervishoiuteenus koodiga 9040, 9060, 9061, 9015Z ja diagnoosikoodiga E78, R03, R07, Z02.4, Z03.5, Z13.6, Z72. Mudelis eeldati, et kõiki, keda raviti, ka nõustati (vt tabel 11).

Tabel 11. Nõustamise ja ennetava ravi alustamise aastane tõenäosus tavapraktikas (geenivaramu, haigekassa) (n = 2186, osakaalud kohandatud sihtrühma soolise ja vanuselise struktuuriga)

	KOKKU	Madal risk	Keskmine risk	Kõrge risk	Väga kõrge risk	N
Düslipideemia ravi algus						
< 2,6	1,5%	0%	6%	0%	0%	255
2,6–4,0	2,6%	1%	5%	6%	5%	903
4,0–4,9	6,9%	3%	11%	18%	0%	576
≥ 4,9	16,5%	12%	20%	24%	18%	299
N	2033	1059	746	171	57	2033
Hüpertensiooni ravi algus						
< 130	4,1%	3%	10%	9%	100%	671
130–140	15,8%	14%	19%	18%	0%	309
140–160	29,9%	22%	36%	48%	11%	317
160–180	46,2%	24%	61%	58%	34%	70
≥ 180	73,0%	79%	79%	71%	69%	28
N	1395	853	427	89	26	1395
Nõustamine		8%	11%	9%	23%	1087

Ennetava ravi katkestamine. Ravi katkestamise määr kalibreeriti, võttes arvesse ennetaval ravil olijate osakaalu 60–70aastaste geenidoonorite seas. Statiinravil oli 60–70aastastest geenidoonoritest 12% ja kõrgvererõhktõve ravil 55%. Statiinravi katkestas mudelis 38% ja kõrgvererõhktõve ravi 19% ravil olijatest.

Ennetuse mõju riskiteguritele

Kõrgvererõhktõve või düslipideemia ravi korral kohandati mudelis patsiendi SVRi ja LDL-kolesterooli taset eesmärgtasemetele, mida on kirjeldatud PE-teenusemudelis (vt tabel 12). Ravi mõju modelleeriti mõlemas strateegias sarnaselt, kuna puudus info ravi erineva mõju kohta kahes strateegias (nt parema ravisoostumuse tõttu PE-strateegias tulenevalt patsiendi paremast motiveeritusest).

Nõustamise mõju suitsetamisele võeti kliinilise juhtprojekti SVH-uuringu tulemustest, kus suitsetajate osakaal vähenes PE-rühmas 2,8 ja tavapraktika rühmas 0,2 protsendi võrra, mõju modelleeriti ühekordsena. Kahjuks ei olnud võimalik kulutõhususe analüüsi valmimise ajaks eristada kliinilises uuringus LDL-kolesterooli ja SVRi muutust ravil olemise staatuse järgi, et eristada nõustamise mõju ravi mõjust.

Tabel 12. Ennetava ravi mõju riskiteguritele

Riskitegur	Risk			
	madal	keskmine	kõrge	väga kõrge
LDL-kolesterool pärast ravi algust, mmol/l	3	3	2,6	1,8
Süstoolne vererõhk pärast ravi algust, mm Hg	130	130	130	130

Kulud

Kulud on väljendatud 2020. aasta hindades, tuginedes vastava aasta ühikuhindadele või tarbijahinnaindeksi tervise komponendile (13).

Riski hindamisega seotud kulu. Mudelis jälgiti perearsti või -õe külastamist, riskitegurite selgitamist ja koondriski hindamist ning nõustamist.

Mõlemas ennetuse strateegias kaasnes perearsti/-õe külastusega hinnanguline kulu visiitidele (21,29 eurot), mis arvutati üldarstiabi 2019. aasta kulu ja sama aasta visiitide arvu põhjal (11) ning korrigeeriti 2020. aasta hindadesse (vt tabel 13) (13). Lihtsustatult eeldati riski hindamiseks üht visiiti aastas. Vereanalüüsi kulu kolesterooli määramiseks (11,97 eurot) leiti tervishoiuteenuste 66104, 66105 ja 66124 põhjal (2020. aasta IV kvartali hinnad) (14). PE-strateegias lisati vereanalüüsi kulu kõigile sihtrühma liikmetele, kes külastasid perearsti. Tavapraktikas eeldati, et vereanalüüs kolesterooli määramiseks tehakse 75%-le neist, kes perearsti juurde satuvad, s.o mitte kõigil ei selgitata süstemaatiliselt riskitegureid (osakaal hinnatud geenivaramu kohordi kasutatud tervishoiuteenuste põhjal).

PE-strateegias lisandus riskitegurite selgitamisel ühekordne kulu (80 eurot) PRSile perearsti/-õe esimese külastuse korral. See kulu sisaldas tegevusi vereproovist genotüpiseerimiseni (70 eurot, TÜ EGV hinnad) ja PRSi arvutamiseni. Ühe PRSi arvutuse hinna massilise arvutuse korral (10 eurot) pakkusid Eesti ja Soome eksperdid. TÜ EGV andmetel on genotüpiseerimine teostatud 30–

69aastastest meestest 15%-l ja 40–69aastastest naisest 26%-l, seega lisandub nende puhul vaid kulu 10 eurot.

Tavapraktika puhul eeldati, et SCORE kasutamisega kulu ei kaasne. PE-strateegias kaasnes koondriski arvutamise ja visualiseerimise teenusega kulu 10 eurot, hinna pakkusid Soome eksperdid.

Nii PRSi kui ka koondriski arvutamise ja visualiseerimise teenuse hindade prognoosimisel lähtuti situatsioonist, kus ühe teenuse ostmiseks valitakse konkreetne pakkuja, kes teostab teenuse kogu sihtrühmale mingil kindlal perioodil.

Riski hindamisega seotud kulud võeti arvesse kuni sihtrühma vanuse ülemise piirini.

Tabel 13. Riski hindamisega seotud tegevused ja nende hind

Kulukoht	Hind, eurodes	Selgitus
Perearsti/-õe visiit	21,29 (11,13)	Kõik (v.a vanemaealised), kes külastavad enne haigestumist (sh enne ja pärast ennetava ravi algust) perearsti, visiit tehakse mõlemas strateegias kord aastas
Vereanalüüs kolesterooli määramiseks	11,97 (14)	PE-strateegia: kõik (v.a vanemaealised), kes külastavad enne haigestumist (sh enne ja pärast ennetava ravi algust) perearsti, analüüs tehakse kord aastas Tavapraktika: 75% neist (v.a vanemaealised), kes külastavad perearsti, analüüs tehakse kord aastas
Geenitestiks vereproovi võtmine ja genotüpiseerimine	70 (TÜ EGV hinnad)	PE-strateegia: 85% meestest ja 74% naistest (v.a vanemaealised), kes külastavad perearsti enne ja pärast ennetava ravi algust, analüüs tehakse kord elu jooksul
PRSi arvutamine	10 (Eesti ja Soome eksperdid)	PE-strateegia: kõik (v.a vanemaealised), kes külastavad perearsti enne ja pärast ennetava ravi algust, analüüs tehakse kord elu jooksul
Koondriski arvutamine ja visualiseerimine	10 (Soome eksperdid)	PE-strateegia: kõik (v.a vanemaealised), kes külastavad perearsti enne ja pärast ennetava ravi algust ning kellel on vähemalt üks riskitegur, koondrisk arvutatakse üldjuhul kord aastas (vt ka „Ennetuse rakendamise põhimõtted“)

Ennetava ravi ja nõustamise kulu. Düslipideemia ja kõrgvererõhktõve ravi kulude arvutamisel kasutati geenidoonorite retsepte (vt „Ennetusega alustamine tavapraktikas“), vaatluse alla võeti 2019. aastal välja kirjutatud retseptid. Analüüsi kaasati E78 diagnoosikoodiga statiinide (ATC-koodid C10AA, C10BA, C10BX) ja I10–15 diagnoosikoodiga kõrgvererõhktõve ravimite (ATC-koodid C02, C03, C07, C08 ja C09) retseptid. Igale ravimile lisati analüüsis jaehind 2020. aasta detsembri seisuga (15) ja soovituslik toimeainepõhine päevane ravidoos (16). Statiinide ja kõrgvererõhktõve ravimite keskmise kuise kaalutud ravikulu arvutamisel võeti aluseks ravimite ostukogused. Analüüsi põhjal oli statiinide keskmine kuine kulu kuus 4,45 eurot ja kõrgvererõhktõve ravimite puhul 7,90 eurot. Ravimikulu arvestati elu lõpuni.

Tavapraktika puhul eeldati, et nõustamine toimub visiidi käigus (visiidi hind 21,29 eurot). PE-strateegias on nõustamine kliinilise juhtprojekti SVH-uuringu põhjal pikemaajalisem (30 minutit tavapärase 20 minuti asemel), seega määrati nõustamise hind kulutõhususe analüüsis kõrgemaks, tuginedes sarnasele teenusele üldarstiabis (25 eurot).

Ravikulu. Insuldi ja infarkti ravikulude kohta info saamiseks tehti päring haigekassasse. Päringuga küsiti infot kõigi infarkti (I21–22) ja insuldi (I61, I63–I69, G45) põhidiagnoosiga raviarvete ja samade koodidega retseptide kohta alates infarkti või insuldi algusest (sh retseptide korral patsientide makstud summa). Infarkti algus defineeriti sellise raviarve alguse kaudu, millel esines põhidiagnoos I21–22 ja tervishoiuteenus intensiivravi voodipäevade kohta (koodid 2070–2073), insuldi algus defineeriti sarnaselt koodide I61, I63–I69, G45 kaudu. Infot küsiti 1. kuu ning 1.–3. aasta kulude kohta. Keskmine ravikulu arvutati perioodi alguses elus patsientide kohta. Ravikulud korrigeeriti 2020. aasta hindadesse tarbijahinnaindeksi tervise komponendi põhjal (13).

Tabel 14. Infarkti ja insuldi keskmine ravikulu (eurodes) 1–3 aastat pärast haigestumist (haigekassa)

	Infarkt		Insult	
	Keskmine ravikulu (sulgudes 95% uv)	Ellujäänuid perioodi alguses	Keskmine ravikulu (sulgudes 95% uv)	Ellujäänuid perioodi alguses
1. aasta	8387 (8116–8657)	1944	3908 (3770–4046)	4424
sh 1. kuu	8070 (7816–8324)	1944	3183 (3075–3290)	4424
2. aasta	192 (129–255)	1515	404 (346–463)	3092
3. aasta	116 (51–181)	1410	310 (251–368)	2813

Aasta jooksul (perioodil 01.10.2016–30.09.2017) esines eelnevalt kirjeldatud infarkti raviarve 1944 inimesel. Võrdluseks, statistika põhjal hospitaliseeriti 2017. aastal esmase infarkti (I21–22) tõttu 2027 inimest (6). Insuldi raviarve esines haigekassa andmete põhjal 4424 inimesel, neist insult (ilma koodita G45) oli 3811 inimesel. 2016. aastal haigestus TAI esmahaigestumise statistika põhjal peaaajuresoonte haigustesse (I60–69) 5659 inimest (8).

Nii infarkti kui ka insuldi korral kulus valdav osa ravirahast 1. aastal (isegi 1. kuul) pärast haigestumist: vastavalt 7607 ja 3545 eurot. Võrdluseks, haigekassa arvete analüüsi põhjal (17) olid peaaajuinfarkti (I63) raviteekonna kulud (kulud esimese 365 päeva jooksul või kuni uue insuldini) 5052 (95% uv 4886–5219) eurot. Aasta jooksul surnutele arvestati 1. kuu ravikulu. Mudelis eeldati, et 3. aasta kulud jäävad püsima ka edaspidi.

Elukvaliteet

Mudelis on patsiendi elukvaliteet enne SVHsse haigestumist soo- ja vanusespetsiifiline ning tugineb 2012. aasta Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringule (vt tabel 15) (18).

Tabel 15. Baaselukvaliteet soo ja vanuse järgi

Vanuserühm	Mehed	Naised
25–34	0,843	0,832
35–44	0,805	0,817
45–54	0,761	0,779
55–64	0,727	0,720
65–74	0,668*	0,668*
75–84	0,603*	0,603*
85+	0,530*	0,530*

Märkus: * ekstrapoleeritud

Pärast infarkti või insulti haigestumist inimese elukvaliteet väheneb (vt tabel 16). Elukvaliteedi vähenemine peale infarkti ja insulti küsimustiku EQ-5D põhjal tugineb Inglismaa rahvastiku küsitlusuuringu tulemustele (n = 26 700) (19). Uuringu põhjal väheneb elukvaliteet esimesel aastal pärast infarkti või insulti rohkem ja edaspidi vähem.

Tabel 16. Elukvaliteedi vähenemine pärast infarkti või insulti

Terviseseisund	Elukvaliteedi vähenemine
Infarkt, 1. aasta	0,881
Infarkt, pärast 1. aastat	0,906
Insult, 1. aasta	0,775
Insult, pärast 1. aastat	0,822

3.8.2. Kulutõhususe modelleerimise tulemused

Sihtrühma riskitegurid ja koondrisk simulatsiooni alguses

PE-strateegia sihtrühmas oli vaid 6% neid, kellel puudusid lisaks vanusele muud riskitegurid, ülejäänud inimesed tuleks suunata riskihindamisele. Levinuim riskitegur oli piirmäärast kõrgem LDL-kolesterool (86% kohordist), SVR oli piirmäärast kõrgem 38%-l, suitsetas 26% ja PRS oli piirmäärast kõrgem 17%-l sihtrühmast. Piirmäärast kõrgema SVRiga inimeste osakaal kasvas vanusega, teiste riskitegurite seos vanusega oli nõrgem või puudus. Vaatamata riskitegurite levimusele oli enam kui pool sihtrühmast madala koondriskiga, viidates vanuse olulisusele koondriski kujunemisel. Tuleb ka arvestada, et osa sihtrühmast oli juba ennetaval ravil, mõjutades LDL-kolesterooli ja SVRi taset. Meeste-naiste riskitegurites polnud suuri erinevusi, v.a suitsetamise puhul. Meeste seas oli madala koondriskiga inimesi rohkem, tulenevalt erinevatest

vanusepiiridest võrreldes naistega. Sama vanuserühma piires oli meeste koondrisk keskmiselt kõrgem võrreldes naistega (vt tabel 17).

Tabel 17. Kohordi riskitegurid ja koondrisk simulatsiooni alguses (% kohordist, soo ja vanuserühm kokku 100%, n = 2186, kohandatud sihtrühma soolise ja vanuselise struktuuriga)

	Riskitegurite arv					Riskiteguri esinemine				Koondrisk			
	0	1	2	3	4	SVR > 140	LDL > 2,6	Suitset amine	PRS > 0,85	Madal	Keskmine	Kõrge	Väga kõrge
Mehed	5	37	40	16	2	37	87	33	16	58	31	8	3
30–39	6	44	37	10	2	23	87	34	15	100	–	–	–
40–49	4	38	35	21	2	36	89	33	19	80	19	–	–
50–59	3	31	47	17	2	45	87	37	16	15	70	14	1
60–65	6	31	43	19	1	54	83	26	14	–	51	30	19
Naised	7	39	39	13	1	40	86	18	18	49	39	10	3
40–49	11	41	36	11	0	25	80	24	19	98	2	–	–
50–59	5	44	36	14	2	39	89	20	16	53	45	1	1
60–70	6	34	45	15	1	53	88	10	20	1	66	26	7
KOKKU	6	38	40	15	1	38	86	26	17	54	35	9	3

Kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumi tulemused

PE-strateegiaga kaasnesid elu jooksul 14% suuremad kulud võrreldes tavapraktikaga. Kulud suurenesid seoses riski hindamisega, sh kolesterooli ja PRSi määramise ning koondriski arvutamise, kuid ka ennetusega seoses nõustamise iseloomu muutumise ja ulatuslikuma statiinravi määramisega (elu lõpus oli statiinravil 48% patsientidest võrreldes 12%-ga tavapraktika strateegias). Seevastu ravikulud oli PE-strateegias väiksemad, eelkõige tulenevalt ulatuslikuma statiinravi tõttu ära hoitud infarktides (vt tabel 18).

Esimese aasta lõpuks oli PE-strateegias võrreldes tavapraktikaga LDL-kolesterool 5% ja SVR 1% väiksem, mis on ligikaudu sarnane Eesti kliinilise uuringu tulemustega (LDL-kolesterool aasta lõpus PE-rühmas 3,6 ja tavapraktika rühmas 3,4 ning SVR vastavalt 130 ja 129). Elu lõpus oli sihtrühma keskmine LDL-kolesterool 3,3 PE-strateegias ja 3,8 tavapraktikas ning SVR vastavalt 140,7 ja 143,6. Suitsetas 22,2% sihtrühmast PE-strateegia ja 26,0% tavapraktika korral.

Tabel 18. Ennetuse strateegiatega kaasnevad kulud (eurodes) ja tervisetulemid

	PE- strateegia	Tava- praktika	Absoluutne erinevus	Erinevuse %
Kulud eluea jooksul				
Kokku inimese kohta (diskonteeritud)	2 295	2 017	278	14%
Riski hindamine: 1. visiit	178	178	0	0%
Riski hindamine: kolesterooli määramine	99	75	24	32%
Riski hindamine: polügeenne riskiskoor	44	0	44	
Riski hindamine: koondriski määramine	80	0	80	
Ennetus: nõustamine	186	118	68	58%
Ennetus: ravimid	874	704	170	24%
Ravikulud	833	943	-110	-12%
Tervisetulemid eluea jooksul				
QALYd inimese kohta (diskonteeritud)	10,60	10,59	0,02	0,18%
Esmahaigestumise juhtumid 10 000 kohta				
Infarkti haigusjuhud	908	1211	-303	-25%
Insuldi haigusjuhud	2411	2386	25	1%

Märkus: 3 000 000 iteratsiooni keskmised tulemused

PE-strateegiat rakendades lisandus keskmiselt 0,02 QALYt inimese kohta eluea jooksul (+0,18%). Tervisekasu tulenes infarkti haigestumise vähenemisest (-25%), mis kaasnes ulatuslikuma statiinraviga ja ravi parema sihtimisega kõrgema riskiga inimestele. Insultide arv jäi kahes strateegias samale tasemele, sest vererõhuravimite kasutuses märkimisväärsest muutust ei toimunud. Kuigi PE-strateegias täpsustatakse koondriski, mille alusel vererõhuravimeid määratakse, ei avaldanud see nähtavat mõju insultide arvule. Üheks põhjuseks võib olla SVRi tagasihoidlik mõju insuldi haigestumisele vastavas algoritmis (vt „Esmahaigestumine ja suremus infarkti ja insuldi“).

Võttes arvesse lisanduvat tervisekasu ja kulude kasvu, kujunes täiendkulu tõhususe määraks 14 600 eurot võidetud QALY kohta.

Kulutõhususe analüüsis ei modelleeritud elustiilinõustamise mõju (sh motiveeriva nõustamise võimalikku suuremat mõju võrreldes tavapraktikaga) LDL-kolesterooli sisaldusele ja SVRile ega PE-strateegia (sh SVH riski visualiseerimise ja geneetilise riski teadaasaamise) mõju ravisoostumusele. Kahjuks puudus info, milline on nõustamise efekt riskiteguritele ilma ennetava ravita ja kas see efekt erineb kahe strateegia vaates. On võimalik, et nõustamisega lisanduva kasu modelleerimine ei muudaks oluliselt tulemusi, kuna LDL-kolesterooli ja SVRi erinevus 1. aastal kahe strateegia puhul on mudelis ligikaudu sarnane võrreldes kliinilise uuringu tulemustega.

Kulutõhususe analüüsi tundlikkuse analüüsi tulemused

Tundlikkuse analüüsis testiti ühikukulude ja elukvaliteedi hinnangute muutuse mõju täiendkulu tõhususe määrale (vt stsenaariume tabelis 19). Hindu varieeriti üldjuhul $\pm 20\%$. Hindu, mis tuginesid ekspertarvamusele (s.o PRSi ja koondriski arvutamise hind), varieeriti rohkem. Elukvaliteedi hinnanguid varieeriti -20% ja $+10\%$. Lisaks varieeriti diskonteerimismäära ja ennetuse mõju parameetreid.

Tabel 19. Tundlikkuse analüüsi stsenaariumid

	Parameeter	Alumine väärtus tundlikkuse analüüsis	Väärtus baas-stsenaariumis	Ülemine väärtus tundlikkuse analüüsis
1.	Elukvaliteedi halvenemine pärast infarkti 1. aastal	0,705 (-20%)	0,881	0,969 (+10%)
2.	Elukvaliteedi halvenemine pärast infarkti peale 1. aastat	0,725 (-20%)	0,906	0,997 (+10%)
3.	Elukvaliteedi halvenemine pärast insulti 1. aastal	0,620 (-20%)	0,775	0,853 (+10%)
4.	Elukvaliteedi halvenemine pärast insulti peale 1. aastat	0,658 (-20%)	0,822	0,904 (+10%)
5.	Vereanalüüsi hind kolesterooli määramiseks	9,58 (-20%)	11,97	14,36 (+20%)
6.	Geenitestiks vereproovi võtmise ja genotüpiseerimise hind	56 (-20%)	70	–
7.	PRSi arvutamise hind	5 (-50%)	10	20 (+100%)
8.	Koondriski arvutamise ja visualiseerimise hind	5 (-50%)	10	15 (+50%)
9.	Statiinide kulu kuus	3,56 (-20%)	4,45	5,34 (+20%)
10.	Vererõhuravimite kulu kuus	6,32 (-20%)	7,90	9,48 (+20%)
11.	Nõustamise hind	21,29 (-15%)	25	30 (+20%)
12.	Infarkti ravikulud	6456 / 6710 / 154 / 93 (-20%)	8070 / 8387 / 192 / 116*	9684 / 10 064 / 230 / 139 (+20%)
13.	Insuldi ravikulud	2546 / 3126 / 323 / 248 (-20%)	3183 / 3908 / 404 / 310*	3820 / 4690 485 / 372 (+20%)
14.	Diskonteerimine	0%, 3%	5%	–
15.	SVRi tase ravi järel	–	130	140
16.	LDLi sisaldus ravi järel	–	3 / 3 / 2,6 / 1,8 (sõltuvalt koondriskist)	3,6 / 3,6 / 3,12 / 2,16 (+20%)
17.	LDLi koefitsient infarkti riski prognoosivas algoritmis	0,392 (95% uv alumine piir)	0,669	–

Märkus: * 1. kuu, 1. aasta, 2. aasta ja 3. aasta kulud

Oodatavalt oli suurim mõju tulemustele diskonteerimisel (vt tabel 20). Kui kulused ja tervisetulemeid ei diskonteeritaks, oleks täiendkulu tõhususe määr ICER 52% väiksem. See tuleneb asjaolust, et ennetusega kaasnevad kulud ajas regulaarselt, kuid kasu (sh võit tervisetulemites ja seeläbi ravikuludes) tekib alles tulevikus. Diskonteerimise korral kaalutakse tuleviku kulud ja tervisetulemid ajas kahaneva kaaluga. Madalama diskonteerimismäära (3%) korral oleks ICER väiksem 25%.

Tabel 20. Tundlikkuse analüüsi tulemused

	Parameeter	ICERi parameetri alumise väärtuse korral		ICERi parameetri ülemise väärtuse korral	
		ICER	%	ICER	%
	Baasstsenaarium	14 600			
1.	Elukvaliteedi halvenemine pärast infarkti 1. aastal	13 732	-6%	15 129	3%
2.	Elukvaliteedi halvenemine pärast infarkti peale 1. aastat	9 367	-36%	20 399	39%
3.	Elukvaliteedi halvenemine pärast insulti 1. aastal	14 679	0,3%	14 610	-0,2%
4.	Elukvaliteedi halvenemine pärast insulti peale 1. aastat	14 560	-1%	14 670	0,3%
5.	Vereanalüüsi hind kolesterooli määramiseks	14 384	-2%	14 882	2%
6.	Geenitestiks vereproovi võtmise ja genotüpiseerimise hind	14 250	-3%	-	-
7.	PRSi arvutamise hind	14 430	-1%	15 040	3%
8.	Koondriski arvutamise ja visualiseerimise hind	12 525	-14%	16 742	14%
9.	Statiinide kulu kuus	12 752	-13%	16 514	13%
10.	Vererõhuravimite kulu kuus	14 743	1%	14 523	-1%
11.	Nõustamise hind	13 484	-8%	16 182	11%
12.	Infarkti ravikulud	15 792	8%	13 474	-8%
13.	Insuldi ravikulud	14 598	-0,2%	14 669	0,2%
14.	Diskonteerimismäär 3%	11 025	-25%	-	-
	Diskonteerimismäär 0%	6 960	-52%	-	-
15.	SVRi tase pärast ravi	-	-	16 867	16%
16.	LDLi sisaldus pärast ravi	-	-	21 254	46%
17.	LDLi koefitsient infarkti algoritmis	39 090	168%		

Kuna PE-strateegia korral kasvas märkimisväärselt statiinravil olijate arv, mõjutasid tulemusi ka statiinravi ja infarktide arvuga seotud parameetrid. Statiinide hinna 20% muutus mõjutas ICERit $\pm 13\%$, elukvaliteedi vähenemine pärast infarkti -6% kuni 39% ja infarkti ravikulud $\pm 8\%$. Kuna

kõrgvererõhktõve ravil olijate hulk oluliselt ei muutunud, kõrgvererõhktõve ravi ja insultide arvuga seotud parameetrite varieerimine oluliselt ICERit ei muutnud.

PE-strateegiaga kaasnevate uute tegevuste hindadest oli ICERile suurim mõju koondriski arvutamise ($\pm 14\%$) ja nõustamise hinnal (-8 kuni 11%) ehk korduvate tegevuste hindadel. Ühekordsete tegevuste hinna varieerimisel oli ICERile tagasihoidlik mõju: PRSi arvutamiseks vajaliku vereproovi ja genotüpiseerimise 20% madalam hind vähendas ICERit vaid 3%, PRSi arvutamise 50% madalam või 100% kallim hind mõjutas ICERit vastavalt -1% ja 3% . Ka kolesterooli määramiseks vajaliku vereanalüüsi hinna muutumine ei avaldanud ICERile olulist mõju ($\pm 2\%$).

Juhul, kui ravi tulemusena LDL-kolesterool ja SVR langeb vähem (s.o mitte eesmärgtasemele), oli täiendkulu tõhususe määr kõrgem, vastavalt 46% ja 16%. Suurim mõju tulemustele oli stsenaariumil, kus LDLi mõju infarkti haigestumisele oli väiksem ($+168\%$).

3.8.3. Eelarvemõju analüüs

SVHde ennetuse eelarvemõju analüüsis tugineti peatükis 3.8.1 kirjeldatud sisendandmetele, kui ei ole märgitud teisiti. Arvutustes võeti aluseks ennetuse sihtrühma suurus (574 000), ennetuseks vajalikke ressursside hinnad ja järgmised eeldused:

- Perearsti külastab aastas 80% sihtrühmast (11, 12).
- Vereanalüüs tehakse PE-strateegia puhul kõigile perearsti külastajatele, tavapraktikas on vereanalüüse 75% vähem. Vereanalüüside hulk on analüüsis lihtsustatult staatiline. Vereanalüüside hulk võib PE-strateegias veidi väheneda, sest osal patsientidest hinnatakse riski uuesti alles 5 aasta möödudes.
- PRSi määramiseks vajalik vereproov ja genotüpiseerimine tehakse 40 000 inimesele aastas.
- Nendest inimestest, kelle geenandmed on geenivaramus juba olemas, arvutatakse PRS 80%-le 1. aastal ja 20%-le 2. aastal, tuginedes perearsti külastatavusele.
- Koondrisk arvutatakse kõigile, kellel on vähemalt üks riskitegur (94% külastajatest, vt „Sihtrühma riskitegurid ja koondrisk simulatsiooni alguses“).
- Teisele visiidile kutsutakse sihtrühmast 72% PE-strateegia ja 46% tavapraktika korral (protsendid on saadud kulutõhususe mudelist). PE-strateegias pakutakse motiveerivat nõustamist nende patsientidele, kellel PRS on teada, ülejäänutele pakutakse tavapära nõustamist. Motiveeriva nõustamise teenuse osakaal kasvab iga PRSi määramisega.
- Esimesel aastal on PE-strateegia korral statiinravil 35% ja tavapraktika puhul 12% sihtrühmast (kulutõhususe mudeli järgi), kellest 38% katkestab ravi. Lihtsustatult on eeldatud, et ravil olijate arv ajas ei muutu.
- Kõrgvererõhktõve ravil on esimesel aastal PE-strateegia korral 47% ja tavapraktika puhul 45% sihtrühmast (kulutõhususe mudeli järgi), kellest katkestab ravi 19%. Lihtsustatult on kõrgvererõhktõve saajate hulk ajas staatiline. Kõrgvererõhktõve ravil olijate arv võib väheneda, kui praegu ravil olijatest (34% sihtrühmast) osa ei alusta enam pärast katkestamist ravi. Näiteks SVRi 135 mm Hg juures kaalutakse PE-strateegias ravi vaid väga

kõrge koondriskiga patsientide puhul, kuid tavapraktikas alustab sellistest patsientidest ravi 16%.

Eelarvemõju analüüsi kaasati vaid SVH-riski hindamise ja esmase ennetusega seotud kulud, välja jäid ravikulud ja PE-strateegiaga rakendamise seotud kulud (nt koolituskulud, IT-arendus- ja hoolduskulud). Ravimikulude puhul arvestati nii patsiendi kui ka haigekassa osalust.

SVHde ennetuse kulu on PE-strateegias esimesel aastal 65 miljonit eurot, sh riski hindamisega seotud kulu on 23,7 miljonit (vt tabel 21). Riski hindamisega seotud kulu väheneb mõnevõrra ajas, sest esimestel aastatel arvutatakse PRS rohkematele inimestele (40 000 inimest, kellelt võetakse vereproov, ja lisaks inimesed, kelle geenianalüüs on geenivaramus juba olemas). Pikemas perspektiivis väheneb kulu PRSile veelgi, kui kõigil sihtrühmas on genotüpiseerimine tehtud ning igal aastal jääb vajadus selgitada vaid 30aastaste meeste ja 40aastaste naiste PRS (u 15 000 inimest, võttes arvesse rahvaarvu (1) ja infot olemasolevate vereproovide kohta geenivaramus). Seevastu kasvab nõustamise iseloomu muutumisega nõustamiskulu (motiveeriva nõustamise hind määrati analüüsis kõrgemaks võrreldes tavapärase nõustamisega).

PE-strateegias moodustavad ennetuse kuludest suurima osa kulud ravimitele (49–50%), seejärel esmale visiidile (15%) ja nõustamisele (14–15%). PRSi arvutamise kulu moodustab 5–6% ning koondriski arvutamise ja visualiseerimise kulu 7% kogukuludest (vt tabel 22).

Võrreldes tavapraktikaga kaasneb PE-strateegiaga 20 miljonit eurot suurem kulu ennetusele (+44–45%). Suurim erinevus absoluutarvudes tuleneb ulatuslikumast statiinravist (+5,8 miljonit), koondriski arvutamise kuludest (+4,3 miljonit), sagedasemast ja põhjalikumast nõustamisest (+3,6–4,3 miljonit) ning kuludest PRSi arvutamisele (+3,2–4,1 miljonit). Juhul, kui ravimite (eelkõige statiinide) kasutus vastaks praegu ravijuhenditele, kaasneks PE-strateegiaga lisakulu orienteeruvalt 13 miljonit eurot.

Tabel 21. Personaalse ennetuse strateegiaga seotud hinnanguline kulu sihtrühma kohta viie aasta jooksul, miljonit eurot

	PE-strateegia					Tavapraktika				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Perearsti esmane visiit	9,8	9,8	9,8	9,8	9,8	9,8	9,8	9,8	9,8	9,8
Kolesterooli määramine	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1
PRS1: vereproovi võtmine ja genotüpiseerimine	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
PRS2: PRS arvutamine	1,3	0,6	0,4	0,4	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Koondriski määramine	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Ennetus: tavapärase nõustamine	6,1	4,9	4,1	3,3	2,5	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6
Ennetus: motiveeriv nõustamine	3,1	4,6	5,5	6,5	7,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Ennetus: statiinravi	8,7	8,7	8,7	8,7	8,7	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Ennetus: kõrgvererõhktõve ravi	23,3	23,3	23,3	23,3	23,3	22,3	22,3	22,3	22,3	22,3
Kulu kokku	65,0	64,5	64,4	64,6	64,7	44,7	44,7	44,7	44,7	44,7
.. erinevus võrreldes tavapraktikaga absoluutarvudes	20,3	19,8	19,7	19,9	20,0					
.. erinevus võrreldes tavapraktikaga %-des	45%	44%	44%	44%	45%					
Kulu kokku ilma ravimikuluta	32,9	32,5	32,4	32,5	32,7	19,5	19,5	19,5	19,5	19,5
.. erinevus võrreldes tavapraktikaga absoluutarvudes	13,4	13,0	12,9	13,0	13,1					
.. erinevus võrreldes tavapraktikaga %-des	69%	66%	66%	67%	67%					

Tabel 22. Kulude jagunemine personaalse ennetuse strateegias

	Kululiigi osakaal PE-strateegias, %									
	1	2	3	4	5					
Perearsti esmane visiit	15	15	15	15	15					
Kolesterooli määramine	8	9	9	9	8					
PRS1: vereproovi võtmine ja genotüpiseerimine	4	4	4	4	4					
PRS2: PRS arvutamine	2	1	1	1	1					
Koondriski määramine	7	7	7	7	7					
Ennetus: tavapärane nõustamine	9	8	6	5	4					
Ennetus: motiveeriv nõustamine	5	7	9	10	11					
Ennetus: statiinravi	13	14	14	14	13					
Ennetus: kõrgvererõhktõve ravi	36	36	36	36	36					
Kokku	100	100	100	100	100					

Kasutatud allikad

1. Statistikaamet. RV0211: aastakeskmise rahvastik soo ja vanuserühma järgi [Internet]. 2020. Kättesaadav: https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik__rahvastikunaitajad-ja-koosseis__rahvaarv-ja-rahvastiku-koosseis/RV0211.
2. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel TKU50: Suitsetamine soo ja vanuserühma järgi [Internet]. 2018. Kättesaadav: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__05Uuringud__02TKU__05Suitsetamine/TKU50.px/table/tableViewLayout2/.

3. Kaldmäe M, Zemtsovskaja G, Abina J, Land T, Viigimaa M. Prevalence of cardiovascular disease risk factors in Tallinn, Estonia. *Medicina (Lithuania)* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2020 Dec 15];53(4):268–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28774493/>.
4. European Commission. Special Eurobarometer 458. Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes. [Internet]. 2017. Available from: <https://ec.europa.eu/commfrontoffice/publicopinion/index.cfm/Survey/getSurveyDetail/instruments/SPECIAL/surveyKy/2146>.
5. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel AMI01: Ägedasse müokardiinfarkti (ÄMI) haigestunud, hospitaliseeritud ja haigestumuskordajad 100 000 elaniku kohta soo ja vanuserühma järgi. Kättesaadav: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__08AMI/AMI01.px/.
6. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel AMI02: Ägeda müokardiinfarktiga hospitaliseeritud patsiendid soo, vanuserühma ja infarkti tüübi järgi. Kättesaadav: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__08AMI/AMI02.px/.
7. Veldre G, Ainla T, Marandi T, Blöndal M, Saar A, Eha J. The characteristics, treatment and outcomes of patients with acute myocardial infarction from 2012–2015 in Estonian Myocardial Infarction Registry [Internet]. 2017. Available from: http://www.infarkt.ee/pildid/publikatsioonid/Poster_Veldre et al ESC 2017.pdf.
8. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel EH10: Esmashaigusjuhud soo ja vanuserühma järgi. Kättesaadav: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__01Esmashaigestumuse/EH10.px/.
9. Smith L, Atherly A, Campbell J, Flattery N, Coronel S, Krantz M. Cost-effectiveness of a statewide public health intervention to reduce cardiovascular disease risk. *BMC Public Health* [Internet]. 2019 Sep 6 [cited 2021 Mar 9];19(1). Available from: [/pmc/articles/PMC6728976/](https://pmc/articles/PMC6728976/).
10. Statistikaamet. RV57: Surnud 100 000 elaniku kohta surmapõhjuse, soo ja vanuserühma järgi. 2020; Kättesaadav: <http://andmebaas.stat.ee/Index.aspx?DataSetCode=RV57>.
11. Eesti Haigekassa. Eesti Haigekassa 2019. aasta majandusaasta aruanne [Internet]. 2020. Kättesaadav: <https://www.haigekassa.ee/haigekassa/majandusaruanded-ja-eelarve>.
12. Kantar Emor. Eesti elanike hinnangud tervisele ja arstiabile 2018. 2019.
13. Statistikaamet. Statistika andmebaas, tabel IA023: tarbijahindade harmoneeritud indeks, 2005 = 100 (kuud) [Internet]. Kättesaadav: https://andmed.stat.ee/et/stat/majandus__hinnad/IA023.
14. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu, 01.09.2020. RT I, 18.08.2020, 1.
15. Ravimiinfo. Apteekide hinnakirjad [Internet]. Kättesaadav: <https://www.raviminfo.ee/>.
16. Ravimiamet. 2019. aastal kasutatud toimeainete kogused [Internet]. 2020. Kättesaadav: <https://www.ravimiamet.ee/ravimistatistika>.
17. Eesti Haigekassa. Esmase insuldi raviteekonna hind [Internet]. 2020. Kättesaadav: https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/Insuldi_juhtprojekt/insuldi_episood_toimetatud_20200612.html#6_raviteekonna_hind.
18. Tervise Arengu Instituut. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring, 2012 [Internet]. 2012. Kättesaadav: https://intra.tai.ee/images/prints/documents/136479842690_TKU_2012.pdf.
19. Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: Moving toward better practice. *Value in Health* [Internet]. 2010 [cited 2020 Dec 15];13(5):509–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20230546/>.

4. Rinnavähi alaprojekt

4.1. Alaprojekti ja kliinilise uuringu eesmärgid

Personaalmehediini rakendamiseiga soovitakse vähendada rinna- ja munasarjavähki haigestumist ja suuremust Eestis, tuvastades praegusele vanusele põhinevale sõeluuringule lisaks naised, kel on kõrge geneetiline (nii mono- kui ka polügeenne) risk, ning rakendades neile ennetuse ja varajase avastamise meetmeid (vt ka tabel 1).

Tulenevalt uuringu hanketingimustes sätestatud ajaraamist (3 aastat kogu uuringu läbiviimiseks), ei olnud uuringuga võimalik hinnata planeeritava lähenemise pikaajalist mõju rinnavähi diagnoosimise ja suuremuse dünaamikale. Seetõttu on tulemusnäitajatenä kasutatud vahenäitajaid.

Tabel 1. Rinnavähi alaprojekti üld- ja alaeesmärgid

Üldeesmärk	Rinna- ja munasarjavähi personaliseeritud riskidel põhineva sõeluuringu ja ennetuse rakendamise teostatavus Eestis	
	Alaeesmärgid	Tulemusnäitajad
Alaeesmärk 1	Hinnata geneetilise riski mõju rinna- ja munasarjavähi ennetusele ja varasele avastamisele	1. Rinnavähi polügeense riski arvutamise algoritmi väljatöötamine 2. Naiste osakaalu leidmine populatsioonis, kel esineb keskmisest kõrgem geneetiline rinna- ja munasarjavähi risk 3. Geeniinfo põhjal nõustamisele kutsutavate isikute osalemise määr 4. Kliiniliste riskipõhiste sekkumisjuhiste väljatöötamine
Alaeesmärk 2	Hinnata geneetilise riski mõju rinnavähi avastamisele sõeluuringus	Leitud kasvaja juhtude sagedus standardse sõeluuringu ja geneetiliste riskide alusel teostatava sõeluuringu võrdluses

Teised tulemusnäitajad:

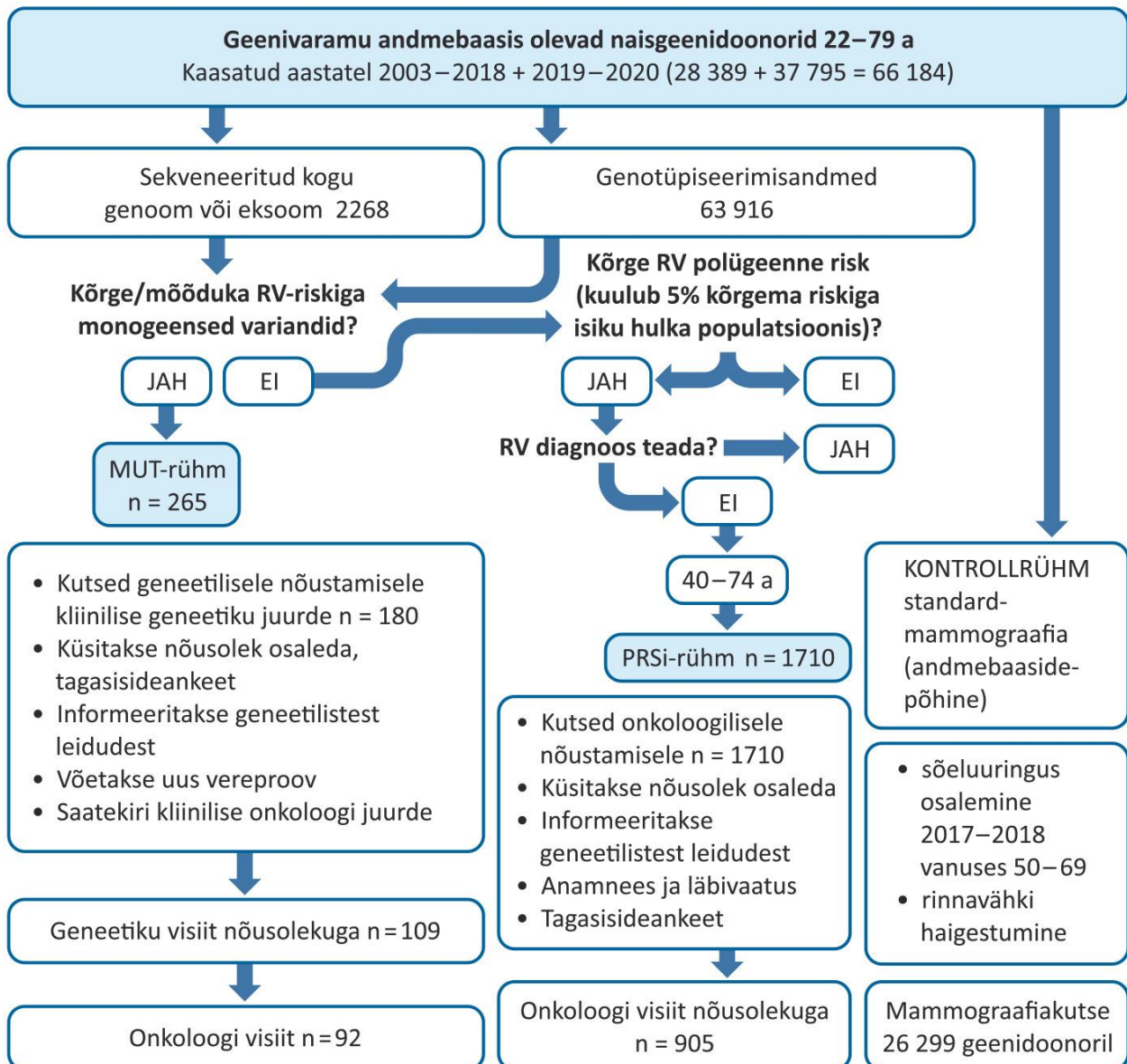
- Mittegeneetiliste rinnavähi riskitegurite esinemine.
- Nõustamisjärgsed meditsiinilised tegevused uuritavatega.
- Kõrge monogeense päriliku riskiga isikute pereliikmete täiendav kaasamine nõustamiseks ja geneetiliseks testimiseks.
- Pärilikkusandmete arusaadavus ja olulisus uuritavatele.
- Tagasiside vahetud ja pikemaajalised (pool aastat hiljem) psühhosotsiaalsed mõjud.
- Personaliseeritud rinna- ja munasarjavähi ennetuse ja varase avastamise rakendamise kulutõhususe analüüs erinevate stsenaariumite korral.

4.2. Kliinilise uuringu metoodika

Kliiniline uuring oli disainitud rakendusuringuna, et hinnata, kas geeniinfot saab kaasata rinna- ja munasarjavähi ennetuse ja varase avastamise parandamiseks (vt joonis 1). Geeniinfona on

kasutatud päriliku rinna- ja munasarjavähi mõõduka ja kõrge riskiga geenide mutatsioone ning polügeenseid riskiskoore. Uuringus osalesid rinna- ja munasarjavähi kõrgenenud riskiga naised MUT-rühmas ning mõõdukalt kõrgenenud rinnavähiriskiga naised PRSi-rühmas.

Uuringu vajalikkuse põhjendused ja meetodika detailseim kirjeldus on esitatud uuringu protokollis (vt lisa C), laiemalt on teema olulisust ning tausta käsitletud Eesti Arsti ülevaateartiklis (1).



Joonis 1. Uuringu skeem

Uuringu algvalimiks oli 2018. aasta 1. jaanuari seisuga 28 389, kohordi laiendamise järel 2020. aasta kevadest aga 66 184 naissoost TÜ EGV geenidoonorit vanuses 22–79 aastat. Seda valmit on käsitletud kui tervikpopulatsiooni näidismudelit.

Valimi põhjal moodustati 3 rühma ehk kohorti:

- **stMG-kohort** (standardse mammograafilise sõeluuringu kohort) – 50–69aastased naised, kes osalesid sõeluuringus 2017–2018; võrreldi andmebaase, geenidoonoreid välja ei kutsutud, geeniinfot ei edastatud.
- **MUT-kohort** – 22–79aastased naised, kel esineb haiguse eelsoodumusega seotud geenivariant.
- **Kõrge PRSiga kohort** – 40–74aastased naised, kes kuuluvad PRSi analüüsi alusel rahvastiku kõrgeima riskiga 5% sisse.

Uuritavate värbamine ja käsitlus

Tagasikodeerimise järel saatis TÜ EGV geenidoonoritele kirjaliku kutse. MUT-kohordi isikud kutsuti TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskusesse meditsiinigeneetiku geneetilisele konsultatsioonile ja suunati edasiseks meditsiiniliseks käsitluseks rinnavähispetsialistide juurde TÜ Kliinikumi või Põhja-Eesti Regionaalhaiglasse. Käsitlus toimus tavapärase kliinilise praktika raames, mille aluseks on omakorda TÜ Kliinikumi „Päriliku rinna- ja munasarjavähi käsitlusjuhend“ ning teised rahvusvaheliselt tunnustatud käsitlusjuhendid.

Kõrge PRSiga kohordi isikud kutsuti konsultatsioonile otse rinnavähispetsialistide juurde TÜ Kliinikumi ja Põhja-Eesti Regionaalhaiglasse. Naisi nõustati, selgitati välja rinnavähi riskitegurid, täpsustati isiklik ja perekondlik vähianamnees, tehti rinnanäärmete kliiniline ja mammograafiline kontroll. Patoloogilise leiu korral tehti vajalikud täpsustavad uuringud, vähi diagnoosimise korral järgnes vastav tavapärane kliiniline käsitlus. Patoloogia puudumisel soovitati jätkata tavapärase rinnavähi sõeluuringu programmis (mammograafia) osalemist iga 2 aasta järel. Väljaspool sõeluuringu vanuserühma anti soovitus arsti suunamisel mammograafia teostamiseks ning rinnanäärmete kontrolliks samuti 2aastase intervalliga. Kõigile uuritavatele soovitati järgida üldisi rinnavähi riski vähendamise soovitusi ja harrastada tervislikke eluviise.

Uuringukohortide, uuritavate värbamise, käsitluse ning kogutud andmete koosseisu täpsem kirjeldus ja sekkumised on toodud uuringuprotokollis (vt lisa C) ning lisa D.

4.3. Kliinilise uuringu ettevalmistamine ja läbiviimine

Teema olulisus

Rinnavähk on jätkuvalt oluline rahvatervise probleem Eestis, olles 35–74aastaste naiste seas kõige sagedasem vähkkasvaja ning vähist tingitud surma põhjus: 2017. aastal registreeriti 760 esmasjuhtu ja 263 rinnavähist tingitud surma (2, 3). Haiguse tõhusam ennetamine ning varasem avastamine on kaks olulist tegurit suurema vähendamise lisaks ravi efektiivsuse parandamisele.

Mammograafiline sõeluuring, mis on tõendatult rinnavähi suuremat vähendava mõjuga, on Eestis praegu rakendatud naistele vanuses 50–69 eluaastat. Sõeluuringu tõttu diagnoositi näiteks 2015. aastal rinnavähk 179 naisel (0,49% kõigist osalenutest), mis moodustas 23% kõigist rinnavähijuhtudest sel aastal (4, 5). Sõeluuringute registri andmete alusel kutsuti 2019. aastal sõeluuringusse 77 928 naist, osales 43 558 (55,9% kõigist kutsututest). Sõeluuringute kvaliteedi nõuete alusel peaks aga efektiivseks sõeluuringuks selles osalema vähemalt 70% kutsututest.

Seega võime öelda, et rinnavähi sõeluuring Eestis on naiste elude päästmiseks vajalik, kuid selle mõju laiendamiseks on jätkuvalt tarvis parandada sihtrühma ja ühiskonna teadlikkust ning võib-olla ka sihtrühma laiendada väljapoole praegust vanusevahemikku.

Kuivõrd risk haigestuda rinnavähki sõltub lisaks vanusele ka geneetilisest eelsoodumusest, elustiilist ja reproduktiivsest anamneesist, on individuaalsetel riskidel põhinev sõeluuring üks loogiline alternatiiv vaid vanusel rajanevale sõelumisele (6, 7). Simulatsioonimudelid on näidanud, et individuaalsetele riskiteguritele kohandatud sõeluuring võib olla kulutõhusam kui ühtne sõeluuring (6) ja geneetilise riski tasemed võivad efektiivsemalt eristada sõeluuringu kandidaate (8). Shieh jt on esitanud riskidel põhinevale sõeluuringule uudse lähenemise, milles on kombineeritud kliinilisi riskitegureid, rinna tihedust ning polügeenseid riskiskoores koos mõõduka ja kõrge riskiga pärilike mutatsioonidega (9). Süsteemses ülevaates on leitud, et praegused uuringute andmed on ebapiisavad, et otsustada, milline on parim rinnavähi sõeluuringute praktika või kuidas arstid parimal moel saaks kohandada taktikat konkreetsele isikule (10).

Geneetilise eelsoodumuse vaatenurgast on ligikaudu 15–20% rinnavähi juhte perekondlikud ning nii monogeensed keskmise ja kõrge riskiga seotud geenivariandid/mutatsioonid kui ka SNP polügeensed riskiskoorid võivad sealjuures aidata rinnavähi riskitaset hinnata. Rinnavähi pärilike mõõduka ja kõrge riskiga geenimutatsioonide käsitus on tänapäeval tavapärase kliinilise praktika osa (11), kuid seda pole Eestis siiski süsteemselt rahvastiku tasemel rakendatud. Polügeensete riskiskooride hindamiseks oleme avaldatud teadusuuringute alusel loonud mudeli ning valideerinud selle Eesti geenivaramu andmebaasi abil (12).

Detailsem ülevaade ja teema olulisuse käsitus on leitav uuringu protokollist (vt lisa C) ning lisast D.

Uuringu ettevalmistamine, kooskõlastused ja läbiviimine

Uuringule eelnes põhjalik ettevalmistusperiood, mis sisaldas muu hulgas ulatuslikku teaduslikku tööd polügeensete riskiskooride vallas ja uuringuarstide koolitamist (12). Samuti taotleti ja saadi kõik vajalikud koostööd, et uuring läbi viia. Uuring on registreeritud ka rahvusvahelises kliiniliste uuringute registris ClinicalTrials.gov numbriga NCT03989258. Detailsemalt on uuringu ettevalmistamist kirjeldatud lisas D.

Uuringus osales 10 onkoloogi, 2 meditsiinigeneetikut Tartust ja Tallinnast ning Tartu Ülikooli genoomika instituut. Esimesed uuringuviisidid toimusid 12.10.2018. Esmase valimi (enamiku moodustasid selles Eesti geenivaramu algusaegadel, s.o 2003. aastast liitunud naised) kutsetele vastas ja registreerus vastuvõttudele aasta vältel ligikaudu 40% kutsututest. Seetõttu ning suurt hulka vahepeal lisandunud uusi geenidoonoreid arvestades otsustati 2020. aasta veebruaris uuringukohorte laiendada.

Uuringu läbiviimist on detailsemalt kirjeldatud aruande lisas D.

4.4. Kliinilise uuringu tulemused

4.4.1. Kõrge PRSiiga kohort

Osalusmäär ja uuritavate vanus

PRSi-rühmas saadeti kutsed 1710 naisele. Neist vastas kutsele 935 (54,7%) ja uuringust loobus 30 (3,2%) naist. Kokku osales uuringus teadva nõusolekuga 905 naist (52,9% kutse saanutest ja 96,8% kutsele vastanutest). Lisaks tuli välja arvata teadva nõusoleku andnud 15 naist, kel leidis kinnitust rinnavähk anamneesis. Seega osales 890 kriteeriumitele vastavat uuritavat (52% kutsututest).

Naise keskmine vanus onkoloogi külastamisel oli 56,04 aastat (min 29,25 ja max 81,22). Kõige arvukamalt olid esindatud naised vanuses 40–49 eluaastat (312) ning kõige kasiinamalt 69aastased ja vanemad (101).

Rinnavähi riskitegurid

Kokkuvõtvalt on rinnavähi riskitegurite esinemine nende olulisuse piiri ületamise järgi toodud tabelites 2 ja 3. Detailsem riskitegurite esinemine ja kirjeldus on leitav aruande lisast D.

Tabel 2. Riskitegurid kokkuvõetult olulisuse läve ületamise järgi, mis on järjestatud suhtelise riski tõstmise potentsiaali alusel tugevamast nõrgemani

Riskitegur	Osakaal kõigist (%)
	Üle olulisuse piiri
Atüüpiline hüperplaasia	0,67
Varasem rinnanäärme biopsia või operatsioon	2,13
Rinnavähk esimese astme sugulasel	10,00
Östrogeeni ja progesterooni kombinatsioon	0,11
Rasvtõbi (KMI üle 30)	30,45
Vanus menarhe ajal (alla 12)	7,30
Vanus esmasünnitusel (üle 35)	3,48
Mittesünnitamine	7,08
Vanus menopausi tekkel (üle 55)	9,21
Östrogeenravi	2,02
Alkoholi regulaarne tarvitamine (= 1 ühik päevas)	1,35
Suukaudse kontratseptsiooni kasutamine enne esimest sünnitust	14,04
Suitsetamine	27,08

* Erinevatele allikatele toetudes võib erinevate riskitegurite riski tõusu potentsiaal erineda selliselt, et ka riskitegurite järjekord muutub (1).

Tabel 3. Olulisuse piiri ületanud riskitegurite esinemine ja seos rinnavähi juhtudega

Oluliste riskide arv	n	Osakaal %	n (C50)
0	266	29,89	1 (0,38%)
1	364	40,90	3 (0,82%)
2	195	21,91	6 (3,08%)
3	56	6,29	0 (0%)
4	9	1,01	0 (0%)
Kokku	890	100,00	10 (1,12%)

Uuringud ja protseduurid

Kehalisel läbivaatusel tuvastati patoloogiline leid 11 juhul, neist 2 juhul (18%) kinnitati hiljem ka vähileid.

Mammograafia tehti kokku 882 uuritavale, mis on kõigist osalejatest 99,12%. Mammograafia leid oli patoloogiline 16 juhul, ebaselge 34 juhul, ülejäänuil normaalne.

Rinna biopsiaid tehti kokku 15 juhul ehk kõigist osalejatest 1,69%-le. Biopsia tehti patoloogilise mammograafilise leiu tõttu 44%-le, ebaselge mammograafilise leiu tõttu 18%-le.

MRT-uuringuid oli kokku 9 ehk see uuring tehti kõigist osalejatest 1%-le.

Günekoloogilisi läbivaatusi toimus vaid üks.

Vähidiagnoosid uuritavatel

PRSi-rühmas oli kinnitatud **rinnavähi diagnoos anamneesis** 15 isikul. Neist 10 juhtu oli diagnoositud enne uuringu valimi nimekirja koostamist (01.01.2018. a seisuga) ja 5 juhtu pärast valimi koostamist, kuid enne uuringuvisiiti. Rinnavähk anamneesis oli protokoll järgi uuringust väljaarvamise kriteerium. Seetõttu jätkus nende patsientide käsitus onkoloogilise tavapraktika kohaselt, sõltumata geenianalüüsi leiust. Vähijuhtudest enamik – 11 juhtu – diagnoositi sõeluuringu vanuserühmas, 3 juhtu enne sõeluuringu vanuserühma kättejõudmist ning 1 juht pärast seda. Vähijuhtude täpsem kirjeldus on toodud lisan D.

Uuringu käigus avastati 10 rinnavähijuhtu (1,12%) (vt tabel 4). Neist enamik (7) diagnoositi väljaspool praegust sõeluuringu vanuserühma ja valdavalt (6) vanuses 70 ja rohkem eluaastat. Invasiivsed rinnavähid väljaspool sõeluuringu vanuserühma diagnoositi eranditult vanuses 70 ja enam eluaastat. Rinnavähi esinemissagedus praeguse sõeluuringu vanuserühmas oli 0,64%.

Uuringuperioodil (2018–2020) PRSi-rühmas rinnavähi diagnoosi saanud (nii uuringus kui ka uuringust välja jäetud: n = 18) moodustasid 2% uuringus osalema soostunutest.

Tabel 4. Uuringus diagnoositud rinnavähi juhud

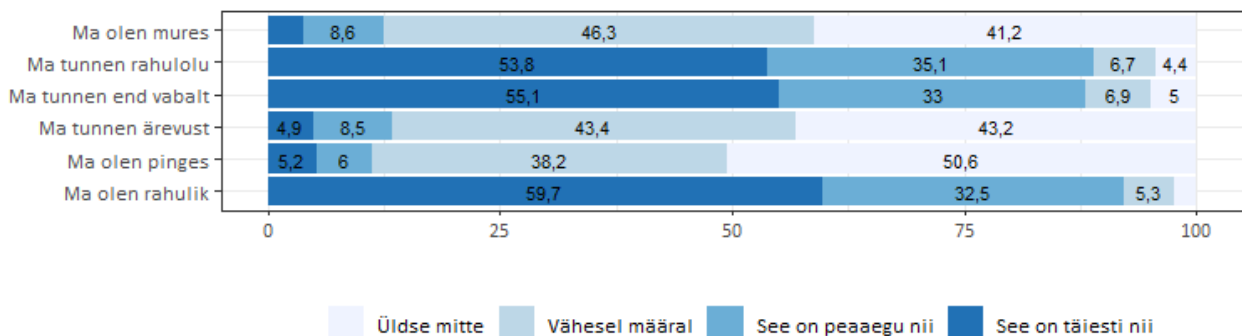
Vanus diagnoosi misel	Onkoloogi I visiidi kuupäev	Diagnoosi kuupäev	Morfoloogia	Staad ium	PRS	Perekonna anamnees
48	29.04.2019	23.10.2019	Inkapsuleerunud papillaarne kartsinoom G1; ER-, PR- ja HER2-negatiivne; <i>in situ</i> (DCIS)	0	99%	II astme sugulastel C50 ja C56
51	06.12.2018	07.12.2018	Invasiivne lobulaarne kartsinoom G2; ER-positiivne, PR-negatiivne	IIA	97%	II ja III astme sugulastel C16, C64
53	22.01.2020	08.07.2020	Duktaalne adenokartsinoom G1; ER-, PR-positiivne	IA	97%	Emal C50, õel nahavähk
59	13.02.2019	17.04.2019	Duktaalne adenokartsinoom G2; ER-, PR-positiivne	IA	99%	I astme (1) ja II astme (3) sugulastel
70	15.05.2019	28.05.2019	Duktaalne adenokartsinoom G1; ER-, PR-positiivne	IB	98%	C56 I astme sugulastel
70	23.11.2020	04.12.2020	Invasiivne lobulaarne kartsinoom G1; ER-, PR-positiivne	IA	98%	Isal C61
70	16.10.2019	24.10.2019	Duktaalne adenokartsinoom G3; ER-, PR-positiivne	IA	98%	Emal C64, vanaemal C16
71	10.04.2019	23.04.2019	Duktaalne adenokartsinoom G1; ER-positiivne, PR-negatiivne	IA	99%	Ei
71	30.10.2018	08.11.2018	Duktaalne adenokartsinoom G1; ER-, PR- ja HER2-positiivne	IA	99%	Ei
72	02.05.2019	02.05.2019	Duktaalne adenokartsinoom G1; ER-, PR-positiivne	IB	99%	Isal nahavähk, õel emakakaevähk

Pahaloomulisi kasvajaid (v.a rinnavähk) esines uuritavatel anamneesi alusel 8%-l. Neist levinumad olid nahavähk (25), emakakaevähk (10) ning soolevähk (5).

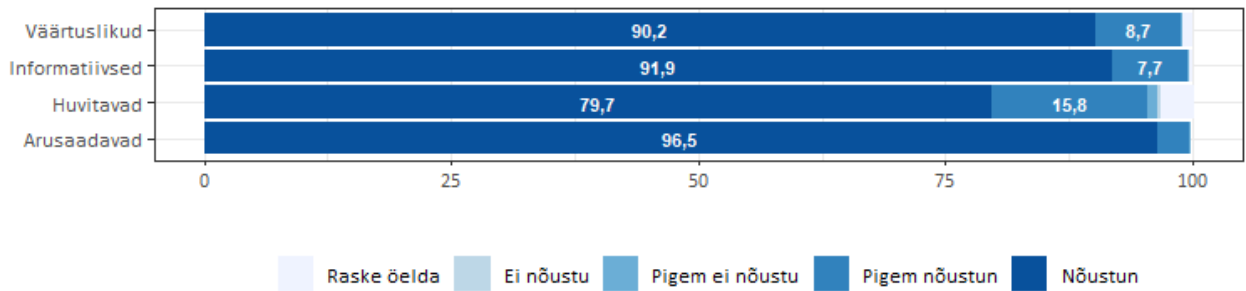
Uuringu käigus diagnoositi ka 3 **healoomulist rinnamuutust** koodiga D24 (rinna healoomuline kasvaja), N60.2 (rinna fibroadenoos) ja N60.4 (rinnajuha laienemus).

Tagasiside küsitlused

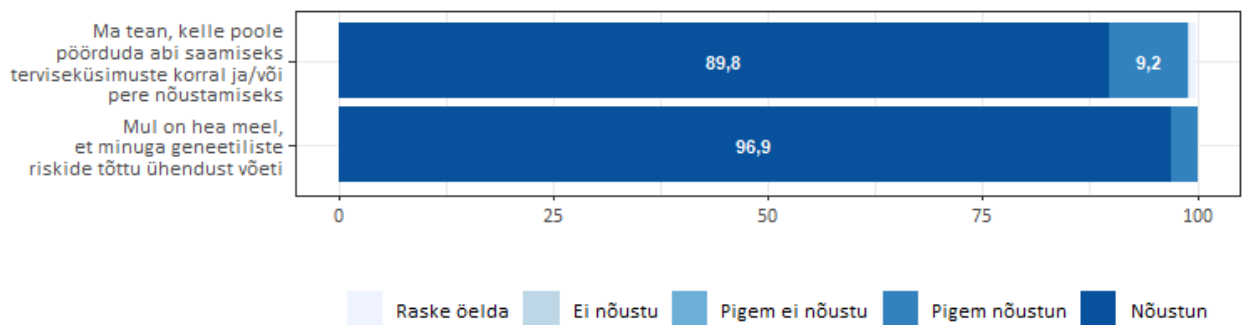
Küsimustikule geneetilise tagasiside kohta I–II visiidi järel vastas ligikaudu 80% (717) uuringus osalenud naistest (vt joonis 2–5).



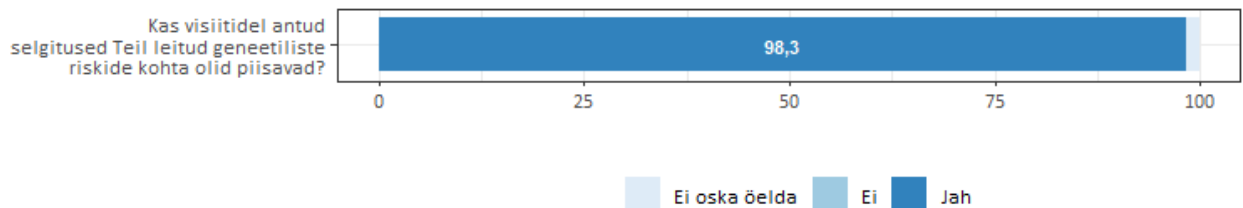
Joonis 2. Kuidas te ennast praegu tunnete? Geneetilise tagasiside küsimustikule antud vastuste jagunemine



Joonis 3. Käesoleva teadusuuringuga seoses toimunud visiitidel antud selgitused Teil leitud geneetiliste riskide kohta olid ... Geneetilise tagasiside küsimustikule antud vastuste jagunemine



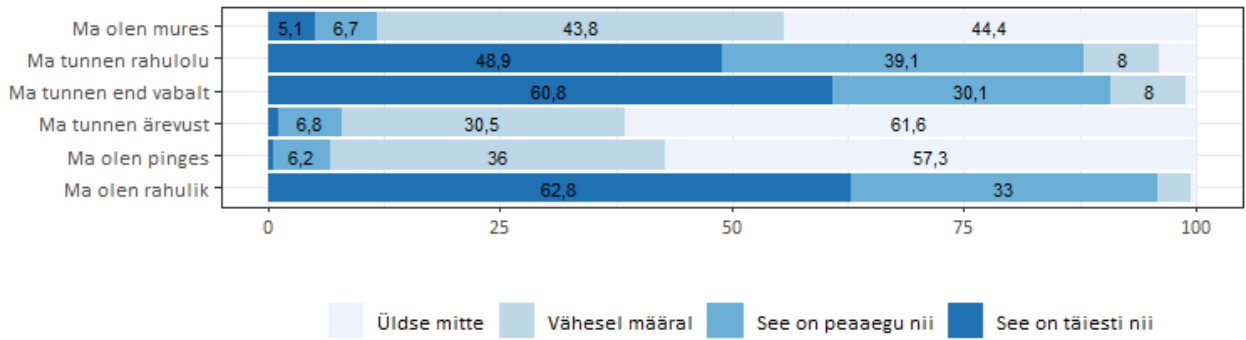
Joonis 4. Palun märkige igale väitele sobivaim vastusevariant. Geneetilise tagasiside küsimustikule antud vastuste jagunemine



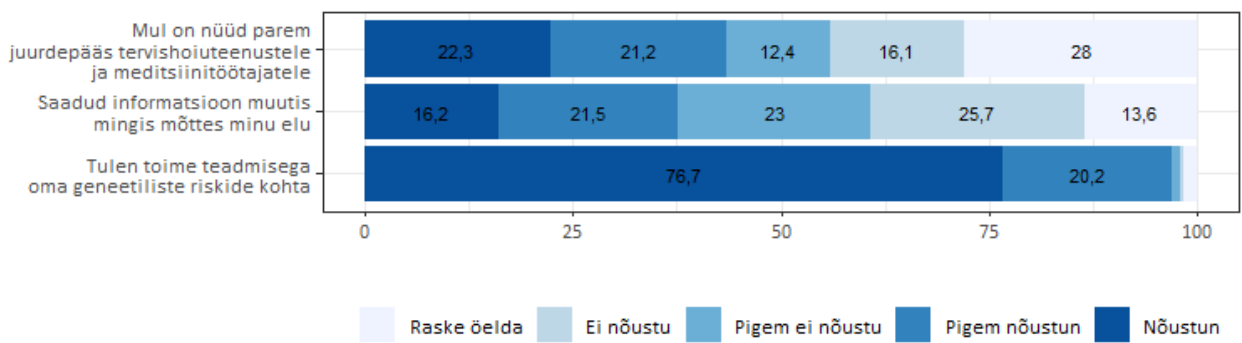
Joonis 5. Kas visiitidel antud selgitused Teil leitud geneetiliste riskide kohta olid piisavad? Geneetilise tagasiside küsimustikule antud vastuste jagunemine

Küsimustike vastustele tuginedes võib öelda, et uuritavad võtsid geneetilise tagasiside saamise hästi vastu, olid sealjuures rahulikud ning pidasid saadud infot arusaadavaks, huvitavaks ja väärtuslikuks.

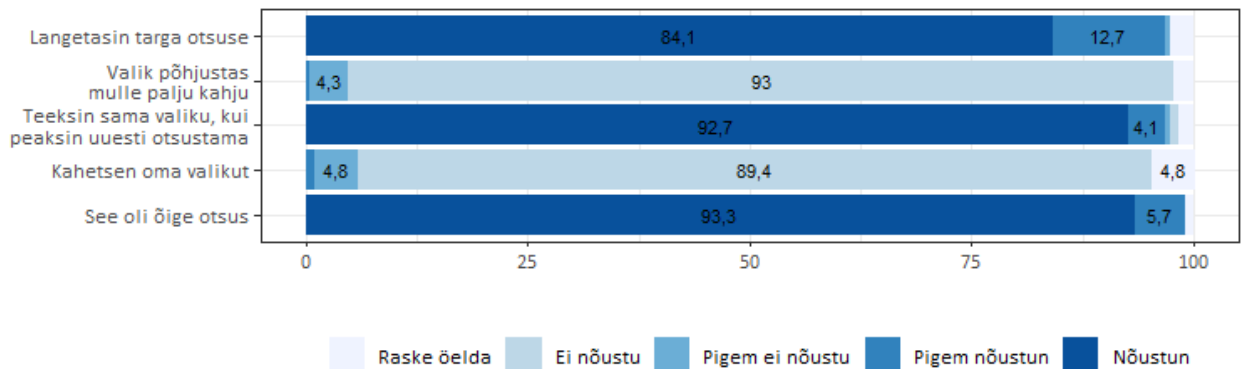
Küsimustik tagasiside arusaadavuse, mõju ja kvaliteedi kohta saadeti postiga 6 kuud pärast uuringu visiiti koju. Sellele on seni vastanud ligikaudu 20% osalenutest (192), kuivõrd viimastest visiitidest pole kõigil veel 6 kuud möödunud (vt joonis 6–10).



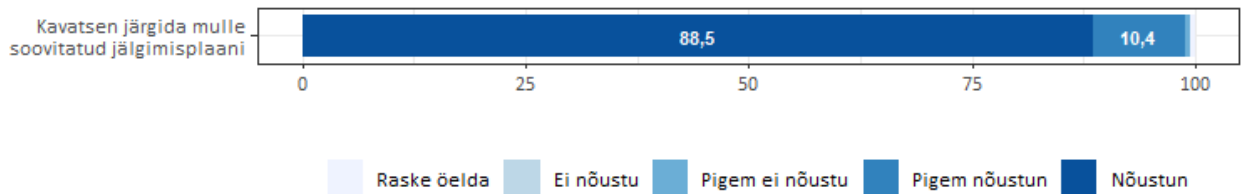
Joonis 6. Kuidas Te ennast praegu tunnete? Tagasiside arusaadavuse, mõju ja kvaliteedi küsimustiku alusel 6 kuud hiljem



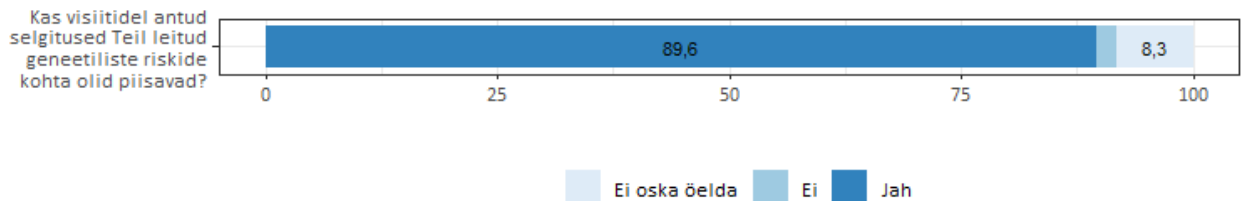
Joonis 7. Palun märkige igale väitele sobivaim vastusevariant. Tagasiside arusaadavuse, mõju ja kvaliteedi küsimustiku alusel 6 kuud hiljem



Joonis 8. Kuidas hindate alljärgnevaid väiteid, kui mõtlete tagasi oma otsusele soovida teada saada teadusuuringu tulemusi? Tagasiside arusaadavuse, mõju ja kvaliteedi küsimustiku alusel 6 kuud hiljem



Joonis 9. Kuidas hindate oma valmisolekut ka edaspidi järgida Teile soovitatud jälgimisplaani? Tagasiside arusaadavuse, mõju ja kvaliteedi küsimustiku alusel 6 kuud hiljem



Joonis 10. Kas visiitidel antud selgitused Teil leitud geneetiliste riskide kohta olid piisavad? Tagasiside arusaadavuse, mõju ja kvaliteedi küsimustiku alusel 6 kuud hiljem

Lisainfot oli arstilt küsinud 7,07% uuritavatest, internetist uurinud 5,64% ning täiendavat teavet ei olnud otsinud 11,27%.

Kokkuvõttes võib 6 kuud hiljem esitatud küsimuste põhjal väita, et geneetilise info arusaadavus, mõju ja kvaliteet olid head. Vastanutest enamik oli nii oma otsusega osaleda kui ka saadud selgitustega rahul ning kavatses järgida soovitatud jälgimisplaani. Üle poolte vastanutest elumuutvaks saadud infot siiski ei pidanud.

4.4.2. MUT-kohort

Osalus. Uuringu valim MUT-rühmas oli 120 + 145 = 265 isikut. Uuringusse kutsuti 120 naist algsest kohordist ning 60 lisakohordist. Kutsele vastas ja geneetiku vastuvõtule registreerus 111 isikut (62% kutsututest). Teadva nõusoleku uuringus osaleda andis geneetiku visiidil 109 isikut. Onkoloogi visiidile jõudis 92 isikut (84% uuringus osalenutest).

Vanus. MUT-kohordi keskmine vanus geneetiku esmakülastuse ajal oli 47,91 (28–80). Alla 40 aasta vanuseid naisi oli 32%, 40–49aastaseid 28% ning 60aastaseid ja vanemaid 23% osalenutest.

Muteerunud geen. 54%-l juhtudest oli tegu BRCA1 geeni mutatsiooniga ning 23%-l BRCA2 mutatsiooniga, mis moodustasid kokku 77%. Ülejäänutest sagedasemad olid CHEK2 ja ATMi mutatsioonid, mida esines vastavalt 16%-l ja 6%-l. Mutatsiooni tüüp oli 94%-l juhtudest patogeenne ja 6%-l tõenäoliselt patogeenne.

Vähianamnees uuritavatel. 15%-l (16) uuritavatest oli varem diagnoositud vähihaigus. Sagedasemad vähipaikmed olid rinnavähk (10) ja munasarjavähk (2) (vt tabel 5).

Tabel 5. Vähidiagnoosid ja haigestumise vanusevahemikud

	< 40	40–49	50–59	59 <
C08	0	0	0	1
C44	0	1	0	0
C50	3	4	1	2
C55	0	1	0	0
C56	0	0	1	1
C64	0	1	0	0

Perekonna vähianamnees. Anamnees vastas kriteeriumitele, mis viitavad monogeense mutatsiooni esinemisele ja on geneetilise testimise eelduseks, 33%-l juhtudest (36). Perekonna anamneesi küsimustiku laiendamisega teiste vähipaikmete (kõhu- ja eesnäärmevähi) esinemise ning rinnavähi esinemise vanusepiiri kõrgemale seadmisega oleks tuvastatavad 53% (58) juhtudest. I astme sugulastel esines vähki 53%-l, II astme sugulastel 73%-l. Sagedasemad vähidiagnoosid sugulaste seas olid rinnavähk (77), maovähk (23) ja munasarjavähk (16), ülejäänud (61) jagunesid veel 7 vähipaikme vahel.

Rinnavähi riskitegurid

Menarhe keskmine vanus oli 13,28 aastat (10–16). Varane menarhe esines 10 juhul. **Menopaus** algas keskmiselt vanuses 49,2 aastat (35–57), üle 55 aasta vanuses 1 juhul.

Keskmine **raseduste arv** naise kohta oli 2,55 (0–8). Keskmine **sünnituste arv** 1,85 (0–5). Mittesünnitajaid oli 16 ja vanus esimese sünnituse ajal keskmiselt 23,68 eluaastat (16–40). Üle 35 aasta vanuselt esmasünnitajaid oli 1.

Kehamassi indeks (KMI) oli keskmiselt 26,4 (17,7–44). Naiste osakaal, kel rasvumise piir (KMI 30 ja enam) oli ületatud, oli 24%.

Hormoonasendusravi kasutas menopausis keskmiselt 10%. Kasutus kestis keskmiselt 7,4 kuud (1–36). Levinuim preparaat oli östradiool, 90%-l juhtudest ei olnud täpne preparaat teada.

Suukaudset hormonaalset kontratseptsiooni kasutas 50% naistest. Kasutus kestis keskmiselt 6,95 aastat (0,08–20), sealjuures enne esimest sünnitust 2,2 aastat (0–20).

Alkoholi tarvitajaid oli 73%. Neist 52% tarvitas alla ühe ühiku alkoholi nädalas, 11% ühe ühiku nädalas ja 12% rohkem kui ühe ühiku nädalas. 7 või rohkem ühikut nädalas ei tarbinud ükski.

Regulaarseid **suitsetajaid** oli 14%, suitsetamisest loobunuid 16%. Keskmine pakkaastate arv suitsetajail oli 14 pakkaastat (0–30). Loobujad olid suitsetamise lõpetanud keskmiselt 16 (3–40) aasta eest.

Varasem **rinnanäärme operatsioon või biopsia** oli tehtud 16%-le uuritavatest, neist 6%-l rohkem kui ühel korral. **Atüüpiline hüperplaasia** (prekantseroos) oli diagnoositud ühel juhul.

Olulisuse piiri ületavaid riskitegureid esines 26%-l üks, 46%-l kaks ning 23%-l kolm (vt tabel 6).

Tabel 6. Riskitegurite kokkuvõte, mis on järjestatud suhtelise riski tõstmise potentsiaali järgi tugevamast nõrgemani*

Riskitegur	Osakaal kõigist (%)
	Üle olulisuse piiri
BRCA1/BRCA2 mutatsioonid	77,06
Teised haigusrisi suurendavad geenivariandid	22,94
Atüüpiline hüperplaasia	0,92
Varasem rinnanäärme biopsia või operatsioon	0,92
Rinnavähk esimese astme sugulasel	21,10
Östrogeeni ja progesterooni kombinatsioon	0,00
Rasvtõbi (KMI üle 30)	23,85
Vanus menarhe ajal (alla 12)	9,17
Vanus esmasünnitusel (üle 35)	1,83
Mittesünnitamine	14,68
Vanus menopausi tekkel (üle 55)	3,67
Östrogeenravi	0,92
Alkoholi regulaarne tarvitamine (= 1 ühik päevas)	0,00
Suukaudse kontratseptsiooni kasutamine enne esimest sünnitust	9,17
Suitsetamine	29,36

* Erinevatele allikatele toetudes võib erinevate riskitegurite riski tõusu potentsiaal erineda selliselt, et ka riskitegurite järjekord muutub (1).

Teostatud uuringud ja protseduurid

Kehalisel läbivaatusel tuvastati patoloogiline leid 3 juhul, neist 1 juhul (33%) leidis hiljem kinnitust ka vähileid.

Mammograafia tehti kokku 77 juhul ehk kõigist osalejatest 71%-le. Mammograafiline leid oli patoloogiline 4 juhul, ebaselge 2 juhul, ülejäänuil normaalne. Biopsia tehti 5 juhul. MRT-uuringuid tehti kokku 47 ehk kõigist osalejatest 43%. Ultraheliuuring tehti 52 juhul ja günekoloogiline läbivaatus 29 juhul. Vähi markerid CA125, HE4 määrati vastavalt 35 ja 32 juhul.

Muudest meditsiinilisest tegevusest tehti 2 koloskoopiat, millest ühe käigus diagnoositi ja eemaldati tubulaarne adenoom. Ühel juhul tehti ka PET-KT.

Riski vähendamiseks tehti 4 salpingo-ooforektoomiat. Kemopreventsiooni ei rakendatud.

Seega avastati neli rinnavähijuhtu (3,7%), kuid viis vähki (vt tabel 7).

Tabel 7. Rinnavähi esmasjuhud MUT-rühmas

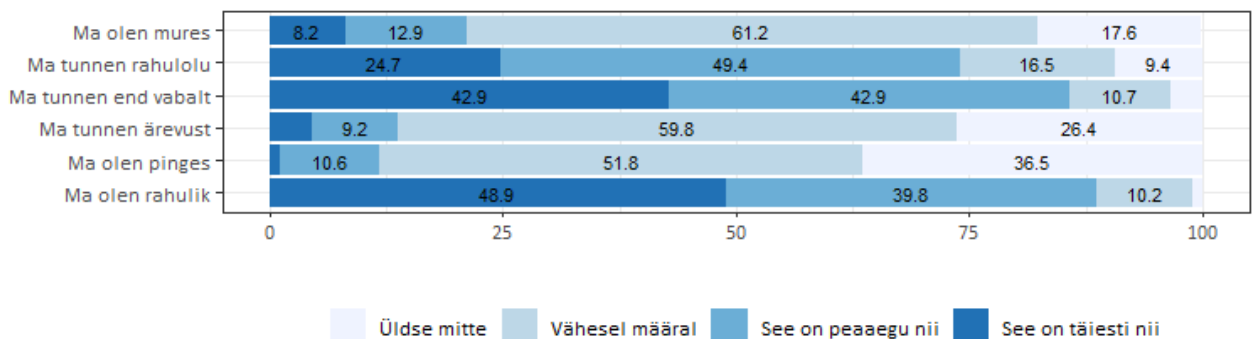
Vanus diagnoosimisel	Onkoloogi visiit	Rinnavähi diagnoosi kuupäev	Morfoloogia	Staadium	Mutatsioon	Pereanamnees
37	27.11.2020	27.11.2020	Invasiivne duktaalkartsinoom G3; kolmiknegatiivne!	IIIC	BRCA1	C55 ja C20 I astme sugulasel
41	25.01.2021	19.03.2021	Parema rinna invasiivne duktaalkartsinoom; cT2N0M0, ÖR, PR os; HER2-neg; ki67- 27%	IIA	BRCA2	Isa poolt C16 ja C25, kuid kõrges eas
44	12.03.2019	03.04.2019	Vasakus rinnas p T1B p N0- c M0 G3 IAst ÖR-neg, PR-neg, HER2-neg, Ki67- > 20%, BRCA1-mut; paremas rinnas dukaalne kartsinoom samal ajal; p T1A c N0 c M0 G1 IAst ÖR-pos, PR-pos, HER2-neg, Ki67- < 10%, BRCA1-wt	IA x2	BRCA1	C25 ja C64 ema poolt pärast 50ndaid
59	17.02.2021	26.02.2021	Vasaku rinna duktaalne kartsinoom G3, kolmiknegatiivne pT1c	IA	BRCA1	C56 kolmel emapoolsel sugulasel

Geneetiku tegevused pereliikmetega

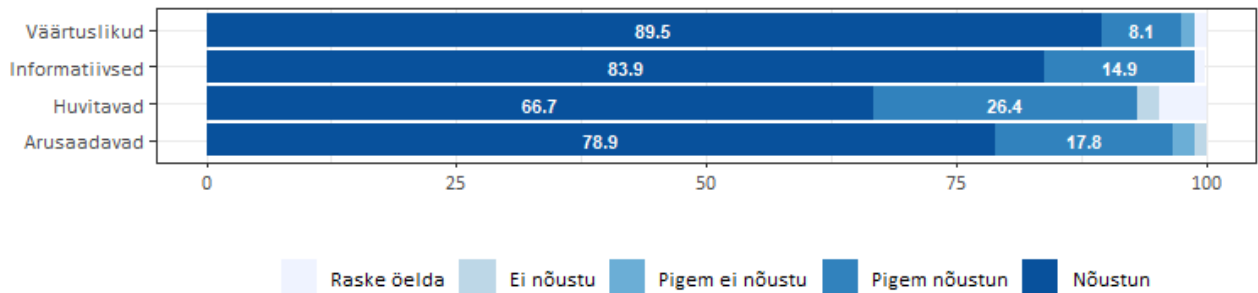
Geneetik selgitas välja konsultatsioonile kutsutavate pereliikmete arvu. 62%-l jäi konsulteerimist vajavate pereliikmete arv alla 5, 32%-l vahemikku 5–9 ning 6%-l oli neid üle 9. Konsulteeriti 27 isikut, kellest patogeenne mutatsioon tuvastati kahel.

Tagasiside küsitlused

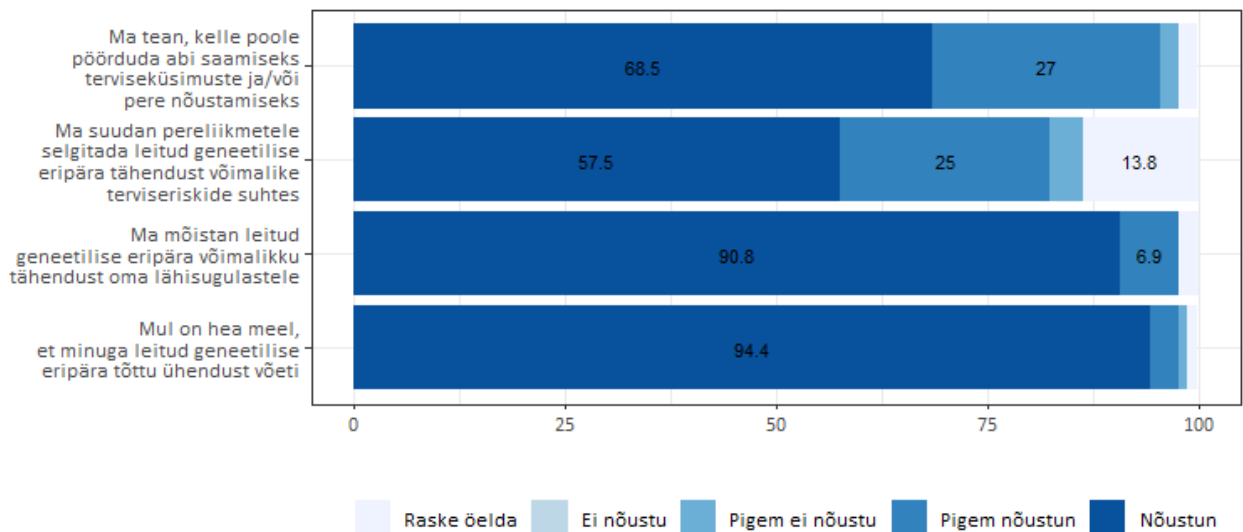
Küsimustiku geneetilise tagasiside kohta täitis visiidi järel 81% (88) naistest (vt joonis 11–14).



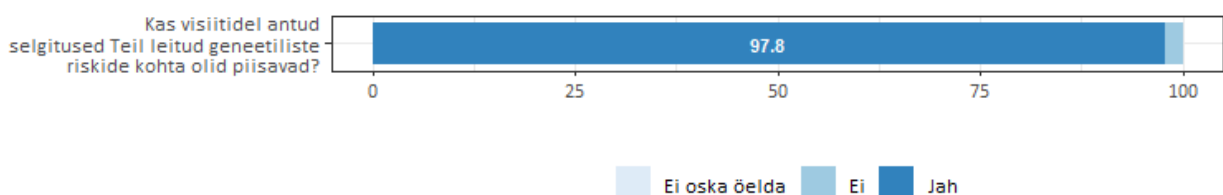
Joonis 11. Kuidas te ennast praegu tunnete? Geneetilise tagasiside küsimustikule antud vastuste jagunemine



Joonis 12. Käesoleva teadusuuringuga seoses toimunud visiitidel antud selgitused Teil leitud geneetilise eripära kohta olid ... Geneetilise tagasiside küsimustikule antud vastuste jagunemine



Joonis 13. Palun märgistage igale väitele sobivaim vastusevariant. Geneetilise tagasiside küsimustikule antud vastuste jagunemine



Joonis 14. Kas visiitidel antud selgitused olid piisavad? Geneetilise tagasiside küsimustikule antud vastuste jagunemine

Küsimustike vastuste põhjal võib öelda, et uuritavad võtsid geneetilise tagasiside saamise hästi vastu, olid seejuures valdavalt rahulikud ning pidasid saadud infot arusaadavaks, huvitavaks ja väärtuslikuks.

Küsimustiku tagasiside arusaadavuse, mõju ja kvaliteedi kohta, mis saadetakse postiga 6 kuud pärast uuringu visiiti koju, on täitnud seni vähesed (12), nende vastused on leitavad lisast D.

4.4.3. Standardmammograafia rühm

Valim ja osalus. Kokku kutsuti geenivaramu geenidoonoritest 2017.–2018. aastal sõeluuringusse 26 299 naist, neist RITA-kohorti kuulus 748 ja kohorti ei kuulunud 25 551. Uuringu kutsele vastas ja sõeluuringus osales vastavalt 30,5% RITA-kohordist ning 29% ülejäänutest.

Vähidiagnoosid. Kogu rühmas esines rinnavähki 0,37%-l ja RITA-kohordis 0,44%-l (vt tabel 8).

Tabel 8. Vähijuhud ja nende vanuseline jaotus 2017

	< 50	50–54	55–59	60–64	64 <	Kokku
n (kõik)	0	10	7	9	0	26
n (RITA)	0	0	1	0	0	1

4.4.4. Kokkuvõte ja järeldused

- Enamus (60%) rinnavähi juhte PRSi-rühmas leiti praeguse sõeluuringu vanuserühmast väljaspool – üle 70aastaste vanuserühmas. Haigestumus kõrgema riskiga eakamate seas oli seega 10 korda suurem võrreldes tavapärase sõeluuringu rühmaga (5% vs. 0,5%)
- Rinnavähki esines PRSi-rühmas sagedamini neil, kel kaks riskitegurit ületas olulisuse piiri (20%). Riskiteguritest olulisemad seosed leitud rinnavähijuhtudega olid ülekaalul (70% vähijuhte KMI-ga > 30) ja rinnanäärme operatsioonil või biopsial anamneesis.
- PRSi kõrgema 5% riskiga naiste hulgas, kel registreeritud linkimise info alusel rinnavähi diagnoosi ei esinenud, selgus uuringusse kaasamisel, et rinnavähk oli siiski diagnoositud 15 juhul (1,66%). See on kooskõlas juhtprojekti eeldustega ja viitab samuti tavapärasest kõrgemale haigestumisele selles rühmas. Samuti kõneleb see tõsiasjast, et registritesse jõudev info võib olla teatud määral ebatäpne andmete saabumise või sisestamise viivituse, aga ka võimaliku ebatäielikkuse tõttu (3 juhtu aastatel 2009–2016).
- MUT-rühmas enamik oli patogeensetest mutatsioonidest BRCA1 ja BRCA2 (77%). Perekonna anamnees viitas mutatsiooni esinemisele vaid 33%-l juhtudest.
- Kutsele vastanute ning uuringus osalejate määr oli mõlemas rühmas tagasihoidlik: vastavalt 52% PRSi ja 62% MUT rühmas.
- Uuritavate tagasiside oli geenandmete kaasamise jt aspektide küsitluse alusel positiivne.
- Standardmammograafia rühmas oli 2017. ja 2018. aasta andmetel rinnavähi sõeluuringus osalemise määr madal nii kõrge PRSi-ga geenidoonorite (kliinilise juhtprojekti uuritavad) kui ka ülejäänud naisgeenidoonorite seas, keda oli sõeluuringule kutsutud (ca 30% osalus). Leiu kinnitamiseks või ümberlukkamiseks on EBINilt taotletud täiendavaks analüüsiks (aastakäikude laiendamine) luba pärast kliinilise juhtprojekti lõppu (juunis 2021). PRSi analüüsi ning selle alusel geenidoonorite jaotumust on kooskõlastuse saamisel samuti plaanis uuendada (viimastel aastatel on liitunud suur hulk doonoreid).

4.5. Personaliseeritud rinna- ja munasarjavähi varase avastamise ja ennetamise sõeluuring

Personaliseeritud rinna- ja munasarjavähi ennetusse kaasatakse väljapakutud teenuse põhilahenduses 40aastased ilma rinna- ja/või munasarjavähi diagnoosita naised. Neile rakendatakse organiseeritud riskipõhist sõeluuringut. Teenusemudel sisaldab personaalsetel

riskidel põhinevat käsitlust kuni praeguse mammograafilise sõeluuringu alguseni, s.t 50. eluaastani. Teenus hõlmab nii polügeensete riskide kui ka monogeensete riskide alusel sekkumist. Lisaks pakutakse välja teenus rinna- ja munasarjavähi riski hindamiseks 30–35aastastel naistel. Kliinilise juhtprojekti uuringusse olid kaasatud naised kuni 74. eluaastani. Kuigi teenusemudel sõeluuringu jätkumist praegusest pikemalt ei hõlma, on vaja kaaluda sõeluuringu vanusepiiri viimist hilisemale, sest suur osa diagnoose pannakse just selles vanusevahemikus.

Naised, kel kahtlustatakse päriliku rinnavähi riski, kuid kes ei kuulu sõeluuringu sihtrühma, saavad oma perearsti suunamisel pöörduda otse meditsiinigeneetiku vastuvõtule, nagu seda tehakse praegu. Siiski võiks Patsiendiportaalis olla vabalt kättesaadavad perekondliku rinna- ja munasarjavähi anamneesi küsimused ka väljaspool sõeluuringu sihtrühma isikutele. Kui geneetiku hinnangul on tegemist perekondlikult kõrgenenud rinnavähiriskiga, siis on näidustatud nii päriliku rinnavähi riskimutatsioonide kui ka PRSi määramine.

4.5.1. Teenuseprotsess

Kutsed sihtrühmale

Naistele, kel konkreetsetel kalendriaastal täitub vanus 40 eluaastat, saadab TAI VSR kutse osaleda rinnavähi personaliseeritud preventsiiooni ja varase avastamise programmis (vt joonis 15).

Kutse saadetakse pöördumiseks Patsiendiportaali, kus antakse vajalik info teenuse saamiseks. Isiku sõeluuringusse kutsumise info läheb ka tema perearstile. Perearst küsib patsiendilt osalemise kohta tavalisel viisil ja julgustab teda sõeluuringus osalema. Perearst võib ka eelnevalt teavitada enda nimistuse olevaid sihtrühma patsiente, et toimumas on personaliseeritud sõeluuring (40aastastele) ning suunata neid minema Patsiendiportaali, kus on kirjas info edasisteks sammudeks. Samad tegevused võivad olla otstarbekad, et suurendada ka praeguses sõeluuringus osalemist.

Selgitava info andmine

Patsiendiportaalis antakse isikule info personaliseeritud sõeluuringu, geenianalüüsi jms kohta. Patsiendil võiks olla kasutada ka täiendav infokanal (*chat*, nõuandetelefon, kus tervishoiutöötaja annab nõu) tekkivate küsimuste täpsustamiseks. Sellise nõustamise võimaluse saaks ühe lahendusena luua koostöös perearsti nõuandeliiniga. Tehniliste küsimuste korral saab tuge nagu praegu. Eesmärk on, et tehakse patsienti kaasav otsus. Infot antakse nii patsientidele, kelle kohta on olemas genotüpiseerimisandmed (s.o geenidoonorid), kui ka neile, kelle kohta neid andmeid pole. Patsient teeb teadva otsuse, avaldades tahet osaleda rinnavähi personaliseeritud preventsiiooni programmis. Tal on võimlik registreeruda digitaalselt laboriteenusele.

Perekonnaanamnees ja soovitatav teenusevariant

Programmi rakendus kogub perekondliku anamneesi (sarnaselt tervisdeklaratsiooniga), et pakkuda patsiendile a) monogeensete mutatsioonide testimist ja PRSi arvutust või b) ainult PRSi arvutust. Perekonnaanamnees tugineb vaid anamneesi andja infole ja koostatakse patsiendi ütluste põhjal. Küsimustikus kogutakse infot selle kohta, kas isiku perekonnas on esinenud geenimutatsioone või vähki:

- bioloogilistel 1.–3. astme sugulastel on teada pärilik rinna- ja munasarjavähki tekitav geenimutatsioon (BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, ATM, TP53, CDH1, STK11);
- bioloogilistel 1.–2. astme sugulastel on ühel isikul olnud ≥ 2 primaarset rinnavähki (haigestumine olenemata vanusest);
- bioloogilistel 1.–2. astme sugulastel on ≥ 2 isikul olnud primaarne rinnavähk (samal perekonnas);
- bioloogilistel 1. astme sugulastel on diagnoositud ≥ 1 isikul invasiivne munasarjavähk (k.a munajuha- ja primaarne peritoneaalne kasvaja);
- bioloogilisel 1.–2. astme sugulasel on diagnoositud rinnavähk vanuses alla 50 eluaastat;
- bioloogilisel 1.–2. astme meessoost sugulasel on esinenud rinnavähk.

Ülaltoodud küsimused sõnastatakse patsiendile arusaadavalt, lihtsalt. Patsient saab küsimustikku andmeid sisestada mitmes osas, salvestades vaheseisu.

Vastuste alusel antakse soovitus geenitesti taseme kohta järgmiselt:

- Kui kas või ühele esitatud küsimustest on vastatud jaatavalt, on isikule näidustatud **monogeensete mutatsioonide testimine ja PRS-test (teenus 1)**.
- Kui kõikidele küsimustele vastatakse eitavalt, on isikule näidustatud **PRS-test (teenus 2)**.

Täpsemalt on mõlemat teenusevarianti kirjeldatud allpool.

Kui rinna- ja munasarjavähi personaalse riski hindamise algoritmid tulevikus täienevad, hinnatakse, kas on võimalik koguda veel vajalikke lisaandmeid patsiendilt infosüsteemi tema enese sisestatuna või on vaja need andmed koguda TTO juures. Täpsemalt on sellest kirjutatud p-s 9.2.

Baasmammogrammi tegemine

Kuivõrd mammograafilisel uuringul mõõdetav rinnakoe tihedus on oluline nii rinnavähki haigestumise riski hindamisel kui ka edasiste mammograafiliste uuringute tegemise sageduse määramisel, peaks selle läbi tegema kõik sihtrühma naised, kel viimase paari aasta vältel pole mammograafiat tehtud (13-15). BI-RADS-i järgi C- ja D-astme tiheduse tuvastamise korral peaks naine pöörduma perearsti poole riski hindamiseks ja sobiva käsitluse valikuks. Baasmammograafiat tehakse ka praegu, kuid uuringutulemused ei jõua struktureerituna TISi.

Laboriteenused – geenianndete saamine ja riskide väljaselgitamine

Sõltuvalt sellest, kas isik on geenidoonor või mitte, pakutakse talle järgnevaid samme. Kui isik on geenidoonor ja ta on teinud tahteavalduse kanda andmed üle geenivaramust GAISi/TISi, siis kutse saanutel on võimalik ise avaldada soovi personaliseeritud tervishoiuteenust saada (s.o labori tegevus riski arvutamiseks), registreerides ennast (digi)registratuuris teenust saama. Sellega on algatatud tervishoiuteenus. Kui geenianndeid ei ole, suunatakse patsient digitaalsete juhistega laborisse geeniproovi andma ja tervishoiuteenus algab geeniproovi andmisega.

TEENUS 1. Monogeensete mutatsioonide testimine (perekonnaanamneesi põhjal) ja PRS-test. Monogeensete mutatsioonide testi teeb vastavat teenust osutav TTO. Patsiendi teadva nõusoleku monogeensete mutatsioonide testimiseks võtab TTO. Läbianaalüüsimist vajaks ka

variant, kus ka monogeensete mutatsioonide testimise vajaduse korral saaks selleks nõusoleku anda Patsiendiportaalis. Testide LOINC-raportid ja interpretatsioonid saadetakse tervise infosüsteemi.

Kui isikul tuvastatakse monogeenne haigust tekitav geenimutatsioon, nõustab patsienti vastavat teenust osutav TTO (onkoloog, meditsiinigeneetik, günekoloog, rinnavähi eriarst). Kõrgenenud riski käsitus TTOs toimub käsitusjuhenditest lähtudes. Tervishoiukorralduslikust vaatekohast vajab edasist täpsustamist, missugune spetsialist seda teenust põhilahenduses osutab.

Kui isikul monogeenseid haigust tekitavaid geenimutatsioone ei esine, toimub edasine käsitus PRS-testi alusel.

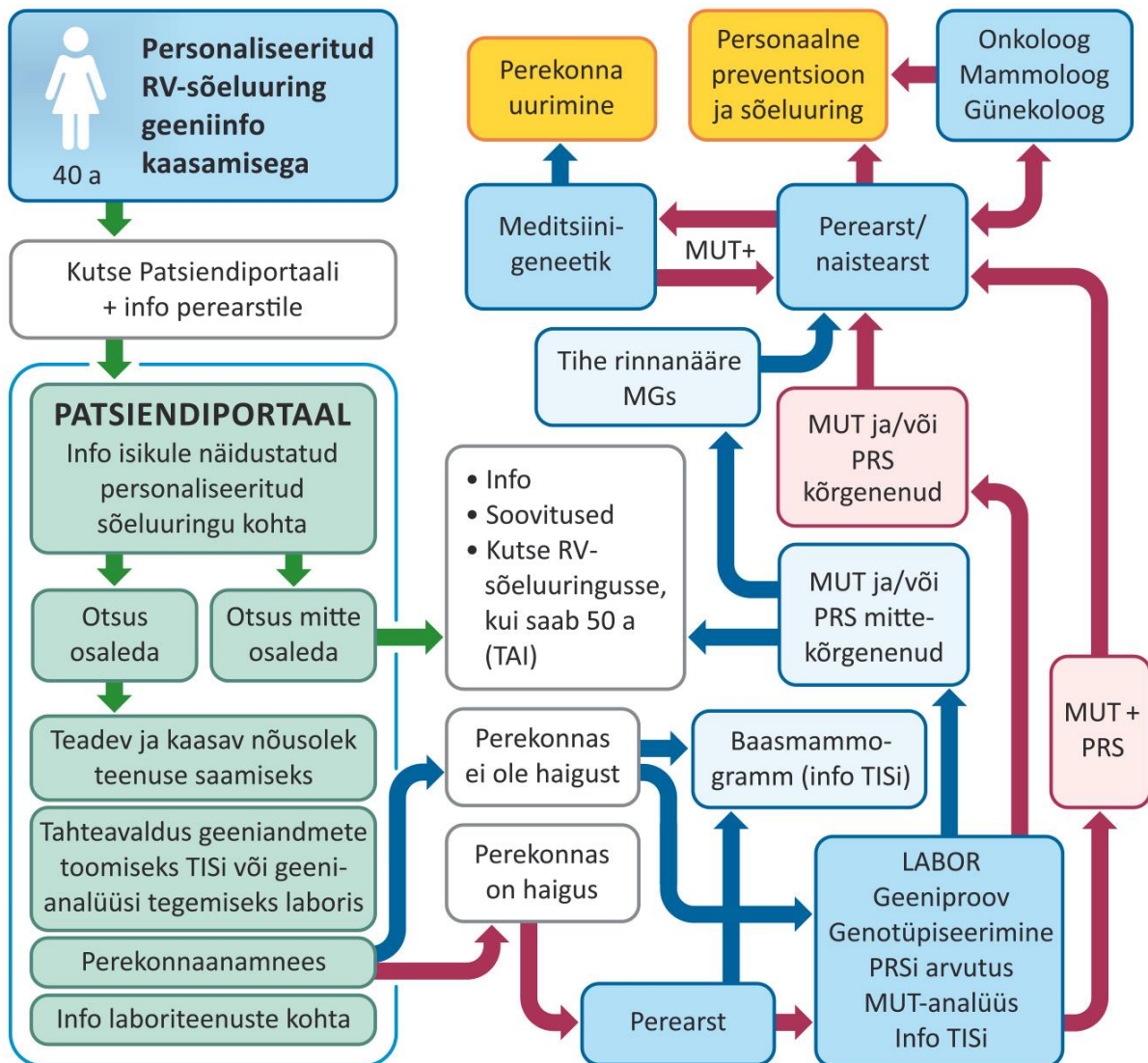
TEENUS 2. PRS-test. Vastavat teenust pakkuvas laboris tehakse patsiendile PRSi arvutused ja raport edastatakse TISi LOINC-raportina. Riskiraport muutub patsiendile nähtavaks Patsiendiportaalis, arstile TISis. Info ja vajaduspuhune nõustamine patsiendile võib toimuda tervishoiusüsteemi eri tasemel ja eri lülides otsustustoe pakutud sekkumisjuhiste alusel. Kõrge ja mõõdukalt kõrgenenud riski korral antakse soovitus pöörduda perearsti vastuvõtule konsultatsiooniks ja edasiste tegevuste planeerimiseks (sh vajadusel edasisuunamiseks onkoloogi või mammoloogi juurde). Madalama (tavapärase) riski puhul saab riskihinnangu ja suunised digitaalselt otsustustoe süsteemi vahendusel, täiendavat perearsti konsultatsiooni ette ei ole nähtud.

Otsustustoe süsteem annab ka perearstile riskitasemest lähtudes konkreetseid sekkumisjuhised, mida konsultatsioonil patsiendile selgitatakse. Näidustatud sekkumine salvestatakse TISis ja seda näevad ka sõeluuringuüksused.

Koostöös sõeluuringut teostava TTOga rakendatakse patsiendile personaliseeritud rinnavähi preventsiiooni ja varase avastamise programmi (tervisekäitumise soovitused, mammograafiline sõeluuring, vajadusel kemopreventsioon, vajadusel MRT). Kõrge riski kõrval vajavad nõustamist (tavajuhul digitaalselt, vajadusel kohapeal TTO juues) ka need noored naised, kelle riskitase ei ole kõrgenenud ning sõeluuringus osalemine pole vanuse tõttu veel näidustatud. Neid kutsutakse tavapärasesse sõeluuringusse vanuses 50 aastat. Kui kliiniliste uuringutega tõendatakse, et praeguse sõeluuringu vanuserühmas tavapärasest madalama riskiga (tuvastatakse PRSi ja teiste riskitegurite hindamisega) naisi on ohutu ning otstarbekas kutsuda sõeluuringusse veelgi hiljem või teha uuringuid tavapärasest harvem, siis on võimalik senine käsitus üle vaadata ning vastavaid otsuseid muudatuste elluviimiseks kaaluda ja sobivuse korral ka vastu võtta.

Meditsiiniliselt ja kulutõhususe analüüsi hinnangu toel on soovitatav rakendada teenust 1 (MUTde testimine) naistele juba vanuses 30 eluaastat, mis on enamiku mutatsiooni leidude korral varase avastamise meetmete, ennetavate sekkumiste kavandamise ja haigestumise kasvu tunnustatud alguspiir. Teenus tuleks rakendada kogu 30aastaste naiste populatsioonile, et leida kõik päriliku mutatsiooni kandjad. Alternatiivselt võib mutatsioone testida isikliku ja perekondliku anamneesi põhjal selekteeritult, kuid sellisel juhul ei ole võimalik tuvastada hinnanguliselt pooli geenimutatsiooni kandjaid. Teenus 2 rakenduks sel juhul vanusest 40 eluaastat ja siis ei eeldata korduvat geeniproovi andmist neil, kel see on juba varasema teenuse ajal võetud. Sealjuures on vaja neil, kel geneetilist monogeensete pärilike mutatsioonide hindamist 40. eluaastaks tehtud

pole, see test teha (vajadusel koos geeniproovi andmisega) (teenus 1). Täpsemalt on seda käsitletud ka peatükis 9.2.



Joonis 15. Personaliseeritud rinnavähi sõeluuring 40aastastel naistel. Rohelised nooled tähistavad isikute teekonda sõeluuringu kutse saamisest kuni Patsiendiportaalis tervisedeklaratsiooni täitmiseni. Sinised nooled tähistavad tavapärase riskiga isikute ning punased nooled kõrgenenud riski kahtluse või riskiga isikute teekonda teenuse osutamisel.

4.5.2. Kliinilised sekkumisjuhised

Rinnavähi võimalikud riskitasemed, arvestades Eesti haigestumusnäitajaid, on esitatud tabelis 9 ja sekkumised riskitasemest lähtudes tabelis 10.

Tabel 9. Rinnavähi riski tasemed

	Tavapärane risk	Mõõdukas risk	Kõrge risk
Eluaegne risk	< 15%	15–30%	> 30%
5 aasta risk vanuses 40 eluaastat	< 0,92% (kuni 2 × kõrgem oma vanuse keskmisest)	0,92–1,84% (2–4 × kõrgem oma vanuse keskmisest)	> 1,84% (> 4 × kõrgem oma vanuse keskmisest)

Tabel 10. Sekkumised riskitasemest lähtudes

Rinnavähi riskitase	Sekkumine	
	Varane avastamine	Riski mõjutamine
Tavapärane risk	<ul style="list-style-type: none"> mammograafiline sõeluuring üle ühe aasta vanuses 50–69 (74) keha- (rinna-) teadlikkus 	<ul style="list-style-type: none"> tervislikud eluviisid tervislik kehakaal hormoonasendusravist hoidumine
Mõõdukalt tõusnud risk (PRSi top 5% või $\geq 2 \times$ riski tõusu piir)	<ul style="list-style-type: none"> mammograafiline sõeluuring vanusest 40 eluaastat üle ühe aasta kuni vanuseni 69 (74) kui esineb mammograafiliselt tihe või väga tihe (BI-RADSi C või D) rinnanäärmekeude, siis mammo- graafia 1 × aastas ja radioloogi hinnangul vajadusel lisaks: <ul style="list-style-type: none"> tomosüntees ultraheli MRT keha- (rinna-) teadlikkus kliiniline rindade kontroll 1 × aastas 	<ul style="list-style-type: none"> tervislikud eluviisid tervislik kehakaal hormoonasendusravist hoidumine kemopreventsioon* alates vanusest 45 eluaastat (5 aastat), kui puuduvad vastunäidustused
Kõrge risk	<ul style="list-style-type: none"> MRT ja mammograafia 1 × aastas, alustades vastava mutatsiooni käsitlemise juhise vanuse- vahemikus 25–30 eluaastat; mutatsiooni puudumisel vanusest 40 eluaastat keha- (rinna-) teadlikkus kliiniline rindade kontroll 2 x aastas 	<ul style="list-style-type: none"> tervislikud eluviisid tervislik kehakaal hormoonasendusravist hoidumine kirurgiline ennetus: bilateraalne mastektoomia ja /või salpingo-ooforektoomia (vastava geenimutatsiooni korral) kemopreventsioon*, kui kirurgilist ennetust ei rakendata ja puuduvad vastunäidustused

* Kemopreventsioon – 5aastane hormoonravikuur tamoksifeeniga (selektiivne östrogeenretseptori modulaator) premenopausis naistel; menopausis naistel 5 aastat hormoonravi aromataasi inhibiitoriga (anastrosool, letrosool). Hormoonretseptori suhtes positiivse rinnavähi tekkimise riski vähenemine: HR 0,66 (95% uv 0,54–0,81).

PRSi analüüsi alusel mõõdukalt kõrge riskiga rühma kuuluvate naiste esmast nõustamist (sõeluuringus osalemise kaasatud otsus, esmane rinnanäärmete kontroll) ja hilisemat jälgimist (kord aastas) teevad perearstid, kes suunavad naise ka 45. eluaasta täitumisel kemopreventsiooni konsultatsiooniks onkoloogi, günekoloogi või rinnavähiga tegeleva kirurgi juurde (mammoloog), kes jälgivad raviga soostunud naise edasi kemopreventsiooni perioodil. Alternatiivselt juhib kogu protsessi günekoloog, kes nõustab, jälgib, rakendab sekkumisi ja vajaduse korral suunab edasi onkoloogi või mammoloogi juurde.

Tuvastatud monogeensete mutatsioonide korral suunab perearst isiku esmaseks konsultatsiooniks (sh pereliikmete ülevaate koostamine ja kaskaaduring) meditsiinigeneetiku juurde. Personaalseks jälgimiseks ja sekkumiste planeerimiseks tuleb isik geneetikul või perearstil suunata onkoloogi, günekoloogi või rinnavähiga tegeleva kirurgi juurde (mammoloog). Jälgimine ja sekkumised toimuvad raviasutuse käsitlusjuhendi kohaselt, nt TÜ Kliinikumis juhendi [„JKL-165 Päriliku rinna- ja munasarjavähi käsitlusjuhend”](#) järgi.

Jagatud otsuse vajalikkus ennetuse rakendamisel

Personaalse riski hindamiseks nõusoleku andmisel peab inimene saama tasakaalustatud ning lihtsasti mõistetaval (sh skemaatiliselt, visuaalselt) viisil infot selle otsusega kaasneda võiva kasu, aga ka kahju ja piirangute kohta. Kasu seisneb riskide teadasaamises ning kaasnevas nõustamises, nõustumisel ka ennetavate ja/või varase avastamise meetmete rakendamises vastavalt riski tasemele, mille eesmärk on vähendada vähki haigestumist ja avastada vähijuhud varem. Viimane omakorda on seotud potentsiaalselt väiksemas mahus vähiravi (rinda säästev operatsioon, keemiaravi vajaduse puudumine) ja vähki suremise madalama riskiga.

Riskihindamisega seotud kahju seisneb riskihindamise piiratuses (nt PRSi analüüs ei võimalda tuvastada ega välistada pärilike rinna- ja munasarjavähi geenimutatsioonide esinemist, samuti ei saa välistada vähi tekkevõimalust riskitasemest sõltumatult) ning ebatäpsuses (geneetiline riskihinnang on arvatud praeguse parima teadmise juures, kuid võib teadmiste lisandudes muutuda ja seda isegi olulisel määral – madalast kõrgeks ning PRSi puhul ka vastupidi ehk kõrge riski madalaks). See on seotud hindamismeetodiga (ajas muutuv ja ühes teadmiste täienemisega paranev), aga ka rahvastiku keskmise riski üldistamisega konkreetsele isikule. Võimalikuks riskihindamisega seotud kahjuks võib pidada ka kõrgema riskiga isikutel tavapärasest erinevalt rakendatavate uuringutega (mammograafia, MRT) seotud probleeme nagu valepositiivsed ja valenegatiivsed, aga ka ebaselged leiud, mis võivad viia asjatute lisauuringute ja üleravini. Võrreldes mittekõrge riskiga naistega on kasu ja kahju suhe siiski parem. Riskihinnangu teadasaamine võib põhjustada ka stressitaseme kõrge riskiga. Selleks et stressi vähendada, koolitatakse perearste, eriarste ja õdesid patsiente vastavalt nõustama.

Üldine info ja soovitused naistele rinnavähi riski mõjutamiseks on toodud lisa D.

4.6. Teenuse mudeli rakendamine teiste sarnaste haiguste ennetamiseks

Nii rinna-, kolorektaal- kui ka eesnäärmevähi laiapõhjalisi sõeluuringuprogramme rakendatakse vanuses, mil haigestumine sellesse haigusesse on piisavalt kõrge, et kasu-kahju ning kulude-

tulude suhe oleks tasakaalus. Paraku ilmneb arvestatav osa vähkkasvajaid, mis tekivad perekondliku ehk päriliku monogeense geenimutatsiooni tõttu, sõeluuringu rakendamise vanusepiirist oluliselt varem ning on agressiivsemad (16-18). Sellised kasvajakasvajad mõjutavad sageli kõige viljakamas eas noori inimesi, kelle lahkumine on ühiskonnale suur kaotus, rääkimata isiklikust tasemest.

Seetõttu on juba praegu Ameerika riiklik vähivõrgustik NCCN soovitanud alustada eesnäärmevähi sõeluuringut varaseks avastamiseks 40aastaselt, kui perekonna anamnees viitab pärilikule vähigeenile (19). Soovitatakse teha geenitest, et määrata mutatsiooni võimalik esinemine ja otsustada käsitluse üle. Sama kehtib ka soole- ja rinnavähi puhul. Väga sageli on üks geenimuutus seotud mitme erineva vähi tekkeriskiga (vähisündroomid), mistõttu aitaks riski tõstva mutatsiooni teadmine koos vastavate meetmete rakendamisega varakult avastada ja teatud puhkudel ka ennetada agressiivse vähi ja vähisurmade teket mitme vähipaikme puhul ühel ajal.

Paraku õnnestub anamneesi alusel tuvastada parimal juhul vaid pooled neist, kel patogeenne mutatsioon esineb. Seetõttu ei oleks tuleviku perspektiivis vaja teha mitte ainult rinna- ja munasarjavähi riski tõstvate geenide analüüs, vaid tuleks korraldada laialdasem pärilike vähisündroomide või soodustavate geenide paneelanalüüs (või kogu genoomi/eksoomi sekveneerimine). Seda peaks rakendama kogu populatsioonile teatavast kriitilisest vanusest alates, näiteks 30.–40. eluaastast või veelgi varem, kui on soov testida ühtlasi teiste haruldaste, kuid varajasest avastamisest olulist abi saavate pärilike haiguste suhtes (20, 21).

On leitud, et polügeensetel riskiskooridel võib olla oluline roll, et aidata hinnata leitud patogeense monogeense mutatsiooni haiguse esilekutsumise/avalbumise tõenäosust ning seega teha täiendavate uuringute ja ennetavate meetmete rakendamise otsuseid (sagedus, meetod, rakendamise aeg jt)(22).

Rinnavähi kõrval on polügeense riskiskoori võimet haigestumise riskitasemeid eristada näidatud veel mitme vähipaikme puhul (23). Neist perspektiivsemad on eesnäärmevähk, pahaloomuline melanoom ning jämesoolevähk, mille sõeluuringu programmi võiks tulevikus lisada ka geneetilise info (nii PRSi kui ka monogeensed mutatsioonid), et aidata leida kõrgema riskiga isikuid. PRSi ennustusvõimet riskirühmi eristada on leitud ka endomeetriumi- ja maovähi ning glioomide puhul. Hematoloogilistest kasvajatest on näidatud, et PRSil on potentsiaali hulgemüeloomi, B-difuusse suurrakkümfoomi, kroonilise lümfoidleukeemia ja follikulaarse lümfoomi puhul (24).

Kasutatud allikad

1. Padrik P, Tõnisson N. Rinnavähi personaalse preventsiiooni vajadus ja võimalused. Eesti Arst 2020;99(3):147–56. <https://eestiarst.ee/rinnavahi-personaalse-preventsiiooni-vajadus-ja-voimalused/>.
2. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika-ja uuringute andmebaas. Tabel SD21, 15.03.2021 seisuga [internet].
3. Tervise Arengu Instituut. Surmapõhjuste register. Tabel PK10, 15.03.2021. a seisuga [internet].
4. Tervise Arengu Instituut. Vähi sõeluuringud. Tabel VSR07, 15.03.2021. a seisuga [internet].

5. Tervise Arengu Instituut. Vähi sõeluuringud. Tabel VSR02, 15.03.2021. a seisuga [internet].
6. Schousboe JT, Kerlikowske K, Loh A, Cummings SR. Personalizing mammography by breast density and other risk factors for breast cancer: analysis of health benefits and cost-effectiveness. *Ann Intern Med* 2011;155(1):10–20.
7. Shieh Y, Eklund M, Sawaya GF, Black WC, Kramer BS, Esserman LJ. Population-based screening for cancer: hope and hype. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(9):550–65.
8. Pashayan N, Duffy SW, Chowdhury S, Dent T, Burton H, Neal DE, et al. Polygenic susceptibility to prostate and breast cancer: implications for personalised screening. *Br J Cancer* 2011;104(10):1656–63.
9. Shieh Y, Eklund M, Madlensky L, Sawyer SD, Thompson CK, Stover Fiscalini A, et al. Breast Cancer Screening in the Precision Medicine Era: Risk-Based Screening in a Population-Based Trial. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(5).
10. Siu AL, Force USPST. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016;164(4):279–96.
11. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v103-v10.
12. Läll K, Lepamets M, Palover M, et al. Polygenic prediction of breast cancer: comparison of genetic predictors and implications for risk stratification. *BMC Cancer* 2019;19(1):557.
13. Chiu SY, Duffy S, Yen AM, Tabár L, Smith RA, Chen HH. Effect of baseline breast density on breast cancer incidence, stage, mortality, and screening parameters: 25-year follow-up of a Swedish mammographic screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 May;19(5):1219-28. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-1028. Epub 2010 Apr 20. PMID: 20406961.
14. Berg WA, Rafferty EA, Friedewald SM, Hruska CB, Rahbar H. Screening Algorithms in Dense Breasts: *AJR* Expert Panel Narrative Review. *AJR Am J Roentgenol.* 2021 Feb;216(2):275-294. doi: 10.2214/AJR.20.24436. Epub 2020 Dec 23. PMID: 32903054; PMCID: PMC8101043.
15. Vachon CM, Scott CG, Tamimi RM, et al. Joint association of mammographic density adjusted for age and body mass index and polygenic risk score with breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 21, 68 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1138-8>.
16. Metelková A, Skálová A, Fínek J. Breast Cancer in Young Women - Correlation of Clinical Histomorphological, and Molecular-genetic Features of Breast Carcinoma in Women Younger than 35 Years of Age. *Klin Onkol.* 2017 Summer;30(3):202-209. Czech. doi: 10.14735/amko2017202. PMID: 28612617.
17. Martínez MT, Oltra SS, Peña-Chilet M, Alonso E, Hernando C, Burgues O, Chirivella I, Bermejo B, Lluch A, Ribas G. Breast Cancer in Very Young Patients in a Spanish Cohort: Age as an Independent Bad Prognostic Indicator. *Breast Cancer (Auckl).* 2019 Feb 20;13:1178223419828766. doi: 10.1177/1178223419828766. PMID: 30814839; PMCID: PMC6383086.
18. Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. Age of onset in familial cancer. *Ann Oncol.* 2008;19(12):2084-2088. doi:10.1093/annonc/mdn527
19. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Guidelines for Cancer Detection, Prevention and Risk Reduction. Prostate Cancer Early Detection version 1.2021. [03.05.2021]. Kättesaadav:https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf
20. Zhang L, Bao Y, Riaz M, Tiller J, Liew D, Zhuang X, Amor DJ, Huq A, Petelin L, Nelson M, James PA, Winship I, McNeil JJ, Lacaze P. Population genomic screening of all young adults in a health-care system: a cost-effectiveness analysis. *Genet Med.* 2019 Sep;21(9):1958–68. doi: 10.1038/s41436-019-0457-6. Epub 2019 Feb 18. Erratum in: *Genet Med.* 2019 Apr 4;: PMID: 30773532; PMCID: PMC6752319.
21. Manchanda R, Gaba F. (2018). Population Based Testing for Primary Prevention: A Systematic Review. *Cancers* 2018;10(11):424. <https://doi.org/10.3390/cancers10110424>.

22. Barnes, D.R., Rookus, M.A., McGuffog, L. *et al.* Polygenic risk scores and breast and epithelial ovarian cancer risks for carriers of *BRCA1* and *BRCA2* pathogenic variants. *Genet Med* **22**, 1653–1666 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0862-x>
23. Jia G, Lu Y, Wen W, Long J, Liu Y, Tao R, Li B, Denny JC, Shu XO, Zheng W. Evaluating the Utility of Polygenic Risk Scores in Identifying High-Risk Individuals for Eight Common Cancers. *JNCI Cancer Spectr* 2020 Mar 12;4(3):pkaa021. doi: 10.1093/jncics/pkaa021. PMID: 32596635; PMCID: PMC7306192. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32596635/>.
24. Choi J, Jia G, Wen W, Long J, Zheng W. Evaluating polygenic risk scores in assessing risk of nine solid and hematologic cancers in European descendants. *Int J Cancer*. 2020 Dec 15;147(12):3416–23. doi: 10.1002/ijc.33176. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32588423. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32588423/>.

4.7. Personaliseeritud rinna- ja munasarjavähi sõeluuringu kulutõhususe analüüs

4.7.1. Kulutõhususe arvutamise meetodika

4.7.1.1. Kulutõhususe hindamise eesmärk

Kulutõhususe analüüsi eesmärk on hinnata geenianدمetel põhineva rinna- ja munasarjavähi personaliseeritud ennetuse rakendamise tervisetulemeid ja kulu Eestis ning võrrelda neid tavapraktikaga.

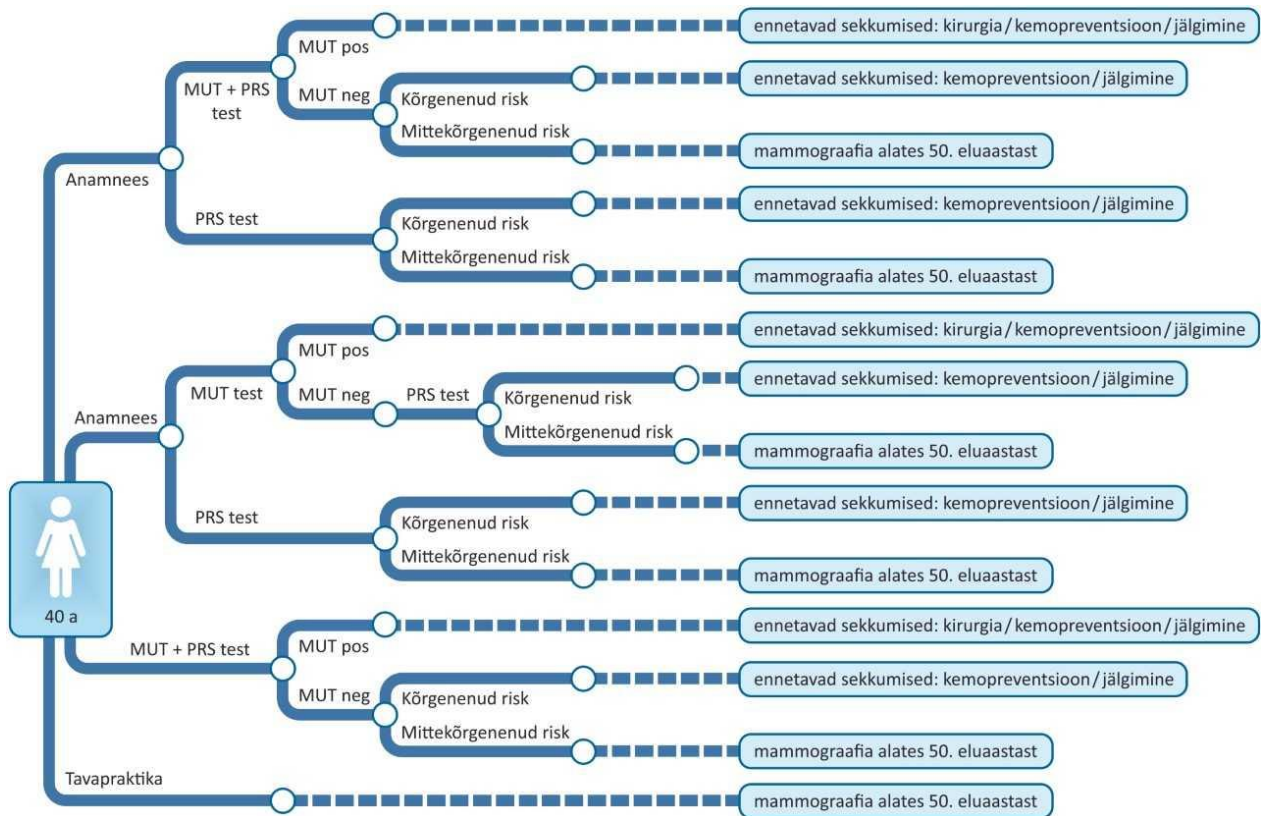
Analüüsi käigus võrreldi nelja stsenaariumit:

- 1) perekondlikul anamneesil põhinev personaalne ennetus, kus kõrgeenenud perekondliku riskiga naistel tehakse monogeensete mutatsioonide (MUT) testimine ja polügeense riskiskoori (PRS) hindamine; ülejäänutel vaid PRSi hindamine;
- 2) perekondlikul anamneesil põhinev personaalne ennetus, kus kõrgeenenud perekondliku riskiga naistel tehakse MUTde testimine; ülejäänutel PRSi hindamine;
- 3) kõikidel sihtrühma naistel tehakse MUTde testimine ja PRSi hindamine;
- 4) tavapraktika.

Kulutõhususe analüüsis on eeldatud, et geenianدمetel põhinev ennetus lisandub Eestis juba toimuvale rinnavähi sõeluuringule. Võrreldavate stsenaariumite puhul on hinnatud nende rakendamisega kaasnevat kulusid, tervisetulemeid kvaliteetsetes eluaastates (ingl *quality-adjusted life year*, QALY) ning kliiniliselt oluliste sündmuste (rinna- ja munasarjavähi haigestumine ja surm) esinemist. Analüüsis on lähtutud rahastaja perspektiivist ja käsitletud vaid otseseid meditsiinilisi kulusid ning tervisega seotud elukvaliteeti. Kulud ja elukvaliteedi hinnangud on diskonteeritud määraga 5% aastas. Personaalse ennetuse stsenaariumite kulutõhusust võrreldes tavapraktikaga on hinnatud täiendkulu tõhususe määrana (ingl *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER).

4.7.1.2. Mudeli kirjeldus

Rinna- ja munasarjavähi personaalse ennetuse stsenaariumite kulude ja tervisetulemite võrdlemisel ning kulutõhususe hindamisel kombineeriti otsustuspuu ja Markovi mudelit. Otsustuspuu mudelit kasutati geenianدمetel põhineva rinna- ja munasarjavähi ennetuse modelleerimiseks ning rinna- ja munasarjavähi loomulik kulg modelleeriti Markovi kohordimudelit kasutades. Mudel koostati programmis TreeAge Pro 2020 (TreeAge Software Inc.). Analüüsi käigus võrreldud stsenaariumid ja nendega kaasnev protsess on esitatud järgneval joonisel 16.



Joonis 16. Kulutõhususe analüüsis võrreldud stsenaariumid

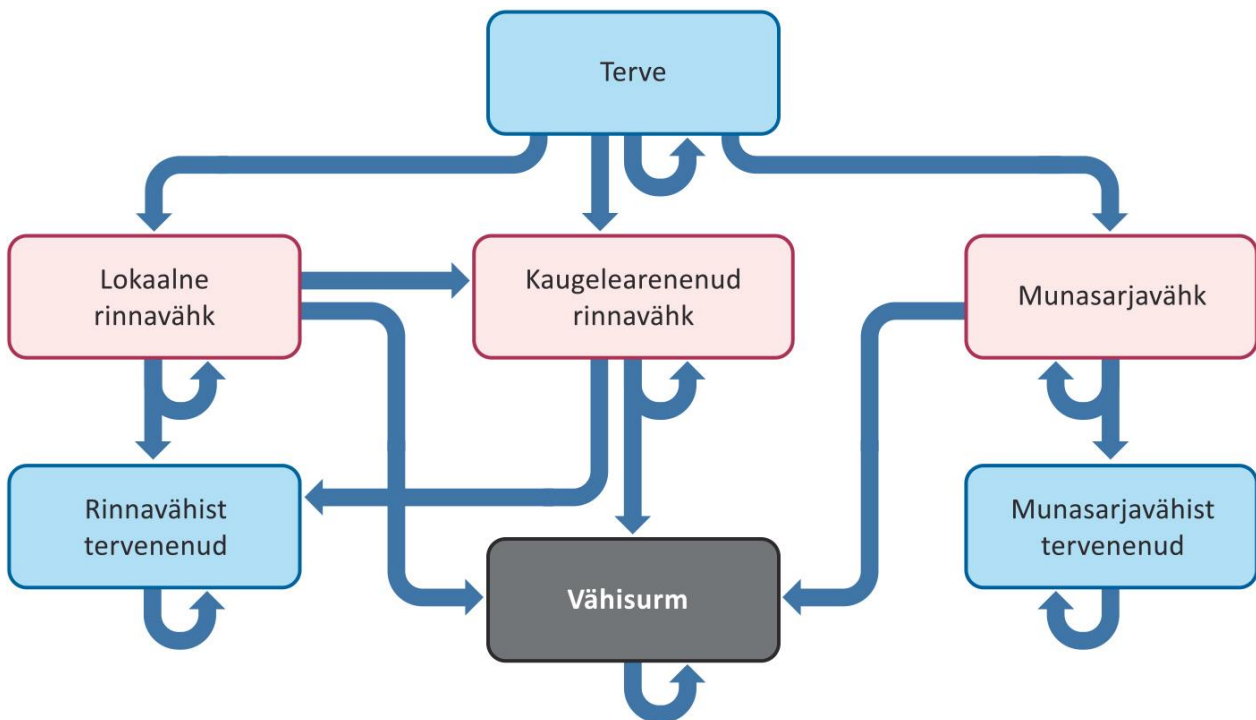
Stsenaarium 1 on pilootprojekti tulemusel rakendamiseks välja pakutav rinna- ja munasarjavähi personaliseeritud ennetuse teenuse mudel. Patsiendiportaalis täidetava anamneesiga selgitatakse välja perekondliku rinna- ja munasarjavähi kõrgenenud riskiga naised, kellel tehakse samal ajal MUTde testimine ja PRSi hindamine. Positiivse MUT-testi tulemuse saanud naistel rakendatakse rinna- ja munasarjavähki ennetavaid sekkumisi: kirurgilist ennetust, kemopreventsiooni või intensiivsemat jälgimist. Ka naistel, kellel perekondliku anamneesi põhjal ei ole MUTde testimine näidustatud, hinnatakse PRSi. PRSi alusel jagunevad naised rinnavähi kõrgenenud ja mittekõrgenenud riski rühmadesse. Rinnavähi kõrgenenud riskiga rühma naistel rakendatakse samuti rinnavähki ennetavaid sekkumisi: kemopreventsiooni või intensiivsemat jälgimist. Mittekõrgenenud rinnavähiriskiga naistel alustatakse tavapäraselt mammograafilist sõeluuringut alates 50. eluaastast.

Stsenaarium 2. Patsiendiportaalis täidetava perekondliku anamneesiga selgitatakse välja perekondliku rinna- ja munasarjavähi kõrgenenud riskiga naised, kellel tehakse MUT-test. Positiivse MUT-testi tulemuse saanud naistel rakendatakse sarnaselt stsenaariumiga 1 rinna- ja munasarjavähki ennetavaid sekkumisi. Naistele, kellel perekondliku anamneesi põhjal ei ole MUTde testimine näidustatud või kelle testi tulemus on negatiivne, tehakse PRSi hindamine. PRSi alusel kõrgenenud ja mittekõrgenenud rinnavähiriski rühmadesse jagatud naiste käsitus on sarnane stsenaariumis 1 kirjeldatuga.

Stsenaarium 3. Kõikidel sihtrühma naistel tehakse MUTde testimine ja PRSi hindamine. MUT-testi positiivse tulemuse saanud naistel rakendatakse sarnaselt stsenaariumiga 1 ennetavaid sekkumisi. MUT-testi negatiivse tulemuse saanud naistel rakendatakse PRSi riskirühmal põhinevat ennetust.

Stsenaarium 4. Tavapraktikana on mudelis käsitletud mammograafilist sõeluuringut vanuses 50–69 eluaastat ja intervalliga 2 aastat. Monogeensete mutatsioonide diagnoosimine on praegu tavapraktikas oportunistlik ning iga-aastases testimises osalevate naiste hulk väike, mistõttu seda siinkohal tavapraktikana ei käsitleta.

Kõik otsustuspuid harud lõppevad rinna- ja munasarjavähi loomulikku kulgu kirjeldava Markovi mudeliga, milles rinna- ja munasarjavähki haigestumise ja suuremise tõenäosused sõltuvad naise vähiriskist ja kasutatavast ennetusest. Rinna- ja munasarjavähi loomulikku kulgu kirjeldava mudeli lihtsustatud ülesehitus on esitatud joonisel 17.



Joonis 17. Rinna- ja munasarjavähi loomulik kulg

Markovi simulatsiooni alguses on hüpoteetiline kohort naised, kellel ei ole eelnevalt diagnoositud rinna- ega munasarjavähki. Mudelis jälgitakse naiste liikumist seitsme terviseseisundi vahel: terve, lokaalne rinnavähk (RHK-10 järgi kood C50, I ja II staadium), kaugelearenenud rinnavähk (RHK-10 kood C50, III ja IV staadium), munasarjavähk (RHK-10 kood C56), rinnavähist tervenenu, munasarjavähist tervenenu ja vähisurm. Mudeli struktuuri jooniselt on selguse huvides välja jäetud üldsuresuse seisund, millesse saab liikuda kõigist ülejäänud mudeli seisunditest.

Rinna- ja munasarjavähi diagnoosimist ja loomulikku kulgu on mudelis jälgitud sihtrühma eluea vältel aastaste intervallidena. Simulatsiooni alguses hakkab kohort vastavalt etteantud üleminekutõenäosustele liikuma läbi mudeli terviseseisundite. Esmane liikumine vähiga seotud terviseseisunditesse (lokaalne rinnavähk, kaugelearenenud rinnavähk, munasarjavähk) toimub vastavalt tõenäosustele, mis on arvatud Eesti rinna- ja munasarjavähi esmasjuhtude põhjal. Mudelis on eeldatud, et kohordi liige püsib vähiga seotud terviseseisundis kuni 10 aastat, misjärel liigutakse vastavasse vähiravijärgsesse seisundisse (rinna- või munasarjavähist tervenenu). Kõigist vähiga seotud mudeli terviseseisunditest on võimalik liikuda seisundisse „vähisurm“ ning kõigist mudeli terviseseisunditest seisundisse „surm“. Läbitavates seisundites viibimisega on seostatud nendes olemise väärtused – kulud ja tervisetulemid.

4.7.1.3. Mudeli eeldused ja sisendid

Ajaperspektiiv ja populatsioon

Personaaliseeritud ennetuse sihtrühmaks on kõik Eesti naised, kellel konkreetsel kalendriaastal täitub vanus 40 eluaastat ning kellel pole varem diagnoositud rinna- ega munasarjavähki (RHK-10 koodid C50 ja C56). Mudeli sihtrühma hinnanguline suurus on 8800 naist, mis on 2020.–2022. aastaks prognoositav ligikaudne 40aastaste naiste arv (1).

Mudelis on jälgitud 40aastaste naiste kohorti eluea perspektiivis ehk kulutõhususe uuringutes tavaks oleva 100. eluaastani. Eesti 40aastaste naiste keskmine oodatav elada jäänud aastate arv 2019. aastal oli 43,57 aastat (2).

Rinna- ja munasarjavähi loomulik kulg tavapraktikas

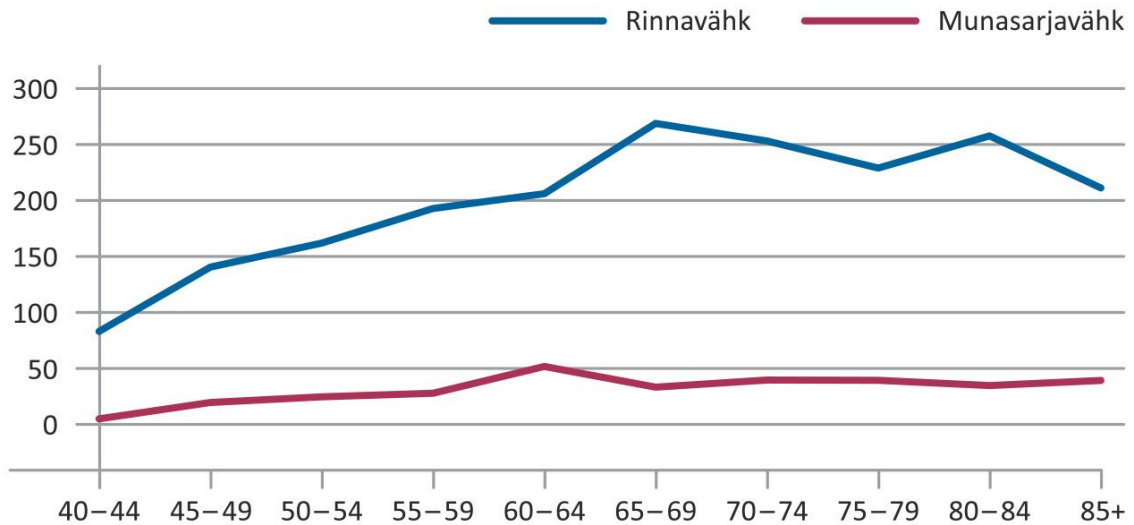
Tavapraktikana on analüüsis käsitletud rinna- ja munasarjavähi vanusespetsiifilist haigestumist ja suremust ning analüüsi ajal kehtivaid mammograafilise sõeluuringu ja ravi tingimusi.

Vähahaigestumus

Analüüsis on eristatud lokaalset (RHK-10 kood C50, I ja II staadium) ja kaugelearenenud (RHK-10 kood C50, III ja IV staadium) rinnavähki. Munasarjavähi (RHK-10 kood C56) puhul vastavat eristamist ei rakendatud, kuna munasarjavähi esinemise tõenäosus naiste eluea perspektiivis on rinnavähiga võrreldes oluliselt väiksem. Mudelis on hinnatud vaid diagnoositud vähijuhtude esinemist, kuna diagnoosimata vähijuhtudega ei kaasne tervishoiusüsteemile kulud ning eeldatavasti ei ole diagnoosimata vähahaigete elukvaliteet võrreldes tervete inimestega oluliselt madalam. Mudelis ei ole eristatud ka esmaseid ja kontralateraalseid rinnavähke, kuna mõlemad registreeritakse Eesti vähiregistris esmasjuhtudena ning ekspertide hinnangul ei ole vähi progresseerumise või suremustõenäosuste, kulude ega elukvaliteedi seisukohalt oluline, kas tegemist on esmakordse haigestumise või teise juhuga samal naisel. Kuna samaaegne rinna- ja munasarjavähi esinemine on vähetõenäoline, on mudelis eeldatud, et ühel ajal rinna- ja munasarjavähki ei esine.

Esmane liikumine vähiga seotud terviseseisunditesse (lokaalne rinnavähk, kaugelearenenud rinnavähk, munasarjavähk) toimub vastavalt Eesti rinna- ja munasarjavähi esmasjuhtude põhjal arvatud tõenäosustele. Mudelis on kasutatud rinna- ja munasarjavähi diagnoosimise

tõenäosuste arvutamiseks Eesti 2017.–2018. aasta rinna- ja munasarjavähi keskmist esmasjuhtude arvu 100 000 naise kohta vanuserühmade kaupa (vt joonis 18) (3).



Joonis 18. Rinna- ja munasarjavähi esmasjuhud 100 000 naise kohta vanuserühmade kaupa aastatel 2017–2018

Rinnavähi esmasjuhud jaotati lokaalseteks ja kaugelearenenud juhtudeks, kasutades Tervise Arengu Instituudi (TAI) andmeid 2017. aastal diagnoositud rinnavähi esmasjuhtude jaotuse kohta staadiumite kaupa (4). TAI andmetel diagnoositi 2017. aastal 47% esmasjuhtudest lokaalses (I), 34,5% regionaalsete lümfisõlmede haaratusega (II), 3,2% naaberelundite haaratusega (III) ja 9,3% kaugmetastaasidega (IV) staadiumis. Teadmata staadiumiga juhte oli 2017. aastal 6,1% kõigist rinnavähi esmasjuhtudest. Mudelis arvati lokaalseteks I ja II staadiumis diagnoositud juhud ning kaugelearenenud juhtudeks III ja IV staadiumis diagnoositud juhud. Kuna teadmata staadiumiga juhtude kohta lisainfo puudub, eeldati mudelis, et pooled neist olid lokaalsed ning pooled kaugelearenenud staadiumis juhud. Seega arvestati mudelis, et 84,5% diagnoositud rinnavähi juhtudest on lokaalsed ning 15,5% kaugelearenenud.

TAI statistilistele andmetele tuginedes arvutati aastased lokaalse ja kaugelearenenud rinna- ja munasarjavähi diagnoosimise tõenäosused. Aastaseks tõenäosuseks, et diagnoositud rinnavähk progresseerub lokaalsest rinnavähist kaugelearenenud seisundisse, hinnati teaduskirjandusele tuginedes 2,67% (5).

Vähisuremus

Rinna- ja munasarjavähi suremustõenäosused arvutati TAI 10 aasta rinnavähi staadiumipõhise ning munasarjavähi suhtelise elulemuse avaldamata andmete põhjal (vt tabel 11).

Tabel 11. Rinna- ja munasarjavähi 10 aasta suhteline elulemus aastatel 2012–2016

Aasta	Rinnavähi staadium				Teadmata	Munasarjavähk
	I	II	III	IV		
1	100%	100%	94%	63%	85%	78%
2	100%	99%	87%	45%	79%	67%
3	100%	97%	79%	34%	72%	59%
4	99%	95%	73%	24%	68%	52%
5	98%	93%	67%	16%	64%	47%
6	97%	91%	61%	11%	62%	44%
7	98%	90%	57%	10%	57%	42%
8	97%	89%	53%	8%	56%	39%
9	97%	87%	51%	6%	56%	38%
10	97%	85%	49%	6%	55%	37%

Vähisuremusega on mudelis arvestatud 10 aasta perspektiivis pärast diagnoosimist, misjärel on eeldatud, et naiste suremus võrdsustub tavarahvastiku suremusega. Sarnaselt rinnavähi haigestumisega kasutati rinnavähi lokaalse ja kaugelearenenud seisundi korral suremustõenäoste väljaarvutamiseks TAI raportis avaldatud rinnavähi staadiumite jaotust 2017. aastal (4). Kuna haigestumise ja suremuse andmed on mudelis eri aastatest, viidi mudeli suremuse andmeid kalibreerides mudeli prognoos suremuse kohta vastavusse Eesti 2017.–2018. aasta rinna- ja munasarjavähi tegeliku vähispetsiifilise suremusega (6).

Üldsuremus

Mudeli kõigis seisundites on arvestatud ka vanusespetsiifilise üldsuremusega. Eesti naiste vanusespetsiifilist üldsuremust modelleeriti Eesti Statistikaameti 2017.–2018. aasta keskmisi suremustõenäosusi kasutades (7). Üldsuremuse tõenäosusi korrigeeriti 2017.–2018. aasta vanuserühmade-spetsiifilise rinna- ja munasarjavähi suremusega (8).

Mammograafia

Naistel, kellel ei ole diagnoositud rinna- ega munasarjavähki, kasutatakse rinnavähi ennetamiseks mammograafilist sõeluuringut. Alates 2022. aastast rakendatakse mammograafilist sõeluuringut 50–69aastastel naistel intervalliga 2 aastat (9). Sama sõeluuringu skeemi on eeldatud ka siinses raportis. TAI 2017.–2019. aasta statistilistele andmetele tuginedes arvestatakse analüüsis rinnavähi sõeluuringu sihtrühma hõlmatuseks 55% (10). Rinnavähi ravi ajal ega järel naised mammograafilises sõeluuringus ei osale, vaid neid jälgitakse kulude alapeatükis kirjeldatud jälgimisskeemide kohaselt. Munasarjavähi ravi järel rakendatakse naistel tavapäraselt sõeluuringu skeemi. Mudelis on eeldatud, et mammograafilise sõeluuringu korraldus ega hõlmatus geneetilise ennetuse lisandumisel ei muutu.

Rinna- ja munasarjavähi risk

Eesti tavarahvastiku rinnavähi kumulatiivne risk 70. eluaastaks on 5,9% ning munasarjavähi kumulatiivne risk 1,0% (11). Geenivaramu andmetel tehtud uuringus leiti, et BRCA mutatsioonide levimus Eestis on 0,8% ning BRCA1 ja BRCA2 mutatsioonide hinnanguline osakaal vastavalt 70% ja 30% (12). BRCA mutatsioonide kandjate rinna- ja munasarjavähi risk on oluliselt kõrgem tavarahvastiku riskist. BRCA1 mutatsiooni kandjate keskmine kumulatiivne rinnavähi risk 70. eluaastaks on 22 uuringu põhjal tehtud metaanalüüsi hinnangul 65% (95% uv 44–78) ning munasarjavähi risk 39% (95% uv 18–54). BRCA2 mutatsiooni kandjatel on vastavad riskid 45% (95% uv 31–56) ja 11% (95% uv 2,4–19) (13). Arvestades Leitsalu jt 2020. aastal avaldatud (12) uuringu BRCA1 ja BRCA2 mutatsioonide osakaalusid ning Antoniou jt 2003. aastal (13) hinnatud keskmisi vähi kumulatiivseid riske, on Eestis BRCA mutatsiooni kandjate kaalutud keskmine kumulatiivne rinnavähi risk 70. eluaastaks hinnanguliselt 59% ja munasarjavähi risk hinnanguliselt 31%.

PRSi hindamise tulemusena tuvastatakse mudelis naised, kes kuuluvad 5% kõrgeima rinnavähiriskiga naiste hulka. Kõrgenenud riskiga rühma naistel on võrreldes mitte kõrgenenud riskiga rühma naistega ligi kolm korda suurem rinnavähi risk: HR 2,73 (95% uv 1,92–3,90) (14). Puudub tõenduspõhine info selle kohta, et PRSi kõrgenenud riskiga rühmas oleks munasarjavähi risk kõrgem kui tavarahvastikus, mistõttu on mudelis eeldatud, et munasarjavähi risk on kõrgenenud PRSi rühmas samaväärne tavarahvastiku riskiga.

Personaliseeritud rinna- ja munasarjavähi ennetus

Mudelis on võrreldud tavapraktikaga kolme personaalse ennetuse stsenaariumit: 1) kõigil anamneesi põhjal kõrgenenud perekondliku riskiga naistel tehakse MUTde testimine ja PRSi hindamine; 2) kõigil anamneesi põhjal kõrgenenud perekondliku riskiga naistel tehakse MUTde testimine, ülejäänutel PRSi hindamine; 3) kõigil sihtrühma naistel tehakse MUTde testimine ja PRSi hindamine.

Mudelis on eeldatud, et stsenaariumite A ja B puhul täidavad kõik sihtrühma naised Patsiendiportaalis anamneesi. Tegelik anamneesi täitjate arv võib olla väiksem, kuid 100% osaluse eeldamine võimaldab välja arvutada geneetilisest testimisest saadava maksimaalse kasu. Hinnanguliselt on võimalik pereanamneesiga tuvastada kuni 50% monogeensete mutatsioonide kandjatest ehk mudelis jäävad pooled BRCA mutatsioonid perekondiliku anamneesi sisaldavate stsenaariumite korral avastamata (15, 16). Tõenäosus, et need BRCA mutatsiooni kandjad, kes jäävad anamneesi põhjal MUTde testimisest kõrvale, kuuluvad PRSi kõrgenenud rinnavähiriski rühma, ei ole suurem kui tavarahvastikul. Armstrongi jt 2015. aasta (17) uuringus leiti, et 8% naistest, kes vastasid perekondliku anamneesi põhjal monogeensete mutatsioonide testimise kriteeriumitele, tuvastati BRCA mutatsioonide olemasolu. Seega, et leida pooled BRCA mutatsioonidega naised (0,4% sihtrühmast), läbib perekondliku anamneesi põhjal MUTde testimise mudelis 5% sihtrühmast ($(0,8\% \times 50\%) / 8\%$). Mudeli stsenaariumis 3 läbib MUTde testimise 100% sihtrühmast, kellest 0,8%-l tuvastatakse BRCA mutatsioonide olemasolu.

Mudelis stsenaariumites 1 ja 3 tehakse PRSi hindamine kõigil sihtrühma naistel, stsenaariumis 2 naistel, kellel perekondliku anamneesi põhjal ei ole MUTde testimine näidustatud või kelle testi tulemus on negatiivne. PRSi hindamise tulemusena tuvastatakse naised, kes kuuluvad 5% kõrgeenenud rinnavähiriski rühma.

Geneetiline testimine võimaldab tavarahvastikust tuvastada naised, kellel on tavarahvastikuga võrreldes rinna- ja munasarjavähi risk kõrgeenenud. Nimetatud riski, vähahaigestumise ja -suremuse vähendamiseks rakendatakse mudelis ennetavaid sekkumisi. BRCA mutatsiooniga naistel kasutatakse ennetuses kirurgilisi sekkumisi, kemopreventsiooni ja intensiivsemat jälgimist, PRSi kõrgeenenud riskiga rühma naistel kemopreventsiooni ja intensiivsemat jälgimist.

Avaldatud uuringutele ja ekspertide hinnangule tuginedes läbib mudelis kirurgilise ennetuse 70% ja kemopreventsiooni 5% BRCA mutatsioonidega naistest (18, 19). Ülejäänud 25%, kellele ei ole kemopreventsioon näidustatud või kes ei soostu ei kirurgilise ennetuse ega kemopreventsiooniga, jäävad mudelis tavarahvastikuga võrreldes intensiivsema jälgimise alla. PRSi kõrgeenenud riskiga naistest läbib mudelis kemopreventsiooni alates 45. eluaastast 8%, ülejäänud 92% jäävad tavarahvastikuga võrreldes intensiivsema jälgimise alla (20).

Mudelis läbib uuringutel põhineva ekspertide hinnangu kohaselt 2% kirurgilise sekkumise kasuks otsustanud naistest bilateraalse mastektoomia ilma rindade taastamiseta, 21% bilateraalse mastektoomia rindade taastamisega, 49% bilateraalse mastektoomia rindade taastamisega ja salpingo-ooforektoomia ning 28% vaid salpingo-ooforektoomia (12, 18). Kirurgiliste sekkumiste efektiivsus vähijuhtude ennetamisel on esitatud tabelis 12.

Tabel 12. Kirurgiliste sekkumiste efektiivsus vähijuhtude ennetamisel

Kirurgiline sekkumine	Mõju	HR (95% uv)	Viide
Mastektoomia	rinnavähile	0,10 (0,02–0,29)	(19, 21)
Salpingo-ooforektoomia	rinnavähile	0,49 (0,37–0,65)	(22)
Salpingo-ooforektoomia	munasarjavähile	0,21 (0,12–0,39)	(22)
Mastektoomia salpingo-ooforektoomiaga	rinnavähile	0,05 (0,01–0,22)	(23, 24)
Mastektoomia salpingo-ooforektoomiaga	munasarjavähile	0,21 (0,12–0,39)	(22)

HR – riskitiheduste suhe; uv – usaldusvahemik

Kemopreventsioonil on tõestatud efektiivsus hormoonretseptor-positiivsete rinnavähkide ennetamisel: HR 0,66 (95% uv 0,54–0,81) (25). BRCA1 mutatsiooni kandjatel on hormoonretseptor-positiivsete rinnavähkide osakaal 17% ja BRCA2 mutatsiooni kandjatel 76% (26). PRSi kõrgeenenud riskiga rühmas on hormoonretseptor-positiivsete rinnavähkide osakaal hinnanguliselt 80%.

BRCA mutatsiooniga naiste intensiivsem jälgimine seisneb mudelis 40–49aastaste naiste iga-aastases jälgimises mammograafia (90%) või rinnanäärme ultraheliuuringu (10%) ning MRTga (100%). Alates 50. eluaastast jätkatakse kõigil naistel iga-aastase mammograafiaga, 80%-l MRTga ning 20%-l tomosünteesiga. PRSi kõrgeenenud riskiga rühma 40–49aastaste naiste jälgimisel

kasutatakse 37%-l mammograafilist uuringut intervalliga 2 aastat ning 63%-l (tihke rinnakoega naistel) igal aastal (27). 20%-l naistest tehakse lisaks igal aastal ka tomosüntees. Alates 50. eluaastast jätkatakse kõigil naistel iga 2 aasta järel mammograafiat ning 20%-l lisandub iga-aastane tomosüntees.

Monogeensete mutatsioonidega naiste jälgimisel on MRT kasutamisel mõju rinnavähi suremusele. Heijnsdijki jt 2012. aastal avaldatud uuringus (28) leiti, et rinnavähki suremise tõenäosus on ainult mammograafiat kasutades BRCA1 mutatsiooniga naistel 14,0% ning BRCA2 mutatsiooniga naistel 7,1%. BRCA mutatsioonidega naistel, kelle jälgimises kasutatakse lisaks mammograafiale ka MRTd, on suremistõenäosused vastavalt 12,5% ja 5,3%. Samuti on mudelis rinnavähi suremusele mõju PRSi kõrgenenud riskiga naiste varasemal jälgimisel mammograafilist uuringut kasutades. Kuigi teaduskirjanduses on leitud, et iga-aastane mammograafilise uuringu tegemine võib kõrgenenud rinnavähiriskiga naistel vähendada rinnavähisuremust kuni 40%, eeldati mudelis rinnavähisuremuse vähenemiseks PRSi kõrgenenud riskiga rühmas konservatiivselt 20% (29–31).

Kulud

Rinna- ja munasarjavähi ravi

Rinna- ja munasarjavähi ravikulude saamiseks esitati 2020. aasta septembris Eesti Haigekassale (EHK) andmepäring isikute kohta, kellel oli perioodil 01.07.2017–30.06.2018 diagnoositud esmane rinna- või munasarjavähk.

Haigekassa andmetel peeti rinnavähi diagnoosi saanuks isikuid, kellel oli nimetatud perioodil vähemalt üks rinnavähi põhi- või kaasuva diagnoosiga (RHK-10 kood C50) raviarve või retsept ja vähemalt üks rinnavähi ravi defineeriv teenus (vt lisa E). Ravi alguseks peeti defineeriva teenusega arve alguse või hormoonravimi väljaostmise kuupäeva. Esmasjuhtude eristamiseks seati päringus tingimus, et isikul ei tohi eelneva 5 aasta jooksul enne ravi algusena defineeritud kuupäeva olla rinnavähi põhi- või kaasuva diagnoosiga raviarveid või retsepte ning 4 kuu jooksul enne või pärast ravi algusena defineeritud kuupäeva peab olema raviarvel konsiiliumi otsust tähistav EHK teenusekood (3042, pahaloomulise kasvaja esmase raviplaani koostamine või muutmine paikmepõhise multidistsiplinaarse eksperdikomisjoni poolt). Munasarjavähi esmase diagnoosiga isikud defineeriti sarnaselt eespool kirjeldatuga RHK-10 koodi C56 kaudu.

Eelkirjeldatud päringuga tehti kindlaks 695 esmase rinnavähi diagnoosi ja 136 esmase munasarjavähi diagnoosi saanud isikut. TAI statistika kohaselt diagnoositi 2017. aastal 774 ja 2018. aastal 840 esmast rinnavähi juhtu. Munasarjavähi juhte oli nimetatud aastatel vastavalt 135 ja 122 (32).

Päringus küsiti rinna- ja munasarjavähi esmasjuhtude keskmisi ravikulusid 1. ja 2. diagnoosijärgsel aastal. Ravikulude arvestusse kaasati nii haigekassa kaetud kui ka patsiendi poolt retseptiravimite eest tasutud osa. Rinnavähi ravikulude jagamiseks lokaalse ja kaugelearenenud rinnavähi kuludeks kasutati 2013. aastal avaldatud tervishoiutehnoloogiate hindamise raporti andmeid kulude jaotumise kohta. Raporti kohaselt moodustavad lokaalse rinnavähi kulud 36% ja

kaugelearenenud rinnavähi kulud 64% kogukuludest (33). Ravikulud korrigeeriti tarbijahinnaindeksi tervisekomponendi põhjal 2020. aasta hindadesse (34).

Tabel 13. Lokaalse ja kauglearenenud rinnavähi ja munasarjavähi keskmine ravikulu (eurodes) 1. ja 2. aastal pärast diagnoosimist

Aasta	Lokaalse rinnavähi keskmine ravikulu (95% uv)	Kauglearenenud rinnavähi keskmine ravikulu (95% uv)	Munasarjavähi keskmine ravikulu (95% uv)
1.	5 189 (4 805 – 5 574)	49 304 (45 653 – 52 954)	10 914 (9 889 – 11 938)
2.	1 156 (987 – 1 325)	10 983 (9 376 – 12 590)	3 594 (2 822 – 4 365)

uv – usaldusvahemik

Tabelis 13 esitatud andmetest on näha, et esimese aasta kulud moodustavad suurema osa ravikuludest. Rinnavähi diagnoosi korral moodustasid 2. aasta kulud 23% esimese aasta omadest ning munasarjavähi korral oli vastav osakaal 34%.

Nii rinna- kui ka munasarjavähi puhul arvestati vähiravi kestuseks 5 aastat. Mudelis eeldati, et 3.–5. aasta kulud on võrdsed 2. aasta ravikuludega. Eeldus põhineb Rootsi andmetel tehtud uuringul (35), milles leiti, et teise ja järgnevate aastate rinnavähi ravikulud moodustavad 32% esimese aasta ravikuludest. Ka Belgia uuringus (36) leiti, et rinnavähi ravikulud püsivad 2. kuni 5. raviaastani sarnasel tasemel ning langevad 5. aasta lõpuks ligikaudu tavarahvastiku tasemele.

Vähi aktiivravi järel jäävad naised nii rinna- kui ka munasarjavähi korral veel 5 aastaks ravijärgse tihedama jälgimise alla. Ravijärgse jälgimise kulud arutati mudelis Tartu Ülikooli Kliinikumi rinna- ja munasarjavähi ravijärgse jälgimise juhendite ning Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu 2020. aasta hindade põhjal (37). Nii siin kui ka edasiste kulude arutamisel ei ole kasutatavate teenuste valik kõikehõlmav, s.t arvestatud on vaid tavapraktikas enim kasutatavaid teenuseid.

Rinnavähi järelkontrollis tehtavad visiidid ja uuringud ning nendega kaasnevad kulud on esitatud järgnevas tabelis 14. Nii siin kui ka edaspidi on EHK teenuse koodidele vastavad nimetused ja piirhinnad esitatud lisas 2.

Tabel 14. Rinnavähi järelkontrolli aastane kogukulu ja selle komponendid

Visiit/uuring	Naiste osakaal, %	Aastane sagedus	EHK teenuse kood*	Piirhind eurodes	Kulu eurodes
onkoloogi visiit	100	2	3004	15,92	31,84
mammograafiline uuring	30	0,5	6074	13,05	6,53
	70	1	6074 × 2	26,10	52,20
luudensitomeetria	80	0,5	6112	20,72	10,36
günekoloogi visiit	10	1	3002	25,18	25,18
günekoloogilised uuringud	10	1	7359	2,81	2,81
			66810	12,82	12,82
			7954	21,41	21,41

Aastane kogukulu	84,85
-------------------------	--------------

* EHK teenuse koodile vastavad teenuste nimetused on esitatud lisas 2.

Rinnavähi patsientide järelkontrolli plaanist lähtudes on analüüsis arvestatud, et kõik naised teevad aastas onkoloogi juurde 2 visiiti. Ülejäänud tabelis esitatud uuringud on vajaduspõhised ja teenust vajavate naiste osakaalud põhinevad Eesti praktikale tuginevatel ekspertide hinnangutel. Arvutustes on eeldatud, et kõigile naistele tehakse mammograafiline uuring – osalise mastektomia korral (30%) kord 2 aasta järel ning rinda säästva operatsiooni korral (70%) igal aastal. Aromataasi inhibiitorite ravil olevatel postmenopausis naistel (80%) määratakse kord 2 aasta jooksul luutihedust, premenopausis hormoonretseptor-positiivsete vähkidega tamoksifeenravil olevad naised (10%) käivad kord aastas günekoloogilises kontrollis.

Munasarjavähi järelkontrollis tehtavad visiidid ja uuringud ning nendega kaasnevad kulud on esitatud tabelis 15.

Tabel 15. Munasarjavähi järelkontrolli aastane kogukulu ja selle komponendid

Visiit/uuring	Naiste osakaal	Aastane sagedus	EHK teenuse kood*	Piirhind eurodes	Kulu eurodes
günekoloogi visiit	100%	1	3004	15,92	15,92
günekoloogilised uuringud	10%	1	7359	2,81	2,81
			66810	12,82	12,82
kasvajamarkerite määramine	100%	1	66707 × 2	9,03	18,06
ultraheliuuringud	100%	1	7953	27,03	27,03
			7954	21,41	21,41
KT-uuring	60%	0,2	7978	71,78	14,36
			7979 × 8	18,23	29,17
			7997 × 12	5,77	13,85
MRT-uuring	30%	0,2	79203	236,75	47,35
			79330	178,79	35,76
FDG-PET-uuring	10%	0,2	79400	151,67	30,33
			79450	1 255,24	251,05
			79451	106,04	21,21
mammograafiline uuring	100%	0,5	7937	20,40	10,20
Aastane kogukulu					183,80

* EHK teenuse koodile vastavad teenuste nimetused on esitatud lisas 2.

Munasarjavähi järelkontrollis on kõigil naistel nähtud ette kord aastas günekoloogi visiit (10%-le tehakse ka günekoloogilised uuringud), kasvajamarkerite määramine ning ultraheliuuringud. Ekspertide hinnangule tuginedes läbib kord 5 aasta jooksul 60% naistest kompuutertomograafia,

30% MRT ja 10% FDG-PET-uuringu. Kõigil munasarjavähi aktiivravi lõpetanud naistel on näidustatud ka mammograafilise sõeluuring kord 2 aasta järel.

Mudelis arvestatakse, et pärast rinnavähi järelkontrolli 5aastase perioodi lõppu käivad kõik naised kuni 75. eluaastani kord aastas onkoloogi vastuvõtul ning mammograafilisel uuringul. Sel perioodil on naiste aastane keskmine jälgimiskulu 56,38 eurot ($15,92 + 30\% \times 13,05 + 70\% \times 2 \times 13,05$).

Munasarjavähi puhul eeldatakse, et pärast 5aastast järelkontrolliperioodi käivad kõik naised kuni 75. eluaastani günekoloogi vastuvõtul ning osalevad kuni 69. eluaastani kord 2 aasta järel mammograafilises sõeluuringus. Kuni 69. eluaastani on mudelis naiste jälgimise aastaseks keskmiseks kuluks 26,12 ($15,92 + 0,5 \times 20,40$) ja edasi kuni 75. eluaastani 15,92 eurot.

Mammograafia

Mammograafilises sõeluuringus osalemise kulu naise kohta arvestati mammograafilise sõeluuringu tegelike kulude ja ravijuhtude arvu põhjal. Eesti Haigekassa 2019. aasta majandusaasta aruande kohaselt oli rinnavähi varajase avastamise ravijuhte 48 247 ning nende kogukulu oli 1 973 000 eurot (38). Nendele andmetele tuginedes hinnati mammograafias käimise kuluks naise kohta 2019. aastal 40,89 eurot, mis teeb 2020. aasta hindadesse korrigeeritult 42,12 eurot (34). Arvestades, et mammograafilises sõeluuringus osaleb ligikaudu 55% naistest, on mammograafilises sõeluuringus osalemise hind naise kohta 23,16 eurot (10).

Geneetiline testimine

Geenivaramu andmete järgi oli 2020. aastal 40aastaseks saanud naistest ligikaudu 30% kohta eelnevalt kogutud geneetilised andmed, mistõttu neil puudub vajadus anda täiendav geeniproov. Ülejäänud naistel on MUT- ja PRS-testi tegemiseks vaja anda ka geeniproov. Järgnevas tabelis 16 on esitatud geneetilise testimise kulud, mis põhinevad Eesti kliinilises praktikas kasutusel olevate EHK teenusekoodide hindadel, geenivaramu andmetel ning eeldustel. Hindamise mahu suurenemise korral võib eeldada geneetilise testimise maksumuse olulist alanemist.

Tabel 16. Geneetilise testimise kulu

Geneetiline test	Hind eurodes	Allikas
MUTde testimine olemasolevate geeniandmete pealt	102,52	66616
MUTde testimine koos geeniproovi võtmisega	572,80	66618 × 2
PRSi hindamine olemasolevate geeniandmete pealt	10,00	eeldus
PRSi hindamine koos geeniproovi võtmisega	80,00	eeldus, geenivaramu andmete põhjal

Juhul kui MUTde testimise käigus leitakse BRCA mutatsioonide olemasolu, järgneb testimisele arst-geneetiku vastuvõtt (EHK kood 3002) koos geneetilise ekspertiisiga (EHK kood 7040) ning onkoloogi vastuvõtt (EHK kood 3002) edasise jälgimise määramiseks, selle kogukulu on 278,11 eurot. Kui PRSi hindamise käigus leitakse, et naine kuulub 5% kõrgegenenud rinnavähiriskiga rühma,

järgneb perearsti juures tema geeniriskide suhtes nõustamine, mille hinnaks on mudelis sarnase üldarstiabi teenuse hinnale tuginedes arvestatud 25 eurot. Mudelis eeldatakse, et 30% naistest saadetakse ennetavate sekkumiste täpsustamiseks ka onkoloogi või mammoloogi vastuvõtule (EHK kood 3002).

Kirurgiline ennetus

Kirurgilise ennetuse kulu hinnati Tartu Ülikooli Kliinikumi poolt Eesti Haigekassale esitatud raviarvete põhjal ning vastavad summad on esitatud tabelis 17.

Tabel 17. Ennetavate kirurgiliste sekkumiste kulu

Kirurgiline sekkumine	Kulu eurodes
Bilateraalne mastektoomia	2 000
Bilateraalne mastektoomia rindade taastamisega	5 000
Salpingo-ooforektoomia	1 500
Bilateraalne mastektoomia rindade taastamisega ja salpingo-ooforektoomiaga	6 000

Mudelis järgneb kirurgilise ennetuse läbinud naistel jälgimine kuni 75. eluaastani tabelis 18 kirjeldatud skeemi alusel.

Tabel 18. Kirurgiliste sekkumiste järgne järelkontrolli skeem

Visiit/uuring	Mastek.	Mastekt. + taastamine	Mastekt. + taastamine + salpingo	Salpingo	EHK teenuse kood*
günekoloogi visiit	100%	100%	100%	–	3004
	2 × aastas	2 × aastas			
plastikakirurgi visiit	–	100%	100%	–	3004
kirurgi visiit	–	–	100%	–	3004
onkoloogi visiit	–	–	–	100%	3004
				2 × aastas	
kasvajamarkerite määramine	100%	100%	100%	100%	66707 × 2
günekoloogiline ultraheli	100%	100%	–	–	7954
rindade ultraheli	90%	90%	90%	10%	90% 7952 × 2, 10% 7948 × 2
MRT	10%	10%	10%	100%	50% 79200 × 2, 50% 79250 × 2, 100% 79330
mammograafia	–	–	–	90%	6074

* EHK teenuse koodile vastavad teenuste nimetused ja hinnad on esitatud lisa 2.

Nagu tabelis 18 toodud, toimub mastektoomia järel kõigil naistel aastas 2 günekoloogi visiiti, kasvajamarkerite määramine, günekoloogiline ultraheliuuring ning rindade kontroll kas ultraheli

või MRTga. Nimetatud teenuste põhjal arvatud rindade taastamiseta mastektoomia läbinud naiste jälgimise aastane arvestuslik kulu on mudelis 140,79 eurot. Juhul kui mastektoomia tehakse koos rindade taastamisega, lisandub nimetatud visiitidele ka iga-aastane kontroll plastikakirurgi juures ning see teeb rindade taastamisega mastektoomia läbinud naiste jälgimise aastaseks kuluks 156,71 eurot. Rindade taastamisega mastektoomia ning salpingo-ooforektoomia korral on mudelis naise jälgimise aastane arvestuslik kulu 135,30 eurot ning vaid salpingo-ooforektoomia-järgne jälgimine 448,57 eurot aastas. Salpingo-ooforektoomia-järgse jälgimise oluliselt suurem kulu on tingitud eeldusest, et kõigile naistele tehakse sel juhul igal aastal MRT-uuring.

Kemopreventsioon

Kemopreventsiooniks kasutatakse Eestis valdavalt tamoksifeeni. Mudelis on ekspertide hinnangule tuginedes eeldatud, et 5%-l sihtrühma naistest kasutatakse varase menopausi tõttu anastrosooli. Kemopreventsiooni aastase kulu arvutamisel on aluseks võetud toimeainete kehtivad jaemüügihinnad 2020. aasta 3. detsembri seisuga (39). Tamoksifeeni (Tamoxifen Ebewe 20mg N30) pakendi maksumus on 9,88 eurot, mis teeb ravimi aastaseks kuluks 120,21 eurot. Anastrosooli (Armidex 1mg N28) pakendi maksumus on 24,36 eurot, mis teeb ravimi aastaseks kuluks 317,55 eurot. Kemopreventsiooni aastane arvestuslik keskmine kulu naise kohta on seega 130,07 eurot.

Kemopreventsiooni kestuseks on mudelis arvestatud 5 aastat, mille ajal teeb naine igal aastal kaks onkoloogi (EHK kood 3004) ja ühe günekoloogi visiidi (EHK kood 3002) koos vaginaalse ultraheliuuringuga (EHK kood 7954). Aastane arvestuslik raviaegse jälgimise kulu naise kohta on 78,43 eurot.

Kemopreventsiooni järel jääb naine mudelis veel viieks aastaks tihedama jälgimise alla, mis sisaldab kord aastas onkoloogi (EHK kood 3004) ja günekoloogi visiiti (EHK kood 3002). Viieaastase ravi järgse jälgimise kulu naise kohta on 41,10 eurot aastas. Alates 50. eluaastast tehakse kemopreventsiooni läbinud naistele kuni 75. eluaastani igal aastal mammograafiline uuring (EHK kood 6074 × 2), mille aastane kulu on 26,10 eurot.

Intensiivsem jälgimine

BRCA mutatsioonidega naised, kelle rinna- ja munasarjavähi ennetuses ei kasuta kirurgilist ennetust või kemopreventsiooni, jäävad intensiivsema jälgimise alla. Mudelis eeldatakse, et 40.–49. eluaastal käivad kõik naised kord aastas nii onkoloogi kui ka günekoloogi vastuvõtul (EHK kood 3004), neil määratakse kasvajamarkerid (EHK kood 66707 × 2), tehakse vaginaalne ultraheliuuring (EHK kood 7954) ja MRT (EHK koodid 79200 × 2 50%, 79250 × 2 50%, 79330 100%). Lisaks tehakse 90%-le naistest mammograafiline uuring (EHK kood 6074 × 2) ning 10%-le naistest rindade ultraheliuuring (EHK kood 7952 × 2 90%, 7948 × 2 10%). Aastane jälgimiskulu BRCA mutatsiooniga naisel enne 50. eluaastat on seega 469,68 eurot.

Alates 50. eluaastast tehakse kõigile naistele kuni 75. eluaastani igal aastal mammograafiline uuring (EHK kood 6074 × 2), 80%-le ka MRT (EHK koodid 79200 × 2 50%, 79250 × 2 50%, 79330 100%) ning 20%-le tomosüntees (EHK kood 6074 × 2). Aastane jälgimiskulu BRCA mutatsiooniga naistel pärast 50. eluaastat on 328,59 eurot.

PRSi kõrgeenenud rinnavähiriskiga naised, kelle rinnavähi ennetuses ei kasutata kemopreventsiooni, jäävad samuti intensiivsema jälgimise alla. Vanuserühmas 40–49 läbib 37% naistest üle aasta ning 63% igal aastal mammograafilise uuringu ning 20% naistest igal aastal tomosünteesi (EHK kood 6074 × 2), mis teeb PRSi kõrgeenenud riskiga rühma naiste jälgimise aastaseks kuluks enne 50. eluaastat 26,49 eurot.

Alates 50. eluaastast tehakse kõigil naistel kuni 75. eluaastani mammograafiline uuring iga 2 aasta järel ning 20%-le tomosüntees (EHK kood 6074 × 2). Aastane jälgimiskulu pärast 50. eluaastat on PRSi kõrgeenenud riskiga rühmas 18,27 eurot.

Elukvaliteedi hinnangud

Eesti naiste tervisega seotud elukvaliteeti on hinnatud 2012. aastal Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringus tervisestaatuse profiili EQ-5D alusel (40). Nimetatud uuringus hinnati Eesti täiskasvanud rahvastiku (vanuses 16–64) elukvaliteeti 10aastaste vanuserühmade kaupa. Mudelis on kasutatud uuringu elukvaliteedi hinnanguid naistel vanuses 40–64 eluaastat, 65aastaste naiste elukvaliteedi hinnanguid on käesoleva analüüsi tarbeks olemasolevate andmete pealt ekstrapoleeritud (vt tabel 19).

Tabel 19. Täiskasvanud rahvastiku elukvaliteet vanuserühmade kaupa

Vanuserühm	40–44	45–54	55–64	65–74	75–84	85+
Elukvaliteet	0,817	0,779	0,720	0,668	0,603	0,530

Mudelis käsitletud haigusseisundid (rinna- ja munasarjavähk) ja ennetavad kirurgilised sekkumised ning kemopreventsioon on seotud tavarahvastikuga võrreldes madalama elukvaliteediga. Analüüsis hinnati, et elukvaliteet on esimesel diagnoosijärgsel aastal lokaalse rinnavähi staadiumis 0,679, kaugelearenenud rinnavähi staadiumis 0,629 ning munasarjavähi staadiumis 0,52. Rinna- ja munasarjavähi seisunditega seotud elukvaliteedi langus on tingitud nii haigusseisunditest kui ka kasutatavatest ravimeetoditest. Vähi diagnoosiga naistel eeldati, et madalam elukvaliteet püsib 5 aasta perspektiivis, kuid suureneb igal aastal rinnavähi puhul 0,028 ja munasarjavähi puhul 0,054 võrra (41–43).

Ennetavad kirurgilised sekkumised mõjutavad mudeli elukvaliteeti vaid sekkumise teostamise aastal. Kemopreventsioon mõjub elukvaliteedile halvendavalt kogu ravi kestel ehk 5 aasta perspektiivis. Ennetavate sekkumistega seotud aastane elukvaliteedi kadu on esitatud tabelis 20 (44).

Tabel 20. Aastane ennetavate sekkumistega seotud elukvaliteedi kadu

Ennetav sekkumine	Elukvaliteedi vähenemine
Mastektoomia	–0,12
Salpingo-ooforektoomia	–0,05
Mastektoomia + salpingo-ooforektoomia	–0,16
Tamoksifeen	–0,05

4.7.2. Kulutõhususe modelleerimise tulemused

Peatükis on esmalt esitatud baasstsenaariumi tulemused ja seejärel tundlikkuse analüüs, milles on käsitletud sisendite muutmise mõju analüüsi tulemustele.

4.7.2.1. Baasstsenaarium

Arvestades teaduskirjanduse seisukohti, Eesti andmeid ja ekspertide hinnanguid, koostati baasstsenaarium eelnevalt kirjeldatud sisenditega, millest peamised on järgmised:

- rinna- ja munasarjavähi haiguskoormus ja suremus (Eesti andmed);
- rinna- ja munasarjavähi kõrge riskiga rühmad (Eesti andmed ja teaduskirjandus);
- rinna- ja munasarjavähi ennetus ja ennetusmeetmete efektiivsus (Eesti andmed, teaduskirjandus ja ekspertide hinnangud);
- haigusseisundite ravikulu (Eesti andmed);
- rinna- ja munasarjavähi ennetuse kulu (Eesti andmed ja ekspertide hinnangud);
- haigusseisundite ja ennetusega kaasnev elukvaliteedi halvenemine (teaduskirjandus).

Kolme rinna- ja munasarjavähi ennetuse strateegia võrdlemiseks tavapraktikaga modelleeriti hüpoteetilist 40aastaste naiste kohorti eluea perspektiivis ehk 100. eluaastani. Baasstsenaariumi tulemused on esitatud 8800 naisest koosneva sihtrühma kohta, mis on hinnanguline 40aastaste naiste arv Eestis lähiaastatel. Tabelis 21 on esitatud modelleeritud rinna- ja munasarjavähi juhtude ja surmade arvud võrreldavate stsenaariumite kaupa.

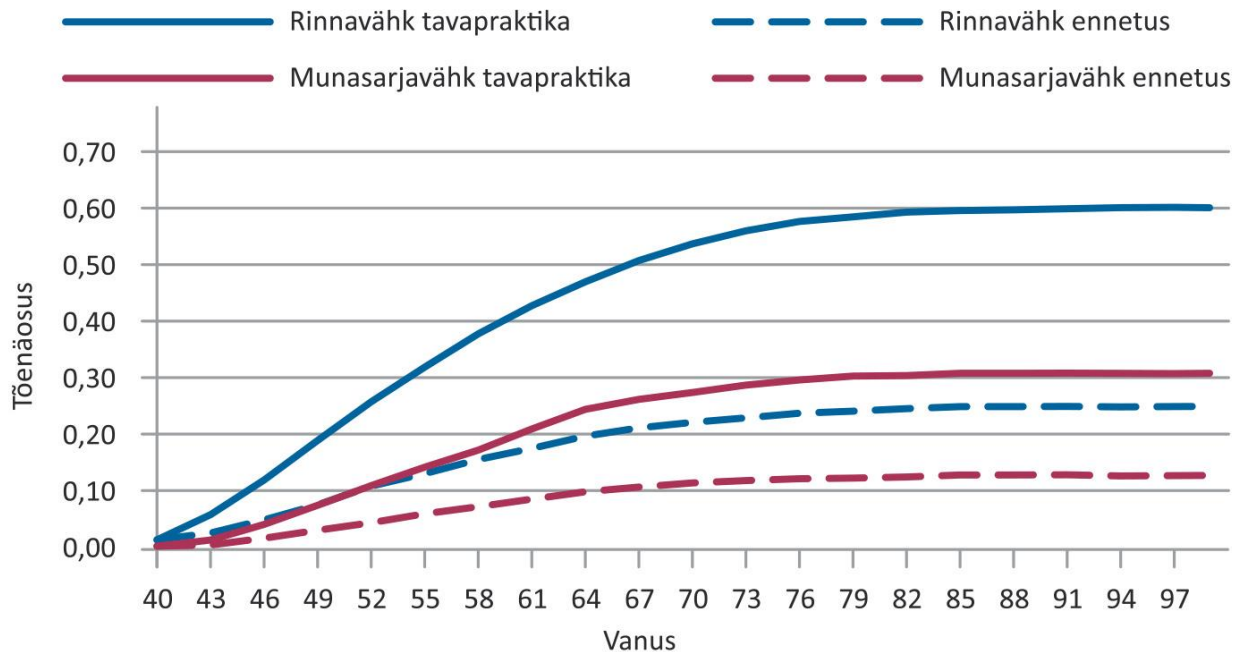
Tabel 21. Rinna- ja munasarjavähi modelleeritud juhtude ja surmajuhtude arvud 8800 naise kohta võrreldavate stsenaariumite kaupa

Stsenaarium	Rinnavähi juhud	Munasarjavähi juhud	Rinnavähi surmajuhud	Munasarjavähi surmajuhud
Tavapraktika	856	153	235	93
Anamneesi põhjal MUTde testimine, MUTde suhtes mittepositiivsetel PRSi hindamine	842 (–14)	147 (–6)	225 (–10)	89 (–4)
Anamneesi põhjal MUTde testimine ja PRSi hindamine	842 (–14)	147 (–6)	225 (–10)	89 (–4)
Kõigile MUTde testimine ja PRSi hindamine	829 (–27)	140 (–13)	221 (–14)	85 (–8)

40aastastel naistel, kellel kasutatakse personaliseeritud geenianalüüsi põhinevat ennetust, esineb eluea perspektiivis vähem nii vähi- kui ka surmajuhte. Juhul kui MUTsid testitakse perekondliku anamneesi teel väljaselgitatud perekondliku rinna- ja munasarjavähi kõrge riskiga naistel, on eluea perspektiivis kogu sihtrühma kohta võimalik ära hoida 14 rinnavähki, 6 munasarjavähki ning 10 rinnavähki ja 4 munasarjavähki tingitud surma. Kõigi sihtrühma naiste

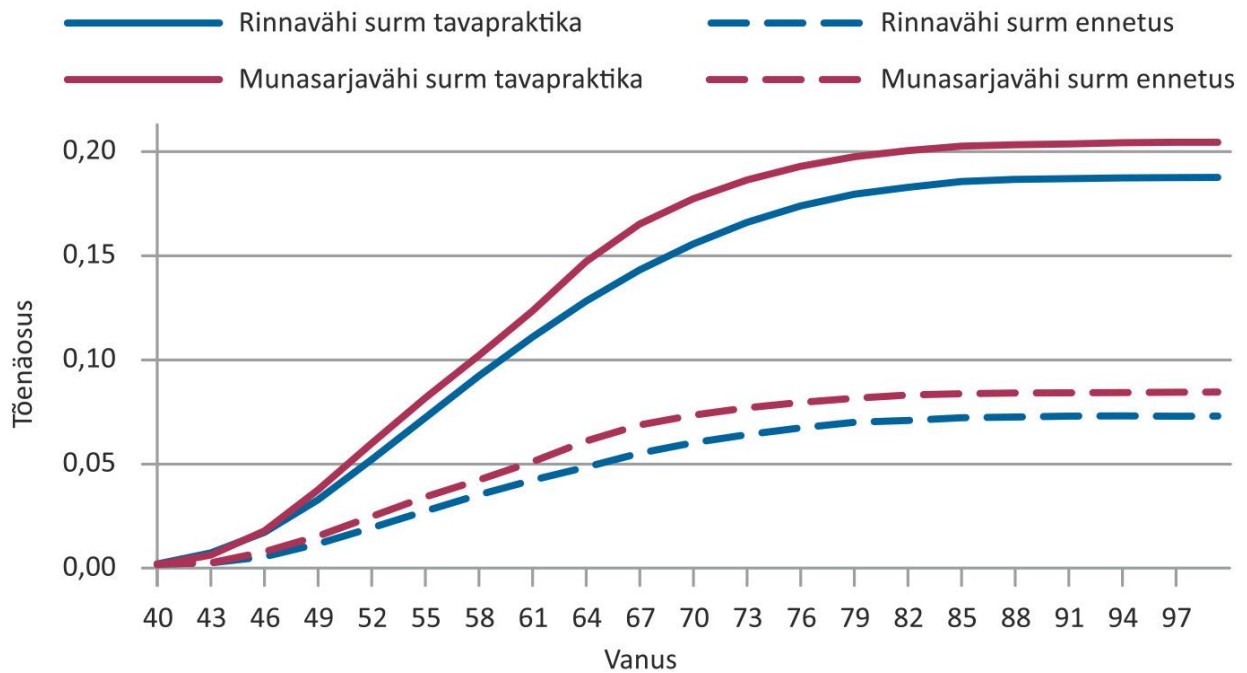
MUTde testimine võimaldab sihtrühmas ära hoida 27 rinna- ja 13 munasarjavähi juhtu ning 14 rinna- ja 8 munasarjavähi surmajuhtu.

Suurim on personaliseeritud ennetusest saadav potentsiaalne kasu monogeensete mutatsiooniga naiste hulgas. Järgneval joonisel 19 on esitatud modelleeritud rinna- ja munasarjavähi juhtude tõenäosused BRCA mutatsioonidega naistel tavapraktika ja personaalse ennetuse korral.



Joonis 19. Rinna- ja munasarjavähki haigestumise tõenäosused tavapraktika ja personaalse ennetusega BRCA mutatsioonidega naistel

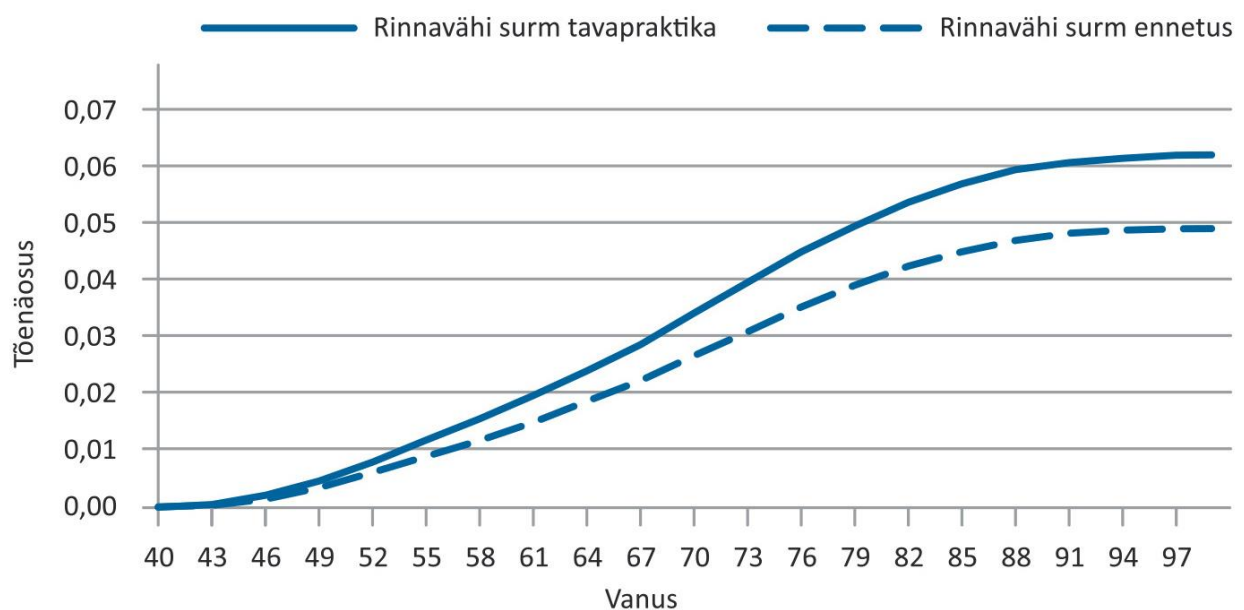
Mudeli baasstsenaariumi eelduste juures võimaldavad personaalse ennetuse meetodid (ennetavad kirurgilised sekkumised ja kemopreventsioon) BRCA mutatsioonidega naiste hulgas ära hoida ligikaudu 58% rinna- ja munasarjavähi juhtudest. Rinnavähi juhtude tõenäosuse vähenemine leiab aset nii lokaalsete kui ka kaugelearenenud rinnavähkide osas. Tänu intensiivsemast jälgimisest tingitud varasemale rinnavähi avastamisele väheneb kaugelearenenud rinnavähkide esinemise tõenäosus personaalse ennetuse korral ligikaudu 71%. Lisaks vähijuhtudele väheneb personaalse ennetuse tulemusena oluliselt ka rinna- ja munasarjavähi suremus (vt joonis 20).



Joonis 20. Rinna- ja munasarjavähki suuremise tõenäosused tavapraktika ja personaalse ennetusega BRCA mutatsioonidega naistel

Personaliseeritud ennetus võimaldab BRCA mutatsioonidega naiste seas eluea perspektiivis ära hoida ligikaudu 61% rinnavähi ja 59% munasarjavähi surmajuhitudest.

Ka PRSi 5% kõrgeima rinnavähiriskiga naiste hulgas on personaalse ennetuse efektiivsus seotud eelkõige rinnavähi suuremise vähendamisega (vt joonis 21).



Joonis 21. Rinnavähki suuremise tõenäosused tavapraktika ja personaalse ennetuse korral PRSi 5% kõrgeima rinnavähiriskiga naistel

PRSi 5% kõrgeima rinnavähi riskiga naiste hulgas väheneb intensiivsema jälgimise tulemusena kaugelearenenud rinnavähkide osakaal, mis viib rinnavähi suremuse ligikaudu 20% vähenemiseni.

Rinna- ja munasarjavähi personaalne ennetusega kaasnevad võrreldes tavapraktikaga oluliselt suuremad geneetilise testimise ja ennetavate sekkumiste rakendamise kulud (vt tabel 22). Samas saavutatakse ennetusega kokkuvõid vähiravi kulude arvelt (sõltuvalt stsenaariumist 540 532 kuni 625 536 eurot 8800 naise kohta eluea perspektiivis), mis on siiski ligikaudu 2 korda väiksem kui ennetuse lisakulu.

Tabel 22. Geneetilise testimise, ennetavate sekkumiste ja ravi kulud eurodes stsenaariumite kaupa 8800 naise kohta eluea perspektiivis (diskonteeritud 5% aastast)

Stsenaarium	MUTde testimine	PRSi hindamine	Ennetavad sekkumise	Ravikulu	Kogukulu
Tavapraktika	0	0	779 424	7 334 714	8 114 138
Anamneesi põhjal MUTde testimine, MUTde suhtes mittepositiivsetel PRSi hindamine	189 955	517 123	1 178 274	6 794 182	8 679 534
Anamneesi põhjal MUTde testimine ja PRSi hindamine	189 955	519 200	1 178 274	6 794 182	8 681 611
Kõigile MUTde testimine ja PRSi hindamine	3 799 101	519 200	1 429 267	6 709 178	12 447 746

Võrreldes tabelis 22 esitatud stsenaariume tavapraktikaga, kaasneb sõltuvalt strateegiast personaalse ennetusega täiendav kulu 0,57–4,33 miljonit eurot kohordi kohta.

Tabel 23. Kulu, eluaastad, kvaliteetsed eluaastad ja täiendkulu tõhususe määrad võrreldes tavapraktikaga naise kohta eluea perspektiivis (diskonteeritud 5% aastast)

	Tavapraktika	Anamneesi põhjal MUTde testimine, MUTde suhtes mittepositiivsetel PRSi hindamine	Anamneesi põhjal MUTde testimine ja PRSi hindamine	Kõigile MUTde testimine ja PRSi hindamine
Kulu	922	986 (+64)	987 (+65)	1 415 (+493)
Eluaastad (LY)	17,897	17,911 (+0,014)	17,911 (+0,014)	17,911 (+0,014)
Kvaliteetsed eluaastad (QALY)	13,413	13,423 (+0,009)	13,423 (+0,009)	13,423 (+0,009)
Surmad	328	314 (–14)	314 (–14)	306 (–22)
ICER (QALY)	–	6864	6889	55 771
ICER (LY)	–	4560	4577	34 127

Tabelist 23 ilmneb, et lisaks rinna- ja munasarjavähi haigus- ja surmajuhtude vähenemisele võidetakse personaalse ennetuse stsenaariumeid tavapraktikaga võrreldes 0,014 eluaastat ning

0,009 kvaliteetset eluaastat. Võit elueas saavutatakse ära hoitud surmajuhtude ja võit kvaliteetses elueas lisaks ka ära hoitud vähijuhtude arvelt. Samas on ka ennetavate sekkumiste kasutamine seotud elukvaliteedi lühiajalise halvenemisega. Juhul kui MUTsid testitakse perekondliku anamneesi teel väljaselgitatud kõrgeenenud perekondliku rinna- ja munasarjavähi riskiga naistel, kujuneb ühe lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumuseks võrreldes tavapraktikaga 6864–6889 eurot QALY kohta. Kõigi sihtrühma naiste MUTde testimise korral kujuneb ühe täiendava kvaliteetse eluaasta maksumuseks võrreldes tavapraktikaga 55 771 eurot QALY kohta.

4.7.2.2. Tundlikkuse analüüs

Mudeli baasstsenaariumi sisendite tõenäoliste muutuste mõju hindamiseks tehti tundlikkuse analüüs, milles hinnati üksikute sisendparameetrite ja sisendandmete komplektide muutuste mõju analüüsi tulemustele. Tundlikkuse analüüsis hinnatud stsenaariumid on esitatud tabelis 24 ja koondtulemused tabelis 25.

Tabel 24. Tundlikkuse analüüsi stsenaariumid ja sisendite väärtused baasstsenaariumis ja tundlikkuse analüüsis

Stsenaarium	Baasstsenaariumi väärtused	Tundlikkuse analüüsi väärtused
Geneetilise testimisega alustamise vanus	40	MUT-test 30, PRS-test 40
MUT testimise kulu	30% 102,52 70% 572,80	MUT-test 35, PRS-test 40 20% madalam 50% madalam kõigil 100 eurot
PRSi hindamise kulu	30% 10,00 70% 80,00	20% madalam 20% kõrgem
Rinna- ja munasarjavähi ravikulu	sõltub vähi staadiumist ja ravi aastast	20% madalam 20% kõrgem
Rinna- ja munasarjavähi ennetuse kulu	sõltub ennetuse meetodist ja aastast	20% madalam 20% kõrgem
Rinna- ja munasarjavähiga seotud elukvaliteet	sõltub vähi staadiumist ja ravi aastast	20% madalam 20% kõrgem
Rinna- ja munasarjavähi ennetusega seotud elukvaliteedi kadu	sõltub ennetuse meetodist ja aastast	20% madalam 20% kõrgem
Diskonteerimismäär aastas	5%	3% 0%

Geneetilise testimise algus

Baasstsenaariumis alustati monogeensete mutatsioonide testimise ja PRSi hindamisega 40aastastel naistel. BRCA mutatsioonidega naistel on aga märkimisväärne risk haigestuda rinna- või munasarjavähki juba enne 40. eluaastat (45). Seetõttu hinnati tundlikkuse analüüsis stsenaariume, kus sihtrühma naistel tehakse MUTde testimine vanuses 30 või 35 eluaastat ning kohene PRSi testimine järgneb vaid naistel, kellel tuvastatakse monogeensete mutatsioonide olemasolu. Ülejäänud naistel hinnatakse PRSi sarnaselt baasstsenaariumi analüüsiga 40aastaselt.

Analüüsis eeldati, et ennetavad sekkumised on varasema geneetilise testimise korral sarnased baasstsenaariumiga ning ennetavaid sekkumisi rakendatakse kohe geneetilise testimise järel. Erandiks on kirurgiline ennetus, mida tehakse BRCA mutatsioonidega naistel alates 35. eluaastast, ja kemopreventsioon, mida tehakse PRSi kõrgenenud riskiga rühma naistel alates 45. eluaastast.

Tundlikkuse analüüsist selgus, et võrreldes baasstsenaariumiga hoitakse varasema MUTde testimisega kokku kulused, kuid saavutatakse ka mõnevõrra väiksem võit kvaliteetsetes eluaastates. Väiksem võit kvaliteetsetes eluaastates on seotud eelkõige asjaoluga, et ennetavate sekkumise rakendamine mõjutab lühiajalises perspektiivis elukvaliteeti ning proportsionaalselt suurem osa vähijuhte ja surmasid esineb siiski pärast 40. eluaastat.

Geneetilise testimise kulu

Baasstsenaariumis kasutati Eesti kliinilises praktikas kasutatavaid MUTde testimise kulused ning tehti eeldusi PRSi hindamise tõenäolise kulu kohta. Geneetilise testimise mahu kasvu tingimustes võib eeldada, et MUTde testimise hind muutub praeguse kliinilise praktikaga võrreldes madalamaks (46). Seetõttu hinnati tundlikkuse analüüsis MUTde testimise kulu 20% ja 50% vähenemise mõju analüüsi tulemustele. Lisaks hinnati stsenaariumit, kus MUTde testimise keskmine kogukulu naise kohta on 100 eurot. PRSi hindamise kulu puhul hinnati mudeli baasstsenaariumis kasutatud kulude 20% vähenemise ja suurenemise mõju analüüsi tulemusele.

Tundlikkuse analüüsis leiti, et MUTde testimise kulude vähenemisel on oluline mõju analüüsi tulemusele, seda eriti juhul, kui MUTde testimist tehakse kogu sihtrühmale. PRSi hindamise kulu muutuste mõju analüüsi tulemusele on suurem, juhul kui MUT-test tehakse vaid perekondliku rinna- ja munasarjavähi kõrge riskiga naistel, kuid PRSi hinnatakse kõigil. Kulude muutmine ei mõjuta mudeli kvaliteetse eluea pikkust.

Rinna- ja munasarjavähi ennetuse ja ravi kulu

Baasstsenaariumis kasutati ennetuse ja ravikulude arvutamiseks Eesti Haigekassa andmeid ning ekspertide hinnanguid eeldatava ressursikasutuse kohta. Arvutatud kulude määramatuse hindamiseks analüüsiti ravi ja ennetuse kulude 20% vähenemise ja suurenemise mõju analüüsi tulemustele. Tundlikkuse analüüsist selgus, et vähiravi ja ennetuse kuludel ei ole eraldiseisvalt olulist mõju analüüsi tulemusele.

Elukvaliteedi hinnangud

Analüüsis kasutatud hinnangud vähiga seotud seisundite elukvaliteedi ning ennetusest tingitud elukvaliteedi hinnangute halvenemise kohta pärinevad teaduskirjandusest. Tundlikkuse analüüsis hinnati, kuidas mõjutab baasstsenaariumis kasutatud väärtuste 20% vähenemine või suurenemine mudeli tulemusi. Tundlikkuse analüüsist leiti, et vähiga seotud elukvaliteedi muutusel on mudeli tulemuste seisukohalt olulisem mõju kui ennetustega seotud elukvaliteedi kaol. Elukvaliteedi muutused ei mõjuta mudeli kulused.

Diskonteerimismäär

Baasstsenaariumis rakendati Eesti kulutõhususe uuringutes tavaks olevat diskonteerimismäära 5% aastas. Tundlikkuse analüüsis arvatati analüüsi tulemused 3% diskonteerimismääraga ning diskonteerimist kasutamata.

Tundlikkuse analüüsist selgus, et diskonteerimismäär valikul on suurim mõju analüüsi tulemusele ning see on ennetavate sekkumiste puhul tavapärane. Ennetuse kulud tehakse mudeli alguses, kuid tulevikus saadav kasu ja kokkuvõid diskonteeritakse.

Tabel 25. Erinevus kuludes ja QALYdes ning ICER QALY kohta võrreldes tavapraktikaga erinevates tundlikkuse analüüsi stsenaariumites

Stsenaarium	Anamnees põhjal MUTde testimine ja PRSi hindamine			Kõigile MUTde testimine ja PRSi hindamine		
	Erinevus kuludes	Erinevus QALYdes	ICER (QALY)	Erinevus kuludes	Erinevus QALYdes	ICER (QALY)
Baasstsenaarium	+64,49	+0,009	6889	+492,46	+0,009	55 770
Geneetiline testimine algab 35aastaselt	+59,11	+0,008	6954	+490,42	+0,008	62 236
Geneetiline testimine algab 30aastaselt	+51,11	+0,007	6879	+479,96	+0,007	69 661
MUTde testimise kulu 20% madalam	+60,17	–	6428	+406,11	–	45 992
MUTde testimise kulu 50% madalam	+53,69	–	5736	+276,60	–	31 325
MUTde testimise kulu naise kohta 100 eurot	+47,66	–	5092	+160,74	–	18 204
PRSi hindamise kulu 20% madalam	+52,69	–	5629	+480,66	–	54 434
PRSi hindamise kulu 20% kõrgem	+76,29	–	8150	+504,26	–	57 107
Vähiravi kulu 20% madalam	+76,72	–	8196	+506,61	–	57 374
Vähiravi kulu 20% kõrgem	+52,25	–	5583	+478,30	–	54 167
Vähi ennetuse kulu 20% madalam	+55,10	–	5887	+477,74	–	54 104
Vähi ennetuse kulu 20% kõrgem	+73,87	–	7892	+507,17	–	57 437
Vähiga seotud elukvaliteet 20% madalam	–	+0,011	5977	–	+0,011	46 327
Vähiga seotud elukvaliteet 20% kõrgem	–	+0,008	8071	–	+0,007	70 150
Vähi ennetusel elukvaliteedi kadu 20% madalam	–	+0,010	6714	–	+0,009	53 997
Vähi ennetusel elukvaliteedi kadu 20% kõrgem	–	+0,009	7029	–	+0,009	57 665
Diskonteerimismäär aastas 3%	+52,89	+0,016	3390	+476,29	+0,015	31 376
Diskonteerimismäär aastas 0%	+23,65	+0,037	636	+425,50	+0,037	11 359

– stsenaarium ei mõjuta tulemusnäitajat

4.7.3. Eelarve mõju analüüs

Siinses peatükis on hinnatud kulutõhususe analüüsis võrreldud personaalse ennetuse strateegiate rakendamise ja monogeensete mutatsioonide testimise hinna languse mõju tervishoiu rahastaja eelarvele. Kuna eelnevalt kulutõhususe analüüsist ilmnes, et monogeensete mutatsioonidega naistel PRSi hindamata jätmisega saavutatav kokkuhoid on marginaalne (0,02% kogukulust), jäeti nimetatud stsenaarium eelarve mõju analüüsist välja.

4.7.3.1. Analüüsi metoodika ja sisendandmed

Eelarve mõju analüüs on koostatud viie aasta perspektiivis, võttes aluseks Statistikaameti prognoositava 40aastaste naiste arvu (1). Eelarve mõju hindamiseks kasutati kulutõhususe analüüsi metoodika peatükis kirjeldatud sisendandmetel ja kulutõhususe mudeli tulemustel tuginevat lihtsustatud mudelit. Kulutõhususe analüüsi sisendite põhjal arvatud personaalse ennetuse kaalutud keskmised hinnad ja sihtrühmade suurused, juhul kui kõigil sihtrühma naistel tehakse nii MUTde testimine kui ka PRSi hindamine, on esitatud tabelis 26. Stsenaariumis, kus MUT-test tehakse vaid perekondliku anamneesi põhjal tuvastatud kõrgenenud riskiga naistele, on MUTde testimise sihtrühm 5% kogu sihtrühmast ning tuvastatavate monogeensete mutatsioonide hulk kaks korda väiksem.

Tabel 26. Geneetilise testimise ning rinna- ja munasarjavähi ennetuse hinnad ja analüüsi sihtrühmad aastate kaupa

	Kaalutud keskmine hind		Sihtrühma suurus				
	1. aasta	2.–5. aasta	2022	2023	2024	2025	2026
MUTde testimine	431,72	–	8861	9087	9297	9461	9286
Tuvastatud mutatsioon	278,11	–	71	73	74	76	74
Kirurgiline ennetus	4450,00	227,62	50	51	52	53	52
Kemopreventsioon	208,50	208,50	3	4	4	4	4
Intensiivsem jälgimine	469,98	469,98	18	18	18	19	18
PRSi hindamine	59,00	–	8861	9087	9297	9461	9286
Kõrgenenud PRS	32,55	–	443	454	465	473	464
Intensiivsem jälgimine	26,49	26,49	443	454	465	473	464

Eelarve mõju analüüsis tehakse MUTde testimine ja PRSi hindamine igal aastal naistele, kellel nimetatud aastal täitub 40 eluaastat. Sarnaselt kulutõhususe analüüsiga hinnati eelarve mõju eeldusel, et kõik sihtrühma naised osalevad rinna- ja munasarjavähi geneetilise ennetuse programmis. Tegelik testimisel osalevate naiste arv on kindlasti väiksem, kuid samavõrd väiksem on sellisel juhul ka geneetilisest ennetusest oodatav kasu. Analüüsis on ka eeldatud, et ennetavate sekkumistega alustatakse geneetilise testimisega samal aastal ning ennetavaid sekkumisi rakendatakse, lähtudes kulutõhususe analüüsis välja toodust. PRSi kõrgenenud riskiga rühmas kemopreventsiooni kuludega ei ole arvestatud, kuna kemopreventsiooni ei alustata neil enne 45. eluaastat. Lisaks ennetuse kuludele on mudelis arvestatud ka tavapraktika kohordiga võrreldes saavutatavat kokkuhoidu ravikuludes.

4.7.3.2. Analüüsi tulemused

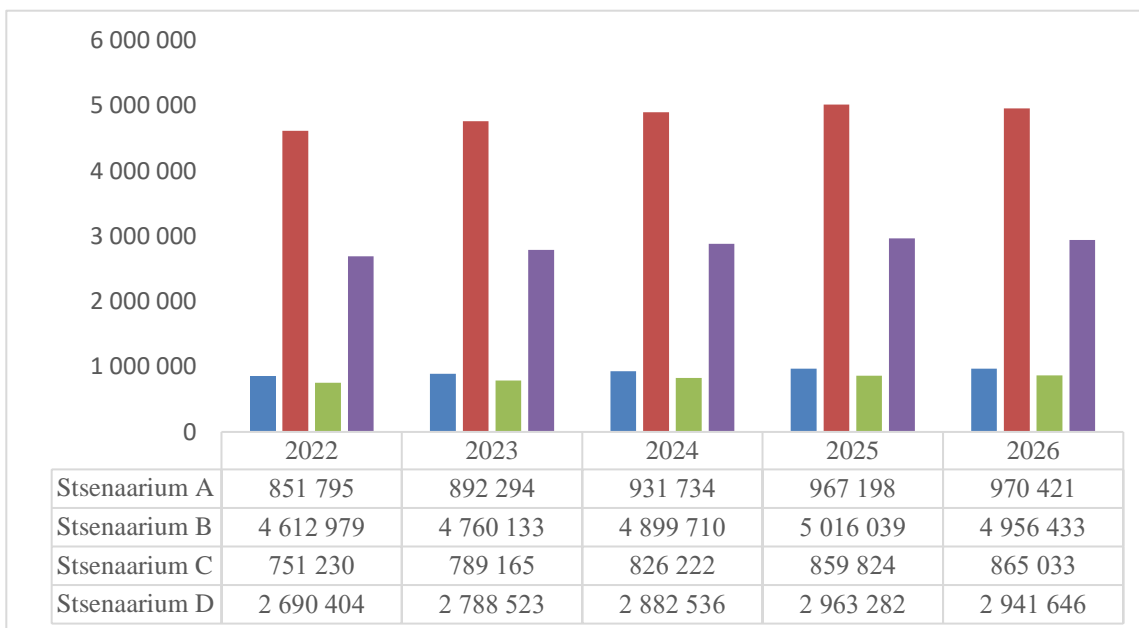
Lähtudes eelarve mõju analüüsi eeldustest ja sisenditest, hinnati rinna- ja munasarjavähi personaalse ennetuse lisakulu võrreldes tavapraktikaga perioodil 2022–2026 nelja stsenaariumi puhul (vt joonis 22):

Stsenaarium A. MUTde testimine tehakse anamneesiga tuvastatud perekondliku rinna- ja munasarjavähi kõrge riskiga naistel, PRSi hindamine kogu sihtrühmal; geneetilise testimise kulu tuleneb kulutõhususe analüüsist (vt tabel 26).

Stsenaarium B. MUTde testimine ja PRSi hindamine tehakse kogu sihtrühmal; geneetilise testimise kulu tuleneb kulutõhususe analüüsist (vt tabel 26).

Stsenaarium C. MUTde testimine tehakse anamneesiga tuvastatud perekondliku rinna- ja munasarjavähi kõrge riskiga naistel, PRSi hindamine kogu sihtrühmal; monogeensete mutatsioonide testimise kulu on 50% väiksem.

Stsenaarium D. MUT testimine ja PRSi hindamine tehakse kogu sihtrühmal; monogeensete mutatsioonide testimise kulu on 50% väiksem.



Joonis 22. Rinna- ja munasarjavähi personaalse ennetuse lisakulude prognoos võrreldes tavapraktikaga 2022.–2026. aastaks

Juhul kui MUTsid testitakse vaid anamneesi abil selekteeritud perekondliku rinna- ja munasarjavähi kõrge riskiga naistel, on personaalse ennetusega lisanduv kulu praeguste hindade juures viie aasta perspektiivis võrreldes tavapraktikaga 4,6 miljonit eurot. Kõigi naiste MUTde testimisel oleks vastav viie aasta lisakulu võrreldes tavapraktikaga 24,2 miljonit eurot. Monogeensete mutatsioonide testimise maksumuse 50% vähenemise tulemusena väheneks viie

aasta lisakulu võrreldes tavapraktikaga anamneesi kohordis 11% ning kogu sihtrühma testimisel 41%.

Kasutatud allikad

1. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas: RV086: Prognoositav rahvaarv aastani 2080 soo ja vanuse järgi (aluseks 1. jaanuari 2019 rahvaarv) [23.11.2020]. Kättesaadav: <http://andmebaas.stat.ee/Index.aspx?lang=et&DataSetCode=RV086>.
2. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas: RV045: Oodatav eluiga sünnimomendil ja elada jäänud aastad soo ja vanuse järgi [23.11.2020]. Kättesaadav: <http://andmebaas.stat.ee/Index.aspx?lang=et&DataSetCode=RV045#>.
3. Tervise Arengu Instituut. Statistika andmebaas: PK30: Pahaloomuliste kasvajate haigestumuse vanuskordaja 100 000 elaniku kohta paikme ja soo järgi [2.08.2020]. Kättesaadav: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas_02Haigestumus_04PahaloomulisedKasvajad/PK30.px/.
4. Mägi M, Härmaorg P, Innos K. Vähihaigestumus Eestis 2017. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2020.
5. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(4):412–9.
6. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas: RV57: Surnud 100 000 elaniku kohta surmapõhjuse, soo ja vanuserühma järgi [24.11.2020]. Kättesaadav: https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik_rahvastikusundmused_surmad/RV57.
7. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas: RV046: Suremustöenäosus ja ellujääjad sünnipõlvkonna hulgast soo ja vanuse järgi [12.07.2020]. Kättesaadav: <http://andmebaas.stat.ee/Index.aspx?lang=et&DataSetCode=RV046>.
8. Tervise Arengu Instituut. Statistika andmebaas: SD21: Surmad põhjused, soo ja vanuserühma järgi [12.07.2020]. Kättesaadav: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas_01Rahvastik_04Surmad/SD21.px/.
9. Eesti Haigekassa. Rahvastikupõhise rinnavähi mammograafilise sõeluuringu tegevusjuhend. 2018. Kättesaadav: <https://www.haigekassa.ee/partnerile/raviasutusele/haiguste-ennetus/rinnavahi-soeluuringu-info-tervishoiutootajale>.
10. Tervise Arengu Instituut. Statistika andmebaas: VSR02: Rinnavähi sõeluuringu sihtrühma hõlmatus mammograafilise uuringuga vanuse järgi [12.07.2020]. Kättesaadav: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas_02Haigestumus_07Soeluuringud/VSR02.px/.
11. ECIC - European Cancer Information System. [12.02.2021] Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>

12. Leitsalu L, Palover M, Sikka TT, Reigo A, Kals M, Pärn K, et al. Genotype-first approach to the detection of hereditary breast and ovarian cancer risk, and effects of risk disclosure to biobank participants. *European Journal of Human Genetics* 2020.
13. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1117–30.
14. Läll K, Lepamets M, Palover M, Esko T, Metspalu A, Tõnisson N, et al. Polygenic prediction of breast cancer: comparison of genetic predictors and implications for risk stratification. *BMC Cancer* 2019;19(1).
15. Manchanda R, Burnell M, Gaba F, Desai R, Wardle J, Gessler S, et al. Randomised trial of population-based BRCA testing in Ashkenazi Jews: long-term outcomes. *BJOG* 2020;127(3):364–75.
16. Manchanda R, Loggenberg K, Sanderson S, Burnell M, Wardle J, Gessler S, et al. Population testing for cancer predisposing BRCA1/BRCA2 mutations in the Ashkenazi-Jewish community: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(1).
17. Armstrong J, Toscano M, Kotchko N, Friedman S, Schwartz MD, Virgo KS, et al. Utilization and outcomes of BRCA genetic testing and counseling in a national commercially insured population: the ABOUT study. *JAMA Oncol* 2015;1(9):1251–60.
18. Liede A, Mansfield CA, Metcalfe KA, Price MA, Snyder C, Lynch HT, et al. Preferences for breast cancer risk reduction among BRCA1/BRCA2 mutation carriers: a discrete-choice experiment. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165(2):433–44.
19. Padamsee TJ, Wills CE, Yee LD, Paskett ED. Decision making for breast cancer prevention among women at elevated risk. *Breast Cancer Res* 2017;19(1).
20. Smith SG, Sestak I, Forster A, Partridge A, Side L, Wolf MS, et al. Factors affecting uptake and adherence to breast cancer chemoprevention: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2016;27(4):575–90.
21. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340(2):77–84.
22. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(2):80–7.
23. Nathanson KL, Domchek SM. Therapeutic approaches for women predisposed to breast cancer. *Annu Rev Med* 2011;62:295–306.
24. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 2004;22(6):1055–62.
25. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol* 2015;16(1):67–75.

26. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001;286(18):2251–6.
27. Sprague BL, Kerlikowske K, Bowles EJA, Rauscher GH, Lee CI, Tosteson ANA, et al. Trends in clinical breast density assessment from the breast cancer surveillance consortium. *J Natl Cancer Inst* 2019;111(6):629–32.
28. Heijnsdijk EA, Warner E, Gilbert FJ, Tilanus-Linthorst MM, Evans G, Causer PA, et al. Differences in natural history between breast cancers in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and effects of MRI screening – MRISC, MARIBS, and Canadian studies combined. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21(9):1458–68.
29. Duffy SW, Mackay J, Thomas S, Anderson E, Chen TH, Ellis I, et al. Evaluation of mammographic surveillance services in women aged 40–49 years with a moderate family history of breast cancer: a single-arm cohort study. *Health Technol Assess* 2013;17(11).
30. Duffy SW, Tabár L, Yen AM, Dean PB, Smith RA, Jonsson H, et al. Mammography screening reduces rates of advanced and fatal breast cancers: results in 549,091 women. *Cancer* 2020;126(13):2971–9.
31. Duffy SW, Vulkan D, Cuckle H, Parmar D, Sheikh S, Smith RA, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK Age trial): final results of a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2020;21(9):1165–72.
32. Tervise Arengu Instituut. Statistika andmebaas: PK10: Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi [02.08.2020]. Kättesaadav: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas_02Haigestumus_04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/.
33. Võrno T, Kuusemäe K, Valvere V, Padrik P, Ulp S, Pisarev H jt. Mammograafia rinnavähi sõeluuringus. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2013.
34. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas: IA023: Tarbijahindade harmoneeritud indeks, 2005 = 100 (kuud) [13.01.2021]. Kättesaadav: https://andmed.stat.ee/et/stat/majandus_hinnad/IA023/table/tableViewLayout1.
35. Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. Resource use and costs associated with different states of breast cancer. *Int J Technol Assess Health Care* 2007;23(2):223–31.
36. Broekx S, Den Hond E, Torfs R, Remacle A, Mertens R, D'Hooghe T, et al. The costs of breast cancer prior to and following diagnosis. *Eur J Health Econ* 2011;12(4):311–7.
37. Eesti Haigekassa tervishouteenuste loetelu. 01.09.2020. RT I, 18.08.2020, 1. Kättesaadav: <https://www.riigiteataja.ee/akt/118082020001>.
38. Eesti Haigekassa. Eesti Haigekassa 2019. aasta majandusaasta aruanne. 2020. Kättesaadav: <https://www.haigekassa.ee/haigekassa/majandusaruanded-ja-eelarve>.
39. Raviminfo. Apteekide hinnakirjad [03.12.2020]. Kättesaadav: <https://www.raviminfo.ee/>.
40. Tekkel M, Veideman T. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring, 2012. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2013.
41. Peasgood T, Ward SE, Brazier J. Health-state utility values in breast cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2010;10(5):553–66.

42. Havrilesky LJ, Broadwater G, Davis DM, Nolte KC, Barnett JC, Myers ER, et al. Determination of quality of life-related utilities for health states relevant to ovarian cancer diagnosis and treatment. *Gynecol Oncol* 2009;113(2):216–20.
43. Müller D, Danner M, Schmutzler R, Engel C, Wassermann K, Stollenwerk B, et al. Economic modeling of risk-adapted screen-and-treat strategies in women at high risk for breast or ovarian cancer. *Eur J Health Econ*. 2019;20(5):739–50.
44. Grann VR, Patel PR, Jacobson JS, Warner E, Heitjan DF, Ashby-Thompson M, et al. Comparative effectiveness of screening and prevention strategies among BRCA1/2-affected mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125(3):837–47.
45. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-J, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017;317(23):2402–16.
46. Manchanda R, Patel S, Gordeev VS, Antoniou AC, Smith S, Lee A, et al. Cost-effectiveness of population-based BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2 mutation testing in unselected general population women. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(7):714–25.

5. Personaalmeditsiini andmetaristu ja otsustustoe

5.1. Sissejuhatus

Lähteülesande järgi oli projekti teine eesmärk testida personaalmeditsiini andmetaristut ja otsustustuge, teha kindlaks võimalikud probleemid ja pakkuda välja kliiniliste komponentidega seonduvaid lahendusi süsteemide täiustamiseks. Projekt kutsuti ellu teadmises, et selle alguseks on Eestis valminud riigiülene kliinilise otsustustoe platvorm. Viidatud otsustustoe lahendust plaaniti rakendada käesoleva projekti kliiniliste ostuste toetamiseks.

Projekti käigus tulnuks personaalmeditsiinilised algoritmid lisada juba teoks saanud otsustoe süsteemi ja ühendada otsustustugi kliiniliste töölaudadega (perearstide ja haiglate tarkvarasüsteemidega). Projekti tegevusest olenematutel asjaoludel muutus riikliku otsustustoe projekti läbiviimise ajakava. Võimalus rakendada otsustustoe platvormi ja ühendada sellega teised süsteemid tekkis alles ajal, kui kliiniliste juhtprojektide uuringud olid juba alanud. Seetõttu loobuti otsustustoe süsteemi katsetamisest algul kavandatud kujul ning kliinilises juhtprojekti väljatöötatud riskireportid said hoopis otsustustoe süsteemi loomise sisendiks (vt lisa G). Projekti juhtkomisjoni otsustest lähtudes loobuti riikliku otsustustoe pakkumises kavandatud katsetamisest, vähendati projekti IT-osa eelarvet ning tugevdati selle arvelt kliiniliste sekkumiste ja patsienditeekondade uurimise plaane.

Riikliku otsustustoe asemel toodi SVH-patsiendi teekonna uurijate töölaualle rakendus Kardiokompassi. Koostöös Kardiokompassi teenuse osutaja FIMMiga töötas projektimeeskond välja mitu tehnilist mudelit Kardiokompassi ühendamiseks arstide töölauga. Seejuures arvestati ka võimalust, et Soome kogemuse eeskujul võivad patsiendid kasutada Kardiokompassi ka iseseisvalt. Ideaalis peaks vajalike terviseandmete ja kasutajaõiguste ülekandumine Kardiokompassi toimuma täiesti automaatselt. Kliinilise juhtprojekti SVH-patsiendi teekonna kontekstis tähendaks see, et perearst saaks Kardiokompassi avada eeltäidetuna oma tavapäraselt töölaualt.

Erinevate tehniliste mudelitega kaasnevate eeliste ja kulude analüüsimise tulemusel leidis projekti töörühm, et uuringus kasutatakse Kardiokompassi ajutise lahendusena ning selle põhjalik ühendamine teiste süsteemidega oleks ainult uuringu tegemiseks ebamõistlikult kulukas ja tõrkealdis. Samas oli ka selge, et uurijatele täiendava andmesisestuse kohustuse lisamine ei ole samuti hea lahendus, sest andmete käsitsi kopeerimine kahe süsteemi vahel nõuab kasutajatelt lisa-aega ja -tähelepanu ning sisestamisel tekkivatele vigade tõenäosus on suur. Kokkuvõttes valiti siiski lahendus, kus uurijad sisestavad andmeid otsustustoe süsteemi käsitsi.

Projekti IT-tegevuste alla kuulus veel ka uuringu andmebaasi loomine ja personaalmeditsiini juurutamiseks vajaliku andmetaristu analüüs. Siinses peatükis on võetud kokku uuringu IT-lahenduse loomise ja haldamise kogemus ning kirjeldatud andmetaristu muudatusi, mis on vajalikud projektis väljapakutud personaalmeditsiini teenuste juurutamiseks.

5.2. Uuringu käigus rakendatud andmetaristu ja uurijate tagasiside

5.2.1. Eesmärk

Personaalmедиitsiini juhtprojekti infotehnoloogia (IT) osa eesmärk oli kontrollida, kas uued nõuded IT-lahendustele sobivad kasutamiseks kliinilises töökeskkonnas. Projekti IT-osa pidi toetama kliinilisi osi vajalike andmekogumise tööriistadega ning samal ajal testima, kas personaalmедиitsiini juurutamiseks vajalikud analüütilised tööriistad sobivad kliinilisse protsessi.

Uuringu osana pidi TTÜ välja töötama digitaalse lahenduse personaalmедиitsiini andmete kogumiseks, analüüsimiseks ning (arsti ja patsiendi) kasutuseks esmatasandi tervishoios.

5.2.2. Projekti IT-lahenduse arendamine

Arendatav IT-lahendus ehk personaalmедиitsiini rakendus pidi koosnema järgmistest osadest:

- töölaud protsessis osalejatele;
- andmete kogumise vormid, raportid (uuringu andmebaas);
- nõusolekute haldus;
- otsustustoe integratsioon.

Personaalmедиitsiini teenusemudel on oluline, et patsiendi geenandmed liiguksid eri andmebaaside vahel tõrgeteta ning nii arstil kui ka patsiendil oleks lihtne neile ligi pääseda ja neid kasutada. RV-patsiendi teekonnal liikusid andmed geenivaramust infosüsteemi REDCap, kus siis uuringus osalenud arstid said neid vaadata, täiendada infoga patsiendi nõusoleku kohta ja lisada omapoolsed uuringuandmed. SVH-patsiendi teekonnal oli veidi suurem roll otsustustoe lahendusel, mis peab aitama nii arstil kui ka patsiendil paremini mõista geeniriski ja koondriski. Ideaalses süsteemis oleks erinevad otsustustoe süsteemid ühendatud perearstide igapäevasesse töövoogu ja tarkvarasse.

5.2.3. Uuringuandmete hoidmine, analüüs, edastamine ja säilitamine

Uuringus kasutatud IT-lahendus koosnes kolmest osast:

- A. Geenivaramu andmebaas**, kust saadeti kõrge PRSiga patsientide andmed digitaalselt uuringu andmebaasi ning teavitati perearste patsientidest, kellega uuringusse kaasamiseks oli vaja ühendust võtta.

Patsientide informeeritud nõusolekud koguti käsitsi ja paberil.

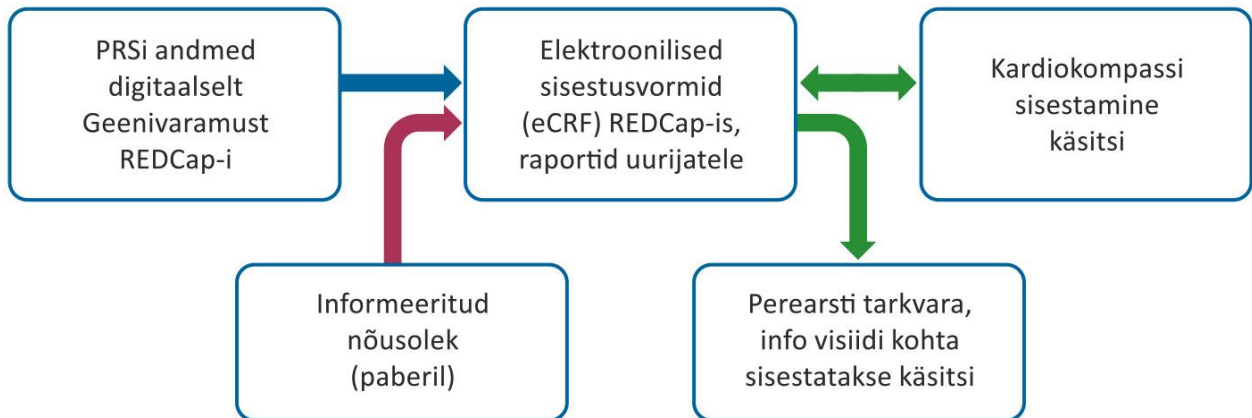
- B. Uuringu andmebaas** paiknes kliiniliste- ja siirdeuuringute korraldamiseks loodud infosüsteemis **REDCap**, kuhu loodi elektroonilised sisestusvormid patsientide visiidiandmete ja tagasiside ning arstide tagasiside kogumiseks. Uuringu andmebaasis ei tehtud riskiarvutusi.

Kasutajaõigused olid jagatud selliselt, et perearstid nägid ainult oma nimistu patsientide andmeid. Uuringugrupi liikmete õigused lähtusid nende rollist. Andmete eksportimise õigus oli vaid mõlema uuringusuuna juhtivatel uurijatel.

REDCap-i elektroonilised sisestusvormid ei olnud integreeritud e-tervise võrgustikuga Eestis ja arstid pidid andmeid sisestama topelt.

- C. Visiidiandmetele riskihinnangute lisamiseks kasutasid arstid Soomes väljatöötatud interaktiivset otsusetuge – **Kardiokompassi** –, kuhu riskide väljaarvutamiseks ja teadasaamiseks oli vaja esmalt sisestada patsiendi andmed: sünniaeg, sugu, PRS, üldkolesterool, süstoolne vererõhk ja suitsetamisstaatus. Seejärel said perearstid raporti, millelt oli vaja välja lugeda nii südame-veresoonkonna haigustesse suuremuse kui ka haigestumise risk. Kardiokompassi annab võimaluse muuta süstoolset vererõhku, kehamassiindeksit ning meestel ka üldkolesterooli väärtust, et näidata patsiendile, kuidas tema terviseriskid muutuvad haiguste riskiteguritest lähtudes.

Perearstid sisestasid kõik uuringu käigus toimunud visiidid **Perearsti tarkvarasse** (uuringus valdavalt Perearst2 või Perearst3), kuna uuringu andmebaasist andmed otse arstitarkvarasse ei liikunud. Näitena on joonisel 1 toodud südame-veresoonkonnauuringu osa andmete liikumise protsess.

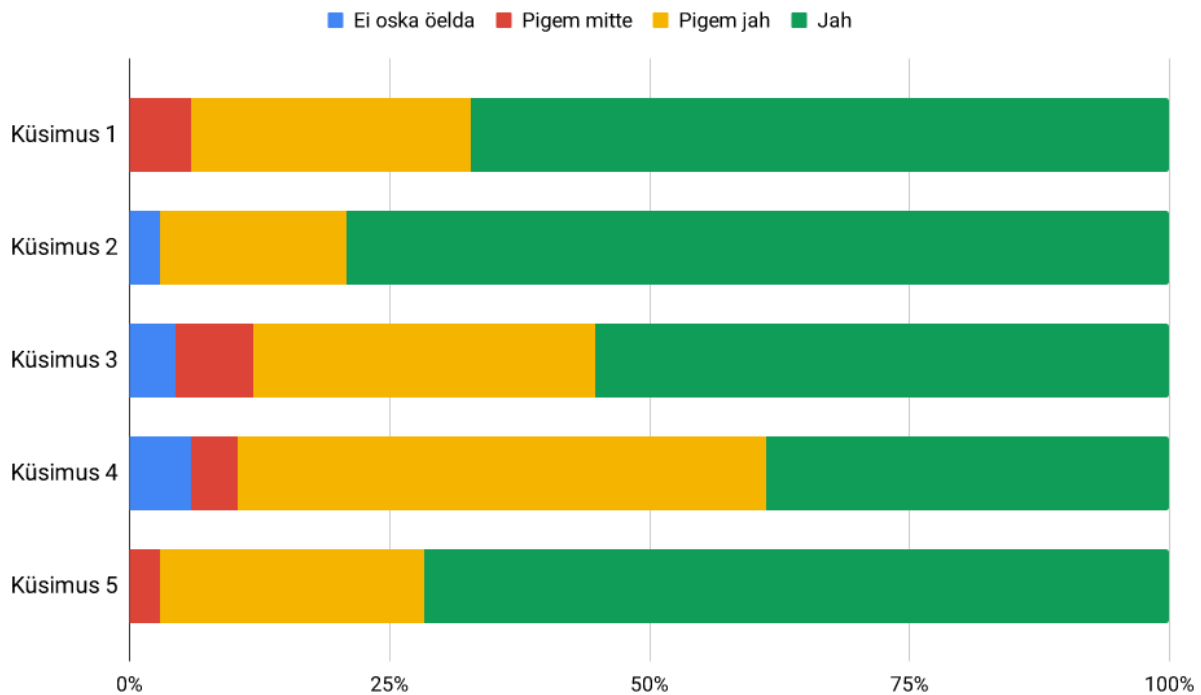


Joonis 1. Andmete liikumine südame-veresoonkonnauuringus

5.2.4. Uuringus kasutatud IT-lahenduse tagasiside

Uuringu järel said kõik uuringus osalenud arstid võimaluse vastata tagasisideankeedile „Arsti anonüümne küsimustik geneetilise tagasiside ja SVH pärilikkusriski kasutamise kasulikkuse kohta. II“.

69 arstist, kes uuringus osalesid, andsid oma tagasiside 67 (vt joonis 2). IT-lahenduse kohta esitati perearstidele kuus küsimust.



Joonis 2. Perearstidelt saadud uuringujärgne tagasiside IT-lahenduste kohta

Küsimus 1. Jaatavalt (sh ka „pigem jah“) vastas küsimusele, kas uuringuandmete kogumise lahenduse (patsiendi geenianndmed REDCap-is + uuringuandmete sisestamine REDCap-is + Kardiokompassi keskkond) kasutamine oli uurijale arusaadav, 94% arstidest.

Küsimus 2. Arstidelt küsiti, kas Kardiokompassi interaktiivne pilt aitas neil uuringu ajal paremini patsiendile tema terviseseisundit selgitada. 71,6% vastas jaatavalt. „Pigem jah“ vastas 25,4% uurijatest. Vastused annavad tunnistust sellest, et kui näidata patsientidele n-ö puust ja punaselt nende terviseprobleemide ulatust ja erinevate tegurite võimalikku mõju, siis aitab see arstidel paremini patsiente tervisekäitumise muutmise teele suunata.

Küsimus 3. Vastanud arstidest oli 89,5% nõus või pigem nõus ka sellega, et Kardiokompassi interaktiivse pildi näitamine patsientidele uuringu ajal oli mõjus ehk pani patsiendid terviseriski üle tõsisemalt mõtlema.

Küsimus 4. Uuringu edukaks läbiviimiseks korraldati arstidele REDCap-i ja Kardiokompassi kasutamise koolitus, mida 55,2% uuringus osalenud arstidest hindas piisavaks ja 32,8% pigem piisavaks.

Küsimus 5. REDCap-i ja Kardiokompassi kasutamise tugi uuringu ajal oli ligi 97% uuringuarstide hinnangul piisav või pigem piisav. See võimaldas perearstidel maksimaalselt panustada patsientide andmete kogumisse ja nende nõustamisse.

Suuremate probleemidena uuringus kasutatud IT-lahenduse – REDCap-i ja Kardiokompassi kasutamisel – tõid uuringuarstid välja järgmised teemad:

- IT-lahenduse koolituse ja uuringu alguse vahele jäi liiga pikk vahe. Uuringu alguseks oli palju detaile juba ununenud.

- Infosüsteemi kasutamine üldjuhul osalejatele probleeme ei tekitanud, kuid uuringus osalemine tundus arsti igapäevatöö kõrvalt ajamahukas.
- Tülikaks osutus ka kahe eraldiseisva süsteemiga – REDCap ja Kardiokompassi – toimetamine.
- REDCap-is puudus automaatne salvestamine ja salvestamist oli vaja endal meeles pidada.
- Kardiokompassi tulemusi oli vaja liiga kaua oodata.
- Kardiokompassi suremusriski hindamise skaala oli ebamäärane ning numbrid tuli määrata silma ja tunde järgi.

Uuringuarstide ettepanekud olid järgmised:

- Kardiokompassis peaks üldkolesterooli asemel kasutama LDL-kolesterooli.
- Kardiokompassi võiks olla oluliselt interaktiivsem ja suurema mänguruumiga, nt lisaks võimalusele muuta RRI ja kolesterooli väärtusi peaks saama muuta ka teisi olulisi riskitegureid: suitsetamisstaatust, kehakaalu, liikumisaktiivsuse näitajaid ja ravimite kasutust.

5.3. Personaliseeritud RV- ja SVH-teenuste rakendamiseks vajalik andmetaristu

Personaliseeritud RV- ja SVH-teenuste rakendamiseks vajaliku andmetaristu analüüs põhineb kliinilise uuringu tulemusena väljatöötatud teekondadel, SVH-uuringust saadud Kardiokompassi rakendamise kogemusel, teiste personaalmeditsiini arendusprojektide (tervishoiu otsustustugi, geenandmete infosüsteem) ekspertidelt saadud selgitustel ning projektis osalenud Eesti e-tervise infosüsteemi kasutamise pikaajalise kogemusega ekspertide teadmistel.

Andmetaristu arendamise aluseks on üldistatud vaade tervishoiu infosüsteemide n-ö maastikule. Selle osad on süsteemid, mille kaudu hallatakse andmevahetuse ja terminoloogia standardeid (metaandmed), alusandmete registreid, operatiiv- ehk tööandmeid, teise kasutuse (analüütilisi) ning rahastamise ja juhtimise andmeid. Seda maastikku ühendavad süsteemid on mitmesugused riiklikud andmekogud ja registrid ning ka konkreetse organisatsiooni või teenuse rakendamiseks suunatud süsteemid. Heaks keskse lahenduse näiteks on Eesti rahvastikuregister, mis võimaldab laia koostööd keskselt hallatud residentide, sh patsientide ja tervishoiutöötajate identiteedi kaudu. Samas ei ole kõik kesksed lahendused riiklikud, näiteks liigub Mediposti kaudu ilma riigi osaluseta suur osa asutuste laboriteenuste tellimustest ja vastustest.

Eesti e-tervise osaks olevate süsteemide arvu on keeruline määrata. Süsteemide piiritlemine muutub koos tarkvaraarendusprojektide, organisatoorsete muudatuste ja tehnoloogia arenguga. Tehnikaülikooli õppeaines „Tervishoiu kasutatavad infosüsteemid” kaardistasid tudengid 2021. aasta kevadsemestril ligi 50 Eestis kasutatavat tarkvarasüsteemi, mis töötlevad ühel või teisel moel tervishoiu jaoks vajalikke andmeid.³ Riigi infosüsteemide halduskeskkonnast (RIHA) leiab märksõna „rahvatervis” alt 32 infosüsteemi⁴. Täpsustuseks tuleb lisada, et RIHast leiab mitmeid süsteeme, mis on ilmselgelt tervishoiuga seotud (nt mitmed haiglate infosüsteemid), kuid millel puudub rahvatervisele või tervishoiule viitav märke.

³ Tervishoiu kasutatavad infosüsteemid ja analüüs (IHT0010). Tallinna Tehnikaülikool.

⁴ Riigi infosüsteemi haldussüsteem. <https://www.riha.ee/>.

Personaalmehitsiini andmetaristu loomisel saab järgida Eestile seni edu toonud infosüsteemide mõistliku taaskasutuse praktikat, kus kesksed jagatud teenused luuakse eelkõige andmete taaskasutuse ja süsteemide koosvõime tugevdamiseks. Konkreetseid tööprotsesse toetavate ja/või konkreetseid kasutajarühmi teenindavate süsteemide puhul rakendatakse avatud turu põhimõtteid, kus hajusalt ja mitmes kohas ühel ajal toimuv arendus võimaldab kiiremini reageerida keskkonna ja vajaduste muutustele.

Andmetaristu vajaduste analüüsis võeti arvesse ühel ajal arenduses olevaid või valminud personaalmehitsiiniga seotud lahendusi. Et teha geeniandmed tervishoius kättesaadavaks, on käivitatud PerMed-i projekt, mille ekspertidelt laekunud sisendit on täpsemalt kajastatud aruande lisas G. Eesti tervishoiu otsustugi valmis samuti käesoleva projektiga paralleelselt ning otsustustoe projekti ekspertidelt laekunud sisendit on kajastatud aruande punktis 5.4 ja lisas G.

Projekti käigus väljatöötatud uute personaalmehitsiiniteenuste juurutamine eeldab mitme infosüsteemi muutmist. Näiteks on geeniandmete majutamine, muude terviseandmete majutamine, otsustustoe haldamine ja tervishoiutöötaja töölaua rakenduste haldamine ja valitsemine usaldatud eri organisatsioonide kätte. Organisatsioone läbivate andmevoogude ühendamisel kerkivad sageli üles keerukad koosvõime probleemid.

Kontseptuaalse koosvõime käsitlese kohaselt võib koosvõime küsimused üldiselt paigutada kolmele tasemele (1, 2):

- A. Ühendatavuse tasemel lahendatakse andmete paiknemise küsimus. Siin on oluline leida teekond andmeteni või viis andmete ülekandmiseks eri asukohtadesse. Ühendatavuse küsimusi lahendavad näiteks internet, wifi ja X-tee.
- B. Ühildatavuse tasemel lahendatakse andmete struktuuri ja tähenduse määratlemine. Siin on oluline leida sõnumitest või andmebaasidest üles vajalikud väljad ning suuta nende sisu viia kokku kehtestatud loendite või terminoloogiaga. Ühildatavuse küsimusi lahendavad näiteks digiloo HL7 standardid, digiloo loendid, haigekassa hinnakirja koodid, SNOMED CT terminoloogia, RHK-10 kooditabel.
- C. Koostatavuse tasemel lahendatakse andmete eesmärgipärase rakendamise vastavus süsteemiga ühendatud organisatsioonide toimimisloogikale. Siin on oluline mõista, kes ja mida peab tegema mingite konkreetsete sündmuste korral ehk õige info peab olema õigel ajal õige kasutaja ekraanil. Koostatavuse küsimusi lahendatakse käitlusjuhiste, rollikirjelduste, protsessistandardite, ajastamisnõuete jms kaudu.

Andmetaristu süsteemseks kaardistamiseks ja muutuste markeerimiseks on vaja raamistikku, milleks sobib Zachmani organisatsiooni ja infosüsteemi arhitektuuri ontoloogia (3). Projekti kliiniliste teekondade asetamine vajaliku andmetaristu kirjeldamise raamistikku on esitatud joonisel 3.

LCIM koosvõime	koostatavus				ühildatavus	ühendatavus
Zachmani ontoloogia	eemärk	sündmus	tegevus	osaleja	andmed	koht
Piiritlev (kontekst, väline ülesanne)	Käesoleva juhtprojekti eesmärgid					
Mõtestav (valdkond, eriala, teenus)	SVH ja RV teekonna eesmärgid	SVH ja RV teekonna sündmused (visiit, kutse, ...)	SVH ja RV teekonna tegevused (sõeluuring, nõustamine, ...)	SVH ja RV teekonna osalejad (patsient, perearst, geneetik, ...)	SVH ja RV teekonna andmed (geenirisk, kolesterool, kehakaal, ...)	SVH ja RV teekonna kohad (geenivaramu, perearstikeskus, haigla, ...)
Selgitav (infoleerimine)				Kasutaja vaade	Andmevaade	Süsteemide vaade
Kehastav (tehniline)						
Ühildav (standardid)						

Joonis 3. SVH- ja RV-patsientide kliiniline teekond andmetaristu raamistiku vaatenurgast

Joonisel on paigutatud juhtprojekti käigus loodud teenuste kirjeldused Zachmani ontoloogia mõtestavale (*Conceptual*) tasandile. Ontoloogia selgitavale (*Logical*) tasandile on paigutatud andmetaristu vaated, mis selgitavad teenuste kirjelduse vastavust infosüsteemide maastikule. Selgitaval arhitektuuritasandil on infosüsteemi ülesanne rahuldada eelkõige otsuste tegemiseks vajalik andmevajadus. Selgitaval tasandil tuleks hoiduda organisatoorse ja tehniliste piirangute rakendamisest.

Aruande lisas H on vajalikku andmetaristut kirjeldatud kasutajate, andmete ja süsteemide vaatenurgast. Kasutaja vaatenurk hõlmab kirjeldatud teenustes osalevatele inimestele vajalikke funktsioone või kasutuslugusid. Andmete vaatenurk loetleb andmed, mida kasutajad oma otsuste tegemisel vajavad. Süsteemide vaatenurk annab loogilise ülevaate süsteemidest, mis teenindavad kaasatud kasutajaid, majutavad andmeid või ühendavad teisi süsteeme omavahel.

Aruande teistes osades kirjeldatud RV- ja SVH-teenuste põhjal on lisas H toodud andmetaristu kirjelduses loetletud peamised andmekasutuse vajadused (kasutuslood), millele on lisatud märged võimalike rakendatavate infotehnoloogiliste lahenduste kohta. Nende kasutuslugude ühendamine mitmeks terviklikuks kasutusstsenaariumiks on esitatud RV ja SVH personaalmeditsiiniteenuste kirjeldustes.

Andmetaristu analüüsil märgiti üles ka peamised muutused, mis eristavad praegust olukorda soovitud olukorrast. Vajalikest muutustest on antud ülevaade aruande punktis 9.3.

5.4. Ravijuhendite täiendamine ja juhiste jõudmine otsustustugesesse

Ravi- ja patsiendijuhendite koostamist koordineerib Tartu Ülikool ning rahastab Eesti Haigekassa. Protsessi juhtimiseks on loodud nõuandev Ravijuhendite Nõukoda ning Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi koosseisus töötab ravijuhendite püsisekretariaat. Praeguse tööprotsessi kohaselt esitatakse sekretariaadile ravi- ja patsiendijuhiste teemaalgatused iga aasta 1. oktoobriks. Koostatavate juhendite jaoks pannakse kokku töörühmad, juhendid koostatakse GRADE-metoodikat järgides ja vastavat digitaalset tööriista kasutades. Juba kasutuses olevate juhendite uuendamise välp on üldjuhul 5 aastat, kuid vajaduse korral uuendatakse üksikuid osi sagedamini. Kuigi ravijuhendite rakendustegevusi koordineerib Eesti Haigekassa, on sageli juba ravijuhendi ühe osana koostatud patsientide käsitluse algoritm või hea praktika, millele lisanduvad haigekassa tervishoiukorralduslikud juhised (4).

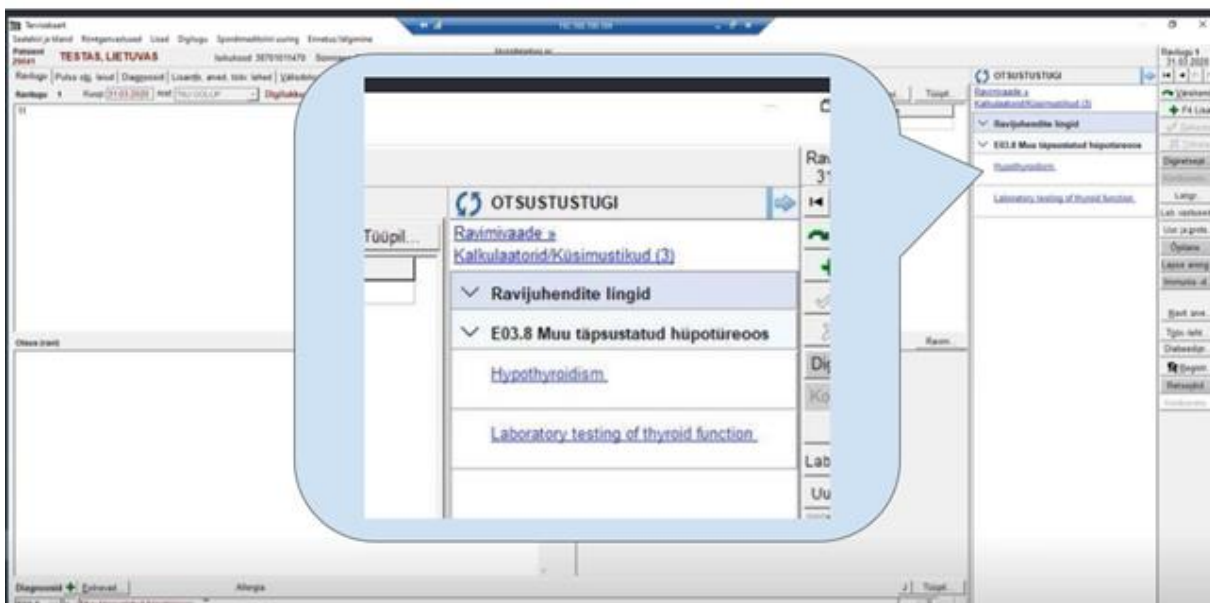
Arutelul ravijuhendite püsisekretariaadi ning haigekassa esindajatega jõuti järeldusele, et praegune töökorraldus on kasutatav üldjoontes ka personaalmeditsiini rakendamist sisaldavate ravi- ja patsiendijuhendite loomiseks. Arvestama peaks aga allolevate asjaoludega:

- Personaliseeritud terviseriskide arvutamiseks võetakse kasutusele meditsiiniseadmed. Iga meditsiiniseade väljastab vähemalt info konkreetse isiku haigusrisiki skoori, referentsväärtuste ja esmaste sekkumisjuhistega. Riskitasemetel põhinev sekkumis-, sh ravijuhendi ja kasutusele võetava meditsiiniseadme ja riskiraporti ühildumiseks on vaja tõenäoliselt luua vastav IT-lahendus.
- PRSi arvutavate meditsiiniseadmete CE-märgiste resertifitseerimise välp on viis aastat. Kui resertifitseerimisel uuendatakse ka riskialgoritmi, s.t võetakse kasutusele eelnevast täpsem algoritm, on vaja lisaks uute isikute riskidele üle arvutada ka kõik eelnevad. Selle tulemusel võivad isikud sattuda teatud aja möödudes algsest erineva riskitaseme ja kliinilise sekkumise gruppi. Algoritmi kasutuse algaastatel võib uuendamine toimuda veelgi kiiremini. Sellise olukorra tekkimist on vaja kohe teenuse osutamise algusfaasis isikutele arusaadavalt selgitada. Samuti peab olema võimalus operatiivselt lisada ravijuhenditesse ja otsustustugesesse juhised arstidele sellistes olukordades tegutsemise kohta.
- Personaalmeditsiini teenuste võrdse kättesaadavuse tagamiseks on tarvis luua enam digitaalseid teenuseid. Seetõttu on vaja, et ka personaalsete patsiendijuhiste ja tööriistade jaoks oleks üks ja hea kanal, milleks võiks olla Patsiendiportaal. Et luua keskkond, kus toodud juhised ja tööriistad aitaksid kaasa tervise hindamise ja käitumise parandamisele, peaks see keskkond olema mugav kasutada ja motiveeriv. Selle loomisel saab osaleda ka TAI, kellel on digitaalsete tervisteenuste ja terviseinfo loomise ja rakendamise kogemus.
- Ravi- ja patsiendijuhendite tõhusama juurutamise huvides võib olla vaja luua digitaalseid personaalmeditsiini otsustustugesid. Otsustustugi juhhib infosüsteemi kasutaja tähelepanu konkreetsele tõenduspõhisele soovitusel või tegevusjuhisele konkreetsetes kontekstis. Digitaalsete otsustustugede loomiseks on vaja eraldada ravi- ja patsiendijuhenditest konkreetseid otsustus- või sekkumiskohad. Iga otsustuskoha kohta tuleb kujundada algoritmid, mis seovad konteksti (patsiendi seisundit või teenuse osutamise käiku

kirjeldavad parameetrid) konkreetsete kasutaja tegevusse sekkumistega. Sekkumine võib siinkohal tähendada olulistele infoallikatele (ravijuhenditele, artiklitele) osutamist, spetsiifilistele töövahenditele (nt ravimidoosi, personaalse riski kalkulaatorile) viitamist, juhisekohase tegevuse soovitamist (nt uuringu tegemine, ravi määramine), olulise terviseseisundi või kavandatud tegevuse meenutamist (nt söeluuringukutse olemasolu, personaalse riski kõrge tase) jms.

Eesti tervishoiu otsustustugi on lahendus, mis toob arsti töölauale diagnoosi- ja ravisoovitused konkreetse patsiendi kohta, viies kokku algoritmide formaliseeritud meditsiinilised teadmised ja digiloos olevad inimese terviseandmed. Otsustustoe algoritmid luuakse üldjuhul ametlike ravijuhendite põhjal. Uute või muutunud ravijuhiste lisamiseks otsustustoe süsteemi on kaks meetodikat:

- Ravijuhendiga seotud diagnoosikoodi sidumine. Kui patsiendil esineb teatud diagnoosikood andmetes, siis vastav juhend kuvatakse arstile lingina (vt ekraanitõmmist joonisel 4). Selline otsustustugi aitab arstil kiiresti leida konkreetsetes olukorras rakenduvaid juhiseid.



Joonis 4. Eesti tervishoiu otsustustoe vaade, kus koos diagnoosikoodiga kaasnevad viited vastavatele ravijuhenditele

- Ravijuhendi põhjal otsustustoe algoritmide loomine. Need algoritmid annavad konkreetse soovituselise tegevusjuhise konkreetse patsiendi konkreetse seisundi korral. Algoritm arvestab digiloos ja arstitarkvaras olevaid andmeid.

Eesti tervishoiu otsustustoe algoritmide uuendused kinnitab enne juurutamist otsustustoe juhtrühm. Otsustustoe juhtrühma kuuluvad esmatasandi arstid, sotsiaalministeeriumi ja haigekassa esindajad. Esmatasandi arstide ülesanne on hinnata otsustustoe soovituselise sõnastust ja tõlgendusi (soovituste laiendid) ning vajaduse korral kohendada otsustustoe tekste.

Sotsiaalministeeriumi ja haigekassa esindajad hindavad soovitude sisu oma haldusala vaatenurgast.

Juhtrühma heakskiidetud otsustustoe algoritmide uuendused edastatakse tehniliseks teostamiseks ja integreerimiseks teenuseosutajatele, kelle tarkvara need uuendused puudutavad.

Kui varem, otsustustoe rakendamise alguses, arendati välja Ravijuhendite Nõukojas juba kinnitatud ravijuhendite põhjal koostatud algoritmid, siis uute ravijuhendite korral eeldatakse, et ravijuhendit koostav tööühm teeb koos ravijuhendiga ka ettepanekud lisada uued algoritmid otsustustoe süsteemi. Nii peaks olema tagatud uute algoritmide kooskõla kliinilise vajaduse ja praktikaga. Ravijuhendit koostav tööühm suudab ise kõige paremini hinnata, milliseid suuniseid ja millistes olukordades kasutajale anda.

Personaalmehitsiini ravijuhendite lisamiseks otsustustoe süsteemi on vaja määrata olukorrad, kus tuleb juhtida tervishoiutöötaja tähelepanu ravijuhisele või anda tervishoiutöötajale konkreetne suunis. Nende olukordade puhul tuleb kirjeldada patsiendi terviseseisundit või tervishoiuteenuse osutamise kulgu määravad parameetrid ja selles olukorras antavad suunised. Need parameetrid ja suunised koos moodustavad otsustustoe algoritmi. Näiteks võib otsustustoe algoritm kontrollida, kas patsient kuulub kõrgema riskiga rühma ja kas patsient ei ole saanud riskirühmale omast nõustamist viimase n kuu jooksul, ning kui need tingimused on täidetud, siis väljastada suunise osutada sellele riskirühmale spetsiifilist nõustamisteenust.

Tervishoiu otsustustugi on praegu ühendatud vaid esmatasandi tervishoiutöötajate töölauga (perearstitarkvarad). Personaalmehitsiini ravijuhistes leidub suuniseid, mida võiksid saada ka patsiendid või eriarstid, sh töötervishoiuarstid. Vastavad arendused tuleb lisada otsustustoe süsteemi ning nende kasutajate töölaua-/mobiilirakendustesse.

Tervishoiu otsustustugi kasutab otsustamise alusena patsiendi terviseloos väljavõtet, mille moodustab automaatselt digiloo andmekoondur. Andmekoondur võtab andmeid põhiliselt digiloost, kuid otsustustoe käivitamisel saab kiiresti lisada andmeid ka arstitarkvara kaudu (visiidi käigus mõõdetud või kogutud andmed). Personaalmehitsiini otsustustoe algoritmide parameetrite täitmiseks vajalikud andmed peavad olema digiloos olemas. Selleks tuleb teha täiendavaid arendusi vastavate andmete standardimiseks, lähtesüsteemis sisestamiseks, digilukku ülekandmiseks ja andmekoonduris arvesse võtmiseks.

Kasutatud allikad

1. Robkin M, Weininger S, Preciado B, Goldman J. Levels of conceptual interoperability model for healthcare framework for safe medical device interoperability. 2015 IEEE Symposium on Product Compliance Engineering (ISPC). 2015:1–8.
2. Tolk A, Bair LJ, Diallo SY. Supporting Network Enabled Capability by extending the Levels of Conceptual Interoperability Model to an interoperability maturity model. Journal of Defense Modeling & Simulation. 01.04.2013;10(2):145–60.

3. Harkai A, Cinpoeru M, Buchmann RA. Repurposing Zachman Framework Principles for „Enterprise Model“-Driven Engineering: Proceedings of the 20th International Conference on Enterprise Information Systems (Internet). Funchal, Madeira, Portugal; SCITEPRESS - Science and Technology Publications; 2018:682–9 (cited 18.03.2021). Available at: <http://www.scitepress.org/DigitalLibrary/Link.aspx?doi=10.5220/0006710706820689>.
4. ESTONIAN HANDBOOK FOR GUIDELINES DEVELOPMENT 2020 (Internet). Ravijuhend. 2020 (cited 2021 May 27). Available from: <https://ravijuhend.ee/ravijuhendi-koostajale/ravijuhendite-koostamise-kasiraamat>.

6. Esmatasandi roll personaliseeritud ennetuses

Perearstide kaasamine personaliseeritud ennetusse on eriti oluline, kuna perearstid ja pereõed on patsientidele esimene kontakt tervishoiusüsteemis. Eesti perearsti tegevuse ulatus ja tegevuse sisu on sätestatud sotsiaalministri määrusega „Perearsti ja temaga koos töötavate tervishoiutöötajate tööjuhend“. Selles on nimetatud järgmised olulisemad töövaldkonnad:

- **tervise edendamine, mis hõlmab tervise riskitegurite hindamist, individuaalset tervisekasvatust ja meditsiinilist nõustamist;**
- **haiguste ennetamine, mis hõlmab tervise riskitegurite hindamist, immuniseerimist ja sõeluuringuid;**
- haiguste diagnoosimine;
- haigete ravimine ja nõustamine;
- patsiendi edasisele ravile suunamine.

Seega eeldab praegune tervishoiukorraldus, et perearst koos temaga koos töötava meeskonnaga on patsiendi teekonnal tervishoiusüsteemis kesksel kohal ning selline positsioon on ette nähtud ka personaliseeritud ennetuse kontekstis.

Iga perearst töötab tema nimistusse määratud patsientidega. Oma eriala kirjeldusest ja põhiväärtustest lähtuvalt teeb perearst esmase kliinilise otsuse tema poole pöörduva patsiendi kohta, sõltumata isiku vanusest, soost, kultuurilisest ja sotsiaaldemograafilisest taustast ning võttes arvesse patsiendi väärtushinnanguid. Oma otsuses arvestab ta mitmeid mõjureid, kaasa arvatud patsiendi elukondlikku ja perekondlikku tausta. Seega peab ta asetama isiku geneetilise info üsna laia konteksti ning hindama patsienti kui tervikut.

Personaalmehitsiin aitab leida igale inimesele võimalikult individuaalse ennetus- või raviplaani, analüüsid inimese geenandmeid koos keskkonna-, tervisekäitumise ja tavapäraste haigusandmetega. Seega pole personaalmehitsiin ainult geneetilise materjali kogumine, vaid see hõlmab suurel hulgal kaasnevaid teenuseid, sealhulgas otsustustoe võrgustikku. Kuna personaliseeritud nõustamine on küllaltki ajamahukas isegi heade IT-tugisüsteemide olemasolu korral, võib see tuua kaasa vajaduse luua uusi tervishoiuerialasid, näiteks hakata rakenduskõrghariduse baasil koolitama tervisenõustajaid, kes asuvad tööle loodud tervisekeskustesse. Kliinilise juhtprojekti SVH personaliseeritud teenuse väljatöötamiseks olid kaasatud tervishoiukõrgkoolide esindajad, Sotsiaalministeerium ja teised osapooled, et käivitada arutelu vastava pädevusega spetsialistide ettevalmistamise üle, valides selle elluviimiseks kas täienduskoolituste, õenduse lisaeriala omandamise või hoopis uue eriala loomise tee. Alustatud tuleks jätkata PerMed-i projekti koolituste alaprojektis, samuti personaalmehitsiini laiema rakendamise planeerimisel.

7. Tervishoiutöötajate ettevalmistamine personaalmeditsiini teenuseks

Personaalse ennetuse rakendamine igapäevapraktikasse tähendab seda, et geeniinfo saab osaks igapäevameditsiinist ja muutub teiste terviseandmete kõrval nii arstidele kui ka inimestele endile kasutatavaks. Kui geneetiliste testide tegemine saab osaks igapäevasest tervishoiusüsteemist, tuleb nii tervishoiutöötajatel kui ka patsientidel õppida vastu võtma otsuseid testimise vajalikkuse kohta ja mõistma selle tagajärgi. See eeldab aga, et geneetiliste terviseriskide mõistmise ja kasutamise pädevus muutuks rutiinseks oskuseks tervishoiuteenuste igal tasandil, ning tähendab, et suur hulk oskusi ja teadmisi sellistes valdkondades nagu geneetika, molekulaarbioloogia ning ka IT-tehniliste lahenduste tundmine ja kasutamine muutuks iga arsti põhioskuste osaks.

Personaalmeditsiini kontseptsioon ei mõjuta mitte ainult diagnostika- ja ravivalikuid, vaid ka ennetuse, sõeluuringute ja varajase ravi kontseptsiooni. Tervishoiu kontekstis peaks geneetilise testimisega kaasas käima võtmeinformatsiooni jagamine ja seal, kus see on asjakohane, tuleks pakkuda individuaalset nõustamist ja meditsiinilist nõuannet. See toob kaasa vajaduse spetsiifiliste nõustamiskoolituse programmide järele. Kuna esmatasandi tervishoiul on kasvav ja keskne roll tänapäeva tervishoius, on prioriteet praegu töötavate perearstide ja õdede ettevalmistus ning seejärel tuleb alustada ka vastava baaskoolituse siseseviimisega diplomieelsesesse ja -järgsesse õppesse. Kliinilise juhtprojekti läbiviimises osalesid peale perearstide ka onkoloogid ja meditsiinigeneetikud, kuid välja töötatud teenuste käivitamisel on nende osutamisse kaasatud kas otseselt või kaudselt laiem ring erialaspetsialiste. Farmakogeneetika teenuste rakendamisel osaleb veelgi laiem loetelu eriarste. Seega on vajalik teenuste rakenduskava alusel välja töötada plaan ka teiste erialaspetsialistide lähiaastate täiendkoolitusteks ning baaskoolituste täiendamiseks. Ka märtsis 1 miljoni genoomi projekti raames toimunud Suurbritannia visiidil tutvustasid sealsed kolleegid oma strateegiat täiendada genoomikaharidust horisontaalselt kõikidel arstierialadel. Lisaks on nende suund arendada jõuliselt meditsiiniõe tasandi eriala *genetic nursing* ja kaasata need spetsialistid ulatuslikult personaliseeritud teenuste osutamisse.

„Personaalmeditsiini tervishoius rakendamise pilootprojekti 2015–2018” raames tehtud eelanalüüsis „Feasibility Study for Personalised Medicine in Estonia: Clinical Approach“⁵ on selle autorid toonud välja 5 põhilist õpetamisvaldkonda, mida personaalmeditsiini juurutamine nõuab. Need on

- genoomiandmete mõistmine ja kasutamine;
- informatsioonitehnoloogia ja otsustustugede kasutamine;
- jagatud otsuse tegemine;
- patsiendi eluviisi muutuste motiveerimine;
- suhtlemisoskused – võimaliku terviseärevusega tegelemine.

⁵ https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Personaalmeditsiin/eestikeelne_luhikokkuvote_feasibility_study_for_personalise_d_medicine_in_estonia.pdf

Kliinilises ravis kasutatava geneetikateabe rutiinse kasutamise võimekuse omandamine on praegu ees enamikul tervishoiuteenuse osutajatel. Näiteks peaaegu kõik arstid nõustuvad, et geneetilised variatsioonid võivad mõjutada ravivastust, kuid ainult väike osa neist tunneb, et neil on farmakogeneetiliste testide kohta piisavalt teadmisi. Tunnustatakse genoomiliste rakenduste asjakohase kasutamise hõlbustamiseks vajalike kliiniliste otsustustugede olemasolu, kuid enamik pole saanud vastavat väljaõpet kliinilise otsustustoe kasutamiseks.

Pilootprojekti osalenud perearstide küsitlus näitab, et enamik arste (üle 90%) usub, et geneetiliste riskide teadasaamine mõjutab patsiendi ravimite võtmist ja valmisolekut teha muudatusi oma eluviisis, ning arstid on valmis kasutama geneetilise riski hindamist oma igapäevapraktikas. Samuti on nad valmis kasutama uusi interaktiivseid otsustustoe lahendusi oma igapäevapraktikas.

Kliinilise juhtprojekti raames korraldati osalevatele perearstidele enne sekkumise läbiviimist 2 neljatunnist koolituspäeva. Neist esimesel pöörati enam rõhku geeniriski mõistmisele ja geeniriski kasutamise võimalustele kliinilises praktikas ning teise koolituspäeva jooksul õpetati perearste kasutama otsustustuge ja harjutati patsientide nõustamist motiveeriva intervjuerimise võtmes. 56% uuringus osalenud arstidest hindas seda piisavaks, 32% arvas, et see oli „pigem piisav“. Sellest teadmisest lähtudes ning arvestades seda, et PerMed-i projekti käigus tuleks koolitada üsna piiratud aja jooksul üle 900 juba praktiseeriva tervishoiutöötaja, on TÜ peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut koostöös TÜ EGV-ga ning TAI-ga koostanud baasgenikoolituse raamistiku kaheks tervishoiutöötajate pilootkoolituseks 2021. aasta kevadel ning 900 arsti ja õe koolituseks aastatel 2021–2023.

Koolitusel käsitletakse järgmisi teemasid:

1. Personaalmeditsiini mõiste ja kliiniline tähendus. Geenide osa haiguste tekkes. Geneetilised ja mitmetegurilised haigused. Pärandumismehhanismid. Pärilikud ja somaatilised geenivariandid. Sagedaste haiguste geneetiline ja kogurisk. Mono- ja polügeensed riskihinnangud.
2. Geenid ja ravimid. Farmakogeneetika hetkeseis ja rakendamine Eestis.
3. Geneetilise ja riskinõustamise põhialused. Eesmärk on anda kursusel osalejale kindlustunne nõustamiseks, oskused väärarusaamade korrigeerimiseks ja teadmised selle kohta, millal suunata patsient meditsiinigeneetiku või muu eriala spetsialisti juurde. Nõustamine mitme riskiinfo olemasolu korral.
4. Krooniliste haiguste personaliseeritud ennetus. Riskihindamine
5. Nõustamine, stressi ja ärevuse maandamine.
6. Praktiline töö, mille eesmärk on õpitu rakendamine praktikasse hüpoteetiliste haigusjuhtude käsitlemise teel esmatasandi tervishoius ja eriarstiabis.

Lisaks planeeritavatele teemadele on olulised veel mõned teemad, mida jätkukoolituste kavandamisel arvestada:

- Üha suuremat rolli mängib krooniliste haiguste käsitlemisel efektiivne ja toimiv meeskonnatöö. Seega võiks tulevaste koolitusprogrammide kavandamisel lisada neisse ka tulemusliku meeskonnatöö õpetamise elemente.

- Personaalmeditsiini rakendamisega kaasnevad õiguslikud regulatsioonid, nende tõlgendamise vajadus ja olulised, patsientidele selgitamist vajavad küsimused.
- Kuna tervishoiu infotehnoloogial (IT) on oluline roll personaalmeditsiini edukaks kasutuselevõtuks, tuleb kõiki tervishoiutöötajaid kindlasti õpetada konkreetseid IT-lahendusi kasutama. Seda tuleb teha väga praktiliselt, seega on eelduseks konkreetse IT-toe või -lahenduse olemasolu.

Personaalmeditsiini põhialuste õpetamine diplomieelses õppes

Geneetika (3 EAP) ja meditsiinigeneetika (2 EAP) õppeainete raames saavad arstiteaduse üliõpilased küllalki head baasteadmised inimese geneetika alusmõistetest, meditsiinigeneetika, sh monogeenste ja komplekshaiguste geneetikast, kasvajate geneetikast, farmakogeneetika ja -genoomika alustest. Lisaks õpetatakse arstiüliõpilasi kasutama põhilisi geneetika andmebaase ning räägitakse ka geneetikateadmiste ja -analüüside rakendamisest meditsiinis.

Põhiõppe ajal õpivad üliõpilased patsiendiga suhtlemist, jagatud otsuse tegemist ning ka motiveeriva nõustamise läbiviimist. Seega võib öelda, et praegu õppivad ning hiljuti lõpetanud üliõpilased on küllalki heade baasteadmistega ning vajavad hiljem nii erialases residentuuris kui ka elukestva õppe kontekstis juba spetsiifilisemate ning praktilisemate teemade käsitlemist, näiteks konkreetse otsustustoe kasutamist, personaalmeditsiini õiguslikke ja eetilisi aspekte kajastavaid koolitusi ning ka konkreetsete käsitlus-/ravijuhendite rakendamise täienduskoolitusi. Residentuuriõppesse (eeskätt peremeditsiini) tuleks ka juurutada sarnane koolitusprogramm, nagu on planeeritud eespool nimetatud pilootkoolituse käigus. Nii on tagatud see, et erialase õppe läbinud arstid on kohe võimelised tööle asumisel personaalmeditsiini põhimõtteid rakendama nende haiguste kontekstis, kus vastavad teenused on kasutusele võetud.

Kuidas homseid ja tänaseid tervishoiutöötajaid õpetada?

Hästi on teada, et eri tüüpi õpetamisvormide kombineerimine on tõhusam kui traditsioonilised loengud või seminarid. Silmas tuleb pidada ka seda, et juba töötavatel arstidel ja õdedel on koolitustel osalemine keerukam, arvestades nende igapäevast töökoormust. Veebipõhine meditsiiniline õpe kasvab kogu maailmas, seda eriti seoses praeguse koroonapandeemiaga. Veebipõhise õppe teostamine eeldab mõnevõrra teistsugust ettevalmistamist, ei piisa veebipõhisest loengust, vaid läbi tuleb mõelda, kuidas tagada osalejate aktiivne kaasamine, praktiliste harjutuste tegemine ning eelnev iseseisev kodune töö. Vaja on ka mõelda, kuidas on kõige parem saada ja kasutada patsientide tagasisidet teenuseosutajate oskuste täiendamiseks.

8. Koostöö personaalmeditsiini kliinilise rakendamise ja teadus-arendustegevuse ning ettevõtluse alal

2015. aastal valminud Eesti tervisesüsteemi teadus- ja arendustegevuse ning innovatsiooni strateegias 2015–2020 (1) tuletati Eesti tervisevaldkonna tulevikku kujundavatest strateegiadokumentidest neli tervisesüsteemi arendamise fookusvaldkonda, mis määravad teaduse ja innovatsiooni vajaduse. Üheks fookusvaldkonnaks sai inimesekeskse ja teaduspõhise personaalmeditsiini põhimõtetest lähtuva tervisesüsteemi arendamine. Samas dokumendis on põhjalikult ka kirjeldatud, kuidas võiks toimuda koostöö ning missugused tegevused aitavad jõuda tervemate inimeste, ühiskonna ootustele vastava tervisesüsteemi, teadusinvesteeringute kasumlikkuse ja konkurentsivõimelisema majanduseni.

2015. aastal valmis ka teine oluline dokument „E-tervise visioon 2025. E-tervise strateegiline arenguplaan 2020“ (2). Selles on käsitletud kahe olulise ja omavahel seotud fookusvaldkonnana inimesekeskust ja personaalmeditsiini ning kvaliteetseid terviseandmeid ja andmetaristut. Nendes strateegiates toodu on praeguseks ellu viidud kahjuks vaid väikeses osas, kuigi neis kirja pandu on endiselt ajakohane ja vajalik.

Positiivse jätkuna eelmistele on Haridus- ja Teadusministeeriumi ning Majandus- ja Kommunikatsiooniministeeriumi väljatöötatud „Teadus- ja arendustegevuse, innovatsiooni ning ettevõtluse arengukavas 2021–2035“ (TAIE) personaalmeditsiin üks viiest fookusvaldkonnast. Personaalseid teenuseid on eraldi toodud välja prioriteetse arengusuunana. Samas arengukavas olevas digilahenduste fookusvaldkonnas on keskendutud muu hulgas e-tervise ja personaalmeditsiini info- ja kommunikatsioonitehnoloogia-põhiste lahenduste loomisele.

Seetõttu on alljärgnevalt tutvustatud vaid mõnesid seisukohti, mis tulenevad uuringu läbiviimisel praktilisest kogemusest, ja asjaolusid, mis võiks koostööle kasuks tulla.

Rakendusuring kui koostöövõimalus. Kliiniline juhtprojekt koos teiste paralleelselt läbi viidavate personaalmeditsiini projektidega on hea näide rakendusuringute ja arendusprojektide koostevusest personaalmeditsiini teenuste loomisel. Projektide käigus loodavad lahendused täidavad olulisi osi personaalmeditsiini teenuseahelas alates andmete tekkimisest ja nende kliiniliseks infoks väärindamisest kuni tulemuste jõudmiseni arsti töölauale ja nende kasutamiseni personaliseeritud tagasisideks ja kliiniliseks sekkumiseks.

Kliinilise juhtprojekti olid kaasatud kliiniliste erialade eksperdid, kellest suur osa osales ka personaalmeditsiini eeluuringus 2015. aastal. Eestis on tekkimas kliiniliste ekspertide rühm, kellel on juba pikem kogemus ja laiemad teadmised, mille baasilt koostööd korraldada ja arendusi ellu viia. Ekspertide kõrval töötavad teised spetsialistid, kraadiõppurid, kes saavad juba järgnevatel projektides täita kaalukamaid ülesandeid. Lisaks on reaalselt kliiniliste teenuste loomiseks kaasatud märkimisväärne hulk ametnike avalikest institutsioonidest eesmärgiga suurendada kollektiivset valdkondlikku pädevust. Kliiniliste uuringute läbiviijatena oli kaasatud üle 80 praktiseeriva arsti, neist 72 perearsti. Saadud kogemus loob hea baasi edasistes kliinilistes uuringutes osalemiseks.

Nüüd on jätkuprojektina algamas südame-veresoonkonnahaiguste rahvusvaheline personaalmeditsiini projekt „Intervene”, kus uurijatena osalevad mitmed kliinilises juhtprojektis osalenud teadlased ja perearstid. Lisaks liitus Eesti juba 2019. aastal Euroopa Liidu algatusega „**1+Million Genomes Roadmap 2020–2022**”, mille käigus on välja töötatud personaalse meditsiini tervishoiu rakendamise ahel ja millesse on Eesti koos 23 teise riigiga panustanud. See tegevuskava võiks saada aluseks Eestis uue personaalse meditsiini arengukava koostamisele aastateks 2022–2027 (–2030).

Arstide ja teiste tervishoiutöötajate aja piiratus. Tervishoiutöötajad on ravitööga ülekoormatud. Teadustöö ja innovatsioon ning sellealane koostöö ettevõtjate ning teadus- ja arendusasutustega on haiglates tagaplaanil ning see ei ole osa arstide igapäevatööst (1). Kliinilise juhtprojekti puhul mõjutas see aega, mis kulus uuringu ettevalmistamisele ja aruande koostamisele, ning tegi projektijuhtimise keeruliseks. Samas oli projektis planeeritud juhtimiseks piisavalt inimesi ning seda peaks silmas pidama ka tulevikus, kui algatatakse interdistsiplinaarseid, mitme keskusega projekte ning arendusi. Kliinilisest juhtprojektist saadud kogemuse põhjal oli sisult uudse ja tehniliselt keerulise uuringu läbiviimine raske ülesanne ka paljudele perearstidele, kes tegutsesid samuti ajanappuses.

Teadmiste ja inimeste liikumine ettevõtlusesse. Teadmistemahukas valdkonnas on üks olulisi ettevõtluse tekke võimalusi, kui ettevõtteid loovad valdkonna inimesed või tehakse seda nende ideede baasil ja neid kaasates. Hea näide teadmiste siirde kohta on Tartu Ülikooli 2020. aastal asutatud valdusettevõtte UniTartu Ventures, mis on vahelüli ülikoolile kuuluva intellektuaalomandi liikumisel teadlaste ja üliõpilaste loodud iduettevõtetesse. Sellise tegevuse hoogustumiseks tuleb töötada välja põhimõtted ja reeglid, kuidas ühe teadlase või teadlaste rühma loodud intellektuaalset panust oleks võimalik nende isikute huvis nendes ettevõtetes realiseerida. Samasuguste reeglite loomine ja tervishoiutöötajate asetamine ettevõtluses osalemise positiivsesse valgusesse tervise teenust osutavates suurtes ettevõtetes aitaks kaasa valdkondade koostööle ja tervishoiuvaldkonna ettevõtluse arengule kogu riigis.

Andmetaristu arendamine ja väärindamine. Olulise baasina valdkondade koostöö laienemisel toimiks riiklikes strateegiates juba pikka aega olulisele kohale seatud terviseandmete kvaliteetse taristu loomine, andmete standardiseeritud ja struktureeritud kogumine, mis suures osas algab tervishoiutöötajate kabinettides ja jõuab sealt andmekogudesse, registritesse ning infosüsteemidesse. Neidsamu andmeid kasutavad teadlased riskimudelite ja algoritmide loomisel, hiljem kasutavad neid aga realses teenuseprotsessis personaalseid riskiskoore arvutavad meditsiiniseadmed, näiteks kliinilises juhtprojektis kasutatud Kardiokompassi.

Personaalmeditsiini teenuste käivitumisel tekib järk-järgult peaaegu kogu rahvastikku hõlmav geenandmestik ning koos teiste kvaliteetsete terviseandmetega loob see märkimisväärse taristu tervisevaldkonna teadus-arendustegevuse ja ettevõtluse hoogustumiseks. Et selline tulevik realiseeruks, on vaja alustada nüüdisaegse taristu loomist ning samas rajada ka kanal, mis võimaldaks ettevõtetel sellele taristule juurde pääseda. Üks veel realiseerumata, kuid arutlusel olnud algatus on luua riiklik ettevõtte DignEst, mis oleks kontaktpunkt ettevõtetele ja

teadusasutustele, kes on huvitatud andmekogudes olevate andmete kasutamisest, ning partner andmekogude omanikele.

Nii kliinilise juhtprojekti kui ka PerMed-i projekti elluviimine on hea näide tervishoiuteenuste osutajate ja avalike institutsioonide teadus-arenduskoostööst. Samas pole tingimuseks olnud projekti arenduste loomisse kaasata eraettevõtteid ega silmas peetud ka loodavates teenustes eraettevõtete osalemise potentsiaali. Et saavutada parim kättesaadavus, kvaliteet ja teenuse maksumus, võib olla personaalmeditsiini otstarbekas kaasata erasektor planeeritavate teenuste mitmetes osades, sh personaalsete riskide arvutamiseks ja nõustamisteenuste osutamiseks.

9. Soovitused uuringus väljatöötatud teenuste rakendamiseks

Uuringus väljatöötatud teenuste rakendamiseks on mitmeid üldisi, aga ka konkreetse teenuse kohta käivaid soovitusi, millest osa täitmine on personaliseeritud teenuste elluviimise eelduseks. Kuigi aruande peatükkides on käsitletud allpool toodud täpsemalt, on järgnevalt toodud mõned olulised soovitused.

Teenuste kliinilise kasutuselevõtu aluseks on võimekus arvutada haiguste riskid või riskivahemikud ja farmakogeneetilised soovitused välja usaldusväärselt ning täpselt. Ühelt poolt on selleks vajalikud terviseandmetega rikastatud geenandmed ja oskus luua usaldusväärseid algoritme riskide arvutamiseks, et need kvaliteedinõuetest ja seadustest lähtudes kasutusse võtta. Teiselt poolt on vaja tekitada võimekus selliste algoritmide ja meditsiiniseadmete hindamiseks ning teenuste hankimiseks. Üks võimalus selleks on kas TAI või Tervisekassa juurde luua püsivalt töötav väga hea teaduskompetentsiga üksus. See üksus tegeleks ka juba kasutuses olevate riskialgoritmide (meditsiiniseadmete) kvaliteediseirega ja erinevate algoritmide võrdlusega, kuna just algusaastatel võivad algoritmid vajada kiiremat ajakohastamist.

Nii kliiniliselt kasutatavate algoritmide loomiseks kui ka nende hilisemaks kasutamiseks on mõõdapääsmatu arendada nüüdisaegne andmetaristu, mis toetab inimesekesksete personaliseeritud teenuste arendamist ja pakkumist, samuti teadusuuringute läbiviimist. Oleks otstarbekas analüüsida ja võrrelda variante, kus praeguse TISI uue põlvkonna arendamise kõrval võetakse ette täiesti uutele põhimõtetele tugineva tervise infosüsteemi arendamine. Selline infosüsteem lähtub inimesekeskse tervishoiu põhimõtetest. Vaja oleks ka kaaluda suuremat kaasamist ja vastutuse andmist erasektorile (ekspertiisile tuginevalt on seda pikemalt kirjeldatud lisas I).

Kliiniliste andmete kvaliteedi ja kättesaadavuse parandamise vajaduse kõrval on oluline arvestada, et 20% Eesti täisealiste isikute andmeid koondava geenivaramu geenandmete linkimine erinevate registrite ja tervishoiu andmekogudega, sh Tervisekassa diagnooside registriga, võimaldab teha kuni 20 aasta ulatusega retrospektiivseid analüüse. See andmestik võimaldab hinnata riskialgoritmide prognoosivõimet paremini kui lühiajalised algoritmide hindamise uuringud. Seda teadmist saab kasutada uute teenuste kasutuselevõtuks vajalike täiendavate uuringute kavandamisel.

Inimeste teadlikkuse suurendamiseks ja digitaalsete teenuste pakkumiseks on vaja tsentraalset platvormi, millega võivad olla liidestatud erinevate teenuste rakendused. Selleks sobib uute kasutusvõimalustega Patsiendiportaal. Inimesele on see üks kindel koht, kus on kogu tema personaalne info ning mille kaudu tal on võimalik ka ise andmeid sisestada (näiteks perekonnaanamnees) ja end teenustele registreerida.

Kõige olulisem teenuse osutamist toetav IT-taristu osa tervishoiuspetsialistile on otsustustoesüsteem, mis pakub kooskõlas ravijuhenditega suuniseid teenuse osutamiseks – nii nõustamise hõlbustamiseks kui ka patsiendi logistika korraldamiseks.

Senisest suuremas mahus ennetusteenuste pakkumine eeldab õetasandi tervishoiuspetsialistide – pereõdede, onkoloogiaõdede, tervisenõustajate jt – suuremat

kaasamist ja arendamist. Alustades arstide personaalmeditsiini täienduskoolitustest, on selle õppega vaja jõuda ka diplomieelsesse haridusastmesse.

Kliinilises juhtprojektis välja töötatud teenuste kirjeldamisele peaks järgnema teenuste terviklik disainimine. Pakutud sekkumisjuhised on vaja kinnitada ravijuhistena, patsiendijuhised on tarvis välja töötada. Personaliseeritud ennetus tuleks ühendada juba väljatöötamisel olevasse „Täiskasvanute tervise jälgimise juhendisse“.

Personaalmeditsiini teenusemudelit vaadatakse osana üldisest tervishoiu rahastamise süsteemist. Rahastamise korraldamisel on otstarbekas lähtuda rahvatervise arengukavas toodud prioriteetidest. Tuleks välja töötada ka avaliku ja erateenuste kombineerimise võimalused, et soodustada pikaajalist ja tulemuslikku tervisekäitumise muutmist ning terviklikku patsiendikäsitlust, kaasates ka vaimse tervise teemad. Erasektor võiks aidata kaasa teenuste käivitamisele juhul, kui perearstid ei ole personaliseeritud teenuste osutamisega alustanud planeeritud tempos.

Kliinilise juhtprojekti meeskonna liikmeid oleks otstarbekas kaasata edasistesse tegevustesse, mis aitavad projektis loodud sisendit ja kogemusi kasutada teenuste ja taristu ettevalmistuse järgmistes etappides.

9.1. Südame-veresoonehaiguste personaliseeritud ennetuse teenus

SVH kliinilise uuringu tulemused näitasid, et koondriski arvutamiseks ja riski visualiseerimiseks kasutatav tööriist on äärmiselt vajalik nii arstile kui ka patsiendile. Uuringus kasutatud Kardiokompassi ei võimaldanud jälgida ega visualiseerida riski muutust ajas, kuigi seda oleks vaja, arvestades, et kõrge riskiga isikuid jälgitakse mitmete aastate vältel.

Tervisekäitumise soovitused on vaja teha patsiendile kättesaadavaks ka Patsiendiportaalis.

Esmatasandi tervishoid on keskne tasand teenuse osutamisel, sel tasandil töötavatel õdedel ja tulevikus tervisenõustajatel on oluline roll patsiendi toetamisel ja info jagamisel.

Senisest enam on soovitatav rakendada e-teenuseid (e-perearstikeskus), seda just haigusriskide esmase tagasiside andmisel pärast visiiti. Võimaluse korral tuleb eelistada e-konsultatsioone eriarstide hinnangute ja nõuannete saamiseks.

9.2. Rinna- ja munasarjavähi personaliseeritud sõeluuringu teenus

Ühendkuningriigi näitel on hinnatud, et ligi veerand rinnavähijuhitudest oleks ennetatavad, kui vähendada erinevate muudetavate riskitegurite esinemist (1). See eeldab naiste paremat informeeritust, aga ka tuge elustiilimuudatuste tegemises ja säilitamises (tervisenõustamine, kahjulikest harjumustest loobumine, kehalise aktiivsuse ja normaalse kaalu saavutamine ja säilitamine, sünnitamine ja imetamine jm). Seda on vaja teha juba võimalikult nooremas eas (teavitamine 30ndates ja taas 40ndates ettepanud mudeli alusel), et minimeerida riskitegurite ekspositsiooniga ning sellega riski kuhjumist. Samuti vajab korduvat selgitust ja julgustust rinnavähi varase avastamise programmis osalemine (vähieelsete seisundite diagnoosimine ja ravi).

Rinnavähki haigestumise risk on seotud geneetilise riski (nii perekondlik monogeenne kui ka polügeenne), aga ka mitmete teiste riskiteguritega (hormonaalsed, konstitutsionaalsed tegurid, rinna tihedus, alkoholi tarvitamine jt), millest igaüks on erineva kaalu ja mõjuga haiguse avaldumisele (2-4). Seetõttu saab kõige täpsema ja kõikehaaravama haigestumisriski hinnangu anda, võttes kõiki riske arvesse kohasel määral (koondrisk). Selliseid koondriski arvestuse algoritme on maailmas loodud erinevaid ning mõningad neist on jätkuvalt arendamisel, lähtudes teaduse ja teadmiste arengust. Näiteks on 2019. aastast kasutanud PRSi arvesse võtvaid rinnavähi koondriski kalkulaatoreid teadusasutused (BOADICEA, IBIS) (5). Euroopa Liidu õiguse järgi peab 2022. aastast tervishoius teatud algoritmi kasutatav riskikalkulaator eelnevalt olema registreeritud ja sertifitseeritud (CE) kui meditsiiniseade.

Praegu puudub Eesti andmetele kohandatud, valideeritud ja CE-märgisega koondriski kalkulaator, kõigi vajalike sisendparameetrite kättesaadavus on ebapiisav (eeldab baasmammogrammi koos BI-RADSi hinnanguga) ning kalkulaatori kasutamine on seotud suurema aja- ja ressursikuluga (perearsti/-õe visiit, mille käigus on vaja kõigil sihtrühma naistel täpsustada ja sisestada kõik andmed, sh pereanamnees). Seepärast soovitame esmalt kasutusele võtta kõrgeenenud riskiga naiste tuvastamisel üksnes polügeense riskiskoori väärtuse ja monogeensete vähiriski mutatsioonide määramise. Seda toetab sobiva PRSi (GRSm_{meta2}) valiku ja valideerimise juures testitud teiste rinnavähi riskitegurite (v.a rinnakoe tihedus) vähene mõju riskihinnangu tulemusele Suurbritannia biopanga geenidonoritel (6). Kõrgeima PRSiga 5%-l esines tugev seos rinnavähi juhtudega, mis leidis kinnitust ka käesolevas uuringus, kus rinnavähk esines 2,76%-l uuringuga liitunutest.

Paralleelselt tuleks aga koondriski määramise võimekuse tulevikus saavutamiseks teha järgmisi ettevalmistusi:

- A. Kõigile 40aastastele naistele tuleb tagada baasmammogrammi tegemise võimekus.
- B. Mammograafia vastused peavad olema radioloogide standardiseeritud ja kontrollitud, sh rinnakoe tiheduse info BI-RADSi järgi.
- C. Esmatasandi võimekust ja pädevust on vaja personaliseeritud meditsiini, sh geeniandmete kasutamisel arendada.
- D. Luua ja kasutusele tuleb võtta valideeritud koondriski kalkulaator (meditsiiniseadme tasemel tarkvara), mis arvestab Eesti värskemaid rinnavähki haigestumise andmeid ja PRSi ning mis on Euroopa Liidus sertifitseeritud. See tuleks luua riiklikult või osta teenusena akadeemiliselt asutuselt (nt BOADICEA v5, mis on Cambridge'i ülikooli all) või ka eraettevõttelt. Kalkulaator peaks olema *on-line* ligipääsetav ja täidetav, soovitatavalt integreeritud Patsiendiportaali, et võimaldada patsiendil esmalt iseseisvalt sisestada ja salvestada perekonda, hormonaalseid ja tervisekäitumist puudutavad vastused, seejärel koos tervishoiutöötajaga (pereõde/tervisenõustaja) vaadata üle ja sisestada spetsiifilisemad andmed (rinnakoe tihedus, PRS) ning lasta teha riskikalkulatsioon. Arvutuse tulemus väljastatakse koos kokkuvõttega, mis sisaldab lisaks riskihinnangule ka soovitusi, sekkumis- ja jälgimisjuhiseid ning edastatakse ka TISi. Riskitasemest lähtudes peaks info jõudma ka sõeluuringute registrile sõeluuringu varasemaks rakendamiseks (kutsete saatmiseks).

Nii oleks võimalik hinnanguliselt leida täiendavalt ligikaudu 10–15% mõõdukalt kõrgeenenud riskirühma kvalifitseeruvaid naisi, kes on väljaspool praegust sõeluuringu vanuserühma ning kellele saaks rakendada varajase avastamise ja ennetamise meetmeid, mille abil vähendada vähisurumust.

Lisaks aitab PRSi infot kaasava riskikalkulaatori rakendamine tuvastada madalama riskiga naisi, kelle käsitus võib sarnaselt kõrgeenenud riskiga käsitlusega tavapärasest erineda (sõeluuringu hilisem alustamine, harvem teostamine), kui suurte juhuslikustatud kliiniliste uuringute (WISDOM, MyPeBS) tulemuste avaldamise järel selle lähenemise ohutus kinnitust leiab.

PRS sisaldava riskitaseme alusel on võimalik sõeluuringusse dünaamiliselt kaasata naisi ka 40 ja 50 eluaasta vahel, sõltuvalt nende riskitaseme võrdsustumisest 50aastaste naiste keskmise riskitasemega. Antud lähenemist kulutõhusushinnang ei katnud. Samuti ei sisaldu 50aastaste riski tase eraldi kategooriana riski tasemete jaotuses ning sekumisjuhis ei sisalda selle saavutanute käsitlemist. Viimase kasutuselevõtt eeldaks laiemapõhjalist rinnavähi spetsialistide ühist otsust ning vastavaid juhiseid. Samuti peab vastav riski lisakategooria sisaldama koondriski kalkulaatoris (meditsiiniseade) ning olema arvatav ühemomentselt, andes konkreetse vanuse, millest alates riskitase on saavutatud ning sekkumine näidustatud (Eesti haigestumise andmetel tuginev).

E. Pikemas plaanis on vaja pärilike rinna- ja munasarjavähi geenide suhtes testimist laiendada kogu populatsioonile (kõik naised vanusevahemikus 30–40 eluaastat). Esimese sammuna võiks kliinilistes juhistes perekondliku vähi testimise vanusepiirina nii uutel rinnavähijuhtudel kui ka pereanamneesi põhjal senise 45–50 eluaasta vanusepiirina seada sisse 60 eluaastat, mida praegu soovitatakse kolmiknegatiivse rinnavähi vanusepiiriks, aga mida isikud valdavalt ei tea ja mille leitavus e-tervise infosüsteemist on hetkel lünklik. Vanusepiiri ei saa käsitluses võtta absoluutse näitajana. Päriliku rinna- ja munasarja vähi geenide suhtes saab anamneesi alusel selekteeritud isikuid testida tavapraktika käigus juba praegu, kuid tegeliku testimiseni jõuavad vähesed. Positiivse pereanamneesi korral vastab testimine kliinilistele juhistele vaid ligikaudu 50%-l juhtudest, käesoleva uuringu alusel aga isegi veelgi vähemal: 33%-l. Uuringus osalejatest olid oma perekonnas esinevast geneetilisest riskist eelnevalt teadlikud vaid 10%. Samas on just see rühm äärmiselt kaalukas nooremas eas esinevate agressiivsete vähivormide käsitlemisel, sest on olemas efektiivsed ennetusmeetodid (kirurgiline sekkumine) ja intensiivsema jälgimisega saaks vähijuhud varem avastada, elusid päästa.

2018. aastal avaldati Suurbritannia ja USA populatsiooni kohta kulutõhususanalüüs, kus leiti, et laiendatud kuue rinna- ja munasarjavähi geenimutatsiooni määramine kogu 30aastaste ja vanemate naiste populatsioonis on kulutõhus ja ennetavate meetmete rakendamisega on võimalik kasu võidetud eluaastates märkimisväärne võrreldes anamneesi baasil lähenemisega (7).

2020. aastal avaldati artikkel 30aastaste ja vanemate naiste populatsioonis BRCA1/2 mutatsioonide määramise kulutõhususe kohta eri riikide / majanduslike näitajate alusel (8). Selle järgi on kõrge sissetulekuga riikide (USA, Suurbritannia, Holland) seas kogu populatsiooni testimine kulutõhus nii ühiskondlikust kui ka maksja perspektiivist, samuti tõenäoliselt kulutõhus kõrge-keskmise sissetulekuga riikide (Hiina, Brasiilia) seas, kuid ei ole seda madala-keskmise

sissetulekuga riikides (India) praeguste hindade juures võrreldes pereanamneesil rajaneva testimisega. Sarnast lähenemist ja leidu on täheldanud ka teised (9-10).

Süsteemaatilise ülevaateartikli alusel on kogu populatsioonile rakendatav vähisoodumusega geenide muutuste suhtes paneeltestimine vastavate vähkide ennetuses efektiivne ja perspektiivikas viis, mis muutub testimise tehnoloogia odavnemisega ka järjest kulutõhusamaks (11).

F. Rinna- ja munasarjavähi monogeensete pärilike geenimutatsioonide kandjate käsitlemisse (sh jälgimisse) on vaja kaasata peale onkoloogidele ka günekoloogid ning rinnakirurgid, et tagada ühtlasem töökoormus ja pädevus. Viimane omakorda eeldab täienduskoolitusi, konsensuslikke ravi- ja jälgimisjuhiseid (otsustustugi).

G. Kemopreventsioon peab muutuma kättesaadavamaks. Praeguse seisuga puuduvad kemopreventsioonis kasutatavatel ravimitel Euroopa Liidus vastavad registreeritud näidustused ja seega soodustuse rakendamise võimalus Eestis. Ravimi soodustusega väljakirjutamise õigus rinnavähi ennetamise näidustusel kõrge riskiga isikule võiks olla onkoloogil, günekoloogil ja rinnavähile spetsialiseerunud kirurgil. Ühes kättesaadavusega on vajalikud otsustustoe juhised nii patsiendile kui ka arstile, et selgitada kemopreventsioonist saadavat kasu ning võimalikku kahju/riske (arusaamist lihtsustavad pildid/joonised jms), et langetada teadev ja kaasav otsus.

Samuti vajaks käesoleva uuringu leiule (kõik avastatud invasiivsed vähid üle 70aastastel) ja riiklikele haigestumisenäitajatele tuginedes praeguse sõeluuringu sihtrühma vanusepiir tõstmist 69-lt 74. eluaastani. Mõõduka kindlusastmega tõendusel põhineva tingimusliku soovitusena jätkata 70.–74. eluaastal mammograafilist sõeluuringut on andnud ka Euroopa Komisjon oma rinnavähi sõeluuringu juhistes (12). Sama soovitus on antud ka vanuserühmale 45–49 eluaastat. Selle aluseks on Euroopa Komisjoni rinnavähi algatusrühma tellitud ja hiljuti avaldatud süstemaatiline ülevaade rinnavähi mammograafilise sõeluuringu rakendamise kasude ning riskide kohta keskmise riskiga naistel. Selles näidati suuremuse vähenemist lisaks tavapärasele 50–69aastaste rühmale ka 70–74 aasta vanustel (suhteline risk RR 0,77, 95% uv 0,54–1,09) ning alla 50aastase seas (suhteline risk RR 0,88, 95% uv 0,76–1,02) (13). Selle projekti kulutõhususe analüüsis üldise sõeluuringu vanuserühma laienemise stsenaariume ei testitud.

9.3. Andmetaristu ja infosüsteemide arendamine

Käesolevasse alapeatükki on koondatud eelnevast andmetaristu arenguvajaduste analüüsist tulenevad olulisemad ettepanekud.

Oluline pakett muutusi on seotud uute andmevahetustega ning sellest tingitud vajadusega uute standardite järele.

- Personaalmehitsiini andme- ja sündmusvooge standarditakse detailsuseni, mis võimaldaks spetsifitseerida ka konkreetsete süsteemide arendusülesanded. Personaalmehitsiini kliinilises juhtprojekti kirjeldatud tervishoiuteenuste standardid on

vaja modelleerida ning nendega seotud tegevusvood sobitada täpselt süsteemidele ja organisatsioonidele.

- Geenitestide andmed standarditakse ja geenandmete andmebaasi kogutavate geenitestide tulemused kodeeritakse laboriteenuste kataloogis. Standardimisega on juba algust tehtud: otsustustoe projektis testiti kaht geeniriskide raportit vastavate LOINC koodidega.
- Riskialgoritmide standardimine/kodeerimine on vajalik selleks, et kliinilised süsteemid saaksid väljastada korrektseid tellimusi riskide arvutamiseks või varem arvutatud riskide otsimiseks.
- Perekondliku haigestumise andmete deklaratsiooni standardimine (või olemasoleva tervisedeklaratsiooni täiendamine perekondliku haigestumusega) on vajalik perekondliku anamneesi struktuursel kujul kogumiseks

SVH ja RV teenuste kasutuselevõtuks on vaja lõpetada järgmiste juba arenduses olevate infosüsteemide juurutamine või alustada mõne uue infosüsteemi juurutamisega:

- geenandmete tahteavalduse juurutamine;
- geenandmete infosüsteemi juurutamine;
- geeniriski arvutavate laborite käivitamine;
- tervishoiu otsustustoe täiendamine geeniriski arvestavate algoritmidega;
- patsiendile suunatud andmeteenuste juurutamine. Otsustustoe ja riskihindamise tööriistade kättesaadavaks tegemine Patsiendiportaalis ning teistes patsiendile suunatud rakendustes;
- SVH personaalse riski hindamise vahendi sidumine varasema tegeliku trendiga (digiloo andmete ajaloo põhjal)

Personaalmehitsiini soovitude elluviimise tõhustamiseks on vaja ehitada üles toetav juhtimisandmete süsteem, mille osaks on ka andmekvaliteedi jooksev automatiseeritud seire. Igas e-tervise lahenduses tuleb näha sekkumist tervishoiu andmevoogudesse ja andmetöötlusesse. Sellise sekkumise mõju tuleb kavandada, uurida ja mõõta. Mõned näited:

- Tervishoiu Otsustustugi toob meedikute lauale soovitud, mis põhinevad ravijuhisel ja konkreetse patsiendi seisundil. Otsustustoe lahendusega peab kaasnema automaatne seire soovitude kuvamise mõjust meedikute otsustele.
- Ravimite koostoime otsustustugi hoiatab meedikuid retseptide võimalike koostoimete eest. Koostoime otsustustoe lahendusse peab olema sisse ehitatud automaatne seire kuvatud soovitude mõjust väljakirjutatud retseptide võimalikele koostoimetele.
- Digiloo andmetel põhineb patsiendikesksete otsuste tegemine Eesti tervishoius. Otsuste tegemiseks on äärmiselt oluline tagada andmete terviklikkus. Iga üksiku patsiendi korral on vaja teada tema isiklike andmete terviklikkust ja seeläbi ka sellel põhineva otsustustoe usaldusväärsust. Eesti erinevate andmekogude (perearst, haigla, digilugu, personaalne päevik) kooskõla on vaja jooksvalt mõõta. See mõõtmine tuleb muuta järk-järgult personaalseks.

Personaalmeditsiini edasiarendamiseks on vaja jätkuvalt panustada tervishoiu andmete tõhusamasse kasutamisse teadustöös. Eraldi regulaarsed analüüsi väärivad teadustööd takistavate tegurite tuvastamine ja nende takistuste vähendamine. Täna on võrdlemisi keeruline leida informatsiooni tervishoiuga seotud andmekogude terminoloogia, andmekoosseisude, juurdepääsureeglite, andmevormingute, ja andmekvaliteedi kohta. Selle infomatsiooni leidmiseks on vaja suhelda paljude valdkonda tundvate ekspertidega, mis muudab teadustöö kalliks, keerukaks, ja aeganõudvaks.

- Riigi ja tervishoiu andmekogude terminoloogia, andmekoosseisude, juurdepääsureeglite, andmevormingute, ja andmekvaliteedi andmed tuleb ühtlustatud viisil avaldada.
- Andmekogude valdajatel peab olema kohustus toetada nende andmekogude baasil toimuvat teadustööd. Andmevaldajad peavad pakkuma koosvõimelisi andmevõtu teenuseid.

Eesti e-riigi ja e-tervise taristu peab toetama patsientide ja tervishoiutöötajate kaasamist uuringutesse paindlikul ja tõhusal viisil. Uuringute jaoks vajalike nõusoleku- ja andmekogumismvormide avaldamine kasutajate (patsient, meedik) töölaudadel peab olema osa andmevahetuse standardist.

Kasutatud allikad

1. Brown KF, Rungay H, Dunlop C, et al. [The fraction of cancer attributable to known risk factors is external](#). British Journal of Cancer.
2. Padrik P, Tõnisson N. Rinnavähi personaalse preventsiiooni vajadus ja võimalused. Eesti Arst 2020;99(3):147–56. <https://eestiartst.ee/rinnavahi-personaalse-preventsiiooni-vajadus-ja-voimalused/>.
3. Vachon CM, Scott CG, Tamimi RM, et al. Joint association of mammographic density adjusted for age and body mass index and polygenic risk score with breast cancer risk. Breast Cancer Res 21, 68 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1138-8>.
4. Rudolph A, Song M, Brook MN, Milne RL, Mavaddat N, Michailidou K, et al. Joint associations of a polygenic risk score and environmental risk factors for breast cancer in the Breast Cancer Association Consortium. Int J Epidemiol 2018;47(2):526–36.
5. Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, et al. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. Genet Med 2019;21:1708–18. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0406-9>.
6. Läll K, Lepamets M, Palover M, et al. Polygenic prediction of breast cancer: comparison of genetic predictors and implications for risk stratification. BMC Cancer 2019;19(1):557.
7. Manchanda R, Patel S, Gordeev VS, Antoniou AC, Smith S, Lee A, Hopper JL, MacInnis RJ, Turnbull C, Ramus SJ, Gayther SA, Pharoah PDP, Menon U, Jacobs I, Legood R. Cost-effectiveness of Population-Based BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2 Mutation Testing in Unselected General Population Women. J Natl Cancer Inst 2018 Jul 1;110(7):714–25. doi: 10.1093/jnci/djx265. PMID: 29361001.
8. Manchanda R, Sun L, Patel S, Evans O, Wilschut J, De Freitas Lopes AC, Gaba F, Brentnall A, Duffy S, Cui B, Coelho De Soarez P, Husain Z, Hopper J, Sadique Z, Mukhopadhyay A, Yang L, Berkhof J, Legood R. Economic Evaluation of Population-Based BRCA1/BRCA2 Mutation Testing across Multiple Countries and Health Systems. Cancers 2020, 12, 1929. <https://doi.org/10.3390/cancers12071929>.

9. Guzauskas GF, Garbett S, Zhou Z, Spencer SJ, Smith HS, Hao J, Hassen D, Snyder SR, Graves JA, Peterson JF, Williams MS, Veenstra DL. Cost-effectiveness of Population-Wide Genomic Screening for Hereditary Breast and Ovarian Cancer in the United States. *JAMA Netw Open*. 2020 Oct 1;3(10):e2022874. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22874. PMID: 33119106; PMCID: PMC7596578.
10. Zhang L, Bao Y, Riaz M, Tiller J, Liew D, Zhuang X, Amor DJ, Huq A, Petelin L, Nelson M, James PA, Winship I, McNeil JJ, Lacaze P. Population genomic screening of all young adults in a health-care system: a cost-effectiveness analysis. *Genet Med*. 2019 Sep;21(9):1958–68. doi: 10.1038/s41436-019-0457-6. Epub 2019 Feb 18. Erratum in: *Genet Med*. 2019 Apr 4;: PMID: 30773532; PMCID: PMC6752319.
11. Manchanda R, Gaba F. (2018). Population Based Testing for Primary Prevention: A Systematic Review. *Cancers* 2018;10(11):424. <https://doi.org/10.3390/cancers10110424>.
12. European Guidelines on Breast Cancer Screening and Diagnosis. Available from: <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines/>.
13. Canelo-Aybar C, Ferreira DS, Ballesteros M, et al. Benefits and harms of breast cancer mammography screening for women at average risk of breast cancer: A systematic review for the European Commission Initiative on Breast Cancer. *Journal of Medical Screening*. February 2021. doi: [10.1177/0969141321993866](https://doi.org/10.1177/0969141321993866).

10. Ettepanek personaalmeditsiini laiemaks rakendamiseks

Kliinilises juhtprojektis käsitletud haiguste – südame-veresoonkonnahaiguste ning rinna- ja munasarjavähi – sihtrühma kuuluvad isikud vahusevahemikus 30–70 eluaastat. Kokku on sellesse sihtrühma kuuluvaid isikuid ligikaudu 574 000 (vt tabel 1).

Tabel 1. Kliinilise juhtprojekti personaliseeritud teenuste sihtrühmad

Haigus	Naised	Mehed	Risk	Lisategur	Valimi suurus rahvastikus
SVH					
	40–70	30–65	PRS + koond	SVH diagnoosita	574 000
Pärilik hüperkolesteroleemia (FH)	> 18	> 18	PRS + monogeensed mutatsioonid	LDL-kolesterool > 5 mmol/; FH diagnoosita?	2600–6500
Rinna- ja munasarjavähk					
	40		PRS	Diagnoosiga ja diagnoosita	8800
	40		Monogeensed mutatsioonid		ca 880

Kuna projekti käigus tuli leida võimalus rakendada väljatöötatud teenusemudelit ka laiemalt, pakubki konsortsium peale projektis uuritud haiguste välja ka teiste haiguste personaliseeritud ennetuse koos geenianalüüside ja riskiarvutuste iga-aastase mahuga.

Viimastel aastatel on uuringute tulemusel näidatud mitme haiguse haigestumuse seost PRSiga. 2020. aastal Nature Medicine'is ilmunud artiklis (3) on uuringu FinnGen põhjal toodud 5 haiguse – koronaarhaiguste, 2. tüüpi diabeedi, kodade virvendusarütmia, rinna- ja eesnäärmevähi – puhul suurem haigestumus, kui PRS on üle rahvastiku keskmise. 2018. aastal Inglismaa biopanga andmete põhjal tehtud uuringus näidati, et samade haiguste ja ka põletikulise soolehaiguse korral võib PRS olla sarnaselt pärilike monogeensete riskidega haigusrisiki määramise oluline alus (4). Ka TÜ teadlaste artiklid ja analüüsid toetavad geneetilise riskiskoori alusel või lisandumisel isikute restratifitseerimist, näiteks 2. tüüpi diabeedi paremaks haigestumisrisiki prognoosimiseks (5).

Ülegenoomsete assotsiatsiooniuuringute (GWAS) arv kasvab kiiresti (ebi.ac.uk) ja samuti PRSi kataloog (pgscatalog.org), mis võimaldab laiendada PRSi hindamist paljude teiste haiguste suhtes, kasutades ikkagi seda sama geenikiibi infot, mis kord on juba tehtud, kas RV või SVH puhul.

Eestis pakub erasektor juba tervishoiuteenust rinna- ja munasarjavähi, eesnäärme- ja jämesoolevähi polügeensete riskide hindamiseks alates 30.–40. eluaastast ning melanoomiriski hindamist alates täisealiseks saamisest. Lisaks PRSi kasutamisele haiguste prognoosimisel nähakse selle väärtust ka valepositiivsete või -negatiivsete sõeluuringutulemuste täpsemal hindamisel, seda just vähiskriiningus (6). Kokkuvõtlikult hakkab nende haiguste esinemissagedus alates 40. eluaastast järsult suurenema ning nende haiguste ennetamiseks või varases staadiumis avastamiseks tuleks riskide hindamist ja ennetust alustada varem.

Praegustes mudelites kasutatud stsenaariumides ei nähta ette väga madalate haigusriskidega isikute sekkumisjuhiseid, kuid ootus on, et tulevikus on võimalik neile isikutele soovitada harvemat või sisult erinevat kliinilist sekkumist võrreldes praeguste sõeluuringutega, et lisaks suuremale patsiendisõbralikkusele vähendada ka kulusid.

Euroopa Liidu nn vähiplaanis („Europe’s Beating Cancer Plan 2021-2027“) ja „Mission for Cancer’s“ (7) ja selle implementatsiooniplaanis on ette nähtud geneetika, muu hulgas ka PRSi laialdane kasutamine vähkkasvajate varajaseks avastamiseks.

Võttes aluseks Eesti haigestumis- ja ravimistatistika, personaalmeditsiini viimaste aastate edenemise, geenivaramu andmed, käimasolevate sõeluuringute praktika ning kliinilise juhtprojekti tulemused, pakume välja personaalmeditsiiniteenuste rakendamise alljärgneval moel.

Personaliseeritud teenused keskealistele

2023. aastal käivitatakse personaliseeritud oportunistlik SVH-sõeluuring (naistel ja meestel kokku vanuses 30–70 aastat). SVHga sarnase 2. tüüpi diabeedi ennetamist tuleks alustada juba vanuses 25, kuid see jätkuks SVHga samas vanuserühmas. Mõlema haiguse personaliseeritud ennetuses tuleb arvutada nii PRS kui ka koondrisk. SVH personaliseeritud ennetuse kliinilised sekkumisjuhised töötati välja käesoleva projekti tulemusena, 2. tüüpi diabeedi teenusekirjeldus ja sekkumisjuhised on vaja veel välja töötada.

2023. aastal alustatakse paralleelselt praeguse riikliku rinnavähi-sõeluuringuga ka rinna- ja munasarjavähi personaliseeritud sõeluuringut, lähtudes kliinilises juhtprojekti väljast töötatud teenusekirjeldusest ja kliinilisest sekkumisjuhendist. Uuringusse kutsutakse igal aastal 40aastaseks saavad naised, keda on järgnevatel aastatel ligikaudu 8800 aastat.

2023. aastal võetakse kasutusele ka farmakogeneetika riskiarvutusalgoritmid, milleks luuakse tehniline valmidus PerMed-i projektis. TÜ EGV andmetel on perioodil 2014–2019 kirjutatud geenidoonoritele erinevate [CIPIC](#) juhistega ravimite esmaretsepte igal aastal välja 23 490. Arvestades, et geenivaramus on 20% täiskasvanutest ning vanemad inimesed on alaesindatud, tuleks Eesti rahvastiku kohta retsepte 5–6 korda rohkem, ligikaudu 130 000. TÜ EGV andmetel on Eestis kasutatavate ravimite ühikute arvestuse alusel (defineeritud päevadooside arv 1000 inimese kohta ööpäevas) 50 enim kasutatud ravimi hulgas 15 CIPIC juhiseiga ravimit.

Erinevalt haiguste ennetusest ei olene farmakogeneetilise ravimisobivuse hindamise vajadus vanusest, vaid see selgub retseptiravimite puhul enamasti arstivisiidil ning see on ka lähtepunkt geenitesti tegemiseks. Protsessi kiirus sõltub sellest, kas patsiendi geenandmed on juba TISis olemas või mitte. Otstarbekas oleks teha kõikide kasutusel olevate farmakogeneetiliste soovitusetega ravimite arvutused korraga. Eeldame, et esialgu pakutakse teenust täisealistele, kuid lähiajal oleks vaja jõuda seisukohale, millal laieneb see teenus alaealistele ning millised on vastavate riskialgoritmide väljatöötamise, eetika ja juriidikaga seotud lahendamist vajavad asjaolud.

Järgnevatel aastatel hakatakse ette valmistama ka **eesnäärme- ja jämesoolevähi personaliseeritud sõeluuringu** rakendamist. Praegu kutsutakse riiklikku jämesoolevähi

sõeluuringusse isikud vanuses 60–69 aastat ning uuringumaterjal kogutakse perearstide juures. Eesnäärmevähi organiseeritud sõeluuringu plaan tehti ja tehnoloogiat hinnati 2017. aastal, kuid praeguseks ei ole sõeluuring veel alanud. Sellesse sõeluuringusse on kavas kaasata mehed alates 40. eluaastast. Mõlemad teenused on võimalik käivitada, kasutades kliinilises juhtprojektis välja töötatud rinnavähi-teenusemudelit. Teenuste osutamine võiks alata 2024. aastal, kui on saadud praktiline kogemus esimeste personaliseeritud teenuste elluviimise kohta.

Tabel 2. Järgnevatel aastatel rakendatavad teenused

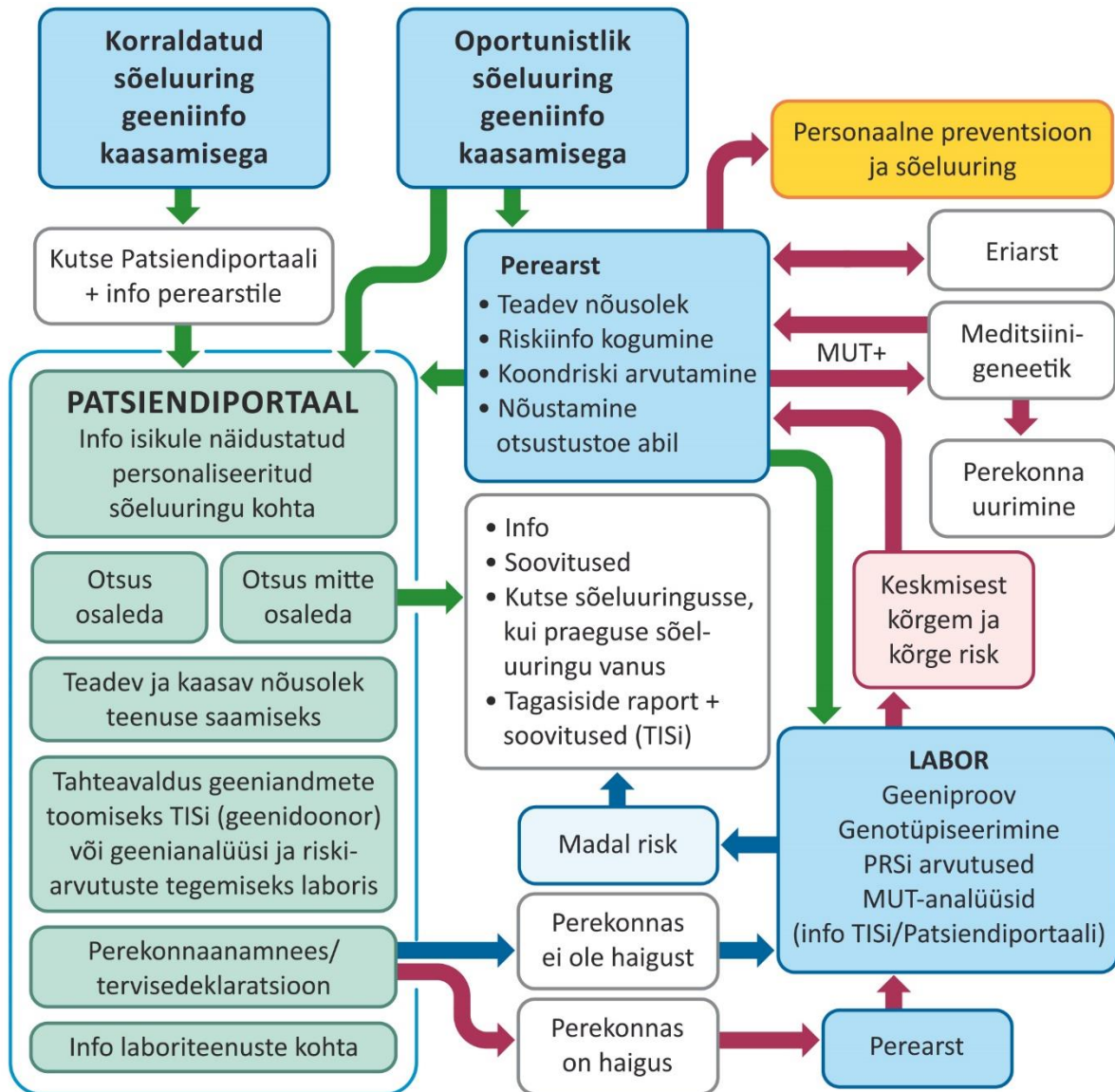
2023	2024
SVH personaliseeritud sõeluuring keskealistele (sh perekondlik hüperkolesteroleemia)	Eesnäärmevähi personaliseeritud sõeluuring
Rinna- ja munasarjavähi personaliseeritud sõeluuring	Jämesoolevähi personaliseeritud sõeluuring
2. tüüpi diabeedi personaliseeritud sõeluuring alates vanusest 30 eluaastat	2. tüüpi diabeedi personaliseeritud sõeluuring vanusele 25–29
Farmakogeneetika soovitused	Melanoomi personaliseeritud sõeluuring noortele ja keskealistele täiskasvanutele

Personaliseeritud teenused noortele täiskasvanutele

Konkreetseid personaliseeritud ennetuse rakendamisega seotud uuringuid pole selle vanuserühma kohta seni avaldatud, kuid tõenäoliselt võib varasem ennetuse alustamine anda veelgi parema tulemuse nn elustiilihaiguste puhul. Seetõttu tuleks vanusele alates 25 eluaastast välja töötada tõendus põhine personaliseeritud ennetuse strateegia, mis läheb sujuvalt üle hilisemas eas näidustatud personaalsele ennetusele. Ka 2020. aastal käivitatud rahvusvaheline 5 aastat kestev uuring „Intervene“ annab loodetavasti strateegiasse sisendeid. Kuna selle vanuserühma isikud on saanud digipädevuse juba koolieas, eeldame, et neile on võimalik pakkuda ka rohkem digiteenuseid. Arvestades ka asjaolu, et neil hinnatakse rutiinteenusena polügeenset riski vaid ühel korral ja nende haigusriskide skoor kujuneb peamiselt geeniinfost (muud riskitegurid pole veel välja kujunenud) ning et nii teenuse osutamisel kui ka tagasiside andmisel on võimalik leida kaasaegseid lahendusi, saab noortele pakkuda teenust tunduvalt väiksemate kuludega kui keskealiste sihtrühmale.

Personaliseeritud ennetuse koondteenus

Eespool välja pakutud haiguste personaliseeritud ennetuse inimesesõbralikuks läbiviimiseks ja ressursside optimaalseks kasutamiseks on kliinilises juhtprojektis loodud teenusemudelid koondatud ühele skeemile (vt joonis 1). Korraldatud sõeluuringute puhul algab patsiendi teekond põhistsenaariumina sõeluuringukutse alusel, mille isik saab Patsiendiportaalis ja e-kirjana. Patsiendiportaal on peamine isikule digitaalse info andmise ja saamise kanal.



Joonis 1. Personaliseeritud ennetuse koondteenus. Rohelised nooled tähistavad isikute teekonda algusest kuni Patsiendiportaalis tervisedeklaratsiooni täitmiseni korraldatud sõeluuringu korral ning esmatasandilt või Patsiendiportaalist laborini oportunistliku sõeluuringu korral. Sinised nooled tähistavad mittekõrgenenud (madala) riskiga isikute ning punased nooled keskmisest kõrgema ja kõrge riskiga isikute teekonda mõlema sõeluuringumeetodi korral.

Oportunistliku sõeluuringu korral võib teenus saada alguse nii perearsti juures kui ka Patsiendiportaali kaudu laboriteenusele registreerudes. Esimesel juhul eraldi teadvat nõusolekut ei vormistata, teisel juhul toimub info saamine ja teadva nõusoleku andmine Patsiendiportaalis. Kuna 30–70aastaste sihtrühma kuuluvatele isikutele on näidustatud mitme haiguse riski hindamine, on võimalik anda teadev nõusolek korraga mitme teenuse kohta. Madalate riskitasemete korral saab isik tagasiside ja tervisekäitumise soovitusid üldjuhul digitaalselt Patsiendiportaali kaudu. Kõrgete riskitasemete korral toimub tagasiside andmine ja nõustamine perearsti visiidil. Arsti abistavad personaliseeritud teenuste osutamisel otsustustoad, vajaduse korral onkoloogid ja meditsiinigeneetikud. Teenuseprotsessis kasutatakse füüsilise konsultatsiooni kõrval ka telemeditsiinilist nõustamist, telefoni- ja e-konsultatsioone.

Personaalses ennetuses osalevad õdede tasandi spetsialistid nii esmatasandil kui ka kõrgemates etappides. Kõikide riskiraportite tulemused jõuavad TISi ja on seal nähtavad nagu tavapärased terviseandmed, kui isik pole neid vaatamiseks sulgenud.

Teenuste maht ja maksumus

Alljärgnevalt on toodud välja mõned teenustega seotud asjaolud ja ettepanekud:

1. Võtta eesmärk rakendada personaliseeritud riski hindamist ja ennetusteenust sihtrühmale vanuses 30–70 aastat, see hõlmab 574 000 inimest. Selles sihtrühmas jagunevad isikud alamsihtrühmadeks vastavalt konkreetsetele ennetatavatele haigustele. Lisanduvad farmakogeneetika teenust vajavad nooremad ja vanemad isikud.
2. Planeerida igal aastal geeniproovide mahuks 40 000 – 50 000 proovi maksumusega 2,8–3,5 miljonit eurot hinnaga 70 eurot proov (kui hind on 50 eurot analüüsi kohta, siis 2,0–2,5 miljonit). TÜ EGV viis 2018. aastal läbi 100 000 uue geenidoonori kaasamise värbamisest kuni geenianndmete andmebaasi lisamiseni maksumusega 50 eurot ühe doonori kohta. Tegemist oli kampaaniana läbi viidud suuremahulise tegevusega. Kvaliteedinõuetele vastava tavateenuse teostamise maksumuseks kujuneb TÜ EGV hinnangul pigem 70 eurot proovi kohta. TÜ EGV kogemust on võimalik kasutada rutiinse protsessi ja teenuste planeerimisel. Sellise mahuga jätkatakse, kuni soovitud sihtrühmas on personaliseeritud ennetusteenust saada soovivad isikud kaasatud. Arvesse tuleb võtta, et 20% täisealiste inimeste geenianndmed on juba geenivaramus ning tänu sellele oleks algaastatel geenianalüüside kulu väiksem.

Kui arvestada, et 30–70aastaste vanuserühmas on isikule näidustatud vähemalt 5 personaliseeritud ennetusteenust, moodustab geeniproovi maksumuses kulu iga üksiku teenuse/riski väljaselgitamiseks $\frac{1}{5}$ ehk vaid 14 eurot. Uute teenuste lisandudes väheneb see summa veelgi.

3. Kui arvestada iga perearsti personaliseeritud teenustega konsultatsioonide mahuks näiteks 1 patsient nädalas, siis oleks aastas ligikaudu 38 000 konsultatsiooni. Nimistuga perearstide arvuks on võetud 736.

40 000 geeniproovi puhul on arvestatud, et keskmisest madalama riskiga isikud, s.o vähemalt 50% kõikidest testitavatest, saavad tagasiside digitaalselt. Kui perearsti konsultatsioonile jõuab 50% geeniproovi andnutest, on nõustamise hinna 25 eurot korral kulu 500 000 aastas. Perearstide töökoormuseks teeb see 736 arsti ja 52 töönädala korral igal teisel nädalal ühe patsiendi esmase nõustamise. Digiteenuste arendamisel võib füüsiliselt nõustamisele tulevate patsientide hulk väheneda. 50 000 geeniproovi puhul oleks kulud nõustamisele 625 000 eurot aastas.

4. Kuna PRSi arvutusteks on kliiniliste juhtprojektide baasstsenaariumides planeerinud kulu 10 eurot arvutuse kohta, lisandub pakutud aastaste mahtude puhul PRSi arvutusteks kokku 400 000 – 500 000 eurot. Lisandub kulu monogeensete mutatsioonide analüüsidele nii rinna- ja munasarjavähi, eesnäärme- ja jämesoolevähi kui ka päriliku hüperkolesteroleemia puhul. Viimaste kättesaadavust võib tulevikus oluliselt suurendada analüüsikiipide täpsemaks muutumine või kogu genoomi sekveneerimise hinna oluline odavnemine.

5. Kui arvestada, et iga isiku farmakogeneetilise paneeli analüüsi hinnaks on 20 eurot ja kõigile 40 000-le tehakse test, siis oleks kulu 800 000 eurot. Tegelikult ei pruugi farmakogeneetika sihtrühm keskealiste sihtrühmaga täies ulatuses kattuda, kuid aastaste kulude mõttes võib sellise suurusega arvestada.
6. Seega, aastane kulu ilma teenustes ette nähtud spetsiifiliste analüüside, lisauuringute ning ravimite kuludeta oleks 40 000 isiku puhul 4,5 miljonit (vt rida A tabelis 3) ja 50 000 isiku puhul 5,425 miljonit eurot (B). Stsenariumi C korral oleks vastavad kulud aastas 3,2 miljonit. Mõlemal juhul on arvestatud kulude hulka geeniproovi, haigusriskide ja farmakogeneetika PRSi arvutuste ja nõustamise kulud.

Tabel 3. Geeniproovide, nõustamise ja polügeense riskiskoori määramise kulud aastas erinevate hindade ja mahtude korral eurodes

Geeniproovide hulk aastas	Geeniproovide võtmise ja analüüsimise maksumus	50% sihtrühma nõustamise maksumus	Haigusriskide PRSi arvutused ühe haigusriski arvutamisel	Farmakogeneetika ravimite paneel	Kokku maksumus aastas
	70	25	10	20	
A. 40 000	2 800 000	500 000	400 000	800 000	4 500 000
B. 50 000	5 500 000	625 000	500 000	800 000	5 425 000
	50	25	8	10	
C. 40 000	2 000 000	500 000	320 000	400 000	3 200 000
D. 50 000	2 500 000	625 000	400 000	500 000	4 025 000

Teenustest saadav kasu

Eri riikides kasutatakse avalike teenuste rakendamise otsuste tegemisel mitmeid meetodeid. Laiemalt on levinud kulukasulikkuse analüüs (*cost-utility analysis*), mille puhul hinnatakse teenuse tervise- ja majandusmõju täiendkulu tõhususe määra (ICER) abil ning mis võimaldab teenusest saadavat kasu võrrelda universaalselt erinevate haigusseisundite ja meetmete kaupa. Seda meetodit on kasutatud ka Eestis. Näiteks oli emakakaelavähi ennetamiseks kasutatava inimese papilloomiviiruse vastase vaksineerimise tehnoloogiate hindamise ICER kahevalentse vaktsiini kasutamisel rahastaja perspektiivist 14 164 eurot. See meetod ei võta arvesse haiguse või surmaga kaasnevat kaudset kahju, näiteks lähedase hooldamise või enneaegse surmaga kaasnevat emotsionaalseid ja materiaalseid mõjusid lähedastele või tööealise elaniku enneaegse surmaga seotud *per capita* sisemajanduse kogutoodangu vähenemise mõju riigi majandusele.

Käesolevas projektis on koostatud kulutõhususanalüüsid kahe väljatöötatud teenuse kohta. Keskealistele näidustatud personaliseeritud SVH-enetuse puhul olid kulud 14% kõrgemad kui tavakäsitluse korral, kuid infarkte esines tavakäsitlusega võrreldes 25% vähem. Väljatöötatud teenuse ICER oli 14 600 eurot. Vähemalt 5 personaliseeritud teenuse koos rakendamisel väheneks

geeniproovi kulu ühele teenusele ning see langetaks SVH teenuse ICERit 10%. Rinnavähi personaliseeritud sõeluuringu kulud väljatöötatud teenuse puhul olid 45% kõrgemad tavakäsitlusest, kuid teenuse ICER oli 6889 eurot.

Ka teiste haiguste ennetamise personaliseeritud teenuste puhul on vaja teenused disainida ja arvutada välja kliinilise sekkumisega seotud kulud ning teenuse rakendamisega kaasnev kulu ühe võidetud kvaliteetse eluaasta kohta, seda muidugi juhul, kui kulutõhususe hindamiseks kasutatakse sama meetodit. Lisaks on vaja analüüsida mitmete personaalmeditsiiniteenuste koos rakendamisega kaasnevat kasu kombineeritud teenusemudeli puhul, mis peaks andma veelgi parema tulemuse kui teenuste üksikhaaval rakendamine. Kõigile inimesele teatud vanuses näidustatud teenuste koos käsitlemine võimaldab välja töötada kõige patsiendisõbralikuma teenuse, mille puhul on patsiendi toimingud oma kõikidest terviseriskidest teada saamiseks ning haiguste ennetamise soovitude ja ennetava ravi saamiseks minimaalsed. Eeltoodud teenuste rakendamise kava peaks välja töötama juba aasta perspektiivis. Paralleelselt rakenduskavaga on vaja luua ka personaalmeditsiini pikaajaline strateegia.

Kasutatud allikad

1. Teadus ja innovatsioon tervise teenistusse. Eesti tervisesüsteemi teadus- ja arendustegevuse ning innovatsiooni strateegia 2015-2020. Tallinn: Sotsiaalministeerium; 2015.
2. E-tervise visioon 2025. E-tervise strateegiline arenguplaan 2020. Tallinn: Sotsiaalministeerium; 2015.
3. Mars N, Koskela JT, Ripatti P, Kiiskinen TTJ, Havulinna AS, Lindbohm JV, Ahola-Olli A, Kurki M, Karjalainen J, Palta P, FinnGen; Neale BM, Daly M, Salomaa V, Palotie A, Widén E, Ripatti S. Polygenic and clinical risk scores and their impact on age at onset and prediction of cardiometabolic diseases and common cancers. *Nat Med* 2020;26(4):549–57. doi: 10.1038/s41591-020-0800-0.
4. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH, Natarajan P, Lander ES, Lubitz SA, Ellinor PT, Kathiresan S. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 2018;50(9):1219–24. doi: 10.1038/s41588-018-0183-z.
5. Läll K, Mägi R, Morris A, Metspalu A, Fischer K. Personalized risk prediction for type 2 diabetes: the potential of genetic risk scores. *Genet Med* 2017;19(3):322–9. doi: 10.1038/gim.2016.103.
6. Genomics plc. Polygenic Risk Scores. Oxford: Genomics plc; 2019. Available from: https://www.genomicsplc.com/wp-content/uploads/2020/11/Genomics-plc-PRS-details_White-Paper-April-2019.pdf.
7. Europe's Beating Cancer Plan: A new EU approach to prevention, treatment and care. Brussels: European Commission; 2021.

11. Kasutatud lühendid

ATC – *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*, anotoomilis-terapeutilis-keemiline klassifikatsioon, mis on inimestel kasutatavate raviainete liigitamise süsteem ja statistiline identifikaator

ATC-kood – anotoomilis-terapeutilis-keemilise klassifikatsiooni kood

BI-RADS – *Breast Imaging-Reporting and Data System*

CIPIC – *The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC®)

EGFR – *estimated glomerular filtration rate*, hinnanguline neerude glomerulaarfiltratsioon

EHK – Eesti Haigekassa

EQ-5D – *standardised measure of health-related quality of life*, viie tervisekomponendi hindamise mõõdik

EBIN – Eesti bioetika ja inimuuringute nõukogu

FIMM – *Institute for Molecular Medicine Finland*, Soome molekulaarmeditsiini instituut (Helsingi Ülikool)

GAIS – geenandmete infosüsteem

ICER – *incremental cost-effectiveness ratio*, täiendkulu tõhususe määr

IGUS – inimgeeniuuringute seadus

KMI – kehamassiindeks

LDL-kolesterool – *low-density lipoprotein*, madala tihedusega ehk nn halb kolesterool

LOINC – *Logical Observation Identifiers Names and Codes*, laboriandmete standard

MRT – magnetresonantstomograafia

MUT – monogeenne mutatsioon

NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*, Ameerika riiklik vähivõrgustik

PE-strateegia – personaliseeritud ennetuse strateegia

PET-KT – positronemissioontomograafia-kompuutertomograafia

PRS – polügeenne riskiskoor

QALY – *quality-adjusted life year*, kvaliteetne eluaasta

RedCap – *Research Electronic Data Capture*, turvaline veebirakendus *on-line*-uuringute ja andmebaaside loomiseks ja haldamiseks

RHK – rahvusvaheline haiguste klassifikatsioon

RIHA – riigi infosüsteemi haldussüsteem

RR – arteriaalne vererõhk

RV – rinnavähk

SCORE – *Systematic COronary Risk Evaluation*, süsteemse koronaarse riski hindamine

SNP – *single nucleotid polymorphism*, üksiku nukleotiidi polümorfism

SVH – südame-veresoonkonnahaigus

SVR – süstoolne vererõhk

TAI – Tervise Arengu instituut

THT – tervishoiuteenus

TIS – tervise infosüsteem

TTO – tervishoiuteenuse osutaja

TTÜ – Tallinna Tehnikaülikool

TÜ – Tartu Ülikool

TÜ EGV – Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu

VSR – vähi sõeluuringute register

Lisa A. Südame-veresoonkonnahaiguste personaliseeritud ennetuse uuringuprotokoll

UURINGU PROTOKOLL

Uuringu nimetus:

Südame-veresoonkonna haiguste proaktiivse ennetusstrateegia rakendatavus ja tervisemõju kõrge pärilikkusriskiga isikutel: randomiseeritud kliiniline pilootuuring

Feasibility and efficacy of a proactive risk reduction strategy for primary prevention of atherosclerotic CV disease in high genetic risk subjects: a randomized pilot clinical trial

Viiakse läbi uurimisprojekti „**Personaalmehitsiini kliinilised juhtprojektid rinnavähi ja südame-veresoonkonna haiguste täppisennetuses**“ alaprojektina.

Uuringu toimumiskoht: TÜ Eesti Geenivaramu ja Eesti perearstikeskused

Osalevad asutused ja isikud

1. Põhja-Eesti Regionaalhaigla

Margus Viigimaa, MD, PhD, vastutav uurija
Aet Saar, MD, uurija, kardioloogia konsultant

2. Tartu Ülikool
 - TÜ Eesti Geenivaramu

Krista Fischer, PhD, uurija, statistik
Helene Alavere, MD, MHSc, uurija, geneetika konsultant

- TÜ Peremehitsiini ja rahvatervishoiu instituut

Ruth Kalda, MD, PhD, uurija, perearstiteadus
Mikk Jürisson, MD, PhD, uurija, projektijuht
Raul-Allan Kiivet, MD, PhD, uurija, majandusanalüüs

3. SA Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK)

Alar Irs, MD, uurija, kardioloogia konsultant

- TÜK kliiniliste uuringute keskus

Katrin Kaarna, MD, uurija, keskuse juhataja

4. Tallinna Tehnikaülikool

Peeter Ross, MD, PhD, uurija, IT konsultant
Janek Metsallik, MSc, uurija, IT konsultant

5. Perearst Hilja Priuhka FIE

Hilja Priuhka, MD, andmekoguja

6. Malle Koppa Perearst OÜ

Malle Koppa, MD, andmekoguja

7. Paide Arst OÜ

Ingrid Alt, MD, andmekoguja, keskuse vastutav

Küllli Paju, MD, andmekoguja

Kadri Riivik, MD, andmekoguja

8. OÜ Riolani

Merike Ausmees, MD, andmekoguja

9. Tapa Perearstikeskus OÜ

Katrin Kallas, MD, andmekoguja, keskuse vastutav

Katrin Kuusik, MD, andmekoguja

Riina Niibo, MD, andmekoguja

10. OÜ Perearst Inna Lindmäe

Inna Lindmäe, MD, andmekoguja

11. Terje Talvi FIE

Terje Talvi, MD, andmekoguja

12. Perearst Riho Pettai FIE

Riho Pettai, MD, andmekoguja

13. Perearst Mall Lepiksoo OÜ

Mall Lepiksoo, MD, andmekoguja

14. Favorek Perearstikeskus OÜ

Küllli Bärenson, MD, andmekoguja

Anna Gretšenko, MD, andmekoguja

15. Perearst Agi Märdin OÜ

Agi Märdin, MD, andmekoguja

16. Perearst Mare Torn OÜ

Mare Torn, MD, andmekoguja

17. Perearst Tarvo Kiudma OÜ

Tarvo Kiudma, MD, andmekoguja

18. Pirita Perearstikeskus OÜ

Kaja Arbeiter, MD, andmekoguja

19. Kivimäe Perearstikeskus OÜ

Lembi Põlder, MD, andmekoguja

Karmen Joller, MD, andmekoguja

20. Märjamaa Perearstikeskus OÜ

Marika Hiimaa, MD, andmekoguja

21. Dr. Merike Tubli OÜ

Merike Tubli, MD, andmekoguja

22. Perearst Hiie Karelson OÜ

Hiie Karelson, MD, andmekoguja

23. Elva kesklinna Perearstikeskus OÜ

Maarika Kukk, MD, andmekoguja

Kaja Liik, MD, andmekoguja

24. Tartu Kesklinna Perearstikeskus OÜ

Maire Frorip, MD, andmekoguja

25. Perearst Maire Nõmm

Maire Nõmm, MD, andmekoguja

26. Perearstid Takker ja Sarapuu OÜ

Heili Sarapuu, MD, andmekoguja

27. Perearst Viivika Allas OÜ

Viivika Allas, MD, andmekoguja

28. Sindi Tervisekeskus OÜ

Anne Järvisaar, MD, andmekoguja

29. Eve Mõistuse Perearstikeskus OÜ

Eve Mõistus, MD, andmekoguja

30. Perearst Anu Starkopf OÜ

Anu Starkopf, MD, andmekoguja

31. Perearst Vaike Meesak

Vaike Meesak, MD, andmekoguja

32. Rakvere Laste Tervisekeskus OÜ

Helle Võsu, MD, andmekoguja

Anu Jõemägi, MD, andmekoguja

Sirje Sirotkina, MD, andmekoguja

Tiina Josua, MD, andmekoguja

33. Mere-Med Perearstikeskus OÜ

Zinaida Gaiduk, MD, andmekoguja

Tatjana Šapošnikova, MD, andmekoguja

34. Elli Kahar OÜ

Elli Kahar, MD, andmekoguja

35. Perearst Mare-Kristi Rosenberg

Mare-Kristi Rosenberg, MD, andmekoguja

36. Perearst Viida Kordmaa OÜ

Viida Kordmaa, MD, andmekoguja

37. Terve Pere OÜ

Mariann Leiner, MD, andmekoguja

38. Maarjavälja Perearstid OÜ

Liidia Koppel, MD, andmekoguja

39. Haapsalu Perearst OÜ

Helle Saarsoo, MD, andmekoguja

40. Muhi Perearstikeskus OÜ

Lea Uutsalu, MD, andmekoguja

41. Perekeskus OÜ

Meeli Sova, MD, andmekoguja

42. Mustla Perearstikeskus OÜ

Elve Lillemägi, MD, andmekoguja

43. Tiiu-Mall Lutsar OÜ

Tiiu-Mall Lutsar, MD, andmekoguja

44. Perearst Margit Kõivomägi

Margit Kõivomägi, MD, andmekoguja

45. Väike-Maarja Tervisekeskus OÜ

Piret Mets, MD, andmekoguja

46. Saku Tervisekeskus

Mai Stern, MD, andmekoguja

47. Ülle Gurjev FIE

Ülle Gurjev, MD, andmekoguja

48. Pae Perearstikeskus OÜ

Natalja Kopõlova, MD, andmekoguja

Margarita Klimova, MD, andmekoguja

49. Vinni Tervisekeskus OÜ

Küllli Tamm, MD, andmekoguja

50. Osula Perearstikeskus OÜ

Anne Ojakäär, MD, andmekoguja

51. Kesklinna Perearstikeskus OÜ

Anne Trumm, MD, andmekoguja

52. OÜ Diana Perearst

Diana Treštšina, MD, andmekoguja

53. OÜ Perearst Helgi Luik

Helgi Luik, MD, andmekoguja

54. Võru Arst OÜ

Iia-Ulvi Raid, MD,

55. Ilma Last

Ilme Last, MD; andmekoguja

56. Peretohter OÜ

Ilme Leova, MD, andmekoguja

57. Oja ja Pedaja OÜ

Ivika Oja, MD, andmekoguja

58. Majaka Perearstikeskus OÜ

Julia Serova, MD, andmekoguja

59. Perearst Katrin Kivisto OÜ

Katrin Kivisto, MD, andmekoguja

60. Dr. Liina Pilv OÜ

Liina Pilv, MD, andmekoguja

61. Perearst Maia Džanelidze

Maia Džanelidze, MD, andmekoguja

62. Mustla Perearstikeskus OÜ

Maiu Lõhmus, MD, andmekoguja

63. Perearst Margarita Hapunova OÜ

Margarita Hapunova, MD, andmekoguja

64. Marget Moppel

Marget Moppel, MD, andmekoguja

65. Kärkla Perearstid OÜ

Meeli Paesüld, MD, andmekoguja

66. Sõmeru Perearst OÜ

Rita Uuetalu, MD, andmekoguja

67. Väli Sille Perearst OÜ

Silla Väli, MD, andmekoguja

68. Haapsalu Perearst TÜ

Sirje Jupits, MD, andmekoguja

69. Sirje Järvesaar

Sirje Järvesaar, MD, andmekoguja

70. Tereza Maskina

Tereza Maskina, MD, andmekoguja

71. Mõisavahe Perearstid OÜ

Velve Veski, MD, andmekoguja

UURINGU KOKKUVÕTE

Nimetus	Südame-veresoonkonna haiguste proaktiivse ennetusstrateegia rakendatavus ja tervisemõju kõrge pärilikkusriskiga isikutel: randomiseeritud kliiniline pilootuuring	
Uuringu disain	Randomiseeritud kontrollitud uuring	
Uuritavad	Kõrge polügeense südame-veresoonkonna haiguste pärilikkusriskiga 30 – 65 aastased mehed ja 40-70 aastased naised TÜ Eesti Geenivaramu andmebaasist	
Valimi suurus	1000 uuritavat	
Aeg	Jaanuar 2018 – Detsember 2020	
Üldeesmärk	Südame-veresoonkonna haiguste (SVH) SVH proaktiivse ennetusstrateegia tervisemõju ja rakendatavuse hindamine Eesti esmatasandi arstiabis kõrge SVH polügeense pärilikkusriskiga isikutel	
	Alaeesmärgid	Tulemusnäitajad

Alaeesmärk 1	Hinnata pärilikkusandmetega arvestamise mõju SVH riskiskoorile (võrreldes ainult metaboolsete, käitumuslike ja keskkondlike riskifaktorite andmetega)	– Uuritavate osakaal, kelle SVH koondriski skoor muutus kõrge pärilikkusriski arvestamisel
Alaeesmärk 2	Hinnata pärilikkusandmetel põhineva proaktiivse ennetusstrateegia mõju SVH riskinäitajatele 12 kuu jooksul (riskiskoori muutus, kaal, kehamassiindeks, vööümbermõõt, vererõhu ja kolesterooli tase, suitsetamine, alkoholi tarvitamine, kehaline aktiivsus, perearsti nõustamine tervislike valikute osas, ennetava ravi alustamine ja muutmise)	<ul style="list-style-type: none"> – Muutuse analüüs interventsioonirühmas <ul style="list-style-type: none"> ○ SVH 10 aasta koondriski keskmine muutus (hinnatuna Kardiokompassi meetodil) 12 kuu jooksul ○ Uuritavate osakaal, kelle riskikategooria muutus 12 kuu jooksul – SVH 10 aasta koondriski (hinnatuna Kardiokompassi meetodil) erinevus interventsioonirühma ja kontrollgrupi vahel uuringu lõpus

Taust

Südame-veresoonkonna haigused (SVH) on olulisim surmapõhjus Eestis, põhjustades 55% kõigist surmadest (1). Iga 100 000 ≤ 65aastase elaniku kohta sureb SVH tõttu 250 meest ja 80 naist aastas, mis ületab enamuse kõrge elatustasemega riikide vastava näitaja (1). SVH haigestumust ja suremust saab vähendada efektiivse ennetuse abil.

SVH esmaseks ennetuseks, sh preventiivse ravi määramiseks on oluline hinnata isiku aterosklerootilise SVH riski. Tavapraktikas hinnatakse SVH riski vanuse, soo, kliiniliste ja metaboolsete (vererõhu ja kolesterooli tase) ja käitumuslike (suitsetamine, vähene kehaline aktiivsus) faktorite põhjal. Kasutusel on erinevad riskiskoorid. Euroopa Kardioloogia Selts (ESC) soovib südame-veresoonkonna haiguste (SVH) riski hindamiseks SCORE instrumenti (2,3), mis hindab isiku 10aastast kumulatiivset SVH (isheemiline südamehaigus, insult, hüpertensioon, südamepuudulikkus, perifeersete veresoonte oklusioon) suremusriski. SCORE on välja töötatud 12 Euroopa riigi andmete põhjal ja põhineb olulisemate SVH riskifaktorite, sh sugu, vanus, süstoolne vererõhk, suitsetamine ja üldkolesterooli tase, mõju arvestamisel. Euroopa SVH ennetuse ja ravijuhised põhinevad SCORE hinnangul (2). Eesti perearstid kasutavad riski hindamisel samuti SCORE instrumenti (3).

Ehkki SCORE stratifitseerimisalgoritm on Eestis soovituslik tööriist, ei ole seda Eesti rahvastiku uuringutes piisavalt kasutatud. TÜ Eesti Geenivaramu (TÜ EGV) andmebaasis olevate 30–74aastaste geenidoonorite (vanus geenidoonoriks värbamise hetkel) kohordi (n=30 473) andmete analüüsil selgus, et ligi 50% 70aastasest meestest oli diagnoositud SVH, kusjuures suurel osal (15%) oli esinenud müokardi infarkt (joonis 1). Vastavalt SCORE riski hinnangule oleks ligi 50% kohordi meestest ja 20% naistest vajanud SVH ennetavat ravi statiinidega, kuid vastavat ravi sai vaid 4%.

Joonis 1. TÜ Eesti Geenivaramu andmebaasis olevate geenidoonorite (n=30 473, vanus värbamisel 30–74 aastat) kõigi SVH haiguste, müokardi infarkti ja kardiovaskulaarse suremuse keskmine kumulatiivne risk

SVH riski hinnatakse lisaks ka geenianalüüsi abil. Suurtes rahvusvahelistes uuringutes on tõestatud, et SVH-l on tugev pärilik taust ja seda mõjutavad paljud geneetilised tegurid. Nagu kinnitasid ülegenoomsed assotsiatsiooniuringud (GWAS), on kogu genoomi ulatuses üle 50 geneetilise lookuse, mis on seotud SVH-ga. Seega on SVH polügeenne haigus. On välja töötatud geneetilise (polügeense) riskiskoori (GRS) meetodika, mis põhineb isikul esinevate paljude nukleotiidi polümorfismide (*single nucleotide polymorphisms*, SNP) koosmõjul ja mida saab kasutada isiku riskihinnangus (4). SVH polügeenne pärilikkusrisk tähendab paljude geenivariantide koosmõju ühel isikul, mis ei ole valdavalt pärilik.

On näidatud, et SVH sündmuste risk GRS kõrgeimas kvintilis (ehk suurema polügeense pärilikkusriskiga isikutel) on tunduvalt suurem (5). Eesti andmed kinnitavad seda. TÜ EGV andmebaasis oleva 3157 kõrgekvaliteetse genotüübi andmetega uuritava (vanus värbamisel 30-69 aastat) esmasel analüüsil selgus, et ägeda SVH sündmuste risk oli oluliselt suurem kõrge polügeense riskiga isikutel (joonis 2). Samuti on statiinravi efektiivsus SVH esmasel ennetamisel tunduvalt suurem kõrgema riskiga isikutel (5). Seega on primaarne preventioon näidustatud eelkõige kõrgema polügeense pärilikkusriskiga isikutel.

Joonis 2. Müokardi infarkti ja kardiovaskulaarse suremuse kumulatiivne risk TÜ Geenivaramu geenidoonorite kohordi (n=3157, vanus värbamisel 30-69 aastat) kõrgeima polügeense SVH riskikvintiili (ehk kõrge pärilikkusriskiga) uuritavatel võrreldes ülejäänud kohordiga

Hiljutine uuring, mis põhines suurtel Euroopa kohortidel, sealhulgas enam kui 12 000 Soome isikul (6), näitas, et sellise polügeense riskiskoori integreerimine tavapärase mittegeneetilise riskiskooriga nagu SCORE muudab SVH riski määramise veelgi täpsemaks (6–8). Seega on ennetava ravi määramisel vajalik hinnata SVH koondriski, mis põhineb individuaalsel polügeensel pärilikkusriskil ja teistel SCORE-põhistel riskifaktoritel.

Arvestades kõrget SVH suremust Eestis võib eeldada, et isikustatud SVH koondriskil põhinev SVH ennetav ravi ehk **SVH proaktiivne ennetusstrateegia** aitab vähendada SVH haigestumust ja suremust Eestis.

Eesmärk

Uuringu üldeesmärk on SVH proaktiivse ennetusstrateegia tervisemõju ja rakendatavuse hindamine Eesti esmatasandi arstiabis kõrge SVH polügeense pärilikkusriskiga isikutel.

Alaeesmärgid:

- Piloot-testida personaalmeditsiini kontseptsiooni rakendatavust Eesti esmatasandi arstiabis SVH esmasel ennetusel kõrge pärilikkusriskiga isikutel
- Hinnata pärilikkusandmetega arvestamise mõju SVH riskiskoorile
- Hinnata pärilikkusandmetel põhineva proaktiivse ennetusstrateegia mõju SVH riskinäitajatele (riskiskoori muutus, kaal, kehamassiindeks, vööümbermõõt, vererõhu ja

kolesterooli tase, suitsetamine, alkoholi tarvitamine, kehaline aktiivsus, perearsti nõustamine tervislike valikute osas, ennetava ravi alustamine ja muutmine)

- Hinnata pärilikkusandmete arusaadavust ja olulisust kõrge SVH riskiga isiku ja perearstide jaoks.

Lisategevused, mis toetavad eesmärkide täitmist:

- Pilootuuringu osana töötatakse TTÜ poolt välja digitaalne lahendus personaalmeditsiini andmete kogumiseks, analüüsimiseks ja (arsti ja patsiendi) kasutuseks esmatasandi tervishoius. See võib tingida andmete kogumise, hoidmise, analüüsi, edastamise ja säilitamise etapilisuse uuringu käigus (vt. isikuandmete hoidmine, analüüs, edastamine ja säilitamine uuringu algetapil ja elektroonilise andmebaasi lõplikul valmimisel).
- Uurimistöö tulemuste põhjal koostatakse TÜ Peremeditsiini ja rahvastervishoiu instituudis SVH proaktiivse ennetusstrateegia kulutõhususe hinnang, mis annab aluse personaalmeditsiini rakendamiseks SVH ennetuses Eesti esmatasandi tervishoius ja mille läbiviimiseks, sh andmete kogumiseks ja analüüsiks koostatakse eraldiseisev eetika taotlus 2019-2020. aastal.

Metoodika

Uuringu disain

Uuring on ülesehituselt suur lihtne juhuslikustatud katse (*large simple trial*), mis viiakse läbi võimalikult elulähedastes tingimustes esmatasandi tervishoius ning mis seetõttu erineb oluliselt nt ravimiarenduses tehtavatest juhuslikustatud uuringutest. Tegemist on avatud sekkumisuuringuga, kus nii arst kui uuritav teavad, millisesse uuringurühma uuritav kuulub. Uuringus hinnatakse epidemioloogilisi näitajaid (tervisemõju hindamine) ja proaktiivse ennetusstrateegia rakendatavust praktikas (protsessi hindamine).

Sekkumine

SVH proaktiivne ennetusstrateegia kõrge pärilikkusriskiga SVH diagnoosita isikutel põhineb (i) SVH 10 aasta kumulatiivse koondriski hindamisel polügeense riskiskoori, metaboolsete ja käitumuslike riskifaktorite esinemise alusel Kardiokompassi meetodil (7,8) ja (ii) patsiendi nõustamisel ja preventiivsel ravil perearsti poolt vastavalt tema riskiskoori muutusele eesmärgiga vähendada SVH tekkeriski (7, 8).

Hüpotees

Proaktiivne ennetusstrateegia on efektiivne aterosklerootilise SVH esmasel ennetusel kõrge pärilikkusriskiga isikutel. Strateegia on rakendatav Eesti esmatasandi arstiabis.

SVH riski hindamine

Uuritavatel hinnatakse SVH pärilikkusriski geenuuringu alusel ja kombineeritakse seda SCORE meetodil (3) hinnatud riskiga Kardiokompassi instrumendi (7, 8) abil.

Vastavalt SVH täpsustatud 10 aasta kumulatiivsele koondriskile kategoriseeritakse uuritavad järgnevalt:

- Madal SVH risk (Kardiokompassi risk <1%)
- Keskmine SVH risk (Kardiokompassi risk 1-5%)
- Kõrge SVH risk (Kardiokompassi risk 5-10%)
- Väga kõrge SVH risk (Kardiokompassi risk >10%)

Kõrge ja keskmise SVH koondriskiga isikute käsitlus

Kõrge ja keskmise koondriskiga uuritavaid nõustatakse tervislike valikute suhtes ja vajadusel rakendatakse preventiivset ravi perearsti poolt. Kõik uuritavad saavad ravi vastavalt Euroopa Kardioloogia Seltsi (European Society of Cardiology, ESC) ravijuhistele (2) vastavalt oma riskiskoorile. Kuigi selline haigete käsitlus vastab tänasele esmatasandi tavapraktikale, koostatakse uuringu raames täiendatud eestikeelsed sekkumisjuhised, mis moodustavad osa perearstide uuringueelsest koolitusest. Sekkumisjuhised koosnevad riski hindamisest, elustiili nõustamisest (suitsetamisest loobumine, füüsiline aktiivsus, toitumine, kehakaal), düslipideemia (diagnoosimine, statiinravi vajadus, statiini valik, jälgimine) ja hüpertensiooni käsitlusest (diagnoosimine, ravi).

Kardiokompassi kasutuseks koostatakse uuringu raames turvatud veebisait, mida saavad kasutada nii perearstid kui patsiendid. Kõik uuringus osalevad perearstid läbivad Kardiokompassi kasutuse koolituse enne uuringu algust. Patsient, keda on teavitatud tema kõrge SVH pärilikkusriskist, saab selle instrumendi abil näha oma SVH koondriski ja selle võimalikku vähenemist muudetavate riskifaktorite (suitsetamine, ülekaal jm) muutumisel. Veebisaidil on kavas kättesaadavaks teha asjakohased (näiteks Tervise Arengu Instituudi ja Maailma Terviseorganisatsiooni poolt välja antud) terviseedenduse materjalid.

Uuringusse kaasamise kriteeriumid

Uuringusse kaasamise kriteeriumid on toodud Tabelis 1.

Tabel 1. Uuringusse kaasamise kriteeriumid

Parameeter	Kaasamise kriteeriumid
Sugu ja vanus	<ul style="list-style-type: none"> – Mees 30-65 a – Naine 40-70 a
Haigused	<ul style="list-style-type: none"> – Ei esine südame isheemiatõbe (I20-25), insulti või transitoorset isheemiat (I60-64, I69, G45), perifeersete veresoonte oklusiooni (I65-66, I67.2, I70, I73.9) – Ei saa kolesterooli taset langetavat ravi (nt statiinid) – Ei esine diagnoositud diabeeti (E10-14) – SVH kõrge pärilikkusrisk kinnitatud TÜ Eesti Geenivaramu poolt – Puuduvad kaasuvad kehalised või psüühilised haigused, mis takistavad nõusoleku andmist või uuringus osalemist
Osalemine võimalik	<ul style="list-style-type: none"> – Soovib ja saab osaleda uuringus – Informeeritud nõusolek osalemiseks allkirjastatud

Uuringust jäävad välja isikud, kellel on SVH juba avaldunud, kes saavad kolesterooli taset alandavat ravi ja kellel on diagnoositud diabeet või mõni muu haigus, mis takistab nõusoleku

andmist ja uuringus osalemist. Kõik vastavad ajakohastatud andmed geenidonorite kohta on olemas EGV andmebaasis vastavalt geenidonoriks saamise nõusolekule, kuid perearst kontrollib andmed värbamisel üle. Diabeeti põdevad patsiendid jäävad uuringust välja, kuna Kardiokompassi rahvastikupõhise (võrdlus)riski hindamisel ei ole diabeedihaiget arvesse võetud ja nende kaasamisel uuringusse ei oleks uuringuhaigete keskmine risk võrreldav rahvastikupõhise riskiga. On võimalik, et uuringusse värvatakse diagnoosimata diabeediga isikuid, kuid nende arv on eeldatavalt väike ja jaotumus uuringurühmade vahel võrdne. Kardiokompassi meetodi pilootuuringu järgsel rakendamisel tavapraktikasse on vaja see kohandada ka diabeedihaigete kasutuseks.

Valimi kirjeldus ja uuritavate kaasamine

Uuringu valimiraamiks on TÜ EGV andmebaas, mille koguvalemis on 1. jaanuari 2018 a. seisuga 52 274 geenidonorit andmed. Seal hulgas on 26 953 sobiva vanusrühma isikut (10 042 30–65aastast meest ja 16 911 40–70aastast naist), kellel ei esine südameveresoonehaigusi. Valik teostatakse TÜ EGV andmebaasist pärilikkusriski alusel ja uuringu sihtrühmaks on TÜ EGV valimi kõrgeima SVH pärilikkusriskiga (pärilikkusriski ülemine detsiil ehk ülemine 10% koguvalemist) vastavasse vanusrühma kuuluvad isikud, kellel TÜ EGV andmetel ei esine SVH.

Sihtrühma kuuluvatest isikutest selekteeritakse uuringusse 2000 tõendatud kõrge SVH pärilikkusriskiga isikut (uuritavat), tehes seda arvestusega, et tavapärane vastamismäär on ca 50% ja lõplik uuringusse kaasatavate isikute arv on ligikaudu 1000. Et hoida uuringus osalevate arstide arvu optimaalsena, arvestatakse valimi koostamise käigus perearstide nimistutega ja uuringusse selekteeritakse mugavusvalimi põhimõttel esmajoones isikud suurema uuritavate arvuga perearstide nimistutest. Uuringus osalevad perearstid on olnud EGV partneriteks juba geenianndmete kogumise käigus, mistõttu nende nimistutes on ka rohkem uuritavaid. Liigutakse kõige arvukamalt sobivaid geenidonoreid sisaldavalt nimistutelt väiksema potentsiaalsete uuritavate arvuga nimistute suunas, kuni vajalik uuritavate arv on kaetud.

Eesti Geenivaramu kontakteerub selekteeritud isikutega, saates neile kirjaliku kutse uuringusse. Kutse sisaldab lühiülevaadet uuringust ja küsimust nõusoleku kohta uuringus osalemiseks, geeniriskist teadasaamiseks ja geeniriski perearstile edastamiseks. Kutse ei sisalda viiteid isiku kõrgele pärilikkusriskile. Geenidonor väljendab oma nõusolekut uuringus osalemiseks saates kirjaliku vastuse tagasi Geenivaramusse.

Kutse saadetakse esmalt e-kirjaga. Turvalisuse huvides saadetakse geenidonorile meiliaadressil esmalt kontrollkiri, et veenduda adressaadi õigsuses, ja alles positiivse vastuse korral kutse. Vajadusel saadetakse korduskutse 14 päeva pärast. Meiliaadressi puudumisel või e-kirjale mittevastamise korral saadab Geenivaramu kutse posti teel koos makstud vastuse ümbrikuga. Vajadusel saadetakse korduskutse 14 päeva pärast. Eeldame, et enamus geenidonoreid vastab e-kirja teel.

Uuringusse kaasatakse ainult uuritavad, kes on andnud kirjaliku nõusoleku uuringus osalemiseks, geeniriskist teadasaamiseks ja geeniriski andmete perearstile edastamiseks. Geenidonorite isiku- ja geenianndmeid enne nende vastavat nõusolekut perearstidele ei edastata.

Uuritavad randomiseeritakse kahte rühma, kuni 500 uuritavat sekkumisrühma ja kuni 500 kontrollrühma. Sekkumisrühma uuritavate nimed ja pärilikkusriski andmed edastatakse TÜ EGV poolt perearstidele uuringu algul. Perearst (või pereõde) lepib telefoni teel uuritavaga kokku esimese visiidi aja. Visiidi käigus tutvustab perearst uuritavale uuringut, võtab informeeritud nõusoleku uuringus osalemiseks (lisatud taotlusele), täpsustab uuritava pärilikkusriski ja arvutab SVH koondriski, teostab andmekogumisvormis (lisatud taotlusele) ära toodud uurimistoimingud, nõustab uuritavat ja vajadusel alustab / muudab preventiivset ravi. Uuringu jooksul teeb sekkumisrühma uuritav kolm visiiti perearsti juurde, esimene visiit vastavalt uuringu algul, teine 3 kuu möödumisel ja kolmas 12 kuu möödumisel. Vajadusel kontakteerub pereõde visiitide vahel uuritavaga, küsib võimalike probleemide kohta ja veendub, et uuritav on jätkuvalt uuringus. Iga visiidi käigus täidetakse elektrooniline andmekogumisvorm. On võimalik, et uuringu algul (uuritavate kaasamine algab 2018. aasta augusti teises pooles) ei ole elektrooniline andmekogumisplatvorm veel kasutusel ja andmete kogumine toimub paberil.

Kontrollrühma uuritavate nimed ja pärilikkusriski andmed edastatakse TÜ EGV poolt perearstidele uuringu lõpus, 12 kuu möödumisel sekkumisrühma teavitamisest (augustis 2019). Sarnaselt sekkumisrühmale saadab perearst (või pereõde) kontrollrühma uuritavatele kutse, kontakteerub uuritavaga telefoni teel ja lepib kokku visiidi aja. Kontrollrühma uuritavad teevad uuringu raames perearstile ühe visiidi, mille käigus tutvustab perearst uuritavale uuringut, võtab informeeritud nõusoleku uuringus osalemiseks, teavitab uuritavat tema kõrgest pärilikkusriskist ja arvutab SVH koondriski, nõustab uuritavat ja vajadusel alustab / muudab preventiivset ravi.

Uuringu juhtgrupp viib läbi järgmised toimingud:

- kõrge pärilikkusriskiga isikute leidmine TÜ EGV andmebaasist,
- suurema kõrge pärilikkusriskiga isikute arvuga perearsti nimistute leidmine ja sobivate geenidoonorite selekteerimine,
- geenidoonorite kirjaliku nõusoleku võtmine osalemiseks, pärilikkusriskist teadasaamiseks ja geeniriski edastamiseks perearstile,
- randomiseerimine,
- uuringus osalemise nõusoleku saamine selekteeritud perearstidelt (perearstidele saadetakse e-mail, milles neid informeeritakse uuringust; uuringus osaleda soovivad perearstid annavad sellest teada e-kirja või telefoni teel),
- elektroonilise andmekogumisplatvormi väljatöötamine,
- SVH pärilikkusriskil ja teistel riskifaktoritel põhineva individuaalse koondriski hindamise instrumendi (Kardiokompass, lisatud andmekogumisvormile) valideerimine Soome üldrahvastiku riskilt kõrgema SVH riskiga Euroopa rahvastike riskile (vastavalt SCORE riski hinnangutele, mis põhinevad 12 Euroopa kohordi 250 000 patsiendi jälgimisandmetel (3)) ja tõlkimine eesti keelde,
- Kardiokompassi eestikeelse veebisaidi koostamine perearstide ja patsientide kasutuseks,
- perearstide koolitus uuringus osalemiseks,
- koodide omistamine uuritavatele,
- uuringumappide ja nõusolekulehtede, kodeerimisinfo, uuritavate pärilikkusriski andmete edastamine perearstidele,

- uuritavate koodivõtme turvaline säilitamine,
- vajadusel andmete sisestamine,
- andmete kvaliteedikontroll,
- uurijate töö tasustamiseks vajalike rahaliste vahendite ülekandmine perearstidele,
- kullerfirma teenuse tagamine perearstidele,
- allkirjastatud nõusolekuvormide ja täidetud uuringumappide säilitamine.

Perearst viib läbi järgmised toimingud:

1. uuringu tutvustamine ja informeeritud nõusoleku võtmine uuritavalt,
2. uurimistoimingute läbiviimine,
3. uuritava küsimustike kätteandmine ja kokkukogumine,
4. geneetilise tagasiside küsimustike täitmine,
5. kogutud andmete sisestamine elektroonilisse uuringuplatvormi (selle puudumisel paber kandjal dokumentide säilitamine individuaalsetes uuringumappides),
6. uuritava nõustamine,
7. diagnostiliste protseduuride ja ravi läbiviimine uuritaval,
8. uuringumappide ja allkirjastatud nõusolekulehtede säilitamine ja edastamine TÜ EGV-le,
9. uuritavale visiidiaegade määramine,
10. uuritava visiidile mitteilmumisel temaga kontakteerumine ja uuritavate säilitamine uuringus.

Uuringu ülesehitus

Uuringu ülesehitust iseloomustab Joonis 3.

Joonis 3. Uuringu ülesehitus

Kaasamine põhineb Eesti Geenivaramu poolt uuritava nõusoleku küsimisel uuringus osalemiseks, mis eelneb uuritavate randomiseerimisele (st uuringusse kaasamisele). Kirjeldatud nõusolek küsitakse pärilikkusriskist teadasaamise kohta, pärilikkusriski edastamise kohta perearstile ja uuringus osalemise kohta. Samas ei väljasta Geenivaramu uuringu kõiki detaile, sh uuritava pärilikkusriski. Sellise nõusolekuga tagatakse uuritava informeeritus planeeritavas uuringus osalemiseks, kuid uuringu detailide, sh personaalse riski avaldamine toimub hiljem perearstide poolt. Nõusoleku vorm on lisatud. Randomiseeritakse ainult uuringuga nõustunud isikud.

Peale uuritavate nõusoleku saamist saadetakse EGV poolt perearstidele randomiseeritud uuritavate andmed, esmalt sekkumisrühma ja jälgimisperioodi lõpul kontrollrühma andmed. Perearst tutvustab uuringut detailselt ja uuritav allkirjastab informeeritud nõusoleku vormi, nagu eelnevalt planeeritud. Perearstide poolt küsitav nõusolek jääb asümmeetriliseks, st sekkumisrühmas allkirjastatakse nõusolek kohe uuringu algul, kontrollrühmas viitajaga, jälgimisperioodi lõpul. Selline disain tagab uuritava nõusoleku riski teadasaamiseks, riskiandmete edastamiseks perearstile ja osalemiseks uuringus, kuid säilitab kontrollrühma (ja perearstide) pimendatuse kontrollrühma isikute osalemise ja riski suhtes. See omakorda minimeerib kontaminatsiooni ja nihke kontrollrühma uuritavate tervisekäitumises. Kontrollrühma isikute

käsitlus toimub vastavalt kehtivatele ravijuhistele, kuid uuringu lõpus saavad nad teada ka oma pärilikkusriski ja vajadusel nõustamise ja ravi.

Sekkumisrühma uuritavad kutsutakse aktiivselt perearstivisiidile, tutvustatakse uuringut ja võetakse nõusolek osalemiseks. Uuringu jooksul tehakse 3 perearsti visiiti. Sekkumisrühma visiitide aeg ja tegevused on toodud Tabelis 2. Esmasvisiidil teavitatakse uuringust ja võetakse nõusolek osalemiseks, kogutakse anamnees ja terviseandmed, teavitatakse uuritavat SVH pärilikkusriskist ja arvutatakse SVH 10 aasta koondrisk Kardiokompassi meetodil, nõustatakse tervisekäitumise osas ja vajadusel määratakse ravi. Teisel ja kolmandal visiidil hinnatakse koondriski muutust, nõustatakse ja küsitakse tagasisidet pärilikkusriski arusaadavuse ja olulisuse osas.

Tabel 2. Visiitide aeg ja tegevused sekkumisrühmas

Visiit nr.	1	2	3
Visiidi aeg (kuu)	0	3	12
Tegevused			
Uuringusse lülitamine ja informeeritud nõusoleku allkirjastamine	X		
Mõõtmised (pikkus, kaal, kehamassiindeks, vööümbermõõt, vererõhk, kolesterool, veresuhkur)	X	X	X
Riskifaktorid (suitsetamine, alkohol, vähene kehaline aktiivsus)	X	X	X
Perekonna anamnees, kaasuvad haigused	X		
Sotsiaalmajanduslik staatus (haridus, töötamine, kooselu, netosissetulek)	X		
SVH riski hindamine ilma pärilikkusandmeteta (SCORE)	X		
SVH riski hindamine pärilikkusandmetega (Kardiokompass)	X	X	X
Uuritava küsimustik geneetilise tagasiside kohta	X	X	X
Nõustamine ja ravi alustamine/muutmine	X	X	X
Visiidi registreerimine Geenivaramus (paberandjal andmekogumisvormi kasutuse korral)	X	X	X

Kontrollrühma uuritavate nimesid perearstidele jälgimisperioodi jooksul ei edastata ja nendega ei kontakteeruta. Jälgimisperioodi jooksul põhineb nende käsitlus tavalisel esmatasandi tegevusel, mille puhul perearstid nõustavad oma patsiente tavapärasel viisil vastavalt kehtivatele käsitlusjuhistele (sh oportunistlik skriining keskealistel SVH ennetuseks). Perearstidele antakse kontrollrühma uuritavate andmed alles 12 kuud pärast uuringu algust, jälgimisperioodi lõpul. Kontrollrühma uuritavad teevad ühe perearsti visiidi, kus neid informeeritakse uuringust ja küsitakse nõusolekut osalemiseks, võetakse vereanalüüs ning täpsustatakse SVH riskiskoori hindamiseks vajalikud parameetrid, teavitatakse neid nende SVH pärilikkus- ja koondriski tasemest, nõustatakse tervisekäitumise osas ja vajadusel määratakse ESC käsitlusjuhendi põhine ravi. Küsitakse ka tagasisidet pärilikkusriski arusaadavuse ja olulisuse osas. Kontrollrühma terviseandmed uuringu alguses kogutakse retrospektiivselt haiguslugudest ja terviseandmeid

sisaldavatest administratiivsetest andmebaasidest vastavalt TÜ EGV olemasolevatele lubadele ja tavapraktikale.

Uuringu alguses ja lõpus küsitletakse ka osalevaid arste SVH pärilikkusriski ja geneetilise tagasiside kasutamise kasulikkuse kohta (vastav anonüümne küsimustik lisatud protokollile). EGV registreerib ka uuringust keeldunud isikud vastavalt perearstidelt saadud andmetele (registreerimise vorm lisatud protokollile).

Uuringu tulemusnäitajad

Peamised tulemusnäitajad:

- uuritavate osakaal, kelle SVH koondriski skoor muutus kõrge pärilikkusriski arvestamisel
- Muutuse analüüs interventsioonirühmas
 - SVH 10 aasta koondriski keskmine muutus (hinnatuna Kardiokompassi meetodil) 12 kuu jooksul
 - Uuritavate osakaal, kelle riskikategooria muutus 12 kuu jooksul
- SVH 10 aasta koondriski (hinnatuna Kardiokompassi meetodil) erinevus interventsioonirühma ja kontrollgrupi vahel uuringu lõpus

Teised tulemusnäitajad:

- Uuritavate osakaal, kelle raviskeem muutus kõrge pärilikkusriski arvestamisel;
- Soostumus elustiili ja ravimisoovitustega interventsioonirühmas;
- SVH riskitegurite (süstoolne ja diastoolne vererõhk, üld- ja LDL-kolesterool, KMI, vööümbermõõt, suitsetamine, kehaline aktiivsus) muutused interventsioonigrupis;
- SVH riskitegurite (süstoolne ja diastoolne vererõhk, üld- ja LDL-kolesterool, KMI, vööümbermõõt, suitsetamine, kehaline aktiivsus) erinevused rühmade vahel interventsiooniperioodi lõpul;
- Kaasatud geenidoonorite rahulolu geneetilist riski kaasava SVH ennetuse strateegiaga;
- Pärilikkusandmete arusaadavus ja olulisus geenidoonorite jaoks;
- Pärilikkusandmetel põhineva nõustamise arusaadavus ja olulisus;
- Perearsti rahulolu ja valmisolek personaalse proaktiivse SVH ennetuse läbiviimiseks;
- Kõrge polügeense riskiga isikute süstemaatilise skriiningu ja proaktiivse ennetuse kulutõhusus

Uuringu eetiliste aspektide kirjeldus

Autonoomia

Uuring viiakse läbi vastavalt eetika tavadele, mis lähtuvad Helsinki deklaratsioonist. Uuringus osalemiseks annab uuritav informeeritud nõusoleku. Uuringus kasutatakse nn topeltnõusolekut, kus geenidoonor annab esmalt Eesti Geenivaramule kirjaliku nõusoleku uuringus osalemiseks, pärilikkusriski teadasaamiseks ja geenianndmete edastamiseks perearstile. Geenidoonori nõusolekul saabab Eesti Geenivaramu tema isiku- ja pärilikkusriski andmed perearstile, kes kontakteerub geenidoonoriga, tutvustab talle uuringut ja võtab allkirjastatud informeeritud nõusoleku osalemiseks. Lisaks nõusolekule käesolevas uuringus osalemiseks on kõik

randomiseeritud uuritavad eelnevalt andnud geenidonoriks saamise nõusoleku koos nõusolekuga kasutada oma geenidonorlusega seotud andmeid rahva tervise uurimiseks ja statistilistel eesmärkidel ehk andnud loa andmete laialdaseks kasutuseks ja vajadusel linkimiseks teiste andmebaasidega. Osalemine uuringus on rangelt vabatahtlik, uuritav võib uuringust omal soovil lahkuda igal ajahetkel ilma oma otsust põhjendamata ning ilma, et sellele kaasneks tagajärgi. Uuringus osalemine või sellest loobumine ei mõjuta kuidagi patsiendi edasist kohtlemist perearsti poolt, kuna perearst lähtub alati võrdse kohtlemise põhimõttest.

Informeeritud nõusolek võetakse uuringugruppide lõikes erinevalt (Zeleni randomiseerimisjärgse ühepoolse nõusoleku disain (9)). Sekkumisrühma uuritavaid informeeritakse uuringus osalemisest, teavitatakse nende kõrgest SVH pärilikkusriskist ja võetakse informeeritud nõusolek nende (uuringus osalevate) perearstide poolt aktiivse jälgimisperiodi alguses esmasvisiidi käigus. Kontrollrühma uuritavate nimesid uuringus osalevatele perearstidele uuringu käivitumisel ei edastata, uuritavaid nende uuringus osalemisest ei teavitata ja nende informeeritud nõusolekut ei küsita, kuna kontrollrühma uuritavate (ja nende perearstide) informeerimine kõrgest pärilikkusriskist võib koheselt muuta uuritavate tervisekäitumist ja nende ravikäsitlust perearstide poolt (nn Hawthorne efekt (10)), tekitades seega süsteemse vea sekkumise mõju hindamisel ja vähendades sekkumise mõju uuringus. Samas on kõik kontrollrühma uuritavad eelnevalt andnud geenidonoriks saamise nõusoleku koos nõusolekuga kasutada oma geenidonorlusega seotud andmeid rahva tervise uurimiseks ja statistilistel eesmärkidel. Lisaks on kontrollrühma uuritavatel võimalus soovi korral saada informatsiooni oma SVH pärilikkusriski kohta TÜ EGV-st tagasiside projekti raames. Kontrollrühma kuuluvaid isikuid ja nende perearste informeeritakse uuringus osalemisest, võetakse uuritavate nõusolek ja teavitatakse kõrgest SVH pärilikkusriskist alles aktiivse jälgimisperiodi lõpul ehk 12 kuu möödumisel uuringu algusest. Kontrollrühma uuritavate terviseandmed kogutakse andmepäringu teel retrospektiivselt haiguslugudest ja terviseandmeid sisaldavatest andmebaasidest uuringuperioodi lõpul peale informeeritud nõusoleku allkirjastamist.

Seega eeldab uuringukavand, et uuringus osalemisega nõustunud isikud kaasatakse uuringusse ajalise vahega, sekkumisrühma randomiseeritud isikud uuringu algul ja kontrollrühma isikud jälgimisperiodi lõpul. Sellise viitaja tingib vajadus hoida kontrollrühma isikud jälgimisperiodi jooksul uuringusse kaasamise osas pimendatuna. Uuringut ilma sellise pimendamiseta läbi viia ei ole võimalik. Teadmine uuringus osalemisest toob üldjuhul kaasa nihke (kontrollrühma) uuritavate tervisekäitumise osas, mis võib lahjendada sekkumise mõju uuringus ja muuta uuringu läbiviimise mõttetuks. Samuti võib kontrollrühma isikute nimede edastamine perearstile uuringu algul anda perearstile kaudselt infot isiku kõrgest riskist (kuna perearst teab, et mõlemas uuringurühmas osalevad ainult kõrge riskiga isikud) ja perearst võib ka ilma täpset riskiskoori teadmata muuta isiku ravikäsitlust. Sellist Zeleni asümmeetrilise nõusoleku disaini on ka varem kasutatud rahvatervise meetmete mõju hindamisel, eeskätt pragmaatilises uuringutes (9,11).

Mittekahjustamise, heategemise ja õigluse printsiip

Uuringus osalemine uuritavatele kahju ei põhjusta. Kõigile uuritavatele tekib kasu oma kõrge SVH pärilikkusriski teadasaamisest, mis võimaldab alustada ennetavat ravi ja muuta tervisekäitumist

ja seeläbi vähendada haiguste avaldumiskiriski. Visiidiga võib olla seotud psühholoogiline ebamugavus seoses kõrgest pärilikkusriskist teadasaamise ja riski olemuse mõtestamisega. Eeldame, et kasu riskist teavitamisest kaalub üles kahju seoses sellest mitteteavitamisega, kuna teadmine mõjutab tervisekäitumist ja ennetavat ravi. Uuringutulemuste põhjal saab ajakohastada kõrge SVH riskiga isikute käsitusjuhised, millest saavad kaudset kasu uuritavad ja kõik teised kõrge riskiga isikud.

Eeldame, et uuringust saadav kasu kõigile kõrge SVH riskiga isikutele kaalub üles võimaliku kahju kontrollrühma uuritavate teavituse viibimisest 12 kuu võrra. Kuigi kontrollrühma uuritavaid teavitatakse uuringus osalemisest viitajaga, saavad nad selle aja jooksul ennetust ja ravi vastavalt kehtivatele SVH käsitusjuhistele.

Kõigile uuritavatele tekib kasu regulaarsest kontaktist oma perearstiga, mis võimaldab pöörata lisatähelepanu meditsiinilistele ja sotsiaalsetele vajadustele. Iga perearsti visiit lepitakse eelnevalt kokku. Esimeseks visiidiks kulub aeg ei ületa 40 minutit ja järgnevateks visiitideks 30 minutit. Arstid ja õed on eelnevalt läbinud koolituse intervjuude läbiviimiseks. Uuritavad saavad olla kindlad, et nende isikuandmeid kogutakse, hoitakse ja säilitatakse konfidentsiaalselt. Intervjuud viiakse läbi perearsti kabinetis, mis on eraldatud ja kuhu ei pääse kolmandad isikud. Kui uuritav ei soovi küsimustele vastata, teda selleks ei kohustata ja vastav märge tehakse küsimustikku.

Patsiendile tekib kasu ka Kardiokompassi veebisaidi kasutusest. Kuigi SVH pärilikkusrisk ei ole muudetav, on võimalik koondriski vähendada tervislike valikute kaudu. Patsient näeb graafikult, kui suur on tema koondrisk ja kui palju see võib väheneda kasvõi suitsetamisest loobumise abil.

Uuringust tekkiv koormus Eesti Haigekassa (EHK) eelarvele on väike. Seerumi kolesterooli määramine rahastatakse perearstidele projektis ettenähtud uuringutasudest.

Isikuandmete kaitse

Geenidoonorite andmete töötlemise õiguslik alus

Geeniandmete töötlemise aluseks on Inimgeeniuringute seadus (IGUS, vastu võetud 13.12.2000, RT I 2000, 104, 685, (kehtiv redaktsioon RT I, 14.03.2014, 30). Käesolevas uurimistöös osalevad TÜ EGV vastutav töötaja Tartu Ülikool ning kliinilist uuringut läbi viivad partnerasutused ja perearstid. Perearstid kaasatakse töövõtulepingu (uurija lepingu) alusel, partnerasutused on kaasatud kogu projekti läbiviimiseks sõlmitud estPerMed I konsortiumilepingu alusel. Partnerasutused ei töötle isikustatud andmeid. Kuna perearstid on TÜ EGV loomise käigus osalenud andmekogujatena, on kõigil uurimistöös osalevatel perearstidel eelnev kogemus töötamisel TÜ EGV volitatud töötajana, mis annab hea baasi käesoleva uuringu läbiviimiseks.

Isikuandmete kogumine

Andmeid kogutakse isikustatud kujul, kuna uuringu eesmärgiks on hinnata proaktiivse ennetusstrateegia rakendatavust ja tervisemõju uuritavatel isikutel. Iga uuritava kohta koostatakse paberandjal ja elektrooniliselt uuritava andmete personaalne toimik, mis sisaldab uuritava informeeritud nõusoleku vormi ja andmekogumisvormi iga visiidi kohta. Andmete kogumiseks ja analüüsiks töötatakse uuringu raames välja elektrooniline andmekogumis- ja analüüsi platvorm. Iga uuritavale annab TÜ EGV personaalse identifitseerimiskoodi (ID), mis

võimaldab isiku terviseandmete jälgimist ajas, kuid ei võimalda isiku tuvastamist väljaspool uuringu konteksti. Andmete väljastamine ja analüüs põhineb ainult ID koodidel ja mitte uuritavate nimedel. Konfidentsiaalsuse tagamiseks on juurdepääs isikuandmetele (nimi, sünniaeg, muud isiku- ja raviandmed) tagatud ainult uuringut otseselt läbi viivatele uurijatele. Patsiendiintervjuud toimuvad perearsti kabinetis. TÜ EGV andmebaasis olevate isikuandmete linkimine EHK andmebaasi ja surmapõhjuste registriga toimub kindla protseduuri järgi, mis on TÜ EGV ja andmebaaside haldajatega kokku lepitud ning tagab isikustatud andmete kättesaamatuse kolmandatele osapooltele. Nimetatud andmebaasidega linkimiseks on TÜ EGV saanud kooskõlastuse TÜ inimuuringute eetika komiteelt.

Kodeerimine ja krüpteerimine

Uuritavatele omistatakse randomiseerimise käigus EGV poolt kood. EGV annab perearstile tema nimistusse kuuluvate uuritavate nimed koos koodidega. Pärilikkusrisi andmed edastatakse uuringu andmebaasi. EGV omab kõikide uuritavate koodide võtmeid. Koodivõtmeid hoitakse uuringumaterjalidest eraldi TÜ EGV turvatud serveris, kuhu on ligipääs uuringukoodi omajal turvakoodi või ID-kaardi alusel. Uuritava informeeritud nõusoleku vorm sisaldab nõusolekut kodeerimiseks ja tagasikodeerimiseks. Uuringu elektroonilise andmebaasi lõplikul valmimisel andmed krüpteeritakse (vt. isikuandmete hoidmine, analüüs, edastamine ja säilitamine elektroonilise andmebaasi lõplikul valmimisel), kusjuures projekti riskide maandamiseks jääb toimivaks ka kodeerimise lahendus.

Tagasikodeerimise kooskõlastuse taotlus

Antud uurimistöo raames toimub TÜ EGV geenidoonorite andmete tagasikodeerimine, milleks palume TÜ inimuuringute eetika komitee kooskõlastust.

Tagasikodeerimine toimub geenidoonorite kontaktandmete saamiseks. Inimgeeniuuringute seaduse (IGUS, vastu võetud 13.12.2000, RT I 2000, 104, 685, (kehtiv redaktsioon RT I, 14.03.2014, 30)) §24 lõige (2) punkt 4 kohaselt on tagasikodeerimine lubatud vastutava töötleja ettepanekul ja eetikakomitee nõusolekul geenidoonori tuvastamiseks, temaga ühenduse võtmiseks ning tema kirjalikul nõusolekul terviseseisundi kirjelduse uuendamiseks, täiendamiseks või kontrollimiseks. Uuringusse on kaasatud vaid need geenidoonorid, kes vastavad uuringusse lülitamise kriteeriumitele. Uuringusse ei kaasata geenidoonoreid, kes on keelanud oma andmete täiendamise, uuendamise ja kontrollimise. Projekti läbiviimiseks kodeeritakse eeldatavalt tagasi 1200 isiku andmed.

Isikuandmete hoiustamise ja töötlemise kohad

Töötlemise etapp	Töötlemise asukoht	Töödeldavad andmed
Uuritavate nimekirjade ettevalmistamine ja olemasolevate andmetega linkimine. Andmetele on juurdepääs ainult uuringut ettevalmistavatel EGV töötajatel	Andmed valmistatakse ette EGV andmebaasis ja laetakse siis uuringuandmebaasi.	Sisendandmed uuritavate isiku, geeniriskide, ja lingitud terviseandmete kohta.

Andmete kogumine uuritavate kohta uuringu ajal. Andmetele on rollist tulenevate piirangutega juurdepääs uurijatel, uuritavatel, ja uuringu juhtidel.	Uuringu andmebaas on majutatud Riigipilve ISKE H tasemel keskkonda. Kirjeid säilitatakse uuringu lõpuni.	Uuringu andmebaasis on andmed uuritavate (Patient), uurijate (Practitioner), uurija-uuritav seoste (Episode of Care), uuritava nõusoleku (Consent), uurimis-visitide (Encounter), uurimisandmete kasutamise (AuditEvent), ja andmekogumisvormide kohta (Questionnaire Response).
Uuringu andmete analüüs uuringu järel. Andmetele pääsevad juurde andmeanalüütikud.	Andmeanalüüsiks eksporditakse uuringu andmebaasist andmed andmeanalüütiku töökeskkonda.	Uuringu käigus kogutud andmed.

Isikuandmete hoidmine, analüüs, edastamine ja säilitamine uuringu algetapil

Paber kandjal informatsiooni hoidmine: Uuringukaustu hoitakse uuringut läbiviivates perearstikeskustes lukustatavates kappides, kuhu on ligipääs volitatud töötajatel. Paber kandjatel olevad andmed (allkirjastatud nõusolekuleht, kodeeritud täidetud uuringumapp) edastatakse osalevatest perearstikeskustest TÜ EGVsse kullerpostiga. Nõusolekuvorme jt. isikuandmeid sisaldavaid materjale hoitakse TÜ EGV kodeerimiskeskuses, mis on kõrgeima turvalisuse astmega ala. Täidetud uuringumappe kodeeritud andmetega hoitakse TÜ EGVs lukustatavas kapis, kuhu on ligipääs juhtgrupi uurijatel ja andmesisestajal.

Elektrooniliste andmete hoidmine: Elektroonilisi uuringu ettevalmistamisel ja tulemuste analüüsil kasutatavaid andmeid hoitakse TÜ EGVs turvatud serveris, kuhu andmetöötlejatel on ligipääs ID-kaardi alusel.

Uuringu läbiviimisel on uuritavate isikuandmed uurimistööga mitteseotud osapoolte eest kaitstud ning uuringu läbiviijatel on kohustus tagada andmekaitse nõuete täitmine. Isikuandmetele on ligipääs ainult uurimiserühma liikmetel, sh TÜ EGV volitatud töötajatel ning uuringusse kaasatud volitatud töötaja lepingu alusel tegutsevatel tervishoiutöötajatel ulatuses, mis on vajalik uuritavate uuringusse kaasamiseks, terviseandmete ja fenotüübi täpsustamiseks, personaalse tagasiside andmiseks ja hilisemaks andmestiku täpsustamiseks. Andmeid analüüsitakse statistika programmiga STATA või R. Koodivõtmed, paber kandjal ja elektroonilisel kujul olevad isikuandmed säilitatakse uurimistöö lõpuni ja kustutatakse peale uuringu ametlikku lõpetamist. Vastutav uurija kannab vastutust andmete säilitamise ja analüüsimise turvalisuse eest.

Nii tundliku informatsiooni nagu seda on personaalsed terviseandmed leket ei ole kunagi täielikult võimalik välistada. Selline risk kaasneb igasuguste tervisuuringutega. Antud riski vähendab asjaolu, et tagasisidet antakse vaid nende geenimutatsioonide kohta, mille puhul on olemas meetmed haiguste ennetamiseks, avaldumise edasilükkamiseks või raviks. Uuritavad on oma valikutes sõltumatud ning nende andmeid edastatakse uurijate ringist väljapoole vaid uuritavate nõusolekul.

Isikuandmete hoidmine, analüüs, edastamine ja säilitamine elektroonilise andmebaasi lõplikul valmimisel

Kasutajate tuvastamine põhineb Eesti ID-kaardi ja Mobiil-ID taristul.

Kasutaja töökeskkonnaks on veebilehitseja. Uurijad ja uuringu ettevalmistajad kasutavad töökeskkondi, mille kaudu töödeldakse isikuandmeid ka muudes tööprotsessides (tervise teenuse osutajad, EGV). Andmesubjekt (uuritav) pääseb juurde vaid andmetele, mis käivad tema enda kohta.

Kasutajasessioonidele määratakse serveri poolt maksimaalne jõudeoleku aeg, mille möödumisel sulgeb server automaatselt sessiooni võimaliku väärkasutuse ennetamiseks.

Kasutajakontole juurdepääs katkeb automaatselt vastavalt ID-kaardi või Mobiil-ID vale PIN koodi kasutamisele. Juurdepääsu taastamiseks tuleb järgida e-riigi taristu kasutamise juhiseid. Lisaks on süsteemis seadistatav keelunimistu konkreetsete isikukoodidega kasutajate juurdepääsu välistamiseks.

Rollipõhine juurdepääs piiritleb kasutajate juurdepääsu süsteemis olevatele andmetele. Uurijate ja uuringu juhtide rollid määratakse uuringuandmebaasis. Uuritavate roll tuleneb uuringu nimekirjas olevatest isikukoodidest. Rolliga määratakse konkreetne andmekoosseis, mis on vastava rolliga kasutajale avatud vaatamiseks või muutmiseks. Uuritavad näevad ainult andmeid, mis käivad nende enda kohta. Uurijad (arstid) näevad uuritavate andmeid. Uuringu juhid näevad koondandmeid uuringu kulgemise kohta (värvatud uuritavate arv uurijate kaupa, toimunud visiitide arv uurijate kaupa).

Kasutajate halduse funktsiooni kaudu registreeritakse uurijad ja uuringu juhid. Kasutajate haldusele juurdepääsu määratakse süsteemi seadistustega.

Edastatavate andmete krüpteerimine on korraldatud standardsete võrguliikluse krüpteerimise funktsioonide abil (HTTPS). Süsteemsed krüpteerimisvõtmed salvestatakse veebiserveri piiratud juurdepääsuga kataloogi.

Salvestatud andmete krüpteerimist rakendatakse kõigi isikuandmete ja terviseandmete korral automaatselt. Süsteemiga ühendatud spetsiaalne rakendus, mille kaudu volitatud võtmehaldurid saavad oma ID-kaardi krüpteerimisfunktsiooni abil andmekrüpteerimise võtmed avada. Süsteem ei käivitu ilma andmete krüpteerimisvõtmeid avamata (nt taaskäivituse järel). Võtmehalduri konto lukustumise (nt ID-kaardi kaotamine või aegumine) ennetamiseks on süsteemile määratud mitu võtmehaldurit ja võtmehaldur võib hankida ID-kaardile lisaks digi-ID kaardi.

Kasutuslogi genereerib süsteem kasutaja sessioonide alguse ja lõpu kohta, ning kõigi andmekasutuse sündmuste kohta. Kasutuslogi salvestatakse koos süsteemi andmetega (krüpteeritult).

Volituste jagamisel lahutatakse võtmehalduse privileegid ja süsteemihalduse privileegid erinevate inimeste vahel.

IT Majutuseks rakendatakse ISKE H-tasemel auditeeritud majutuspakkujat (Riigipilv).

Arvutivõrkude turve on osa IT majutusteenusest. Võrguturve sisaldab rakendusele ning süsteemihalduse vahenditele juurdepääsu kontrolli.

Andmete varundamine toetab taastumist süsteemi tarkvara tõrkest või ebaõnnestunud tarkvarauuendusest. Varukoopiad ladustatakse süsteemiga samas majutuskohas.

Andmete eksportimine uuringujärgseks andmeanalüüsiks toimib spetsiaalses rollis olevale kasutajale läbi veebirakenduse.

Kolmanda osapoole otsustused ja kalkulaatorid integreeritakse vaid anonüümseid parameetreid edastades.

Teised uurijate poolt kasutatud rakendused ei ole käesoleva süsteemi andmekaitse ulatuses. Uuringuga paralleelselt viivad uurijad läbi kliinilisi protseduure, mille jaoks töödeldakse andmeid mitmesuguste arstitarkvarade abil. Nende tarkvarade kasutamisel töödeldavate andmete kaitse on korraldatud vastava tervisehoiuteenuse osutaja poolt.

Katastroofist taastumine baseerub ühe õlaga majutuse taastamise võimalustel. Sõltuvalt katastroofi iseloomust võivad hävida andmed täielikult või kuni viimase varukoopiani.

Süsteemi tehniline seire teostamiseks kasutavad süsteemi haldurid tehnilist juurdepääsu IT majutusele ja virtuaalserveritele.

Organisatoorse töökorralduse kaudu on määratletud selge vastutus andmekaitse eest. Igas andmetöötluskeskkonnas (EGV, uuringu andmebaas) on konkreetne andmekaitse eest vastutav isik. Organisatoorsete kokkulepete kaudu eraldatakse ka võtmehalduri ja süsteemihalduri rolle kandvad isikud.

Geenidoonori õigus tutvuda isiklike andmetega

Inimgeeniuringute seaduse § 11 alusel on geenidoonoril õigus:

- isiklikult tutvuda tema kohta TÜ EGV hoitavate andmetega,
- mitte teada enda geenandmeid,
- geneetilisele nõustamisele tema kohta geenivaramus hoitavate andmetega tutvumisel.

Nende punktide alusel on TÜ EGV-I ülesanne tagada geenidoonoritele võimalus oma andmetega tutvumiseks ning käesolev rakenduslik teadusuuring loob võimalused selle eesmärgi täitmiseks, respektides samas geenidoonorite õigust mitte teada oma geenandmeid ja ka muid andmeid, mida hoitakse TÜ EGV-s. Tagasiside geenidoonori personaalsete riskide kohta edastatakse uuritavatele ning uuritav saab ise otsustada, kas ta soovib saadud informatsiooni jagada mõne teise arstiga ja/või pereliikmetega või mitte.

Tulemuste publitseerimine

Uuringutulemused publitseeritakse rahvusvahelises erialakirjanduses teadusartiklina. Publitseerimisel esitatakse andmete statistilise töötamise tulemused. Uuringutulemuste publitseerimise järgselt on võimalik agregeeritud uurimisandmete jagamine põhjendatud taotluse alusel. Uuringu algandmeid ei jagata. Uuringuga loodud intellektuaalse omandi kaitse toimub vastavalt Tartu Ülikooli kehtivatele regulatsioonidele.

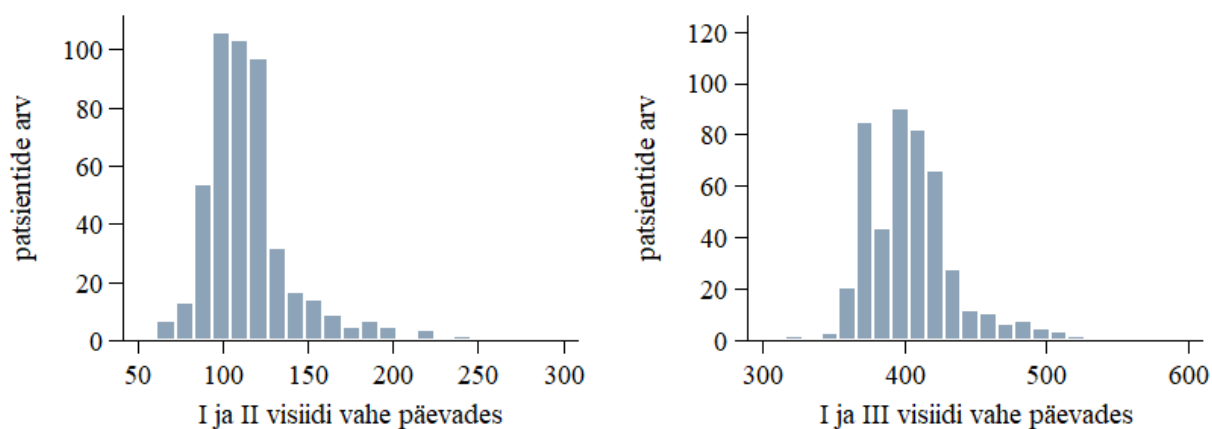
Uurimistöo teostamise aeg

Projekt ettevalmistus algas veebruaris 2018 ja tegevustega alustatakse mais 2018. Uuring lõpeb eeldatavalt juunis 2021.

Viited

1. Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, Aboyans V, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* [Internet]. 2017 Sep [cited 2017 Sep 15];390(10100):1151–210. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617321529>
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representati. *Atherosclerosis* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2018 Mar 5];252:207–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27664503>
3. European Society of Cardiology. Score Risk Charts [Internet]. 2013. 2014 [cited 2018 Mar 8]. Available from: <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>
4. Läll K, Mägi R, Morris A, Metspalu A, Fischer K. Personalized risk prediction for type 2 diabetes: the potential of genetic risk scores. *Genet Med* [Internet]. 2017 Mar 11 [cited 2018 Mar 5];19(3):322–9. Available from: <http://www.nature.com/articles/gim2016103>
5. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, Chasman DI, Caulfield MJ, Devlin JJ, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet* [Internet]. 2015 Jun 6 [cited 2018 Feb 19];385(9984):2264–71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067361461730X>
6. Abraham G, Havulinna AS, Bhalala OG, Byars SG, De Livera AM, Yetukuri L, et al. Genomic prediction of coronary heart disease. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Nov 14 [cited 2018 Feb 19];37(43):3267–78. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw450>
7. SITRA. KardioKompassi: towards better cardiac health with genome data [Internet]. [cited 2018 Mar 8]. Available from: <https://www.sitra.fi/en/articles/cardio-compass-towards-better-cardiac-health-genome-data/>
8. Institute for Molecular Medicine Finland. Personal Genomics Projects [Internet]. 2017 [cited 2018 Mar 8]. Available from: <https://www.fimm.fi/en/research/ongoing-collaborative-projects/personal-genomics-projects>
9. Adamson J, Cockayne S, Puffer S, Torgerson DJ. Review of randomised trials using the post-randomised consent (Zelen's) design. *Contemp Clin Trials*. 2006;27(4):305–19.
10. Sedgwick P, Greenwood N. Understanding the hawthorne effect. *BMJ* [Internet]. 2015;351(September):1–2. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.h4672>
11. Allen E, Polikina O, Saburova L, McCambridge J, Elbourne D, Pakriev S, et al. The efficacy of a brief intervention in reducing hazardous drinking in working age men in Russia: The HIM (Health for Izhevsk men) individually randomised parallel group exploratory trial. *Trials*. 2011;12:1–9.

Lisa B. Südame-veresoonkonnaprojekti tulemused



Joonis 1. I ja II ning I ja III visiidi vaheline aeg sekkumisrühmas

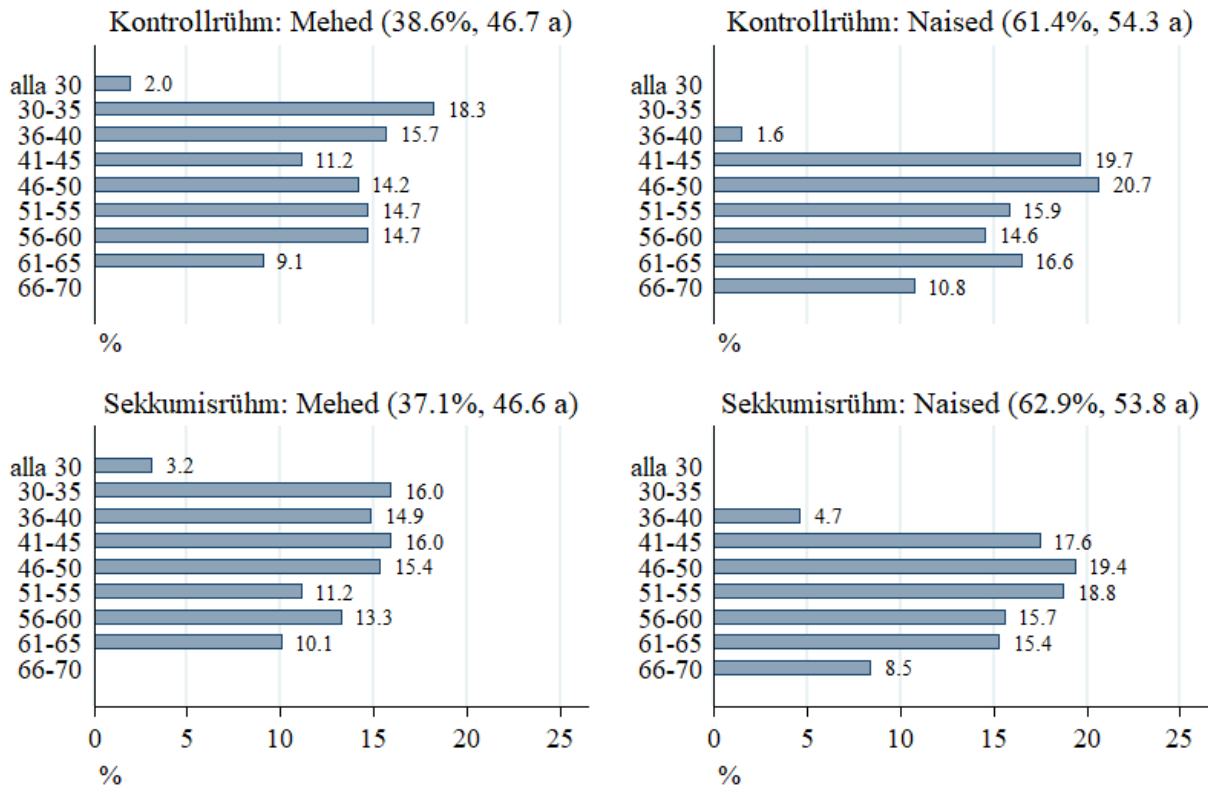
Tabel 1. I ja II ning I ja III visiidi vaheline aeg sekkumisrühmas

	n	keskmine	SD	mediaan	q25	q75	min	max
Vahe I ja II visiidi vahel (päevades)	479	116	29	111	98	124	61	290
Vahe I ja III visiidi vahel (päevades)	471	405	32	401	379	420	316	577

Uuringus osalejad olid uuringusse kutsumise ajal keskmiselt 51,2 aastat vanad (SD = 9,8). Uuringu ülesehitusest lähtudes olid naised mõnevõrra vanemad kui mehed (naistel keskmine vanus 54,1 aastat vs. meestel 46,7 aastat). Uuringusse värvatutest 62% olid naised ja 39% mehed. Uuringurühmad ei erinenud oluliselt soolise ega vanuselise jaotuse poolest. Täpsemalt on näha uuringus osalejate vanus uuringurühmade ja soo järgi tabelis 2 ja joonisel 2.

Tabel 2. Sugu ja vanus uuringusse värbamisel kirjeldavate statistikute alusel

	N	keskmine	SD	mediaan	q25	q75	min	max
Sekkumisrühm								
Mees	188	46,6	10,2	46,0	38,0	55,6	29,2	65,9
Naine	319	53,8	8,4	52,9	46,8	60,6	39,2	70,9
Kontrollrühm								
Mees	197	46,7	10,3	46,9	37,2	55,3	29,2	65,8
Naine	314	54,3	8,5	53,6	47,1	61,6	39,7	70,7

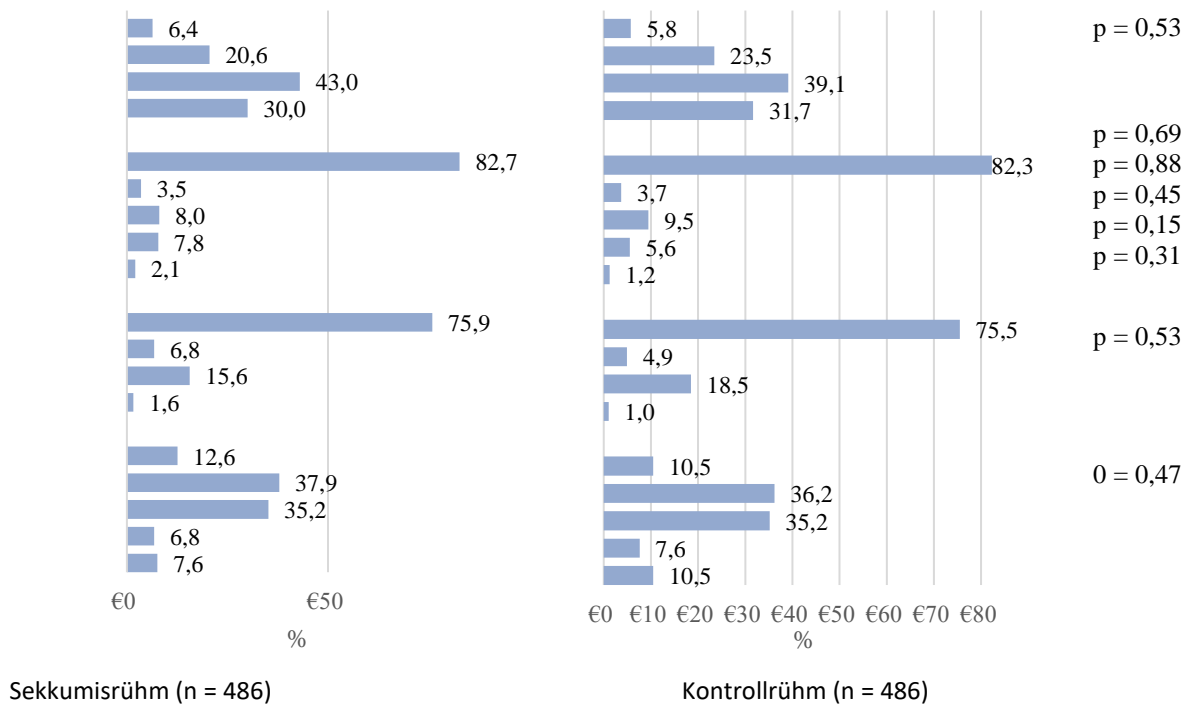


Sekkumisrühm (n=507) vs kontrollrühm (n=511): mehed p=0.99, naised p=0.52

Joonis 2. Meeste ja naiste vanuseline jaotus uuringusse värbamisel uuringurühma järgi

Sotsiaal-majanduslik taust

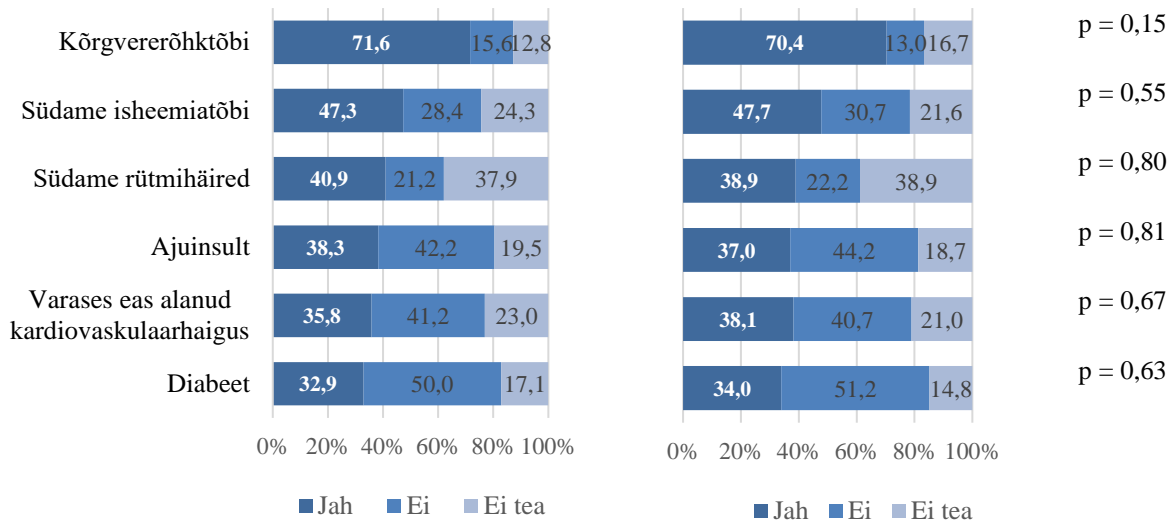
Esimesele visiidile tulnud uuritavatest 6% olid põhi-, 22% kesk-, 41% keskeri- ja 31% kõrgema haridusega. 82,5% töötas, 3,6% olid töötud, 9% olid vanadus- ja 7% töövõimetuspensionärid. Vastajatest 75,7% olid abielus, 6% elas koos lastega või vanematega ja 17% oli üksikuid. Netosissetulekuga alla 500 euro kuus oli 11,5% vastajatest, 500–1000 eurot kuus teenis 37% vastajatest, 1000–2000 eurot kuus 35% vastajatest ja üle 2000 euro kuus 7% vastajatest. Erinevused sekkumis- ja kontrollrühma vahel ei olnud statistiliselt olulised ($p > 0,05$). Täpsem sotsiaal-majanduslike tegurite jaotus uuringurühmades on toodud joonisel 3.



Joonis 3. I visiidi läbinute jaotus sotsiaal-majandusliku tausta järgi

Perekonnas esinevad haigused

Uuringus osalejad andsid hinnangu perekonnas esinevate haiguste kohta. Kõrgvererõhktõbe esines 71% vastajate perekondades, 14%-l ei esinenud ja 15% vastajatest ei teadnud. Ajuinsulti oli 38% vastajate perekondades, ei esinenud 43%-l ja polnud teada 19% vastajate perekondades. Südame isheemiatõbi esines 47,5%, ei esinenud 29,5% ja polnud teada 23% vastajate perekondades. Südame rütmihäired esines 40%-l vastajate perekondadest, ei esinenud 21,7%-l ning polnud teada 38,4%-l perekondadest. Diabeeti esines perekonnas 33,4%-l, ei esinenud 50,6%-l ja polnud teada 16%-l vastajatest. Varases eas alanud südame-veresoonkonna haigust oli 37%-l, ei olnud 50%-l ja polnud teada 22%-l vastajate perekondadest. Uuringurühmades oli perekonnas esinevate haiguste jaotus sarnane, vaata täpsemalt joonis 4.



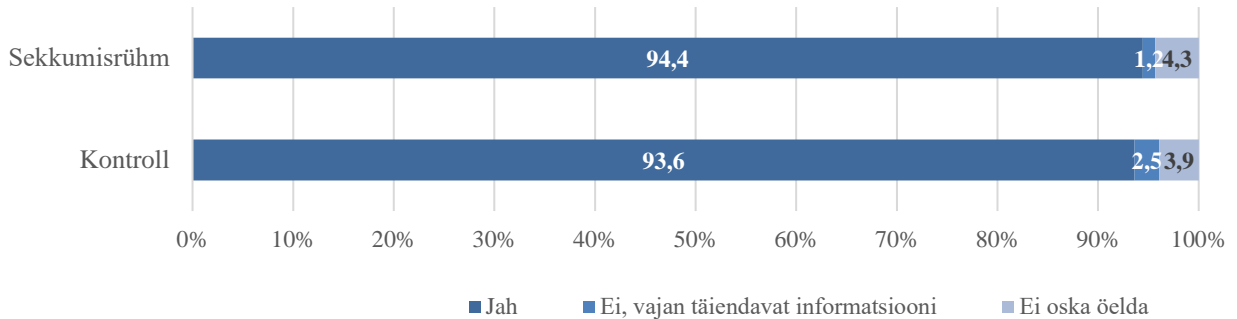
Sekkumisrühm (n = 486)

Kontrollrühm (n = 486)

Joonis 4. I visiidi läbinute jaotus perekonnas esinevate haiguste järgi

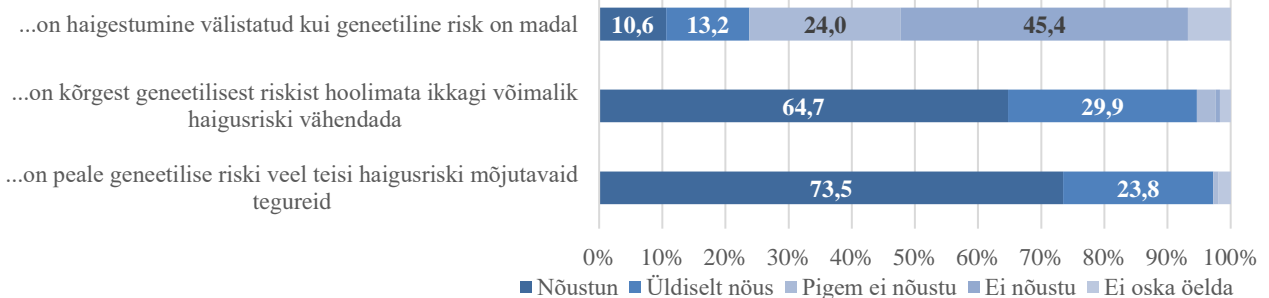
Joonis 5. Millised tunded Teil tekkisid, kui saite arstilt infot oma geneetilise riski kohta? Uuritavate tagasiside küsimustikule antud vastuste jagunemine

Kas nõustamisel Teile antud informatsioon ja selgitused olid piisavad?



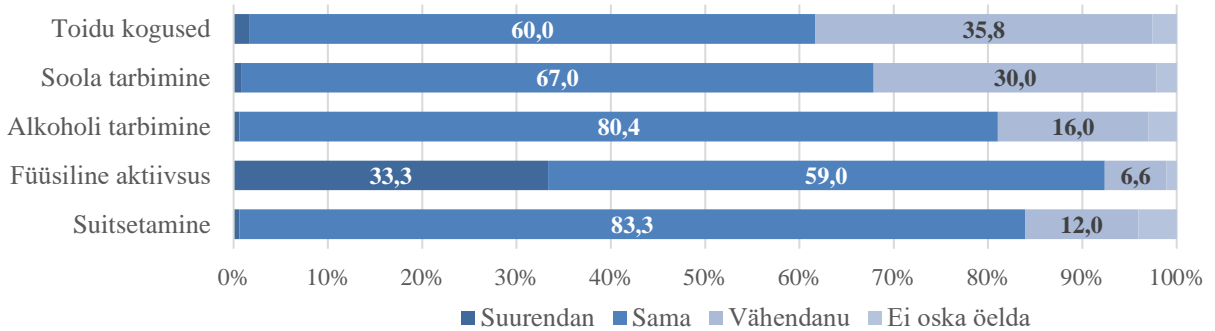
Joonis 6. Kas nõustamisel Teile antud info ja selgitused olid piisavad? Uuritavate tagasiside küsimustikule antud vastuste jagunemine

Südame-veresoonehaiguste puhul...



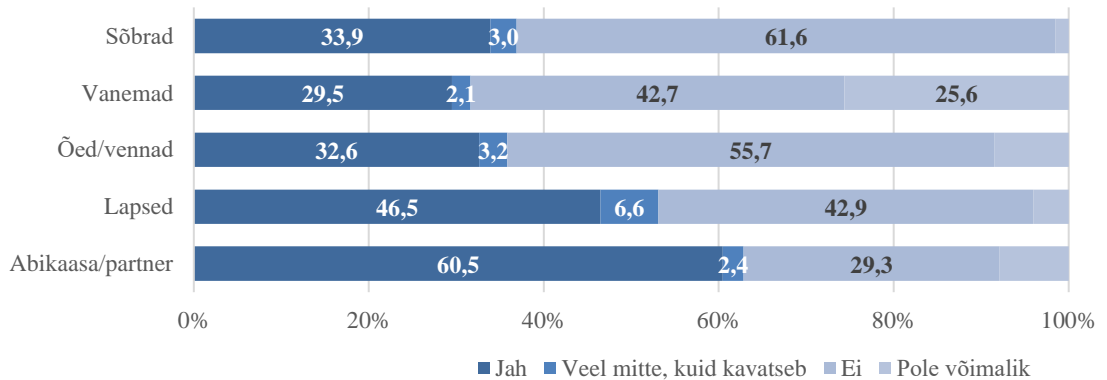
Joonis 7. Uuritavate tagasiside küsimustikule antud vastuste jagunemine hinnangule südameveresoonekonnahaiguste riski kohta

Kuidas olete oma harjumusi muutnud peale seda, kui saite arstilt informatsiooni oma geneetilise riski kohta?

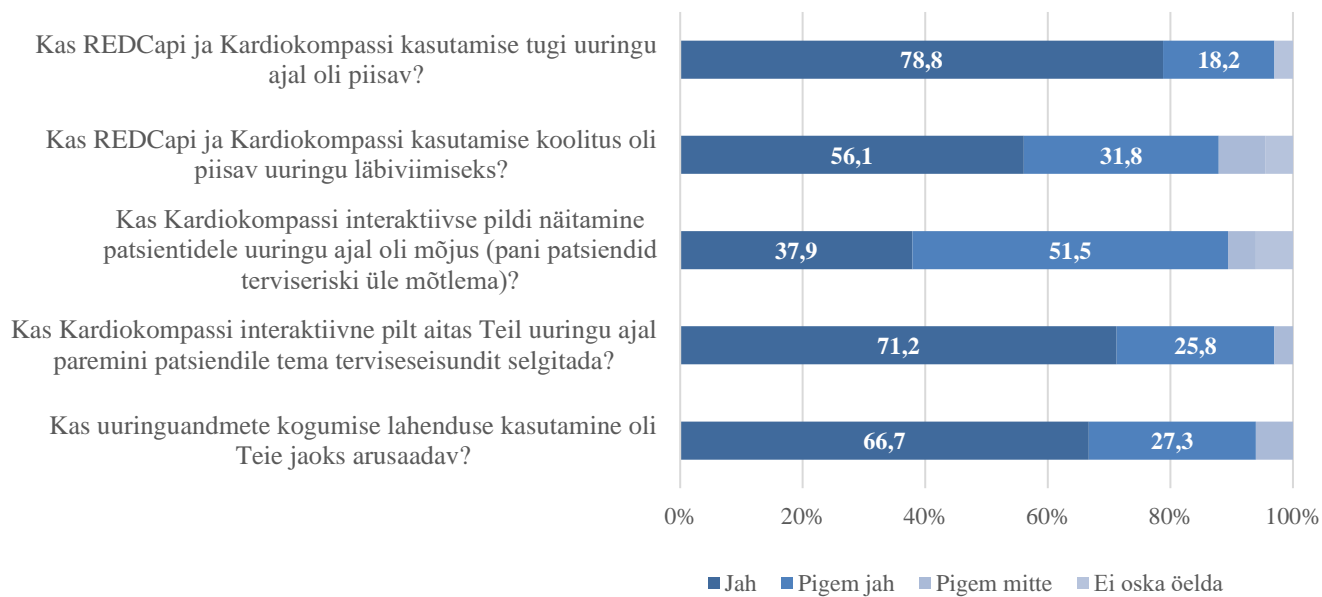


Joonis 8. Kuidas olete oma harjumusi pärast seda muutnud, kui saite arstilt infot oma geneetilise riski kohta? Uuritavate tagasiside küsimustikule antud vastuste jagunemine

Kas Te olete informatsiooni oma geneetilise riski kohta kellegagi jaganud?



Joonis 9. Kas Te olete infot oma geneetilise riski kohta kellegagi jaganud? Uuritavate tagasiside küsimustikule antud vastuste jagunemine



Joonis 10. Arstide tagasiside küsimustikule antud vastuste jagunemine personaalmeditsiini küsimuste puhul

Lisa C. Rinnavähi personaliseeritud ennetuse ja varasema avastamise uuringuprotokoll

Study Title:

IMPLEMENTATION OF A MODEL FOR PERSONALISED RISK-BASED BREAST CANCER PREVENTION AND SCREENING

Internal Reference Number / Short title: estPerMed I, Breast

Ethics Ref: 282/T-29 (Approved 21.05.2018)

Date and Version No: 5. JUN. 2018, Version 2

Principal Investigator: Peeter Padrik, MD, PhD
Cancer Centre, Tartu University Hospital
Tel: 3727319800
E-mail: peeter.padrik@kliinikum.ee

Investigators:

Institute of Genomics, University of Tartu: Neeme Tõnisson, Krista Fischer, Kristi Läll, Marili Palover, Liis Leitsalu

Tartu University Hospital: Neeme Tõnisson, Laura Roht, Kersti Kallak, Evelyn Eelma, Jaak Lehtsaar, Ave-Triin Tihamäe, Hannes Jürgens

North-Estonian Medical Centre: Vahur Valvere, Riina Kütner, Tõnis Metsaots, Olga Kostina

Institute of Family Medicine and Public Health, University of Tartu: Raul-Allan Kiivet, Katrin Lutsar, Eva Juus

Sponsor: estPerMed Consortium

Funder:

Estonian Research Council -
RITA programme supported
by the European Regional
Development Fund

Phone: + 3727300324

etage@etage.ee

Confidentiality Statement

This document contains confidential information that must not be disclosed to anyone other than the Sponsor, the Investigator Team, and members of the Research Ethics Committee, unless authorised to do so.

TABLE OF CONTENTS

1. SYNOPSIS	Error! Bookmark not defined.
2. ABBREVIATIONS	Error! Bookmark not defined.
3. BACKGROUND AND RATIONALE	Error! Bookmark not defined.
3.1. BC in Estonia	Error! Bookmark not defined.
3.2. Current problems in BC population-based screening	Error! Bookmark not defined.
3.3. BC risk prediction models.....	Error! Bookmark not defined.
3.4. High and Intermediate Penetrance Susceptibility Genes .	Error! Bookmark not defined.
High-risk genetic variants and identification of at-risk participants in EGCUT cohort	Error! Bookmark not defined.
Bookmark not defined.	
3.5. Polygenic Risk Score (PRS).....	Error! Bookmark not defined.
Introduction to polygenic risk estimation.....	Error! Bookmark not defined.
Technical details regarding PRS calculations	Error! Bookmark not defined.
Statistical analysis regarding PRSs	Error! Bookmark not defined.
Modelling different versions of PRSs.....	Error! Bookmark not defined.
Results	Error! Bookmark not defined.
<i>UK biobank and BCAC consortium based PRSs</i>	Error! Bookmark not defined.
<i>Association of incident BC and PRSs</i>	Error! Bookmark not defined.
Absolute risk estimates.....	Error! Bookmark not defined.
Limitations of GRS.....	Error! Bookmark not defined.
Activities with BC PRS in the world	Error! Bookmark not defined.
3.6. BC Risk Categories	Error! Bookmark not defined.
4. OBJECTIVES AND OUTCOME MEASURES	Error! Bookmark not defined.
5. STUDY DESIGN	Error! Bookmark not defined.

6. PARTICIPANT IDENTIFICATION	Error! Bookmark not defined.
6.1. Study Participants.....	Error! Bookmark not defined.
Inclusion Criteria:	Error! Bookmark not defined.
Exclusion Criteria.....	Error! Bookmark not defined.
7. STUDY PROCEDURES AND RECRUITMENT	Error! Bookmark not defined.
7.1. Baseline Assessments.....	Error! Bookmark not defined.
7.2. Subsequent Visits	Error! Bookmark not defined.
7.3. Discontinuation/Withdrawal of Participants from Study .	Error! Bookmark not defined.
7.4. Definition of End of Study	Error! Bookmark not defined.
8. INTERVENTIONS	Error! Bookmark not defined.
8.1. COHORT stMG: standard population-based mammography in the age group 50-69	Error! Bookmark not defined.
8.2. COHORT 1 MUT and COHORT 2 MUT	Error! Bookmark not defined.
8.3. COHORT 1 High-PRS and COHORT 2 High-PRS.....	Error! Bookmark not defined.
9. STATISTICAL METHODS	Error! Bookmark not defined.
9.1. Description of Statistical Methods.....	Error! Bookmark not defined.
9.2. Analysis of Outcome Measures.....	Error! Bookmark not defined.
10. DATA MANAGEMENT	Error! Bookmark not defined.
10.1. Access to Data	Error! Bookmark not defined.
10.2. Data Recording and Record Keeping.....	Error! Bookmark not defined.
11. QUALITY ASSURANCE PROCEDURES	Error! Bookmark not defined.
12. ETHICAL AND REGULATORY CONSIDERATIONS	Error! Bookmark not defined.
12.1. Declaration of Helsinki	Error! Bookmark not defined.
12.2. Guidelines for Good Clinical Practice	Error! Bookmark not defined.
12.3. Approvals.....	Error! Bookmark not defined.
12.4. Reporting.....	Error! Bookmark not defined.
12.5. Participant Confidentiality	Error! Bookmark not defined.
12.6. Expenses and Benefits.....	Error! Bookmark not defined.

13. FINANCE AND INSURANCE	Error! Bookmark not defined.
13.1. Funding.....	Error! Bookmark not defined.
13.2. Insurance.....	Error! Bookmark not defined.
14. PUBLICATION POLICY	Error! Bookmark not defined.
15. APPENDIX A: AMENDMENT HISTORY	Error! Bookmark not defined.
16. REFERENCES	233

SYNOPSIS

Study Title	IMPLEMENTATION OF A MODEL FOR PERSONALISED RISK-BASED BREAST CANCER PREVENTION AND EARLY DETECTION	
Internal ref. no. / short title	estPerMed I, Breast	
Study Design	A cohort study, applied research and T3 translational genomics	
Study Participants	The study group base consists of 28 389 female participants in EGCUT, currently in the age-group 22-79.	
Planned Sample Size	28 389	
Planned Study Period	Apr. 2018 – Dec. 2020	
	Objectives	Outcome Measures
Primary	Estimate the possible impact of genetic risk for breast cancer prevention and early detection	Proportion of women in the population with genetically detectable higher risk for breast cancer
Secondary	Estimate the impact of genetic risk for breast cancer detection in the screening program	Number of screen-detected breast cancers in different risk groups

ABBREVIATIONS

BC – breast cancer

EGCUT – Estonian Genome Centre, University of Tartu

PRS – polygenic risk score

SNP – single nucleotide polymorphism

WGS - whole genome sequencing

WES - whole exome sequencing

BACKGROUND AND RATIONALE

BC in Estonia

BC continues to be an important public health issue in Estonia. Since the mid-1990s, the dynamics of BC burden has clearly transitioned towards the high incidence–low mortality type model, which is typical for Western, Northern and Southern Europe. Although the overall BC incidence is much lower in Estonia than in more affluent European countries, mortality from BC is still relatively high, particularly among elderly women. (1)

Incidence and mortality of BC in women Estonia during last 3 years with available data is characterized in the Table 1 and 2. Table 3 and 4 characterize distribution of new cases and incidence by age groups.

Table 1. Incidence of BC in women Estonia during last 3 years (2013-2015) with available data (Estonian Cancer Registry, National Institute for Health Development)

Year	Incident cases	Cases per 100,000
2013	745	106.06
2014	733	104.73
2015	750	107.29

Table 2. Mortality of women from BC in Estonia during last 3 years with available data (Estonian Causes of Death Registry, National Institute for Health Development) is characterized in the Table 2:

Year	Deaths	Deaths per 100,000
2014	251	35.86
2015	241	34.47
2016	235	33.64

Table 3. New cases of BC in Estonia by age group during last 3 years with available data (Estonian Causes of Death Registry, National Institute for Health Development):

	2013	2014	2015
All age groups	745	733	750
15-19	0	0	1
20-24	0	1	0

25-29	5	1	2
30-34	16	7	7
35-39	21	25	26
40-44	34	42	40
45-49	65	43	49
50-54	76	65	95
55-59	99	91	89
60-64	66	100	93
65-69	83	78	84
70-74	107	85	74
75-79	83	89	87
80-84	49	58	56
85 and older	41	48	47

Table 4. Age-specific incidence rate of BC per 100 000 women in different age groups:

	2013	2014	2015
All age groups	106,06	104,73	107,29
15-19	0	0	3,44
20-24	0	2,52	0
25-29	10,63	2,12	4,22
30-34	36,05	15,59	15,41
35-39	47,32	56,78	59,28
40-44	74,49	92,34	88,63
45-49	149,81	99,75	113,2
50-54	156,9	136,93	206,07
55-59	205,08	188,44	185,33
60-64	140,59	214,35	198,86
65-69	222,63	195,25	197,2
70-74	268,62	228,35	211,16

75-79	238,27	245,71	234,34
80-84	183,31	220,76	214,36
85 and older	194,77	214,36	199,53

(Data from: Estonian Cancer Registry, National Institute for Health Development)

For the background we describe here also breast cancer standardized incidence rates by country, see Table 5.

Table 5. Comparison of breast cancer standardized incidence rates by country, 2012 (Source: International Agency for Research on Cancer (IARC), GLOBOCAN 2012)

Country	Standardized incidence rate per 100,000
Greece	43,9
Lithuania	48,7
Romania	50,0
Estonia	51,6
Poland	51,9
Latvia	52,1
Hungary	54,5
Slovak Rep.	57,5
Bulgaria	58,5
Croatia	60,9
Slovenia	66,5
Spain	67,3
Portugal	67,6
Austria	68,0
Czech Rep.	70,3
EU28	74,4
Cyprus	78,4
Sweden	80,4
Malta	85,9

Luxembourg	89,1
Finland	89,4
Italy	91,3
Germany	91,6
Ireland	92,3
United Kingdom	95,0
Netherlands	99,0
France	104,5
Denmark	105,0
Belgium	111,9
Albania	53,9
Montenegro	59,7
Serbia	69,0
Norway	73,1
Switzerland	83,1
Iceland	96,3
FYR of Macedonia	76,2

Measures to avoid premature deaths from BC should combine prevention, early detection and improved treatment. Our project focuses on better prevention and early detection of BC.

Current problems in BC population-based screening

A woman's risk of developing BC is influenced by many factors, but BC screening recommendations are based primarily on age. There are disagreements in medical community about the optimal age to begin BC screening, as well as the frequency of screening and the age at which to stop. In Estonia and mostly globally, the current BC screening guidelines do not support regular screening of women at younger ages than 50 years, thereby largely excluding potentially high-risk women from screening in younger age groups.

The current Estonian nationwide BC screening program has covered screening of women at only 50...62 years (from 2018 50...69 years) and has approximately 50% participation rate which is inefficient by both its limited timeline and percentage of individuals covered. It has been shown that the false positive results from nonstratified screening can reduce subsequent adherence and thereby, knowledge about the personal cancer risks could improve the participation rates (2).

Recent data about the BC screening situation in Estonia is reported by the National Institute for Health Development for 2015 (<http://www.tai.ee/et/instituut/pressile/uudised/4281-kumnendik-rinnavahijuhtudest-avastatakse-soeluuringu-kaigus>). In 2015 71,767 women were invited for screening; participated 36,452 (50.8% from all invited women). BC was diagnosed in 179 women (0.49% from all participated women), which constitutes 23.8% from all BC cases diagnosed in Estonia in 2015.

We can conclude that currently in the Estonian society BC screening mammography is accepted and publicly funded early BC detection measure for women in the age group 50-69, where the 1-year risk for BC varies from 0.16% to 0.23% and 5-year risk varies from 0.85% to 1.15% (see Table 7). We intend to show that these risk estimates are achieved in high genetic risk group already before age 40, supporting the idea to start with the screening in earlier age.

A systematic review has found that “current trial data are too limited to directly inform the question of what the best screening strategy is for women or how clinicians can best tailor that strategy to the individual” (3). Age is an imperfect marker for risk, given that genetic susceptibility, lifestyle factors, and reproductive history can impact a woman’s chance of developing BC. Risk-based screening, in which individualized risk assessment is used to inform screening practices, has been proposed as an alternative to age-based screening (4, 5).

Simulation models have suggested that tailoring screening frequency based on individual risk factor profiles may be more cost-effective than uniform screening (4) and using genetic risk thresholds rather than age may more efficiently identify candidates for screening (6).

The UK dual cohort study showed that by introducing DNA data and mammographic density, screening protocols could be stratified. Those at estimated greater risk of high-stage cancers could be selected for enhanced screening (7). The cost-effectiveness of risk stratified screening stayed currently associated with extensive uncertainty. Additional research is needed to identify data needed for key inputs into model-based cost-effectiveness analyses to identify the impact on health-care resource use and patient benefits. Study concluded that future pilot study of real-time risk prediction to identify women for chemoprevention and enhanced screening is required.

Approximately 15 to 20 percent of BC is familial, meaning the disease occurs more often in family members than can be expected in the general population even though a particular gene mutation has not been identified in the family. With familial BC, the specific cause of BC is unknown but is likely due to combinations of risk factors, including genetics, lifestyle, and environment that increase risk in the family.

BC risk is influenced by rare coding variants in susceptibility genes, such as *BRCA1*, and many common, mostly non-coding variants.

Although individual associated SNPs may confer only modest disease risk, the combined effect of all known associated SNPs on risk can be substantial. Under the assumption of a simple multiplicative model, the collection of known susceptibility SNPs for any given trait or disease can be combined into a risk profile that can be used for risk prediction.

The utility of known high-risk hereditary cancer testing is not systematically used in Estonia. Testing for high- and moderate-penetrance BC gene mutations is strongly backed by scientific knowledge and international guidelines, but this needs a systematic implementation and analysis in Estonian conditions.

According to the Terms of Reference for the Study, we plan to integrate genetic testing for high- and moderate-penetrance hereditary BC gene mutations and polygenic risk scores (PRS) representing the effects of multiple single-nucleotide polymorphisms (SNPs) to stratify individuals and assign personalised screening strategies according to the predetermined thresholds.

In conclusion, we plan to study in the form of applied research possible impact of systematic integration of genetic testing for improvement of BC prevention and early detection.

BC risk prediction models

The classical BC risk prediction models provide risk estimates by either non-genetic risk factors (demographics, reproductive history, menopausal status, family history, breast biopsies, and mammographic density) (8, 9) or by penetrance data from high-risk families with BRCA1 and BRCA2 mutations (10, 11).

QCANCER (<http://www.qcancer.org/female/index.php>) requires age, smoking, alcohol consumption, familial history of various cancers, other diseases (T2D, COPD), etc. This and other non-genetic models have a limited utility in large scale, as the up-to-date information about risk factors is not available. QCancer® has been developed for the UK population, and is intended for use in the UK.

The **Claus model** includes first- and second-degree relatives with breast and/or ovarian cancer, and incorporates the age at diagnosis (12). Among the limitations of the Claus model are that it applies only to women with a family history of BC and does not consider nonhereditary risk factors. In addition, the Claus model can calculate risk for only up to two relatives with BC.

The **Gail model** (<https://www.cancer.gov/bcrisktool/>) is primarily focused on personal risk factors for BC and estimates the patient's five-year and lifetime risk of BC. The five-year risk can be used for chemoprevention recommendations if the risk is greater than 1.67 percent. The Gail model considers the following factors:

- Patient's age (for individuals 35 and older)
- Age at which patient has her first menstrual period
- Age at which patient delivers her first live birth
- Patient's number of biopsies
- Patient's history of atypical hyperplasia
- The number of first-degree female relatives with BC

The main limitation of the Gail model is that it includes only first-degree relatives, which underestimates the risk in women with BC history in their paternal lineage. The Gail model also does not consider the age of onset of BC. These risk calculations have been validated for women in the U.S. who are screened regularly for BC.

The **BRCAPro** (<http://bcb.dfc.harvard.edu/bayesmendel/brcapro.php>) (13) considers a patient's age, the age of first- and second-degree relatives and their breast and ovarian cancer status, along with *BRCA1* and *BRCA2* mutation frequencies and cancer penetrance. The patient's ethnicity and age at which she has had a salpingo-oophorectomy (the removal of the ovaries and Fallopian tubes) are also components of the BRCAPRO risk calculation. This model does not consider nonhereditary risk factors.

The **BOADICEA model** (the Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm) (<http://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/>) (Antoniou, Pharoah et al. 2004) (14, 15) calculates risk based upon a probability of carrying a genetic mutation (16). The Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm (BOADICEA) is a computer program that is used to calculate the risks of breast and ovarian cancer in women based on their family history. It is also used to calculate the probability that they are carriers of cancer-associated mutations in the *BRCA1* or *BRCA2* gene. The latest version of BOADICEA (BWA v3) is described by [Lee et al. \(2013\)](#). This tool is provided for research use only. The BOADICEA software is at an early stage of development and is provided "as is" (ie. it is not error-free). BOADICEA is designed for research use only and is not designed for providing information on which to base clinical decisions. BOADICEA has not been approved for use by any regulatory authority.

The **Tyrer-Cuzick model** (the International BC Intervention Study [IBIS]) (<http://www.ems-trials.org/riskevaluator/>) (17) considers the patient's age; BMI; age at first menstrual period; age at first live birth; age at menopause; hormone replacement therapy use; breast biopsies; atypical ductal hyperplasia; lobular carcinoma in situ; and family history of breast and ovarian cancer in first- and second-degree relatives. This model also estimates the risk for the presence of a non-*BRCA1/BRCA2* BC susceptibility gene mutation.

The program assumes that there is a gene predisposing to BC in addition to the *BRCA1/2* genes. The woman's family history is used to calculate the likelihood of her carrying an adverse gene,

which in turn affects her likelihood of developing BC. The risks of developing BC for the general population were taken from data on the first BC diagnosis (ICD-10 code C50) in Thames Cancer Registry area (UK) between 2005-2009. The risk from family history (caused by the adverse genes) is modelled to fit the results in "Familial Breast and Ovarian Cancer: A Swedish Population-based Register Study, Anderson H et al., American Journal of Epidemiology 2000, 152: 1154-1163". The risk from other classical factors including age at first child and benign disease are combined with familial risk. The latest version of the model (v8) incorporates mammographic density.

As seen from the Table 5, Estonian BC standardized incidence is lower than in countries which population is the basis for described risk prediction models. We cannot therefore use these models for the absolute risk prediction in Estonian population, as none of these are validated into Estonian incidence.

High and Intermediate Penetrance Susceptibility Genes

Currently, the clinical genetic testing for BC susceptibility is focused on detecting pathogenic mutations within known high- and moderate-risk genes, based on family background of cancers, especially cancers at young age.

Pathogenic germline mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes dramatically increase the relative risk of BC, particularly among premenopausal women. For example, the cumulative lifetime risks of female BC may be as high as 46-87 % for BRCA1 and 38-84 % for BRCA2 (18). Recent prospective cohort study showed, that the cumulative risk of developing BC by age 80 years was 72% for *BRCA1* mutation carriers and 69% for *BRCA2* mutation carriers, respectively (19). For ovarian cancer, the cumulative risks by age 80 years were 44% for *BRCA1* carriers and 17% for *BRCA2* carriers. BC incidence for carriers increased rapidly with age in early adulthood and then remained relatively constant throughout the lifetime. The age at which this "plateau" was reached was 31 to 40 years for *BRCA1* carriers and 5 to 10 years later for *BRCA2* carriers. The incidence during the plateau was similar for both groups of mutation carriers (19). Family history, as modelled explicitly in BOADICEA (19), modulates the actual cancer risks and may be used for the further management decisions.

As an integral part of the project, we will study our target group for mutations in 11 genes that have been consistently associated with moderate to high BC risk: BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, PTEN, CDH1, ATM, PALB2, CHEK2, NBN, NF1. This list can be divided into

1. High-risk genes (BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, PTEN, CDH1)
2. Moderate-risk genes (ATM, PALB2, CHEK2, NBN, NF1)

The list includes well-known tumour suppressors, cell cycle checkpoint kinases, etc. that are pathogenically related to cancer susceptibility.

High-risk genetic variants and identification of at-risk participants in EGCUT cohort

We have initiated identification of high-risk individuals by detection of high-risk BRCA1 and BRCA2 alleles in the EGCUT dataset of whole genome and whole exome sequenced individuals (WGS, WES, $n = 2\,240 + 2\,381$, from these 1228 and 1040 females, respectively), complemented by indirect detection (long-range haplotypes, LRH) search in previously genotyped individuals ($n \sim 14\,000$). By the sequencing data, we have currently identified 16 female participants with BRCA1 and BRCA2 high-risk genetic variants. The data is complemented by 16 confirmed female participants from the genotyped cohort. Both direct identification of BRCA1 and BRCA2 high-risk variants from sequencing and array data, together with computational search in the whole genome genotyped subset of EGCUT participants ($\sim 47\,000$) are still in progress and will be finalized in upcoming months. This indirect identification is based on imputation and long-range haplotype search in the genotyping dataset. In addition to findings in BRCA1 and BRCA2, the whole EGCUT cohort will be searched for high and moderate risk genetic variants in TP53, STK11, PTEN, CDH1, ATM, PALB2, CHEK2, NBN and NF1 genes.

Polygenic Risk Score (PRS)

Introduction to polygenic risk estimation

Currently the largest genome-wide association study for breast cancer (20) with 122,977 cases and 105,974 controls of European ancestry has identified almost 180 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) that are estimated to explain 18% of the familial relative risk. Several papers (20-22) have shown that single nucleotide polymorphisms (SNPs) can be useful for calculating the genetic risk scores (PRS) for estimating breast cancer risks as they combine the small effects of many genetic variants together. The mathematical definition of PRS is following:

where w_i is the weight of each SNP and x_i represents the number of risk alleles for SNP, i for the individuals, Weights for SNPs are usually taken from a published meta-analysis for a disease in interest.

PRS including common SNPs with small effects is expected to have normal distribution in the population. This assumption simplifies inference drawn from PRS categories. Women can be divided into PRS categories based on their risk score values. The threshold for “high risk” is a matter of discussion, depending on many factors such as acceptable level for intervention of 5 or 10-year absolute risk, intervention options, cost etc. (see Figure 1).

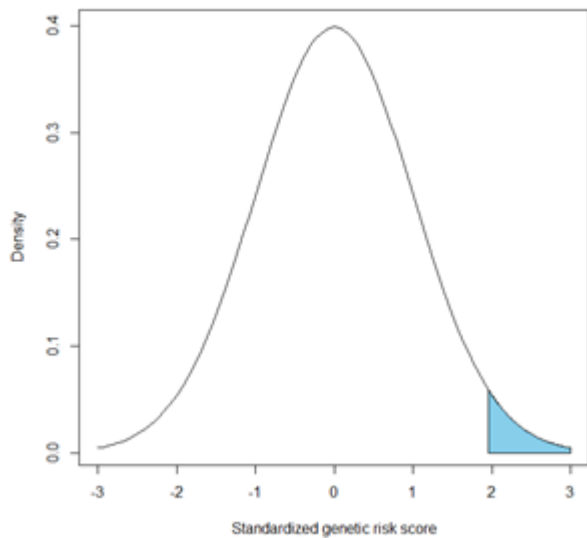


Figure 1. Example of genetic risk score distribution histogram in a population-based cohort with top 5% in the estimated high-risk group indicated in blue.

Technical details regarding PRS calculations

Genotyping and imputation

Genotyping of Estonian biobank samples has been done with four different arrays: 69% of women with Illumina Global Screening Array, 14% with Illumina OmniExpress Array, 13% with Illumina CoreExome Array and 4% with Illumina HumanHap 370CNV Array. All samples were imputed using the Estonian population based whole genome sequencing dataset as the reference panel (23). Genotyping was done in the Core Genotyping Lab in University of Tartu and variants were called using Illumina GenomeStudio and additionally by zCall for Illumina GSA and CE arrays. Before imputation all genotyped datasets were quality controlled. Samples with call-rate <95%, had gender mismatch between genotype and questionnaire or genotype heterozygosity more extreme than $\pm \text{mean} \times 3\text{sd}$ were excluded. Genetic variants with call-rate <95%, HWE p-value < $1e-6$, MAF < 1%, and palindromic variants were excluded. Imputation was done using two-stage approach: EAGLE v. 2.3 for phasing and BEAGLE v. 21Jan17 for imputation. Estimated genotypes were generated for approximately 38 million SNPs.

For PRS versions, we developed based on UK biobank gwas results (<https://docs.google.com/spreadsheets/d/1b3oGI2IUt57BcuHttWaZotQcl0-mBRPyZihz87Ms No/edit#gid=1209628142>) or based on combined results of Breast Cancer

Association Consortium (BCAC) and ICOGS (<http://bcac.ccge.medschl.cam.ac.uk/bcacdata/oncoarray/>), MAF threshold 2% was imposed leaving us with ~6.6 million variants in UK biobank and ~8.8 variants in BCAC. For any version of PRS calculation, only bi-allelic SNPs with both MAF exceeding 1% and accurate imputation (squared correlation between known genotypes from the WGS data and imputed allele dosages (R^2) > 0.8) in EGCUT data were included. The criteria for accurate imputation was taken from (24).

Details about the data management for PRSs calculation

In the published literature, for breast cancer, no published PRS including many individually insignificant SNPs as done for other complex diseases (25-27) could not be found. Therefore, we developed new PRSs based on two large scale meta-analysis: UK biobank gwas results and combined results of three large studies, including Breast Cancer Association Consortium (BCAC) and Collaborative Oncological Gene-environment Study (iCOGS). Weights for SNPs are usually taken from a published meta-analysis and they represent per-effect-allele log odds ratios. UK biobank published linear model coefficients and we transformed them to correspond to odds ratios as follows (28):

where β is the linear regression estimate, p is the allele frequency of a SNP and f represents the case fraction in the UK gwas sample set.

For PRS calculation, independent set of SNPs is needed. Independent set of markers were obtained using clumping procedure implemented in PLINK-1.9 (<http://pnqu.mgh.harvard.edu/purcell/plink/>) (29) with following parameters (--clump-p1=1, --clump-r2=0.1, --clump-kb=500). Estonian whole genome sequencing dataset (n=2284) was used as a reference panel to obtain LD structure between the SNPs. After clumping and data quality control, 231498 SNPs in UK biobank and 143358 SNPs on BCAC consortium remained, respectively. PRS versions using independent set of markers were calculated using the PRSICE.2.0 software (30). Palindromic markers were excluded from the PRS composition, as no automatic rules to assure that palindromic markers are coded using the same strand in both genotyped and meta-analysis files are currently available.

Statistical analysis regarding PRSs

Overview of literature

It is common to report hazard ratios for PRS top quintile, top decile or for top 5%, 2% or 1% percentiles compared to average or low PRS category while modelling BC. Also, incidence rates of BC in PRS categories are informative. In the article by Sieh and others, they estimated that using PRS composed of 86 SNPs and identifying women who belong to top 10% of the PRS

distribution would help to target 32% of all future cases(3). In addition, N. Mavaddat and others used 77 SNPs to calculate a PRS and showed that the lifetime risk of BC for women in the lowest and highest quintiles of the PRS were 5.2% and 16.6%, if the woman had no family history, and 8.6% and 24.4% for a woman with a first-degree family history of BC (21).

There are also studies which focus on how taking PRS information into account on top of other known risk factors could change the path of screening for women. For example, Li et al. evaluated their 24 SNP-based PRS in families without BRCA1 and BRCA2 gene mutations. By using both BOADICEA and genetic risk score, 14-23% of women should have undergone screening procedures differently from the current guidelines (31).

Finally, recent research has revealed that including more markers in PRS could improve its predictive ability. For instance, in type II diabetes (25), coronary heart disease (26) and schizophrenia (27) the risk prediction studies have shown that including hundreds to thousands of SNPs with less statistical confidence can improve the actual risk predictions.

Modelling different versions of PRSs

To assess the association between different PRSs and BC, three stages modelling approach was executed. Firstly, two already published PRSs are calculated as described in the original publications (list of SNPs together with weights as published) (21, 22). Out of 86 SNPs from Sieh *et al* and 77 SNPs from Mavaddat *et al* we identified 70 and 75 SNPs with acceptable imputation accuracy, accordingly (later denoted as *and*).

Then, as a second step, we turned to an approach, where hundreds and thousands of individually insignificant SNPs are included in the PRS. Independent set of SNPs from UK biobank gwas results or BCAC consortium metaanalysis were used and several versions of PRS were calculated by varying p-value thresholds for SNP inclusion. To choose the optimum p-value threshold, logistic regression models were fitted, where prevalent BC status was used as a dependent variable and a version of PRS under assessment was used as independent variable. Models were additionally adjusted for age at recruitment. Finally, optimal were chosen based on the association p-value, automatically reported by PRSICE. We denote them later as *and* . For all the modelling sample set was divided into training and validation set. Training set consisted of all prevalent cases and a random sample of 2000 controls without BC. Test set was the rest of the sample (~30240 women).

Then as a third step, association between incident BC and four versions of PRSs (, or) were investigated using Cox proportional hazard model. Age at recruitment was used as timescale. Harrell's c-statistic to characterize the discriminative ability of each PRS is reported. Hazard ratios for PRS top quintile and top 5% percentile compared to average and low PRS categories are reported.

Both odds ratios (OR) and hazard ratios (HR) are reported for standardized PRSs. We also construct three versions of MetaPRSs (weighted average of two, three or four scores), to capture all possible genetic signals – similarly to what has been done here (32). Weights to construct metaPRS are ORs from training set from logistic regression model.

Results

Descriptive statistics about the cohort Estonian Genome Centre holds currently samples from approximately 52,000 participants; genotype data is available for over 50,000 of them. For finding the incident female BC rates, only women without a previous history of BC (ICD10 C50) were considered (n = 33 714). The further data shows age at the time of joining EGCUT. The diagnoses originate from linking data with the Estonian Health Insurance Fund (last linking data from Dec. 2015), Estonian Causes of Death Registry (data until Dec. 2015) and Estonian Cancer Registry (last data Dec. 2013). Overall, we identified 318 incident female BC cases with the following age distribution (incidence rate per 1000 years of follow up in brackets):

	18-30	31-40	41-49	50-62	63-69	70-79
BC	9(0.14)	37(0.73)	73(1.66)	103(1.85)	44(2.2)	40(2.45)

As seen in the Figure 2 below, the incidence rates in age categories below the recommended screening age are just slightly lower than in the current screening age. The same tendency was observed in the cumulative incidence - age groups 40-49 y and 50-62 y show quite similar tendencies. After 10 years of follow-up, there are ~1.8% of women with diagnosed BC in the age group 40-49 y and about 2% diagnosed in the age group 50-62 y.

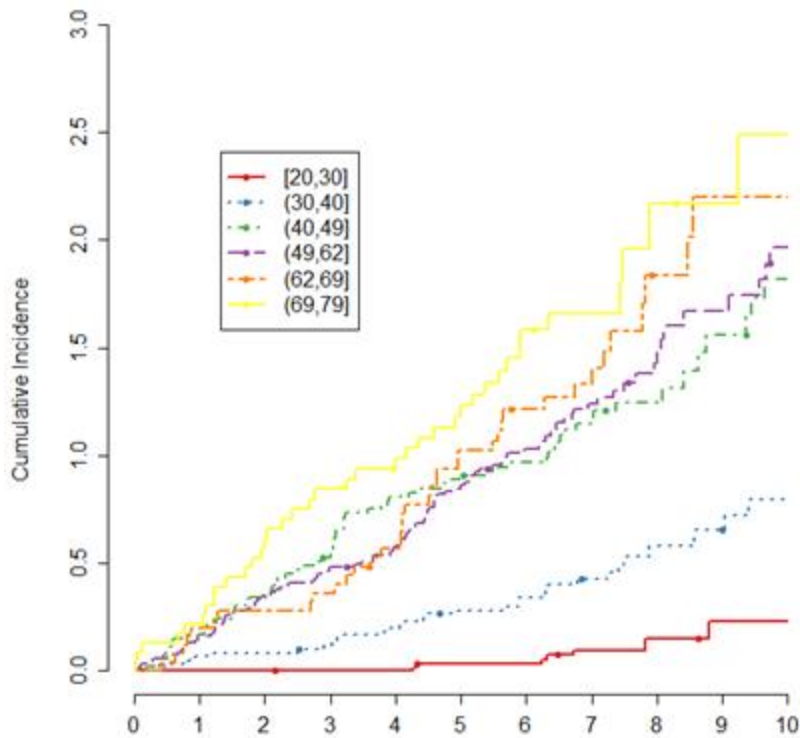


Figure 2. Kaplan-Meier cumulative risk estimates for BC in different age groups; charts are based on Estonian Genome Center incident BC data

Statistical analysis results about PRSs

UK biobank and BCAC consortium based PRSs

Different versions of PRSs based on UK biobank gwas and BCAC consortium metaanalysis were composed and their association with prevalent BC investigated. Strongest association was observed for BCAC consortium based PRS with inclusion threshold (OR=1.44, 95% CI 1.27...1.64, p-val= , snps included 898) and for UK biobank based with inclusion threshold (OR=1.34, 95% CI 1.18...1.52, p-val= , snps included 137). Results for all thresholds can be seen in Figure 3.

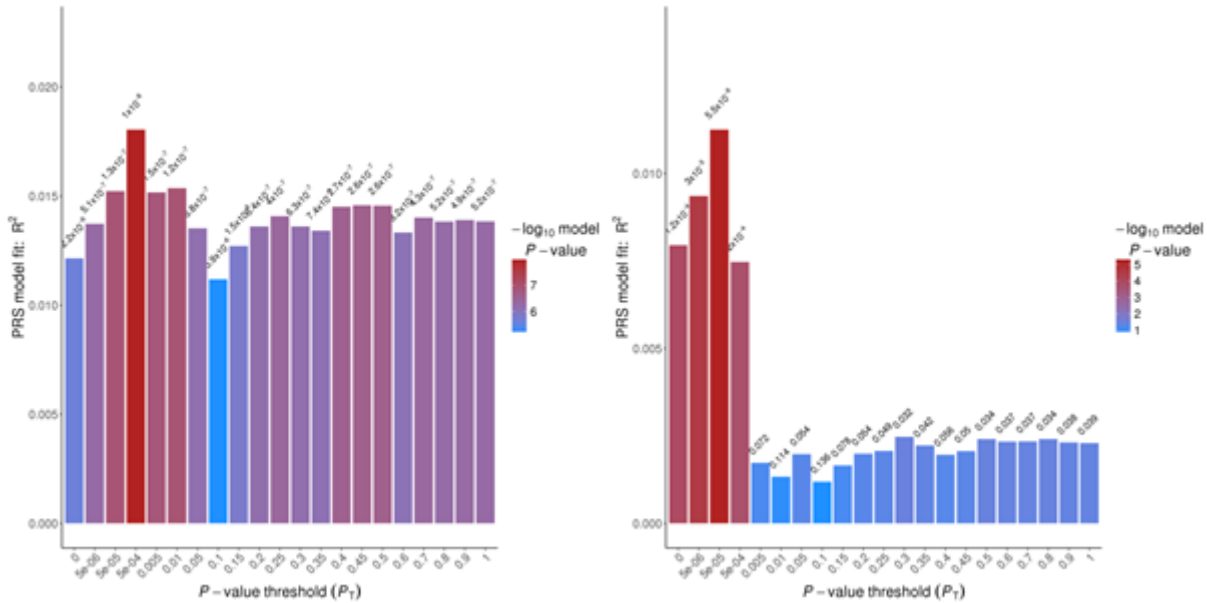


Figure 3. Association of PRSs with prevalent breast cancer in Estonian Genome Center. On the left, PRSs based on BCAC consortium and on the right PRSs based on UK biobank GWAS. Highest pseudo-R2 is achieved with inclusion pvalue threshold in BCAC and with in UK biobank based gwas.

For and (OR = 1.38 95% CI 1.22...1.57, p-value) association with prevalent BC among women was confirmed in EGCT cohort as well.

Association of incident BC and PRSs

As it can be seen (table 7), out of 4 selected PRSs, has the weakest association with incident BC and has the strongest association. Therefore, is the weighted average of all three PRS except and is the weighted average of and The all weighted metaPRSs have stronger association with incident BC than original scores alone, and perform very similiarly. As has the lowest p-value out of all scores it is **therefore chosen the be the final PRS used in all the following analyses.**

Table 6. Analysis results for incident BC using different genetic risk scores

Women in the highest quintile of have 3.6 (95% CI 2.4-5.3) times higher hazard and women in the middle quintile have 1.7 (95% CI 1.1-2.68) times higher hazard of developing BC than women in the lowest quintile. Women in the top 5% category have four times higher hazard (HR=4.2, 95% CI 2.84-6.2) of developing BC than women in the lower half of the . In the figure 4, by the age of 70, 12% of women in the top 5% categories have developed BC compared to ~3% of women in the lowest half of . Furthermore, women on the top 5% category have almost 3 times higher hazard (HR=2.73, 95% CI 1.92-3.9) of developing BC compared to the rest of the population.

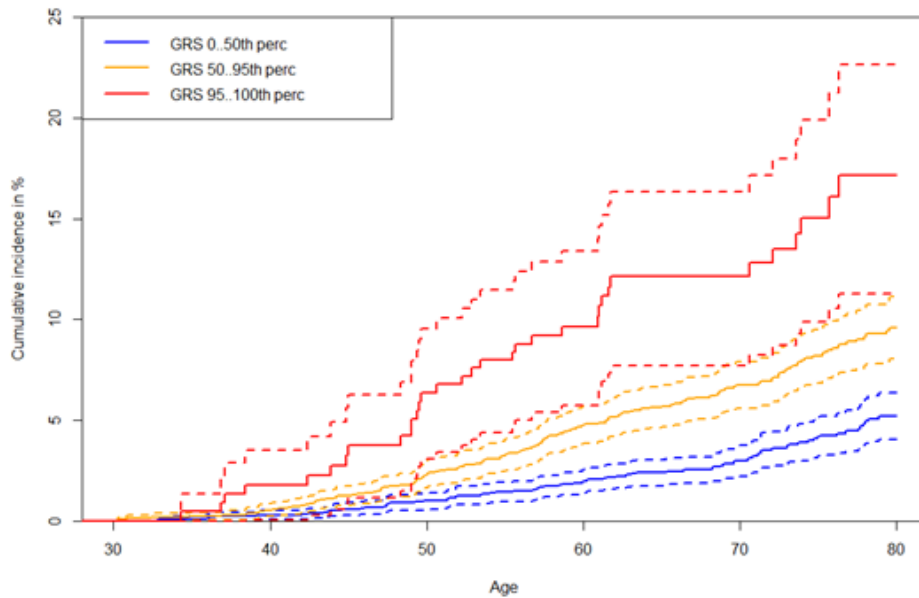


Figure 4. Cumulative incidence on BC in three PRS categories with 95% confidence intervals

Based on vigorous testing of several versions of PRS and different thresholds for high risk; furthermore, taking into account the relatively small amount of cases, **we define individuals whose PRS value exceeds 95th percentile of the population distribution as “high polygenic risk”.**

Absolute risk estimates

To assess the cumulative incidence of BC in Estonia by a certain age, average number of BC cases among women in 2013-2015 provided by National Institute for Health Development and average number of deaths and average sample size of women in each 5-year age group (0-4, 5-9, 10-14, etc.) during 2013-2015 in Estonia is taken from Statistics Estonia. One-year risk within each age group is calculated and treated as a constant for each age value within the age group. Population level risk by given age t is used as risk estimate for women with PRS lower than 95th percentile. Given that HR for women belonging to top 5% PRS group was 2.73 (95% CI 1.92-3.9) compared to rest of the women and assuming that the effect of PRS does not change within time, we calculate risk estimates in the following way:

- Using the Kaplan Meier method, cumulative BC incidence by age t for individuals in the non-high genetic risk group is estimated as .
- Given the HR for the high-risk group, Kaplan Meier estimates can be interpolated to high-risk individuals using a formula:

where P_{t-} is the probability to live breast-cancer free up to age t in the non-high genetic risk group and P_{t+} is the probability to live breast-cancer free up to age t in the high genetic risk group. Hazard ratio (HR) was 2.73 for individuals in top 5%.

- Cumulative incidence by age t in the high gen. risk group is calculated as $P_{t+} - P_{t-}$.
- To obtain 5-year risk estimate for any age t , then conditional probability of developing breast cancer during next 5 years given that the individual has lived breast cancer free up to age t is calculated in the following way:

where t is random variable indicating age at BC diagnosis, P_{t+} is the probability to live BC free up to age $(t+5)$ and P_{t-} is the probability to live BC free up to age t .

Results are given in table 7. For the high risk estimates also 95% CI are provided, to address the uncertainty of the HR estimate. There are also 5-year risk estimates for wider than top 5% groups (top 10% HR=2.48 (1.86-3.3), top 20% HR=2.45 (1.93-3.12)).

Table 7. Incidence of malignant BC in Estonia using average numbers of cases, deaths and sample size estimates in 2013-2015, 5-year BC risk in the current screening-group is marked with the Bold script

age	Cumulative incidence in population	Cumulative incidence in top 5% group	95% CI for cum inc in top 5%	5y risk in population in given age	5y risk in top 5% group in given age	95% CI for 5-year risk in top 5%	5y risk in top 10% group in given age	95% CI for 5-year risk in top 10%	5y risk in top 20% group in given age	95% CI for 5-year risk in top 20%
30	0.06%	0.16%	0.12%-0.24%	0.14%	0.39%	0.3%-0.6%	0.31%	0.23%-0.41%	0.27%	0.22%-0.35%
31	0.08%	0.23%	0.16%-0.32%	0.18%	0.48%	0.3%-0.7%	0.38%	0.28%-0.5%	0.33%	0.26%-0.42%
32	0.11%	0.29%	0.2%-0.41%	0.21%	0.57%	0.4%-0.8%	0.45%	0.34%-0.6%	0.39%	0.31%-0.5%
33	0.13%	0.35%	0.24%-0.5%	0.24%	0.65%	0.5%-0.9%	0.52%	0.39%-0.69%	0.45%	0.36%-0.58%

34	0.15%	0.41%	0.29%- 0.58%	0.27%	0.74 %	0.5% - 1.1%	0.59 %	0.44% - 0.78%	0.52 %	0.41% - 0.66%
35	0.20%	0.56%	0.39%- 0.79%	0.30%	0.82 %	0.6% - 1.2%	0.65 %	0.49% - 0.87%	0.57 %	0.45% - 0.73%
36	0.26%	0.70%	0.5%- 1%	0.33%	0.91 %	0.6% - 1.3%	0.72 %	0.54% - 0.95%	0.63 %	0.5%- 0.8%
37	0.31%	0.85%	0.6%- 1.21%	0.36%	0.99 %	0.7% - 1.4%	0.78 %	0.59% - 1.04%	0.69 %	0.54% - 0.88%
38	0.37%	1.00%	0.7%- 1.42%	0.39%	1.07 %	0.8% - 1.5%	0.85 %	0.64% - 1.13%	0.75 %	0.59% - 0.95%
39	0.42%	1.14%	0.81%- 1.63%	0.42%	1.15 %	0.8% - 1.6%	0.91 %	0.69% - 1.22%	0.81 %	0.63% - 1.02%
40	0.51%	1.37%	0.97%- 1.96%	0.46%	1.25 %	0.9% - 1.8%	0.99 %	0.75% - 1.32%	0.87 %	0.69% - 1.11%
41	0.59%	1.60%	1.13%- 2.28%	0.50%	1.35 %	0.9% - 1.9%	1.07 %	0.8%- 1.42%	0.94 %	0.74% - 1.2%
42	0.67%	1.83%	1.29%- 2.6%	0.53%	1.44 %	1%- 2.1%	1.15 %	0.86% - 1.52%	1.01 %	0.8%- 1.29%
43	0.76%	2.06%	1.45%- 2.93%	0.57%	1.54 %	1.1% - 2.2%	1.22 %	0.92% - 1.63%	1.08 %	0.85% - 1.37%
44	0.84%	2.28%	1.61%- 3.25%	0.60%	1.64 %	1.2% - 2.3%	1.3% %	0.98% - 1.73%	1.15 %	0.91% - 1.46%
45	0.96%	2.61%	1.84%- 3.7%	0.65%	1.75 %	1.2% - 2.5%	1.4% %	1.05% - 1.85%	1.23 %	0.97% - 1.56%
46	1.08%	2.93%	2.07%- 4.16%	0.69%	1.87 %	1.3% - 2.7%	1.49 %	1.12% - 1.98%	1.31 %	1.04% - 1.67%

47	1.20%	3.25%	2.3%- 4.61%	0.73%	1.99 %	1.4% - 2.8%	1.58 %	1.19% -2.1%	1.39 %	1.1%- 1.77%
48	1.32%	3.57%	2.52%- 5.06%	0.78%	2.10 %	1.5% -3%	1.67 %	1.26% - 2.22%	1.48 %	1.17% - 1.88%
49	1.44%	3.89%	2.75%- 5.51%	0.82%	2.22 %	1.6% - 3.2%	1.77 %	1.33% - 2.34%	1.56 %	1.23% - 1.98%
50	1.60%	4.32%	3.06%- 6.11%	0.85%	2.30 %	1.6% - 3.3%	1.83 %	1.37% - 2.43%	1.61 %	1.27% - 2.05%
51	1.77%	4.75%	3.36%- 6.71%	0.88%	2.37 %	1.7% - 3.4%	1.89 %	1.42% - 2.51%	1.65 %	1.31% -2.1%
52	1.93%	5.17%	3.67%- 7.31%	0.90%	2.45 %	1.7% - 3.5%	1.95 %	1.47% - 2.59%	1.71 %	1.35% - 2.17%
53	2.09%	5.60%	3.97%- 7.9%	0.93%	2.53 %	1.8% - 3.6%	2.02 %	1.52% - 2.67%	1.76 %	1.39% - 2.24%
54	2.25%	6.02%	4.27%- 8.49%	0.96%	2.60 %	1.8% - 3.7%	2.08 %	1.56% - 2.75%	1.82 %	1.44% - 2.31%
55	2.44%	6.51%	4.63%- 9.17%	0.95%	2.58 %	1.8% - 3.7%	2.06 %	1.55% - 2.73%	1.81 %	1.43% - 2.29%
56	2.63%	7.01%	4.98%- 9.86%	0.95%	2.56 %	1.8% - 3.6%	2.04 %	1.54% - 2.71%	1.81 %	1.43% -2.3%
57	2.81%	7.50%	5.33%- 10.53%	0.94%	2.54 %	1.8% - 3.6%	2.03 %	1.53% - 2.69%	1.79 %	1.41% - 2.28%
58	3.00%	7.98%	5.68%- 11.21%	0.93%	2.52 %	1.8% - 3.6%	2.01 %	1.51% - 2.67%	1.78 %	1.4%- 2.26%
59	3.19%	8.47%	6.03%- 11.87%	0.92%	2.50 %	1.8% - 3.5%	2% %	1.5%- 2.65%	1.76 %	1.39% - 2.24%

60	3.37%	8.93%	6.37%- 12.51%	0.95%	2.57 %	1.8% - 3.7%	2.04 %	1.53% -2.7%	1.81 %	1.43% -2.3%
61	3.55%	9.39%	6.7%- 13.14%	0.98%	2.64 %	1.9% - 3.8%	2.1% %	1.58% - 2.78%	1.86 %	1.47% - 2.37%
62	3.73%	9.85%	7.03%- 13.76%	1.00%	2.72 %	1.9% - 3.9%	2.16 %	1.62% - 2.86%	1.91 %	1.51% - 2.43%
63	3.90%	10.30%	7.36%- 14.38%	1.03%	2.79 %	2%- 4%	2.22 %	1.67% - 2.94%	1.97 %	1.55% -2.5%
64	4.08%	10.75%	7.69%- 15%	1.06%	2.86 %	2%- 4.1%	2.28 %	1.71% - 3.02%	2.02 %	1.59% - 2.56%
65	4.29%	11.27%	8.07%- 15.7%	1.08%	2.91 %	2.1% - 4.1%	2.33 %	1.76% - 3.09%	2.06 %	1.62% - 2.61%
66	4.49%	11.79%	8.44%- 16.4%	1.10%	2.97 %	2.1% - 4.2%	2.38 %	1.79% - 3.15%	2.09 %	1.65% - 2.66%
67	4.69%	12.30%	8.81%- 17.09%	1.12%	3.02 %	2.1% - 4.3%	2.42 %	1.82% - 3.21%	2.13 %	1.68% - 2.71%
68	4.90%	12.80%	9.19%- 17.78%	1.14%	3.07 %	2.2% - 4.4%	2.46 %	1.85% - 3.26%	2.17 %	1.71% - 2.75%
69	5.10%	13.31%	9.56%- 18.46%	1.15%	3.12 %	2.2% - 4.4%	2.5% %	1.88% - 3.32%	2.21 %	1.74% -2.8%
70	5.32%	13.86%	9.96%- 19.19%	1.17%	3.16 %	2.2% - 4.5%	2.53 %	1.91% - 3.36%	2.24 %	1.77% - 2.84%
71	5.54%	14.40%	10.36% - 19.92%	1.18%	3.20 %	2.3% - 4.5%	2.57 %	1.93% -3.4%	2.27 %	1.79% - 2.88%
72	5.76%	14.94%	10.76% - 20.64%	1.20%	3.24 %	2.3% - 4.6%	2.6% %	1.95% - 3.44%	2.29 %	1.81% - 2.91%

73	5.98%	15.48%	11.16% - 21.36%	1.21%	3.28 %	2.3% - 4.6%	2.63 %	1.98% - 3.48%	2.32 %	1.83% - 2.95%
74	6.19%	16.02%	11.55% - 22.07%	1.23%	3.32 %	2.3% - 4.7%	2.66 %	2%- 3.52%	2.35 %	1.86% - 2.99%
75	6.43%	16.58%	11.97% - 22.82%	1.19%	3.22 %	2.3% - 4.6%	2.59 %	1.95% - 3.43%	2.29 %	1.81% - 2.9%
76	6.66%	17.14%	12.39% - 23.56%	1.16%	3.13 %	2.2% - 4.4%	2.51 %	1.89% - 3.33%	2.22 %	1.75% - 2.82%
77	6.89%	17.70%	12.8%- 24.29%	1.12%	3.03 %	2.1% - 4.3%	2.44 %	1.83% - 3.23%	2.15 %	1.7%- 2.73%
78	7.12%	18.25%	13.21% - 25.02%	1.09%	2.94 %	2.1% - 4.2%	2.36 %	1.78% - 3.13%	2.09 %	1.65% - 2.65%
79	7.35%	18.80%	13.63% - 25.73%	1.05%	2.84 %	2%- 4%	2.29 %	1.72% - 3.03%	2.02 %	1.6%- 2.57%
80	7.54%	19.27%	13.98% - 26.34%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

It can be seen, that the cumulative incidence by age 40 in high-genetic risk group is similar to cumulative incidence by age 49 in the non-high genetic risk group. It can also be seen that by the age of 80, 7.5% of women in the non-high genetic group are expected to have experienced BC. Similar proportion of women in high genetic risk group is expected to experience BC by the age of 57. The cumulative incidence may be visualized as shown below on **Fig. 5**.

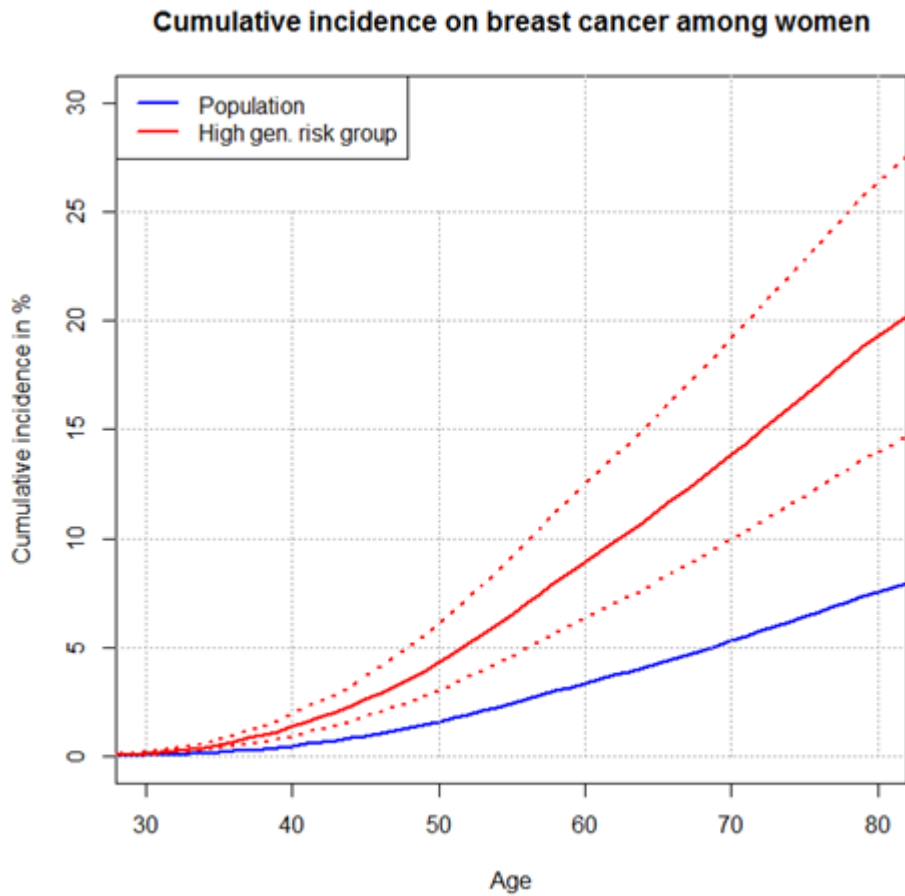


Figure 5. The cumulative risk estimates from table 7 (for top 5%) are visualized as follows

Cumulative incidence is the probability of individuals getting the disease during a specified period. For cancer, it is the fraction of individuals who would be expected to develop a particular cancer before the age of 75 or (80 or 85) in the absence of competing causes. Like the age-standardised rate, it permits comparisons between populations of different age structures.

The newest linking of EGCUT cohort and other registries was done in June 2016. By 1. January in 2018 after excluding women who already had developed breast cancer or had died after joining the biobank, the number of high PRS women in different age categories is following:

Age group	Non-high PRS group (95% of the population)	PRS group (top 5%)	PRS group (top 10%)
20-30	2084	109	215
31-39	5030	259	516
40-49	5809	321	623
50-62	7600	389	773

63-69	3798	211	403
70-74	1814	85	176

Limitations of GRS

For common complex diseases, part of the genetic architecture is yet to be revealed. It is estimated that genetic risk scores explain about 5-20% of the heritability. Therefore, **genetic risks are estimates for true genetic risk and are subjected to change when new knowledge is discovered.** The predictive ability of genetic risk scores is dependent on the characteristics of the meta-analysis – 1) the “purity” or definition of the analysed phenotype (breast cancer types, the criteria of diagnosis, either self-diagnosed or validated by doctors etc.), 2) ancestry of the participants and 3) sample size. It is estimated, that four presented GRSs are moderately or strongly correlated (but not ideal proxies) of each other. If two GRSs would be completely independent of each other, 10% of individuals would be expected to belong to top 5% category with one GRS, but not with another GRS. Combining several GRSs into metagrs as done in this project is an option to combine the current genetic knowledge together in a best possible way.

Activities with BC PRS in the world

Hughes E. et al. have developed and validated a combined residual risk score to predict BC risk in unaffected women negative for mutations on a multi-gene hereditary cancer panel (33). A residual risk score was developed and is highly predictive of risk of development of future breast BC in unaffected women with significant family history after testing negative for known high and intermediate risk mutations. When the genetic risk from the residual risk score was combined with the Tyrer-Cuzick model, the resulting combined risk score was a superior predictor of BC risk compared to Tyrer-Cuzick alone. The clinical testing implementation of a combined residual risk score in women at risk for hereditary BC may offer significant potential for the management of greater than 90% of high-risk women who test negative for monogenic mutations in breast BC susceptibility genes.

Shieh Y, et al. have presented a novel approach to risk-based screening that integrates clinical risk factors, breast density, a polygenic risk score representing the cumulative effects of genetic variants, and sequencing for moderate- and high-penetrance germline mutations (34). They have demonstrated how thresholds of absolute risk estimates generated by prediction tools can be used to stratify women into different screening strategies (biennial mammography, annual mammography, annual mammography with adjunctive magnetic resonance imaging, defer screening at this time) while informing the starting age of screening for women age 40 to 49 years. Risk thresholds and corresponding screening strategies are based on current evidence but need to be tested in clinical trials. The Women Informed to Screen Depending on Measures of risk (WISDOM) Study, a pragmatic, preference-tolerant randomized controlled trial of annual vs

personalized screening, will study the proposed approach. WISDOM will evaluate the efficacy, safety, and acceptability of risk-based screening.

BC Risk Categories

The first step in determining a risk category is to assess for major risk factors to identify women at average risk, which is the category for most women, and to identify the smaller number of women at moderate or high risk of developing BC. The risk categories are delineated according to the lifetime risk of being diagnosed with BC (not according to the risk of dying due to BC). There is no standardization or consensus about the exact percentages of lifetime risk of developing BC within each risk category.

Major factors used to determine a risk category, based on a patient's history, are:

- Personal history of ovarian, peritoneal (including tubal), or BC
- Family history of breast, ovarian, or peritoneal cancer
- Genetic predisposition (if the patient's *BRCA* or another genetic marker status is known)

Women who have none of these risk factors are usually considered at average risk. Most women are in this average-risk category, with an average lifetime risk of being diagnosed with BC estimated at 12.4 percent in USA population.

Study by Maas et al. estimated the average absolute risk for a 30-year-old white woman in the United States developing invasive breast cancer by age 80 years 11.3% (35). A model that includes all risk factors provided a range of average absolute risk from 4.4% to 23.5% for women in the bottom and top deciles of the risk distribution, respectively. For women who were at the lowest and highest deciles of nonmodifiable risks, the 5th and 95th percentile range of the risk distribution associated with 4 modifiable factors was 2.9% to 5.0% and 15.5% to 25.0%, respectively. The percentage of the population could be divided to be of **moderate risk (twofold to threefold risk** compared with the population average) and **high risk (above threefold risk** compared with the population average).

In the review by D. Easton et al. risk levels are defined as: **moderate risk** as a risk of breast cancer, defined in terms of disease incidence, that is **two to four times as high** as that in the general population and **high risk** as an incidence that is **more than four times as high** (36).

In WISDOM study for women age 40 to 49 years, screening is recommended when their five-year risk equals or exceeds that of the average woman age 50 years (34). They based thresholds on five-year risk given that screening and prevention are most impactful in those at immediate risk of cancer, and five-year risk thresholds are standardly used to guide chemoprevention. The 5-y risk estimate in WISDOM study for women age 50 was 1.3%, which is almost two times higher than estimated in Estonia.

UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines for management of familial BC define BC risk categories using following thresholds (37), Table 8 below:

Table 8: BC risk categories by NICE guidelines

	BC risk category		
	Near population risk	Moderate risk	High risk
Lifetime risk from age 20	Less than 17%	17% or greater but less than 30%	30% or greater
Risk between ages 40 and 50	Less than 3 %	3-8%	Greater than 8%

Also following approach has been used: generally, they are as follows: average (less than 15 percent), moderate (approximately 15 to 20 percent), or high (greater than 20 percent) lifetime risk.

According to Estonian BC incidence data, the cumulative risk for BC in Estonian female population by 80-years age is 7.5%.

If we take the conservative approach and define the moderate risk as two to four times as high, the thresholds for moderate and high-risk BC groups are 15-30 % and above 30%, respectively.

Our PRS-based intervention group selection in the study is based on the 5-year absolute BC risk estimates.

OBJECTIVES AND OUTCOME MEASURES

The general aims of the project according to the requirements for the study:

- To reduce in the long term the morbidity and mortality of BC in Estonia; this is possible with the identification of higher BC risk carriers outside of current age-based screening recommendations and application of early detection and prevention measures to them. Current project is thought as an observational feasibility study for this approach.
- To validate the concept of personalised medicine in the clinical setting on the example of cancer care, analysing the feasibility and potential impact of genotyping all women for personalized BC screening in a certain age group;
- To develop computing and data management infrastructure for personalised cancer prevention, early detection and screening, based on individual health, behaviour, genetic and other data;
- To demonstrate the implementation of an ecosystem of research, development and innovation to support the translation of knowledge;
- The general objective of the project is to develop, validate, and assess the new approaches that involve genetic information in calculating disease risks and using them in daily medicine for preventing diseases, making the treatment more efficient, and developing a service model for personalised medicine.

- The other objectives of the project are testing the data infrastructure and decision support system of personalised medicine, mapping the occurring problems, and proposing solutions related to clinical components for improving the systems.

The study is aimed to demonstrate the usability of personalised approach for adjusting and stratifying screening recommendations, based on predicted genetic risk estimates for BC in the situation, where the genome data could be available from all women who have given informed consent for that.

The project includes both the detection of moderate and high hereditary BC risk carriers as well as high risk PRS (consisting several single nucleotide polymorphisms) carriers among healthy individuals for application of personalised prevention and screening strategies.

Main outcome 1: Proportion of women in the population with genetically higher risk for BC

Main outcome 2: Number of screen-detected breast cancers in different risk groups

Additional outcomes:

- Study group characteristics: age, distribution of age groups, other clinical characteristics.
- Results of high and moderate risk genetic testing (BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, PTEN, CDH1, ATM, PALB2, CHEK2, NBN, NF1).
- Results of SNPs testing and SNP PRS analyses.
- Individuals' distribution into risk groups.
- Individuals' participation rate from additional counselling; analysis of patients' compliance.
- Exact analysis and description of medical activities after counselling.
- Number of family members invited to additional counselling and their participation rate.
- Costs analysis of all activities.
- Cost-efficiency analyses.

STUDY DESIGN

The current study is a combination of a cohort study, applied research and T3 translational genomics the general classification of participants and their management is shown on Figure 6 below.

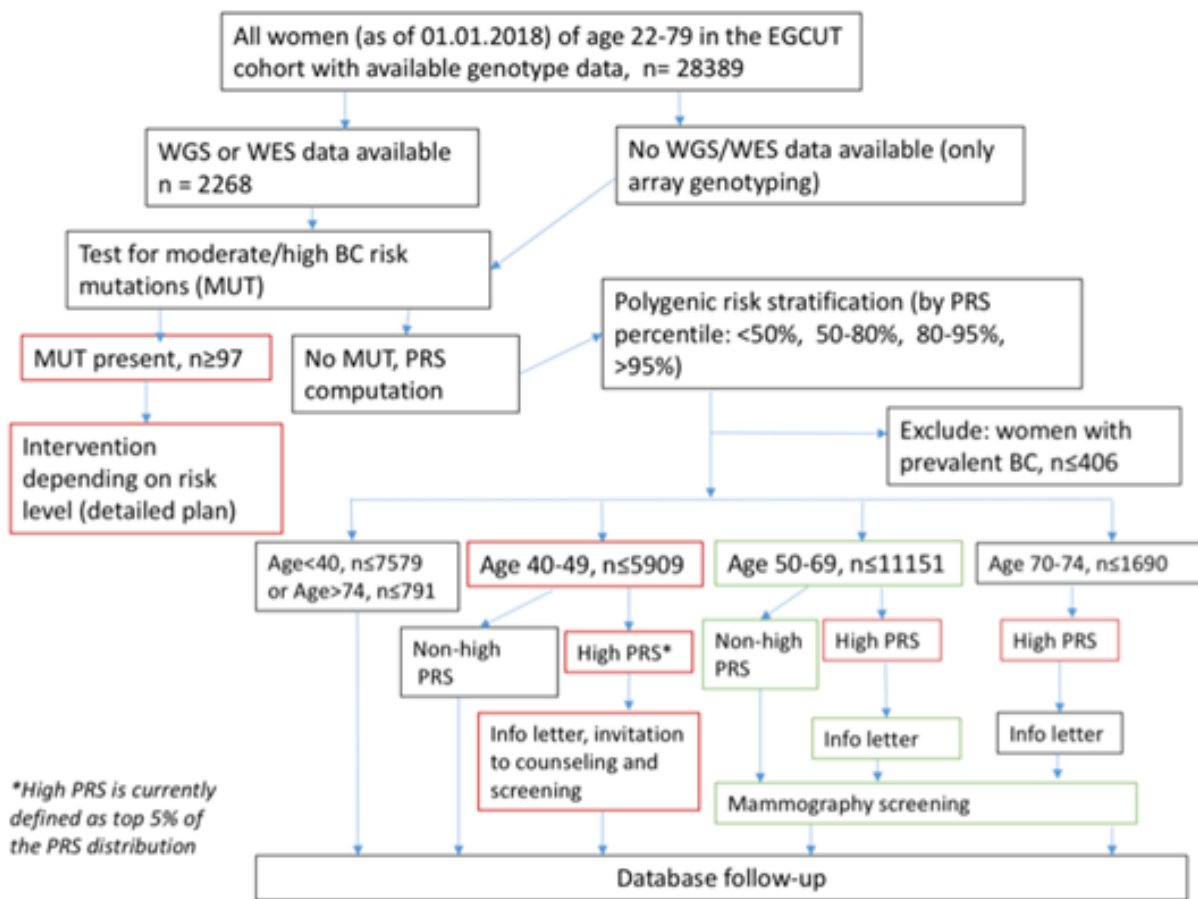


Figure 6. FLOWCHART FOR THE INTERVENTION GROUP INVOLVING FEMALES WITH BOTH MONOGENIC AND POLYGENIC RISKS

NON-INTERVENTION GROUP will be female participants in EGCUT in the age group 50-69 participating at least once in the current Estonian population-based screening program during 2016-2020, (n=11963).

PARTICIPANT IDENTIFICATION

Study Participants

From the total of 28 389 female participants in the age group 22-79 in EGCUT, we will identify persons into cohorts, who correspond to following inclusion and exclusion criteria:

Inclusion Criteria:

COHORT stMG (standard mammography screening):

Female participants in EGCUT in the age group 50-69 participating at least once in the current Estonian population-based screening program during 2016-2020. (n = 11963)

COHORT 1: (n=2268)

- Available NGS (WGS or WES) data for detection of BC moderate to high genetic risk variants in BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, PTEN, CDH1, ATM, PALB2, CHEK2, NBN, NF1 genes;
- Available genetic (WGS, genotyping) data for PRS calculation, participants in age 40-74 will be further selected (see below);

COHORT 2: (n≤27874)

- Available genotyping data;
- No available NGS data for BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, PTEN, CDH1, ATM, PALB2, CHEK2, NBN, NF1 genes;
- Available data on BC moderate to high genetic risk variants in BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, PTEN, CDH1, ATM, PALB2, CHEK2, NBN, NF1 genes;
- Participants in the age group 40-74 with available genetic data for PRS calculation;

Exclusion Criteria

- COHORT 1 MUT (see below) – none
- COHORT 1 High-PRS and Non-high-PRS (see below) - breast cancer in the medical history;
- COHORT 2 MUT (see below) – none
- COHORT 2 High-PRS - breast cancer in the medical history.

The aim of separation into Cohort 1 and 2 is to compare different levels and types of genetic analyses, as cohort 2 has less genetic data available, but genotyping is also at least an order of magnitude less costly, compared to NGS analysis.

STUDY PROCEDURES AND RECRUITMENT

STAGE 1: standard mammography screening follow-up (COHORT stMG)

Female participants in both COHORT 1 and 2 in the age group 50-69 (standard mammography screening group) are invited to population-based mammography screening during years 2016-2019. We will detect participants by the linking EGCUT data with the Estonian Registry of Cancer Screening and Estonian Health Insurance Fund databases. Target groups for mammography screening among EGCUT participants are 4417 in 2016, 4464 in 2017, 5677 in 2018, 5673 in 2019, and 6445 in 2020. Standard mammography screening participants form **COHORT stMG** (standard mammography).

- Identification of participants
- Distribution of participants by PRS groups (according to PRS percentiles: >95%, 80-95%, 50-80%, 20-50%, 10-20%, <10%)
- Identification and registration of screen-detected cancer cases per PRS group.

STAGE 2:

COHORT 1:

1. Identification of persons with disease-causing germline mutations in BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, PTEN, CDH1, ATM, PALB2, CHEK2, NBN, NF1 genes from WGS and WES data.

For a further clinical management, this list can be divided into; applies also for the genotyped dataset if similar genetic variants will be found.

- High-risk genes (BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, PTEN, CDH1)
- Moderate-risk genes (ATM, PALB2, CHEK2, NBN, NF1)

From these persons we form **“COHORT 1 MUT”** with disease-related germline alterations in certain genes:

NGS (WGS plus WES) identification of moderate to high risk genetic variants in whole genome and whole exome data.

In the EGCUT female cohort (n=30 239), 1228 individuals have been **whole genome** and 1040 **whole exome** sequenced (WGS and WES datasets, respectively, 2268 in total NGS dataset).

From the total of next generation sequencing (NGS) data, we have identified 16 female participants with high risk genetic variants in BRCA1, BRCA2 genes (Table 9.1 below). Sequencing criteria for variant identification - minimum of 20x coverage, variants with likely pathogenic and pathogenic effect, according to ClinVar database (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>).

For the quality check of NGS data, all detected variants in BRCA1 and BRCA2 genes were subjected to targeted Sanger sequencing. All these variants were confirmed by Sanger sequencing and no genotyping errors were detected.

In addition to BRCA1 and BRCA2 high-risk variants, we have searched our WGS and WES datasets for individuals with high and moderate risk variants in TP53, STK11, PTEN, CDH1, ATM, PALB2, CHEK2, NBN, NF1 genes. As a result, we have identified 50 participants with variants in CHEK2, ATM and STK11 genes (Table 9.2 below). The NGS quality requirements were set similar to BRCA1 and BRCA2 variant search. Variants need to be confirmed by Sanger sequencing.

Table 9.1: BRCA1 and BRCA2 high-risk variants identified in female participants (n=16) from WGS and WES datasets

Gene	rs	cDNA	Protein	Count
BRCA2	N/A	c.1325ins4	p.Ala1327Cysfs*	1
BRCA1	rs80357282	c.1840A>T	p.Lys614*	1

BRCA1	rs80357711	c.4035delA (4154delA)	p.Glu1346Lysfs20*	3
BRCA1	rs80357508	c.4065_4068delTCAA	p.Asn1355Lysfs*	1
BRCA1	rs80357305	c.4258C>T	p.Gln1420*	1
BRCA1	rs80356860	c.5117G>A	p.Gly1706Glu	1
BRCA1	rs80357906	c.5329dupC (5382insC)	p.Gln1756Profs74*	3
BRCA1	rs483353102	c.5534_5539delACCAGTins20	p.Tyr1845fs*	1
BRCA1	rs80357668	c.2178delT	p.Leu726*	1
BRCA2	N/A	c.467_468insT	p.Lys157*	1
BRCA2	rs397507419	c.9097_9098insT	p.Thr3033Ilefs10*	2

Table 9.2: Other high and moderate BC risk genetic variants identified in female participants (n=50), WGS, and WES datasets. From these genes and variants, STK11 variant belongs to high risk group, whereas ATM, CHEK2, NF1 and NBN belong to moderate risk group

Geen	rs	cDNA	Protein	Count
CHEK2	rs121908698	c.444+1G>A		6
CHEK2	rs555607708	c.1100delC	p.Thr367Metfs	12
CHEK2	rs587782401	c.319+2T>A		8
ATM	rs587782652	c.8147T>C	p.Val2716Ala	3
ATM	rs730881336	c.742C>T	p.Arg248Ter	1
ATM	rs758081262	c.2554C>T	p.Gln852Ter	1
ATM	rs780905851	c.8565T>G	p.Ser2855Arg	1
STK11	rs764449808	c.368A>G	p.Gln123Arg	1
NF1	rs772295894	c.6792C>G	p.Tyr2264Ter	1
NBN	rs746422391	c.2T>C	p.Met1Thr	1
NBN	rs587776650	c.657_661delACAAA	p.Lys219Asnfs	15

COHORT 1:

2. For persons without disease-causing germline mutations in BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, PTEN, CDH1, ATM, PALB2, CHEK2, NBN and NF1 genes, calculations of PRS will be performed. Persons with “high PRS” will be identified. We define individuals whose PRS value exceeds 95th percentile of the population distribution as “high PGR”.

From these persons we form “**COHORT 1 High-PRS**”.

COHORT 2:

1. Identification of persons with germline moderate to high risk genetic variants **in genotyped dataset.**

- From these persons we form **“COHORT 2 MUT”** with disease-related germline alterations in certain genes.

The third source for identification of disease-related variants in the BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, PTEN, CDH1, ATM, PALB2, CHEK2, NBN, NF1 genes are Infinium™ whole genome microarrays, the main source of genetic data for the whole study group. As microarrays are known to have a limited accuracy in indel testing and may produce false positive calls in any direct rare single nucleotide variation (SNV) testing, this dataset needs a rigorous quality check by independent method (e.g. Sanger sequencing).

In addition to direct identification of pathogenic variants in the target genes from genotyping data, imputation and long-range shared haplotype search of microarray data will be used for the same purpose. All three methods allow a partial identification of disease alleles in target genes. Singleton detection falls usually beyond the limits of imputation and long-range haplotype search.

Long-range shared haplotype approach allows to search for disease allele carriers between seemingly unrelated individuals. In an endogamous population like Estonia, it is expected that the majority of participants will have a common ancestor with another biobank participant for a typical genomic segment, even for rare variants. With this approach, the haplotypes of sequenced individuals carrying a disease allele and genotyped individuals are bioinformatically compared. Possible new disease allele carriers from microarray data will share a long haplotype for the disease allele with an individual whose genome was sequenced. All the candidate individuals will be checked by Sanger sequencing or a different direct analysis method.

By the initial analysis of the genotyped cohort, we have confirmed the presence of known BRCA1 and BRCA2 pathogenic alleles in 31 females (Table 9.3). Nevertheless, testing of the whole cohort is still ongoing.

Table 9.3: BRCA1 and BRCA2 pathogenic alleles detected and confirmed in genotyped female participants (n=31) by proof-of-principle long-range haplotype search and Sanger sequencing

Geen	rs	cDNA	Valk	Path.	Count
BRCA1	rs80357711	c.4035delA (4154delA)	p.Glu1346Lysfs20*	Known pathogenic (BIC)	8
BRCA1	rs80357906	c.5329dupC (5382insC)	p.Gln1756Profs74*	Known pathogenic (BIC)	5
BRCA2	rs80359112	c.8572C>T	p.Gln2858*	Known pathogenic (BIC)	17
BRCA1	rs80357282	c.1840A>T	p.Lys614*	Known pathogenic (BIC)	1

We aim to obtain a maximum yield of identified variants/individuals and will analyse the exact logistics and confirmation costs during the project.

2. Calculations of PRS will be performed for persons without known disease-causing germline mutations in BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, PTEN, CDH1, ATM, PALB2, CHEK2, NBN and NF1 genes. Persons with “high PRS” will be identified. We define individuals whose PRS value exceeds 95th percentile of the population distribution as “high PRS”. From these persons we form “**COHORT 2 High-PRS**”.

STAGE 3

Invitations for participation in the study are sent to individuals with higher risk levels by EGCUT. These invitations do not contain information about genetic risks.

Invited individuals register themselves for consultations in hospitals.

Genetic and personal data of individuals are sent after that to clinical geneticists and oncologists in the hospitals.

In the COHORT 1 MUT and COHORT 2 MUT we plan to invite for additional counselling all women despite of age. These cohorts are invited at first to clinical geneticists.

In the COHORT 1 High-PRS and COHORT 2 High-PRS we plan to invite for additional counselling women in the age group 40-74. These cohorts are invited to oncologists (breast cancer specialists).

STAGE 4

COHORT 1 MUT and COHORT 2 MUT:

- Clinical geneticist will give information about genetic findings, draw the pedigree file, take care of the validation of genetic variant from a new blood sample, also calculate total risk estimates, using also the family data.
- For clinical activities, these persons are further sent to clinical oncologists. Clinical oncologist will send the subjects to imaging studies, discuss additionally preventive options and create the surveillance plan, depending on the risk levels.
- During counselling biologic relatives of genetically high-risk individuals will be specified and invited for additional genetic counselling and testing, as a part of routine clinical genetic management approach.

COHORT 1 High-PRS and COHORT 2 High-PRS:

- No specific genetic information is provided in invitations and before written informed consents. All further activities with individuals, including provision of genetic findings, will be based on informed consents.
- Oncologist will counsel these women and send them to mammography after every 2 years.
- As such, the personalised BC screening and intervention study is mainly aimed to:
 - Identify women with moderate to high risk of developing BC.
 - Offer them tailored risk reduction and screening options for early discovery and possible prevention of cancer that is large missing in today's clinical strategies.
 - Test, whether the tailored risk reduction and screening options can actually improve patient compliance, compared to the current national screening program.
 - Test the psychosocial aspects of targeted risk reduction and screening options.
 - Test the screening and intervention logistics from "genetics first" discovery to routine clinical procedures, as a model for further implementation in national scale.

All activities with patients will be based on written informed consents.

Baseline Assessments

COHORT stMG (standard mammography):

- Age
- Date of mammography
- Result of mammography: normal / needs additional specification / tumour
- Biopsy
- Confirmed invasive cancer

- Confirmed in situ carcinoma
- PRS level

COHORT 1 MUT and COHORT 2 MUT

By clinical geneticists:

- Age
- Mutated gene
- Type of mutation
- Personal medical history
- Family cancer history
- Description of cancer risk levels
- Short- and long-term psychosocial aspects related to genetic feedback (questionnaires after return of data and after 6 months)

By oncologist after assessments by clinical geneticists:

- Current medications (hormonal agents)
- Physical examination
- Mammography
- MRT
- Abdominal and gynaecological ultrasound
- CA125; HE4

COHORT 1 High-PRS and COHORT 2 High-PRS

- Age
- Personal medical history
- Family cancer history
- Current medications (hormonal agents)
- Physical examination
- Mammography: normal / needs additional specification / tumour
- Short- and long-term psychosocial aspects related to genetic feedback (questionnaires after return of data and after 6 months)

Subsequent Visits

COHORT 1 MUT and COHORT 2 MUT

- Additional medical activities according to primary examinations results and personal plan

- Date of mammography
- Result of mammography: normal / needs additional specification / tumour
- Date of MRI
- Result of MRI: normal / needs additional specification / tumour
- Biopsy
- Confirmed invasive cancer
- Confirmed in situ carcinoma
- Additional medical activities (according to 8.2.)

COHORT 1 High-PRS and COHORT 2 High-PRS

- Additional medical activities according to primary examinations results and personal plan
- In general: mammography after every 2 years
- Date of mammography
- Result of mammography: normal / needs additional specification / tumour
- Biopsy
- Confirmed invasive cancer
- Confirmed in situ carcinoma

Discontinuation/Withdrawal of Participants from Study

Each participant has the right to withdraw from the study at any time.

The reason for withdrawal will be recorded in the eCRF.

Definition of End of Study

Activities with patients for study data collection are planned to finish for 30th of June 2020.

INTERVENTIONS

COHORT stMG: standard population-based mammography in the age group 50-69

COHORT 1 MUT and COHORT 2 MUT

Moderately increased monogenic BC risk from genetic analyses: personalised strategy according to the age. These women will be invited for counselling to a clinical geneticist.

At the first counselling visit, a new blood sample will be taken for confirmatory testing of the genetic finding if needed.

Based on counselling and clinical guidelines, personalised risk reduction and screening activities will be chosen and implemented.

During counselling biologic relatives of genetic high-risk individuals will be specified and invited for additional genetic counselling and testing.

High monogenic BC risk from identified genetic variants: personalised strategy according to the age. These women will be invited for counselling to a clinical geneticist.

At the first counselling visit, a new blood sample will be taken for confirmatory testing of the genetic finding.

Based on counselling and clinical guidelines, personalised risk reduction and screening activities will be chosen and implemented.

During counselling biologic relatives of genetic high-risk individuals will be specified and invited for genetic counselling and testing.

Counselling and activities are based on the “Guideline of Hereditary Breast and Ovarian Cancer Management of the Tartu University Hospital” (JKL-165 Päriliku rinna- ja munasarjavähi käsitusjuhend, Appendix 1) and “Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening” (Appendix 2) and “NCCN Practice Guidelines , Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian” (Appendix 3) if some genes are not listed in the two sources above.

High-Risk Genes: BRCA1, BRCA2:

- Alternating breast MRI and mammography every six months from age 25.
- Individuals may also consider risk-reducing mastectomy due to the high lifetime risk of BC.
- Gynaecological examination 2 times per year, transvaginal ultrasound, CA125 and HE4.
- Bilateral salpingo-oophorectomy after age or 35, no plans for childbirths.
- Chemoprevention with tamoxifen or aromatase inhibitors.

High-Risk Genes: CDH1, TP53, PTEN, STK11:

Li Fraumeni Syndrome - TP53 mutation

- Clinical breast examination every 6–12 months starting from age 20–25
- Annual breast MRI at age 20–75. If MRI is not available, mammography may be considered

- Colonoscopy every 5 years from the age of 25 or as clinically indicated
- Annual dermatological and neurological examination
- Consider annual whole-body MRI and 6-monthly complete blood count
- Avoid ionizing radiation, e.g. CT
- Consider offering PGD before pregnancies
- Consider risk-reducing mastectomy

PTEN/Cowden Syndrome

- Clinical breast examination every 6–12 months starting from age 20–25
- Annual breast MRI and/or mammogram at age 30–75
- Annual endometrial ultrasound ± biopsies from age 30–35
- Consider risk-reducing mastectomy
- Consider risk-reducing hysterectomy
- Consider offering PGD before pregnancies

STK11 mutation (Peutz–Jeghers Syndrome)

- Clinical breast examination every 6–12 months starting from age 20–25
- Annual breast MRI from age 20–29
- Annual breast MRI and/or mammogram at age 30–75
- Upper endoscopy and colonoscopy every 2–3 years from late teens
- Screening for pancreatic cancer with EUS or MRI from the age of 30
- Routine annual gynecological surveillance
- Counselling to reduce lung cancer risk
- Consider risk-reducing mastectomy

CDH1 mutation

- Clinical breast examination every 6–12 months starting from age 20–25
- Annual breast MRI from age 20–29
- Annual breast MRI and/or mammogram at age 30–75
- Consider risk-reducing mastectomy

Moderate-Risk Genes ATM, CHEK2, PALB2, NBN, NF1

Annual breast MRI as part of routine BC screening is recommended for individuals with a mutation in ATM, CHEK2, PALB2, NBN and NF1 genes due to the >20 percent lifetime risk of BC. Age to begin screening is not specified and may be based on personal risk factors and family history. For example, BC screening in the general population is recommended 10 years prior to the youngest

age of diagnosis in the family or at age 40. Women at increased risk should discuss this information with their physicians to establish an appropriate screening routine.

Personalised risk reduction and screening strategies will include recommended lifestyle changes, health controls including physical examinations, mammography, magnetic resonance imaging (MRI), chemoprevention, and risk reducing surgeries in case of high hereditary genetic risks.

ATM mutation

- Annual breast MRI (no evidence regarding the age of onset)

CHEK2 mutation

- Clinical breast examination every 6–12 months starting from age 20–25
- Annual breast MRI from age 20–29
- Annual breast MRI and/or mammogram at age 30–75

PALB2 mutation

- Clinical breast examination every 6–12 months starting from age 20–25
- Annual breast MRI from age 20–29
- Annual breast MRI and/or mammogram at age 30–75
- Consider risk-reducing mastectomy

NBN mutation

- Annual mammogram from age of 40
- Consider tomosynthesis
- Consider breast MRI with contrast from age 40

NF1 mutation

- Annual mammogram from age of 30
- Consider tomosynthesis
- Consider breast MRI with contrast from age 30-50

Additional recommendations for counselling:

Lifestyle modifications for risk reduction

A significant amount of data supporting lifestyle modification associated with a reduction in risk of developing BC stems from extrapolation from studies that link lifestyle factors and risk of a second primary contralateral BC or systemic BC recurrence. Moderate exercise for 2 to 3 hours

per week has been reported to reduce BC recurrence and all-cause mortality by approximately 40% to 67% (38). Three prospective cohort studies have demonstrated that current total or recreational exercise can reduce the incidence of BC by 20% to 30%, primarily among premenopausal women (39).

The correlation among alcohol consumption, obesity, and the risk of BC is well established. However, the current data that support risk reduction as it applies to alcohol and obesity focus on avoidance of the exposure or attribute, rather than introducing specific interventions.

- Women should be advised to breastfeed if possible because this is likely to reduce their risk of BC and is in accordance with general health advice.
- Women with an elevated risk of BC who are considering taking, or already taking, hormone-replacement therapy (HRT) should be informed of the increase in BC risk with type and duration of HRT. HRT usage in a woman at elevated risk should be restricted to as short duration and as low a dose as possible. Oestrogen-only HRT should be prescribed where possible.
- Women with an elevated risk should be informed that alcohol may increase their risk of BC slightly.
- Women should be advised about the potential benefits of physical exercise on BC risk.
- Women should be advised on the probable increased postmenopausal risk of BC from being overweight.

Mammography

Annual mammographic surveillance to women:

- aged 40–49 years at moderate risk of BC
- aged 30 years and over at high risk of BC
- aged 50 years and over at moderate risk of BC

Biannual mammographic surveillance to women:

- aged 50-62 years without higher risk within national BC screening program

MRI

Mammography may not be as sensitive for detecting BCs among women with BRCA1 or BRCA2 mutations, possibly because these women tend to develop cancers at a younger age, when mammography is less sensitive. Studies have suggested that MRI has greater sensitivity than mammography or ultrasound. Its high cost and unproven survival benefit makes it undesirable for general use, but it can increase yield in a cost-effective fashion for young BRCA mutation

carriers (40) and for other women at increased risk for BC (41). American Cancer Society has developed guidelines for the use of MRI for women who have a lifetime risk of BC that is 20% to 25% or greater as determined by the BRCAPRO statistical model or in some other way (42).

Annual MRI surveillance to women:

- aged 25–69 years at high risk of BC

Medical risk reduction (chemoprevention)

BC is hormonally driven, and chemoprevention is an attractive, albeit nonselective, management strategy. Both tamoxifen and raloxifene have been approved to be used in the prevention of BC; however, raloxifene is only approved for use in postmenopausal women (43). Tamoxifen (20 mg daily for 5 years) can be offered to pre-menopausal women at high risk of developing BC. Postmenopausal women who lack a uterus can also be offered tamoxifen for risk reduction. Raloxifene (60 mg daily for 5 years) can be offered to postmenopausal women with an intact uterus who have a risk profile as described. Women can use raloxifene for longer than 5 years if the medication is used to treat osteoporosis; however, the studies examining its effect on BC risk only used a 5-year duration of treatment (44). Very few women with BRCA mutations have been specifically evaluated in the prevention trials; therefore, the role of primary medical prevention in “this population is not well known. However, recent data suggest that tamoxifen can reduce the development of contralateral BCs in BRCA1 (42% risk reduction) or BRCA2 (52% risk reduction) mutation carriers following the diagnosis of BC (45).

- Offer tamoxifen for 5 years to premenopausal women at high risk of BC unless they have a past history or may be at increased risk of thromboembolic disease or endometrial cancer.
- Offer anastrozole for 5 years to postmenopausal women at high risk of BC unless they have severe osteoporosis.
- Consider tamoxifen for 5 years to premenopausal women at moderate risk of BC unless they have a past history or may be at increased risk of thromboembolic disease or endometrial cancer.
- Consider anastrozole for 5 years to postmenopausal women at moderate risk of BC unless they have severe osteoporosis.

Risk-reducing surgery (RRS)

Surgical prevention of BC specifically relates to **bilateral risk-reducing mastectomy (RRM)**. In addition, there is a significant contribution to BC risk reduction from **risk-reducing bilateral**

salpingo-oophorectomy (RRSO). Both lifestyle and medical risk-reducing strategies can be discussed with women who have any degree of BC risk.

Prophylactic bilateral mastectomy to prevent BC has not been assessed by randomized trials. In a prospective series of 139 women with BRCA1 and BRCA2 mutations, 76 chose prophylactic bilateral mastectomy, and 63 chose close surveillance. At 3 years, there was no BC diagnosed in those who chose surgery; eight women in the surveillance group had been diagnosed with BC. It is fair to say that the short-term risk of BC appears to be lower for women with certain BRCA1 and BRCA2 mutations who choose prophylactic mastectomy. Because this surgery leaves some breast tissue behind, a patient's risk is not reduced to zero. When coupled with prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy, ovarian cancer risk is markedly decreased, and there is an added benefit for BC prevention. Retrospective analysis of mastectomies for 214 women at high risk of "BC because of family history suggests that prophylactic mastectomy can lead to a 90% reduction in risk (46).

A recent Cochrane review concluded that bilateral prophylactic mastectomy for those at very high risk of BC (e.g., those with deleterious BRCA mutations) was effective in reducing the incidence and subsequent mortality from BC (47).

Improvements in surgical technique appear to result in a greater risk reduction from RRM than previous data had demonstrated (48, 49). Reconstructive surgery following mastectomies does not appear to increase BC risk.

Because of the difficulty in detecting ovarian or fallopian tube cancer at an early stage, women with BRCA mutations are recommended to undergo RRSO by age 40 or at the completion of childbearing. Several studies indicate that performing a bilateral prophylactic salpingo-oophorectomy may substantially reduce the risk of ovarian cancer for women who are carriers of deleterious BRCA1 or BRCA2 mutations (approximately 80% lower risk of ovarian and fallopian tube cancers with follow-up of less than 10 years from surgical procedure) (50, 51).

One large study of patients from 11 centres investigated 1,079 women with deleterious BRCA mutations and compared those who self-selected salpingo-oophorectomy to those who did not. With 3 years of follow-up, the prophylactic surgery was associated with an 85% reduction in risk of gynaecologic cancer and a 72% reduction in risk of BC in the BRCA1 group, but there was no clear benefit for BRCA2 carriers (52). RRSO has been shown to decrease the risk of developing ovarian cancer by approximately 85% (HR 0.14), reduce the risk of developing a first diagnosis of BC among both BRCA1 and BRCA2 mutation carriers (HR 0.63 and HR 0.36, respectively), and is associated with a lower BC-specific mortality (HR 0.44), lower all-cause mortality (HR 0.40), and lower ovarian cancer-specific mortality (HR 0.21) (49). A meta-analysis of 10 studies confirmed this level of risk reduction across a large population of high-risk women (53).

- Counselling about RRS for women at high genetic risk for breast and ovarian cancers.
- Implementation of RRS for women at high genetic risk for breast and ovarian cancers based on their fully informed individual decisions.

COHORT 1 High-PRS and COHORT 2 High-PRS

Moderately higher BC risk from genetic analyses: personalised strategy according to the age. These women (age group 40-74) will be invited for counselling to a breast specialist.

The main recommended activity is the screening mammography after every 2 years.

Possible additional activities may be hormonal chemoprevention.

Lifestyle modifications for risk reduction.

No risk-reducing surgeries will be recommended in this group.

STATISTICAL METHODS

Description of Statistical Methods

For outcome assessment, the cohort of all women of age 20-74 at the Estonian Biobank database will be linked to the Estonian National Health Insurance Fund database, obtaining data on mammography screening procedures and screening outcomes.

The methodology for computation of the PRS is described in the Chapter 3.5. As stated above, we define “high PRS” as the value of a PRS that exceeds its 95% percentile in the cohort where the PRS has been obtained. The aim of the primary analysis is to compare participation rates in screening among women aged 50-69 in the high PRS group who receive the information letter on their genetic risks with women in the non-high PRS group who just receive the conventional invitation to screening without any information on genetic risks. The one- and two-year participation rates will be compared by calculation of a rate ratio and its 95% Confidence Interval, as well as by testing the null hypothesis of the ratio being 1 (assuming Poisson distribution of the participation counts). In addition, Poisson regression analysis will be conducted to adjust the estimates for age, education and ethnicity of the women. In the age group 40-49, the response rate to counselling visit and participation rate of subsequent mammography screening will be obtained with 95% Confidence Interval.

As a secondary analysis, the percentages of detected breast cancers during the two-year period will be compared in each PRS category within all screened women in the age categories 50-69 (using Poisson regression), and also the detection rates of early-stage cancers in the high PRS group of age 40-49 and 70-74 will be estimated with 95% Confidence Intervals. Descriptive statistics will be used to describe the participants’ opinions and expectations about receiving genetic feedback (for the high-PRS group only).

Analysis of Outcome Measures

For the study analysis, we can divide cohorts into specific groups according to the age and genetic risk levels and evaluate their proportions for further screening strategies:

A. Standard group for mammography screening: all women in the age group 50–69: current standard population-based BC screening;

B. Low risk: women in the age under 50 years without elevated risk from genetic tests;

C. Women in the age ≥ 70 without elevated risk from genetic tests (population not included in Estonian screening program);

D. Moderate BC risk from hereditary genetic tests in all age groups;

C. Moderate BC risk from SNPs' PRS in all age groups;

D. High BC risk from hereditary genetic tests in all age groups.

E. Low BC risk from SNPs' PRS in all age groups.

We do not plan randomizations between these groups due to short study period.

Planned data for outcome analyses:

- Study group characteristics: age, distribution of age groups, other clinical characteristics.
- **Main outcome 1: Proportion of women in population with genetically higher risk for breast cancer**
- **Main outcome 2: Number of screen-detected breast cancers in different risk groups**

Additional outcomes:

- Results of high and moderate risk genetic testing (BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, PTEN, CDH1, ATM, PALB2, CHEK2, NBN, NF1, RAD51C and RAD51D).
- Results of SNPs testing and SNP PRS analyses.
- Individuals' distribution into risk groups.
- Individuals' participation rate from additional counselling; analysis of patients' compliance.
- Exact analysis and description of medical activities after counselling.
- Number of family members invited to additional counselling and their participation rate.
- Costs analysis of all activities.
- Cost-efficiency analyses.

To complement the genetic risk estimation, we also plan to evaluate the compliance / participation rate in proposed mammography and other screening procedures in the intervention group compared to the general practice.

In addition, psychosocial and cost-efficiency aspects will need to be addressed and analysed in all groups where genetic data is used for interventions.

Current Terms of Reference for the Study, and also study time frame, do not allow to conduct a randomized long-term study, which could be capable to analyse real changes in incidence and mortality of BC.

Cost-efficiency analyses

During the final stage (last 6 months) of the pilot study, the cost-effectiveness analysis will be conducted.

The aim of the cost-effectiveness analysis will be to estimate the difference in health outcomes and difference in costs of implementing the personalized medicine interventions as compared to standard care.

Methodology of the cost-effectiveness study

Whereas the aim of the whole pilot study is to develop models for the personalized medicine interventions, it is not possible to predict which efficacy and effectiveness measures will be best suited to estimate the health outcomes of the program.

The planned personalized medicine interventions are preventive, and the pilot project will last less than 2.5 years, thus the most robust health outcome of mortality cannot be achieved during the study. Therefore, additional health outcomes, e.g. disease-free time to diagnosis and/or hospital care, stage of cancer diagnosed will be used to estimate the effect of preventive measures to increase the disease-free life-years, to postpone the negative health events and to decrease the need to use health care resources will be collected. This data will be used to model the number of events occurring in specified cohorts of persons at risk – a cohort receiving personalized preventive interventions will be compared to that on standard care.

To estimate the long-term effectiveness and costs of the new interventions, economic modelling will be used. The Markov cohort models of the natural history of breast cancer will be constructed to assess the cost-effectiveness of preventive interventions with the help of TreeAge Pro 2017 software (TreeAge Software Inc.).

The recently published cost-effectiveness studies modelling breast cancer will be used to construct the natural history of the two diseases. Annual age-specific probabilities of dying from

these diseases and the health-related quality of life decrement during these illnesses will be calculated for the Estonian cohorts using published cost-effectiveness studies.

The analysis results will be presented as incremental costs and quality adjusted life-years (QALYs) gained with each intervention compared to no personalized medicine and as incremental cost-effectiveness ratios (ICERs). Both costs and utilities will be discounted at an annual rate of 5%. The sensitivity analysis will be performed by varying one or more similar parameter(s) at a time, while holding other parameters at their base case value.

The data used for cost calculations will include

- Direct costs of the use of health care services (out-patient care, hospital care and pharmaceuticals), based on the data from the Estonian Health Insurance Foundation;
- Costs for developing and maintaining IT-solutions for collecting and using health information for personalized medicine purposes;
- Costs for collection and analysis of additional samples arising from the new clinical approaches of the two preventive interventions;
- Costs for disseminating the results of the pilot project to the scale of whole population of Estonia: training of health care staff and additional workload estimates related to full implementation of the personalized medicine approach (e.g. motivational interviewing).

Most of this cost data will be collected in parallel to the implementation of the pilot project.

Parameters to be measured in Breast Cancer project 6 months before the end of the Project:

- Compliance with the proposed screening protocol within both the inherited cancer risk (from BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, PTEN, CDH1, ATM, PALB2, CHEK2, NBN, NF1 gene variants) and the genetic risk score-based high cancer risk groups.
- Incident cancer cases detected in the intervention group vs population statistics (data mining from Estonian Cancer Registry)
- Incident cancer staging in the intervention group vs other patients in the same age group (data mining from Estonian Cancer Registry and participating hospital databases)
- Comparison of breast cancer risk prediction models including and not including genetic risk scores and risk-related variant data.
- Analysis and description of medical activities recommended after counselling.
- Patients' compliance with proposed imaging studies and doctor's visits
- Number of family members invited to genetic and oncology counselling and their participation rate.
-

DATA MANAGEMENT

Access to Data

Direct access will be granted to authorised representatives from the Sponsor and host institution for monitoring and/or audit of the study to ensure compliance with regulations.

Data Recording and Record Keeping

Data of the EGCUT will be kept in the EGCUT database.

All study activities are recorded in the source documents of hospitals and collected into study specific electronic CRF.

Source data of medical activities is recorded also in the Estonian Health Information System.

The study data processing involves the following phases, locations, and data items.

Processing phase	Location	Data items
Preparation of cohorts, linking the existing data, and assigning the work. Data accessed only by study preparation researchers.	Data is prepared at EGCUT database, and then uploaded into the study database.	Input Data from EGCUT
Study data collection, monitoring, and decision support. Data accessed by investigators, patients, and study monitors.	Study database is hosted in the National Private Cloud (Riigipilv). The records are preserved according to the study requirements.	HL7 FHIR resources: Patient, Practitioner, Episode of Care (investigator/practitioner assignment), Consent (patient consent), Questionnaire Response / CRF1-N (case report forms, including initial data from EGCUT and patient declaration), Encounter (visit log), Audit Event (data access log)
Research of the study results. Data accessed by researchers.	Researcher database is exported from the study database and is located at the researcher environment. The records are preserved according to the study requirements.	Export Data (Case Report Form data)

QUALITY ASSURANCE PROCEDURES

We plan data quality monitoring inside study group, no data monitoring is planned from the third parties.

ETHICAL AND REGULATORY CONSIDERATIONS

Declaration of Helsinki

The Investigator will ensure that this study is conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Guidelines for Good Clinical Practice

The Investigator will ensure that this study is conducted in accordance with relevant regulations and with Good Clinical Practice.

Approvals

The protocol, informed consent form, participant information sheet and any proposed advertising material will be submitted to an appropriate Research Ethics Committee (REC for written approval.

The Investigator will submit and, where necessary, obtain approval from the above parties for all substantial amendments to the original approved documents.

Reporting

The CI shall submit once a year throughout the study or on request, an Annual Progress report to the REC Committee and Sponsor. In addition, an End of Study notification and final report will be submitted to the same parties.

Participant Confidentiality

The study staff will ensure that the participants' anonymity is maintained. The participants will be identified only by a participant ID number on all study documents and any electronic database, with the exception of the eCRF, where participant initials may be added. All documents will be stored securely and only accessible by study staff and authorised personnel. The study will comply with the Data Protection Act, which requires data to be anonymised as soon as it is practical to do so.

Expenses and Benefits

There are no planned payments for participants.

FINANCE AND INSURANCE

Funding

The project is funded within the framework of RITA in accordance with Directive nr. 1.1-2/17/15 according to the project application, and Service Provider Agreement signed between Estonian Research Council and CI, and estPerMed I Consortium Agreement. The full budget of the project is 1,5 MEUR of which 100% is eligible for supporting.

Insurance

No insurance is planned in current project.

PUBLICATION POLICY

The Investigators will be involved in reviewing drafts of the manuscripts, abstracts, press releases and any other publications arising from the study. Authorship will be determined in accordance with the ICMJE guidelines and other contributors will be acknowledged.

APPENDIX A: AMENDMENT HISTORY

Amendment No.	Protocol Version No.	Date issued	Author(s) of changes	Details of Changes made

Country	Standardized incidence rate per 100,000
Greece	43,9
Lithuania	48,7
Romania	50,0
Estonia	51,6
Poland	51,9
Latvia	52,1
Hungary	54,5
Slovak Rep.	57,5
Bulgaria	58,5
Croatia	60,9
Slovenia	66,5
Spain	67,3
Portugal	67,6
Austria	68,0

Czech Rep.	70,3
EU28	74,4
Cyprus	78,4
Sweden	80,4
Malta	85,9
Luxembourg	89,1
Finland	89,4
Italy	91,3
Germany	91,6
Ireland	92,3
United Kingdom	95,0
Netherlands	99,0
France	104,5
Denmark	105,0
Belgium	111,9
Albania	53,9
Montenegro	59,7
Serbia	69,0
Norway	73,1
Switzerland	83,1
Iceland	96,3
FYR of Macedonia	76,2

REFERENCES

1. Baburin A, Aareleid T, Rahu M, Reedik L, Innos K. Recent changes in breast cancer incidence and mortality in Estonia: Transition to the west. *Acta Oncol.* 2016;55(6):728-33.
2. Esserman LJ. The WISDOM Study: breaking the deadlock in the breast cancer screening debate. *NPJ breast cancer.* 2017;3:34.
3. Siu AL, Force USPST. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2016;164(4):279-96.
4. Schousboe JT, Kerlikowske K, Loh A, Cummings SR. Personalizing mammography by breast density and other risk factors for breast cancer: analysis of health benefits and cost-effectiveness. *Ann Intern Med.* 2011;155(1):10-20.
5. Shieh Y, Eklund M, Sawaya GF, Black WC, Kramer BS, Esserman LJ. Population-based screening for cancer: hope and hype. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(9):550-65.
6. Pashayan N, Duffy SW, Chowdhury S, Dent T, Burton H, Neal DE, et al. Polygenic susceptibility to prostate and breast cancer: implications for personalised screening. *Br J Cancer.* 2011;104(10):1656-63.
7. Evans G, Asteley S, Stavrinou P. Improvement in risk prediction, early detection and prevention of breast cancer in the NHS Breast

Screening Programme and family history clinics: a dual cohort study 2016 [

8. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *Journal of the National Cancer Institute*. 1989;81(24):1879-86.
9. Costantino JP, Gail MH, Pee D, Anderson S, Redmond CK, Benichou J, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(18):1541-8.
10. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer*. 1994;73(3):643-51.
11. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *American journal of human genetics*. 2003;72(5):1117-30.
12. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet*. 1991;48(2):232-42.
13. Euhus DM, Smith KC, Robinson L, Stucky A, Olopade OI, Cummings S, et al. Pretest prediction of BRCA1 or BRCA2 mutation by risk counselors and the computer model BRCAPRO. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(11):844-51.
14. Antoniou AC, Pharoah PP, Smith P, Easton DF. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *British journal of cancer*. 2004;91(8):1580-90.
15. Lee AJ, Cunningham AP, Kuchenbaecker KB, Mavaddat N, Easton DF, Antoniou AC. BOADICEA breast cancer risk prediction model: updates to cancer incidences, tumour pathology and web interface. *British journal of cancer*. 2014;110(2):535-45.
16. Amir E, Freedman OC, Seruga B, Evans DG. Assessing women at high risk of breast cancer: a review of risk assessment models. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(10):680-91.
17. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med*. 2004;23(7):1111-30.
18. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *GeneReviews*[®] [Internet]. 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK1247/>.
19. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402-16.
20. Michailidou K, Lindstrom S, Dennis J, Beesley J, Hui S, Kar S, et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature*. 2017;551(7678):92-4.
21. Mavaddat N, Pharoah PD, Michailidou K, Tyrer J, Brook MN, Bolla MK, et al. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(5).
22. Sieh W, Rothstein JH, McGuire V, Whittemore AS. The role of genome sequencing in personalized breast cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(11):2322-7.
23. Mitt M, Kals M, Parn K, Gabriel SB, Lander ES, Palotie A, et al. Improved imputation accuracy of rare and low-frequency variants using population-specific high-coverage WGS-based imputation reference panel. *Eur J Hum Genet*. 2017;25(7):869-76.
24. Liu Q, Cirulli ET, Han Y, Yao S, Liu S, Zhu Q. Systematic assessment of imputation performance using the 1000 Genomes reference panels. *Brief Bioinform*. 2015;16(4):549-62.
25. Lall K, Magi R, Morris A, Metspalu A, Fischer K. Personalized risk prediction for type 2 diabetes: the potential of genetic risk scores. *Genet Med*. 2017;19(3):322-9.
26. Abraham G, Havulinna AS, Bhalala OG, Byars SG, De Livera AM, Yetukuri L, et al. Genomic prediction of coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2016;37(43):3267-78.

27. Power RA, Steinberg S, Bjornsdottir G, Rietveld CA, Abdellaoui A, Nivard MM, et al. Polygenic risk scores for schizophrenia and bipolar disorder predict creativity. *Nat Neurosci.* 2015;18(7):953-5.
28. Lloyd-Jones LR, Robinson MR, Yang J, Visscher PM. Transformation of Summary Statistics from Linear Mixed Model Association on All-or-None Traits to Odds Ratio. *Genetics.* 2018.
29. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet.* 2007;81(3):559-75.
30. Euesden J, Lewis CM, O'Reilly PF. PRSice: Polygenic Risk Score software. *Bioinformatics.* 2015;31(9):1466-8.
31. Li H, Feng B, Miron A, Chen X, Beesley J, Bimeh E, et al. Breast cancer risk prediction using a polygenic risk score in the familial setting: a prospective study from the Breast Cancer Family Registry and kConFab. *Genet Med.* 2017;19(1):30-5.
32. Inouye M, Abraham G, Nelson CP, Wood AM, Sweeting MJ, Dudbridge F, et al. Genomic risk prediction of coronary artery disease in nearly 500,000 adults: implications for early screening and primary prevention. *bioRxiv.* 2018.
33. Hughes E, Judkins T, Wagner S, Wenstrup R, Lancbury J, Gutin A, editors. Development and validation of a combined residual risk score to predict breast cancer risk in unaffected women negative for mutations on a multi-gene hereditary cancer panel. SABCC; 2017.
34. Shieh Y, Eklund M, Madlensky L, Sawyer SD, Thompson CK, Stover Fiscalini A, et al. Breast Cancer Screening in the Precision Medicine Era: Risk-Based Screening in a Population-Based Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(5).
35. Maas P, Barrdahl M, Joshi AD, Auer PL, Gaudet MM, Milne RL, et al. Breast Cancer Risk From Modifiable and Nonmodifiable Risk Factors Among White Women in the United States. *JAMA Oncol.* 2016.
36. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med.* 2015;372(23):2243-57.
37. Familial Breast Cancer: Classification and Care of People at Risk of Familial Breast Cancer and Management of Breast Cancer and Related Risks in People with a Family History of Breast Cancer. 2017 [11.06.2017] Jun; NICE Clinical guideline [CG164]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164/chapter/recommendations#breast-cancer-risk-category>.
38. Winzer BM, Whiteman DC, Reeves MM, Paratz JD. Physical activity and cancer prevention: a systematic review of clinical trials. *Cancer Causes Control.* 2011;22(6):811-26.
39. Cummings SR, Tice JA, Bauer S, Browner WS, Cuzick J, Ziv E, et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(6):384-98.
40. Plevritis SK, Kurian AW, Sigal BM, Daniel BL, Ikeda DM, Stockdale FE, et al. Cost-effectiveness of screening BRCA1/2 mutation carriers with breast magnetic resonance imaging. *JAMA.* 2006;295(20):2374-84.
41. Granader EJ, Dwamena B, Carlos RC. MRI and mammography surveillance of women at increased risk for breast cancer: recommendations using an evidence-based approach. *Acad Radiol.* 2008;15(12):1590-5.
42. Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet.* 1998;62(1):145-58.
43. Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, Brown P, Col NF, Cuzick J, et al. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2942-62.
44. Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P, Col NF, Ropka M, Collyar D, et al. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including

tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3235-58.

45. Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, Daly MB, Antoniou AC, Peock S, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2013;31(25):3091-9.
46. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med.* 1999;340(2):77-84.
47. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(11):CD002748.
48. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):7804-10.
49. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010;304(9):967-75.
50. van der Velde NM, Mourits MJ, Arts HJ, de Vries J, Leegte BK, Dijkhuis G, et al. Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers? *Int J Cancer.* 2009;124(4):919-23.
51. Meeuwissen PA, Seynaeve C, Brekelmans CT, Meijers-Heijboer HJ, Klijn JG, Burger CW. Outcome of surveillance and prophylactic salpingo-oophorectomy in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;97(2):476-82.
52. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1331-7.
53. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(2):80-7.

Lisa D. Rinnavähi alaprojekti kliinilise uuringu tulemused

Sisukord

Uuringu meetodika. Kohortide kirjeldused.	239
Tulemused. PRS rühm	245
Rinnavähk anamneesis	245
Vanus	246
Rinnavähi riskifaktorid	247
PRS protsentide jaotus	270
Vähidiagnoos (ilma C50 anamneesita) varasemast teada	270
Vähianamnees sugulastel	273
Onkoloogi külastus	277
Kehaline läbivaatus	278
Mammograafia	279
Biopsiaid võetud	280
Täiendavat diagnostikat tehtud	281
Rinnavähi diagnoosi saanud	281
Küsimustik geneetilise tagasiside kohta	283
Küsimustik tagasiside arusaadavuse, mõju ja kvaliteedi kohta	287
MUT rühm	294
Vanus	294
Muteerunud geen	294
Mutatsioonitüüp	295
Vähidiagnoos varasemast teada	295
Pereajalugu	296
Onkoloogi külastus	297
Rinnavähi riskifaktorid	298

Kehaline läbivaatus	306
Mammograafia	306
MRT	307
Günekoloogiline läbivaatus	307
UH	308
CA125	308
HE4	309
Kaardistatud pereliikmete arv konsultatsiooniks	309
Pereliikmeid konsulteeritud	309
Geneetiku visiidid	310
Küsimustik geneetilise tagasiside kohta	310
Küsimustik tagasiside arusaadavuse, mõju ja kvaliteedi kohta	313
stMG rühm	317
Kutsele vastanute ja osalenute jaotus	317
Osalenute jaotus vanuse alusel	317
Vähijuhud ja nende vanuseline jaotus 2017	317
Üldine info ja soovitused naisele rinnavähi riski mõjutamiseks	318

Uuringu meetoodika. Kohortide kirjeldused.

Uuringu algvalimiks 2018 1. jaanuari seisuga oli 28 389, kohordi laiendamise järgselt 2020 kevadest aga 66 184 naissoost TÜEGV geenidoonorit vanuses 22-79, mida on käsitlenud kui tervikpopulatsiooni näidismudelit.

Valimi põhjal moodustati 3 alljärgnevalt esitatud rühma ehk kohorti:

Kohort stMG (standardne mammograafia sõeluuring)

Naised vanuses 50-69, kes osalesid vähemalt korra Eesti populatsioonipõhises mammograafia sõeluuringus aastatel 2016-2020.

Informatsioon nende kohta saadi geenivaramu andmebaasi linkimisel Eesti Haigekassa ja Tervise Arengu Instituudi Sõeluuringute Registri andmebaasidega mammograafia ja sõeluuringu tunnuscode alusel.

Kohort stMG geenidoonoreid eraldi uuringus välja ei kutsunud ja neile nende geeniinfot/ geneetilist riskiskoori ei edastatud.

Kohort MUT:

- naised vanuses 22-79, kel esineb haiguse eelsoodumusega seotud geenivariant / mutatsioon geenides BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, PTEN, CDH1, ATM, PALB2, CHEK2, NBN, NF1, RAD51C või RAD51D. Informatsioon pärineb:
 - sekveneerimisandmetelt (WGS – kogu genoomi sekveneerimine, WES – kogu eksoomi sekveneerimine) – enamus
 - genotüpiseerimisandmetelt (kaudne geenivariantide/mutatsioonide tuvastamine imputatsiooni ja *long-range haplotype* ehk LRH otsinguga)- väiksem osa

Kohort Kõrge-PRS :

- naised vanuses 40-74, kes kuuluvad PRS analüüsi alusel rahvastiku kõrgeima 5% sisse
- ei ole tuvastatud rinnavähi kõrge ja mõõduka haigusriskiga seotud geenivariante
- puudub rinnavähi diagnoos anamneesis

PRS arvutused on tehtud nii sekveneerimis- kui genotüpiseerimisandmetega geenidoonoritel.

Selgitus: mõõduka ja kõrge riski geenide muutuste põhjaliku välistava uuringu jaoks on vajalikud ulatuslikud geenianalüüsid, mistõttu viimaste hindamine kogu geenivaramu valimi ulatuses ei ole võimalik. Seega, nimetatud muutuste esinemine kõrge PRS-i rühmas ei olnud täielikult välistatud.

Samas puudub ka tõendus, et nende esinemissagedus kõrgema PRS hulgas oleks tavapopulatsioonist suurem(0,8%).

PRS kõrge risk on defineeritud 5% kõige kõrgema rinnavähi riskitaseme põhjal.

Uuritavate värbamine ja käsitlus

Geenivaramuga liitumisel on kõik geenidoonorid allkirjastanud geenidoonoriks saamise nõusoleku vormi, millega geenidoonorid on andnud nõusoleku oma andmete täiendamiseks. Geenidoonorite kontaktandmed saadakse tagasikodeerimise käigus. Inimgeeniuringute seaduse (IGUS) §24 lõige (2) punkt 4 kohaselt on tagasikodeerimine lubatud vastutava töötleja ettepanekul ja eetikakomitee nõusolekul geenidoonori tuvastamiseks, temaga ühenduse võtmiseks ning tema kirjalikul nõusolekul terviseseisundi kirjelduse uuendamiseks, täiendamiseks või kontrollimiseks.

Tagasikodeerimise järgselt saadeti TÜ EGV poolt nii MUT kui ka Kõrge-PRS kohortide geenidoonoritele kirjalik kutse (posti või e-posti teel) uuringuprojektis osalemiseks. Kutsete saatmisel arvestati IGUS-e piirangutega.

Uuritavad kutsuti uuringuprojektis osalemiseks pöörduma Tartu Ülikooli Kliinikumi või Põhja-Eesti Regionaalhaiglasse. Kutsed ei sisaldanud geenidoonori geeniandmeid ega riskihinnanguid.

Kutseid ei saadetud geenidoonoritele, kes on keelanud oma andmete täiendamise.

30 päeva jooksul mittevastanutele saadeti meeldetuletavad kirjad, mille sisu oli analoogne esimese kirja omaga.

Kui MUT kohordist uuringus osalemisele kutsutud isik ei olnud kahele kirjale 14 päeva jooksul peale meeldetuletava kirja postitamist vastanud, püüti temaga täiendavalt ühendust saada telefoni teel.

Geenidoonorite isikuandmeid (sh geneetilise riski hinnang koos selle aluseks oleva informatsiooniga) edastati raviasutustele kutses märgitud nõusoleku alusel peale raviasutusse registreerumist. Andmed edastati raviasutusse krüpteeritult.

Esimesel visiidil raviasutuses küsiti geenidoonorilt, kas ta soovib saada informatsiooni enda geneetilistest riskidest. Keeldumise korral loobuti edasisest kaasamisest projekti. Selles faasis keeldumisi arsti vastuvõtul ei esinenud - loobujad teavitasid TÜ EGV-d oma otsusest telefonis, kirjalikult või jättes kutsetele vastamata.

Arsti vastuvõtul tutvustati geenidoonoritele projekti olemust, võeti teadev kirjalik nõusolek uuringuprojektis osalemiseks ja kaasati uuringusse, mille käigus anti talle ka info tema geeniriskidest. Geeni- ja haigusriskide infot anti isikule ainult kirjalikult vormistatud teadva nõusoleku korral.

Kohort MUT isikud kutsuti Tartu Ülikooli Kliinikumi Ühendlabori kliinilise geneetika keskusesse meditsiinigeneetiku geneetilisele konsultatsioonile ja suunati edasi rinnavähi spetsialistide juurde Kliinikumi või Põhja-Eesti Regionaalhaiglasse edasiseks meditsiiniliseks käsitluseks. Käsitlus toimus tavapärase kliinilise praktika raames, mille aluseks omakorda ravijuhisena Kliinikumi „Päriliku rinna- ja munasarjavähi käsitlusjuhend“ ning teised rahvusvaheliselt tunnustatud käsitlusjuhendid.

Kohort Kõrge PRS isikud kutsuti konsultatsioonile otse rinnavähi spetsialistide juurde Tartu Ülikooli Kliinikumi ja Põhja-Eesti Regionaalhaiglasse. Naisi nõustati, selgitati välja rinnavähi riskifaktorid, täpsustati isiklik ja perekondlik vähianamnees, teostati rinnanäärmete kontroll kliiniliselt ning mammograafial. Patoloogilise leiu korral teostati vajalikud täpsustavad uuringud, vähi diagnoosimise korral järgnes vastav tavapärane kliiniline käsitlus. Patoloogia puudumisel soovitati jätkata tavapärase rinnavähi sõeluuringu programmis (mammograafia) osalemist 2-aastase intervalliga. Väljaspool sõeluuringu vanusegruppi anti soovitus arsti suunamisel mammograafia teostamiseks ning rinnanäärmete kontrolliks samuti 2-aastase intervalliga. Kõigile uuritavatele soovitatud järgida üldisi rinnavähi riski vähendamise soovitusi, harrastada tervislikke eluviise.

Täpsem kogutud andmete koosseis ning sekkumised kohortide lõikes on ära toodud uuringuprotokollis (Lisa C).

Lühiülevaade siiani samal teemal läbiviidud uuringutest ja teema olulisusest

Rinnavähk on jätkuvalt oluline rahvatervise probleem Eestis olles 35-74 aastaste naiste seas kõige sagedasem vähkkasvaja ning vähist tingitud surma põhjus: 2017. aastal registreeriti 760 esmasjuhtu ja 263 rinnavähist tingitud surma (2, 3). Haiguse tõhusam ennetamine ning varasem avastamine on kaks olulist faktorit suremuse vähendamisel lisaks ravi efektiivsuse parandamisele.

Risk rinnavähi tekkeks on naistel seotud paljude faktoritega, kuid sõeluuringus osalemise soovitusel baseeruvad praegu vaid vanusel. Eesti rinnavähi sõeluuringu programm kaasab naisi vanuses 50-69, välistades sealjuures kõik teised sh kõrge riskiga naised selle vanusegruppi väliselt. Sõeluuringute registri andmete alusel kutsuti 2019. aastal sõeluuringusse 77 928 naist, osales 43 558 (55,9% kõigist kutsututest). 2015. aastal diagnoositi Eestis sõeluuringuga rinnavähk 179 naisel (0,49% kõigist osalenutest), mis moodustas 23% kõigist rinnavähijuhtudest sel aastal (4, 5). Sõeluuringute kvaliteedi nõuete alusel peaks efektiivseks sõeluuringuks selles osalema vähemalt 70% kutsututest.

Arvestades rinnavähi haigestumust Eestis, võime öelda, et rinnavähi sõeluuring vanuses 50-69 on naiste elude päästmiseks vajalik, kuid selle olulisus vajab jätkuvalt teadvustamist sihtrümas aga ka ühiskonnas laiemalt, et parandada osalust. Eestis sõeluuringu sihtrühma 5-aasta haigestumiskordrisk rinnavähki on tasemetel 0,85 -1,15 % (vanuse tõustes risk kasvab).

Süsteemne ülevaade on leidnud, et praegused uuringute andmed on ebapiisavad otsustamiseks, milline on parim rinnavähi sõeluuringute praktika või kuidas arstid parimal moel saaks kohandada taktikat konkreetsele indiviidile (6). Vanus on puudulik riskinäitaja, sest risk haigestuda rinnavähki sõltub ka geneetilisest eelsoodumusest, elustiili faktoritest ja reproduktiivsest anamneesist. Individaalsetel riskidel põhinevat sõeluuringut on välja pakutud alternatiivina ainult vanusele põhinevale sõeluuringule (7, 8). Simulatsioonimudelid on näidanud, et individaalsetele riskifaktoritele kohandatud sõeluuring võib-olla kuluefektiivsem kui ühtne sõeluuring (7) ja geneetilise riski tasemed võivad efektiivsemalt eristada kandidaate sõeluuringu jaoks (9).

Ligikaudu 15 kuni 20 % rinnavähi juhte on perekondlikud, st. haigus esineb sagedamini perekonna liikmetel kui populatsioonis keskmiselt, isegi kui konkreetset geenimutatsiooni kandlust perekonnas pole leitud. Rinnavähi risk on mõjutatud harvadest kodeerivatest variantidest erinevates haigusseoselistes geenides, näiteks BRCA1 ja 2, mis võivad anda mõõduka, aga ka väga tugeva riskitõusu. Lisaks on rinnavähi risk mõjutatud paljudest sagedastest, valdavalt mitte-kodeerivatest variantidest – ühenukleotiidsetest polümorfismidest (SNP). Üksikud SNPd mõjutavad rinnavähi haigestumisriski väga vähe, kuid kombineeritult on paljude SNPde mõju juba oluline. Teadaolevad rinnavähi riski mõjutavad SNPd on leitud ülegenoomsetest assotsiatsiooniuuringutest ja nende liidetud mõju saab hinnata nn. polügeensete riskiskooride (PRS) kaudu.

Rinnavähi riskitaset aitavad seega hinnata nii monogeensed keskmise- ja kõrge riskiga seotud geenivariandid / mutatsioonid kui ka SNP polügeensed riskiskoorid.

Shieh Y. jt. on esitanud uudse lähenemise riskidel põhinevale sõeluuringule, mis kombineerib kliinilisi riskifaktoreid, rinna tihedust ja polügeenseid riskiskoore koos mõõduka – ja kõrge riskiga pärilike mutatsioonidega (10). Nad on näidanud, et erinevate riskitasemetega naised on võimalik stratifitseerida erinevatesse sõeluuringu taktikatesse. Käimasolev „The Women Informed to Screen Depending on Measures of Risk (WISDOM) Study“ – randomiseeritud mudeluuring, milles võrreldakse tavapärasest iga-aastasest ja personaliseeritud sõeluuringut, hindab riskidel baseeruva sõeluuringu efektiivsust, ohutust ja aktsepteeritavust (10).

Rinnavähi pärilike mõõduka ja kõrge riski geenimutatsioonide käsitlemine on tänapäeval tavapärase kliinilise praktika osa (11), kuid pole Eestis siiski süsteemselt rahvastiku tasemel rakendatud.

Polügeensete riskiskooride hindamiseks oleme loonud mudeli publitseeritud teadusuuringute alusel ning valideerinud selle Eesti Geenivaramu andmebaasi abil.

Geenivaramu geenidonorite kohta on kogutud ülegenoomne informatsioon kas kogu genoomi ja kogu eksoomi sekveneerimise või geenikiipidega genotüpiseerimise kaudu. Sekveneeritud isikute kvaliteedikontrolli läbinud infot kasutame kõrge ja mõõduka haigestumisriskiga seotud geenivariantide otsinguks BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, PTEN, CDH1, ATM, PALB2, CHEK2, NBN,

NF1 jt geenides. Geenikiipidega kogutud kvaliteedikontrolli läbinud infot kasutame kõrge ja mõõduka haigestumisriskiga seotud geenivariantide otsinguks ning selliste PRS põhiste haigestumisriskide arvutamiseks. PRS põhisest hilisemast käsitlest jätakse välja isikud, kellel on geenikiipidega tuvastatud kõrge ja mõõduka haigusriskiga seotud geenivariandid BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, PTEN, CDH1, ATM, PALB2, CHEK2, NBN, NF1 jt geenides.

PRS arvutamiseks on geenikiipidega kogutud andmestik eelnevalt faasitud ja imputeeritud ning sisaldab iga isiku kohta ligikaudu 38 miljonit SNPd. PRS arvutamiseks kasutatakse ainult bialleelseid markereid, mille harvema alleeli sagedus >1%. Rinnavähi PRS väljatöötamisel lähtuti Ühendkuningriigi biopanga (UK Biobank) ülegenoomse assotsiatsiooniuringu ja teiste uuringute, sh rinnavähi assotsiatsioonikonsortiumi (Breast Cancer Association Consortium, BCAC) ja onkoloogilise geenide-keskkonna koostööuuringu (Collaborative Oncological Gene-environment Study, iCOGS) kombineeritud tulemustest. Nende suurte metanalüüside tulemusi aluseks võttes leiti Geenivaramu sekveneerimisandmeid kasutades rinnavähiga seotud sõltumatud markerikomplektid, mida erinevatel viisidel PRS-ks kombineeriti. Optimaalseima PRS saamiseks kombineeriti kokku nii konsortiumi andmete põhjal tuletatud skoorid kui ka juba varem avaldatud rinnavähi polügeensed riskiskoorid. Selline skoor, nn metaGRS2, oli juba liitudes raporteeritud rinnavähi juhtudega kõige tugevamalt seotud. Antud skoori ja geenivaramu geenidonorite rinnavähi haigestumusandmeid kasutades leiti, et PRS kõrgema 5% tasemega naistel on neli korda suurem võimalus rinnavähki haigestumiseks (HR=4.2, 95% CI 2.84-6.2) kui naistel PRS 50% või madala tasemega. Lisaks on PRS kõrgema 5% tasemega naistel pea kolm korda kõrgem risk rinnavähki haigestumiseks (HR=2.73, 95% CI 1.92-3.9) kui kogu ülejäänud rahvastikul (12). Tervise Arengu Instituudi (TAI) poolt kogutud rahvastikupõhiseid rinnavähi haigestumusandmeid kasutades hinnati PRS mõju elupuhusele haigestumusriskile ning tõenäosust haigestumiseks erinevates vanuserühmades (naised vanuses 30-80 a). Võttes PRS põhiseks riskirühmaks selle kõrgema 5% osa, on sellesse kuuluvate naiste hinnanguline kumulatiivne tõenäosus rinnavähki haigestumiseks juba 40-aastaselt sarnane kõigi ülejäänud naiste tõenäosusega haigestumiseks 49-aastaselt, mis ligikaudu vastab rahvastikupõhisesse sõeluuringusse kutsutute noorimale vanuserühmale. 80-aastaselt on 7.5% naistest Eesti rahvastikus haigestunud rinnavähki. PRS kõrgema 5% naiste seas on sarnane levimus saavutatud juba 57. eluaastaks.

Uuringu ettevalmistamine ja koostöölased

Uuringu ettevalmistamise käigus analüüsiti süsteemselt senist teaduskirjandust ja antud valdkonnas globaalselt tehtud töid. Samuti teostati valik kasutatava polügeense riskiskoori versiooni ja monogeensete mutatsioonide osas. Kõrge polügeense riski piiriks defineeriti kõrgeim 5% PRS jaotusest. Lähtudes välja valitud polügeense riskiskoori metaGRS2 geenivaramu andmetel valideerimise headest tulemustest ning Eesti oludesse sobiva koondriski kalkulaatori puudumisest, otsustati geneetiliselt kõrgeimad rinnavähi riskiga naistel hinnata geenandmete

kõrval küll teiste rinnavähi riskifaktorite esinemist, kuid riski hinnangud ja sekkumiste soovitused anda siiski geenianalüüside pealt. Defineeriti erinevad kohordid ja sekkumised. Arvestati välja soovitud osalejate mahud, mis oleks piisavad statistiliste analüüside tegemiseks: vastavalt 1000 isikut PRS rühma ja 200 isikut MUT rühma. Koostati uuringuprotokoll ja töötati välja uuringu läbiviimiseks töökord. Uuringu läbiviimiseks kaasati uurijad ning pandi kokku uuringu meeskonnad. Samuti viidi läbi uurija-koolitused Tallinnas ja Tartus, need toimusid 7. ja 8. juunil 2018. aastal.

Uuringu kliiniline osa viidi läbi kahes keskuses: Tartu Ülikooli kliinikumis ja Põhja Eesti Regionaalhaiglas. Geneetikute konsultatsioonid toimusid Tartu Ülikooli Kliinikumi Ühendlabori Kliinilise Geneetika keskusel Tartus ja Tallinnas. Uuritavate uuringusse kutsumine, kogu geeniinfo pool Tartu Ülikooli genoomika instituudist, Eesti geenivaramust.

Uuringu on heaks kiitnud Tartu Ülikooli Inimuuringute eetika komitee 22.06.2018. Muudatustaotluse uuringukohordi laiendamiseks on heaks kiitnud Eesti bioetika ja inimuuringute nõukogu 24.03.2020. Samuti on Eesti bioetika ja inimuuringute nõukogu poolt heaks kiidetud uuringuperioodi (seoses COVID-pandeemiaga) pikendamise ja vastutava uurija muudatuse taotlus 2020 augustist. Uuringus kasutati, sarnaselt SVH uuringuga, andmete haldamiseks veebipõhise tarkvara REDCap. Uuringuandmebaasiga seonduvat on käsitletud ka ptk-s „Uuringus kasutatud IT lahendus“.

Uuringu läbiviimine

Uuringus osales 10 onkoloogi ja 2 meditsiinigeneetikut Tartust ja Tallinnast ning Tartu Ülikooli genoomika instituut. Esimesed uuringuviisidid toimusid 12.10.2018. Esmase valimi (enamuse Eesti geenivaramu algusaegadel s.o 2003.-ndast aastast liitunud naised) kutsetele vastas ja registreerus vastuvõttele aasta vältel ~40% kutsututest. Seetõttu, ning arvestades suurt hulka vahepeal lisandunud uusi geenidoonoreid, otsustati 2020 veebruaris uuringukohorte laiendada.

Uued kutsed saadeti välja märtsis 2020, kuid uuritavate visiitidele registreerumine ning visiitide toimumine oli häiritud ja peatatud Eestis 2020 kevadel kehtima hakanud eriolukorra ajal ja järel. Laiendatud valimisse kuuluvatele naistele saadeti korduskutsed ja visiidid jätkusid septembrist 2020. Võimalik et viirusleviku teise laine arengute tõttu, võis aimata kutsutute visiitidele registreerumise aktiivsuse langust vaatamata korduvatele kutsetele, seda eriti novembri II poolest alates.

PRS rühma esimesed vastuvõetud otsustati lõpetada 31.12.2020 seisuga arvestades ~90% planeeritud osalejate maht oli saavutatud ja oli näha COVID-19 pandeemia teise laine ägenemist Eestis.

MUT rühma, kui kõige kõrgema geneetilise rinnavähi riski ja interventsioonidest potentsiaalselt kasu saavate isikute nõustamisega otsustati jätkata pandeemiast sõltumata sh saadeti osaluse

parandamiseks korduskutsed. Meditsiinigeneetikute esmased vastuvõtud lõpetati 28.02.2021, kuid onkoloogide visiidid jätkuvad veel COVID-19 pandeemiast tingitud viivituste tõttu ka märtsis-aprillis.

Uuringu kvaliteedikontrolli viis läbi Tartu Ülikooli Kliiniliste uuringute keskuse monitoorija kogu uuritavate kaasamise ja jälgimise perioodi jooksul (esimene aruanne koostati detsembris 2018, viimane märtsis 2021). Kokkuleppe kohaselt kontrollis monitoorija uuritava kohta RedCap'i sisestatud andmete kvaliteeti ja täielikkust ning vastavust algandmetele. Vajadusel võttis monitoorija ühendust uurijaga ning palus korrigeerida vead või lisada puuduvad andmed. Lisaks viis monitoorija läbi kohtmonitooringud koos teadvate nõusolekuvormide kontrolliga.

Tulemused. PRS rühm

Rinnavähk anamneesis

Diagnoosi aasta	n
2009	1
2014	1
2016	1
2017	4
2018	4
2019	1
2020	3

Diagnoosi staadium	n
0	1
IA	2
IB	1
IIA	3
IIB	2
Pole teada	6

PRS %	n
96	4
97	4
98	1
99	6

Vanus	n
40	1
43	1
48	1

50	1
52	2
54	1
55	1
58	1
60	1
62	1
63	1
66	1
68	1
73	1

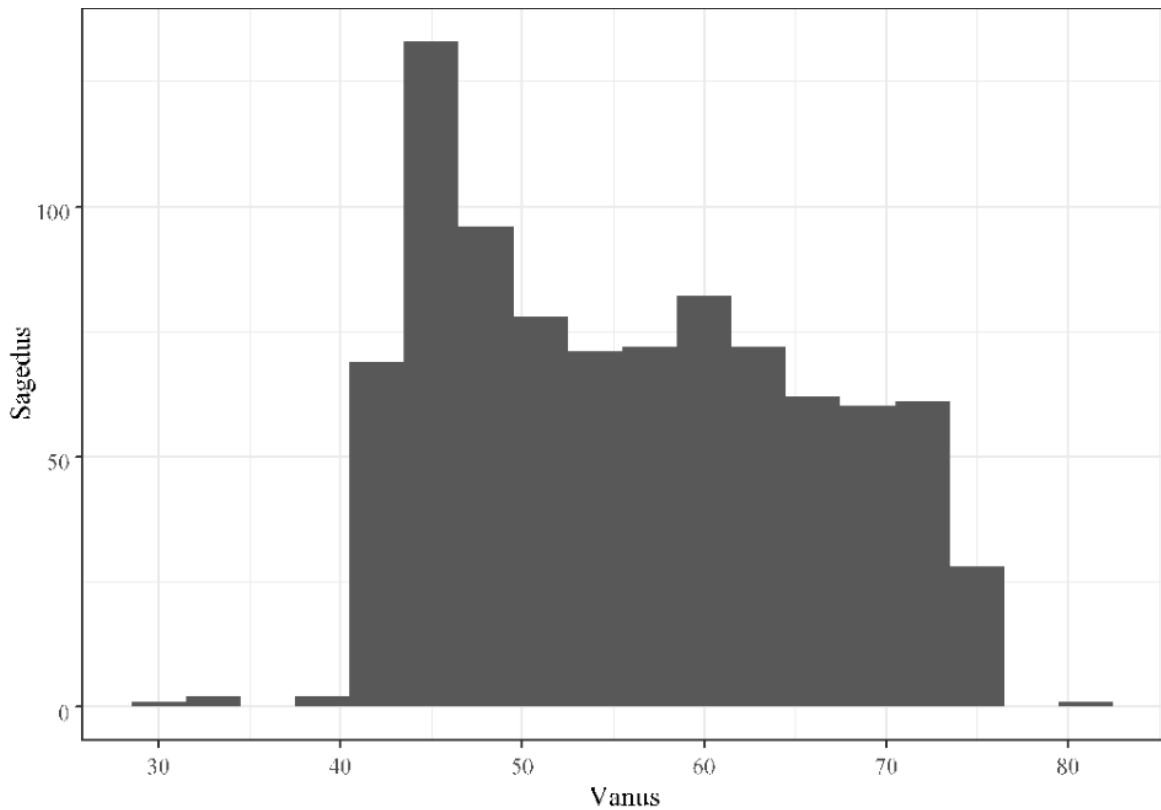
Vanus

Vanus	n	n(C50)
<40	5	0 (0%)
40-49	312	1 (0.32%)
50-59	255	3 (1.18%)
60-69	218	1 (0.46%)
69<	101	5 (4.95%)
Kokku	891	10 (1.12%)

Vanus	n(95% PRS)	n(96% PRS)	n(97% PRS)	n(98% PRS)	n(99% PRS)	Kokku
<40	1 (20%)	1 (20%)	1 (20%)	0 (0%)	2 (40%)	5
40-49	59 (18.91%)	57 (18.27%)	58 (18.59%)	61 (19.55%)	77 (24.68%)	312
50-59	50 (19.69%)	44 (17.32%)	53 (20.87%)	55 (21.65%)	53 (20.78%)	255
60-69	43 (19.72%)	53 (24.31%)	47 (21.56%)	30 (13.76%)	45 (20.64%)	218
69<	19 (18.81%)	18 (17.82%)	19 (18.81%)	21 (20.79%)	24 (23.76%)	101
Kokku	172 (19.3%)	173 (19.42%)	178 (19.98%)	167 (18.74%)	201 (22.56%)	891

Vanus	n
<40	5
40-49	312
50-59	255
60-69	218
69<	101
Kokku	891

Vanus	Osaka al (%)
<40	0.56
40-49	35.02
50-59	28.62
60-69	24.47
69<	11.34



Rinnavähi riskifaktorid

Menarhe vanus

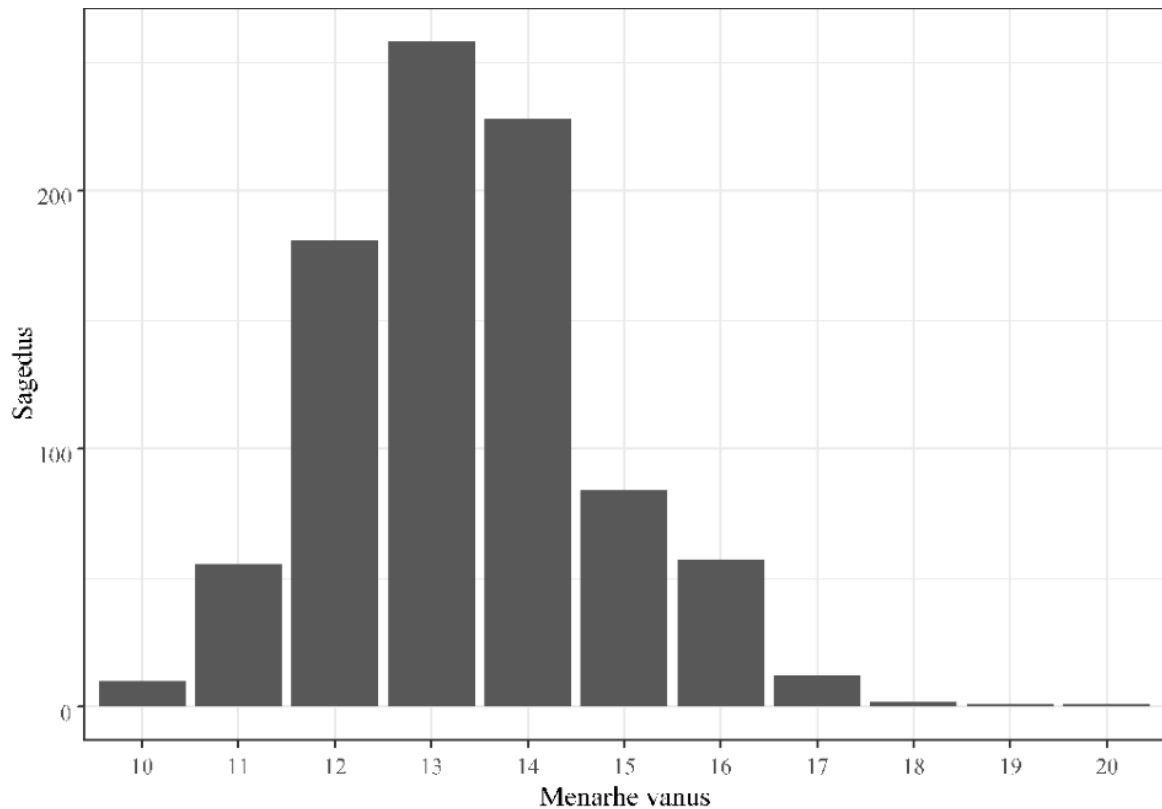
Menarhe vanus	n	n(C50)
10-12	246	3 (1.22%)
13-15	571	6 (1.05%)
15<	73	1 (1.37%)
Pole teada	1	0 (0%)
Kokku	891	10 (1.12%)

Menarhe vanus	n(95% PRS)	n(96% PRS)	n(97% PRS)	n(98% PRS)	n(99% PRS)	Kokku

10-12	46 (18.7%)	47 (19.11%)	49 (19.92%)	48 (19.51%)	56 (22.76%)	246
13-15	113 (19.79%)	115 (20.14%)	115 (20.14%)	102 (17.86%)	126 (22.07%)	571
15<	13 (17.81%)	11 (15.07%)	13 (17.81%)	17 (23.29%)	19 (26.03%)	73
Pole teada	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Kokku	172 (19.3%)	173 (19.42%)	178 (19.98%)	167 (18.74%)	201 (22.56%)	891

Menarhe vanus	n
10-12	246
13-15	571
15<	73
Pole teada	1

Menarhe vanus	Osakaal (%)
10-12	27.61
13-15	64.09
15<	8.19
Pole teada	0.11



Vanus menopausil

Vanus menopausil	n	n(C50)
Pole olnud	234	2 (0.85%)
<40	21	0 (0%)
40-44	35	0 (0%)
45-49	134	2 (1.49%)
50-54	274	5 (1.83%)
54<	82	1 (1.22%)
Pole teada	111	0 (0%)
Kokku	891	10 (1.12%)

Vanus menopausil	n(95% PRS)	n(96% PRS)	n(97% PRS)	n(98% PRS)	n(99% PRS)	Kokku
Pole olnud	49 (20.94%)	42 (17.95%)	40 (17.09%)	45 (19.23%)	58 (24.79%)	234
<40	4 (19.05%)	4 (19.05%)	6 (28.57%)	4 (19.05%)	3 (14.29%)	21
40-44	6 (17.14%)	11 (31.43%)	8 (22.86%)	4 (11.43%)	6 (17.14%)	35
45-49	36 (26.87%)	24 (17.91%)	29 (21.64%)	22 (16.42%)	23 (17.16%)	134
50-54	45 (16.42%)	56 (20.44%)	51 (18.61%)	56 (20.44%)	66 (24.09%)	274
54<	14 (17.07%)	18 (21.95%)	23 (28.05%)	9 (10.98%)	18 (21.95%)	82
Pole teada	18 (16.22%)	18 (16.22%)	21 (18.92%)	27 (24.32%)	27 (24.32%)	111
Kokku	172 (19.33%)	173 (19.42%)	178 (19.98%)	167 (18.74%)	201 (22.56%)	891

Vanus menopausil	n
<40	21
40-44	35
45-49	134
50-54	274
54<	82
Pole olnud	234
Pole teada	111

Vanus menopausil	Osakaal (%)
<40	2.36
40-44	3.93
45-49	15.04
50-54	30.75
54<	9.20
Pole olnud	26.26
Pole teada	12.46

Raseduste arv

Raseduste arv	n	n(C50)
0	41	0 (0%)
1-2	268	2 (0.75%)
3-4	398	5 (1.26%)
4<	184	3 (1.63%)
Kokku	891	10 (1.12%)

Raseduste arv	n(95% PRS)	n(96% PRS)	n(97% PRS)	n(98% PRS)	n(99% PRS)	Kokku
0	6 (14.63%)	12 (29.27%)	9 (21.95%)	5 (12.2%)	9 (21.95%)	41
1-2	56 (20.9%)	49 (18.28%)	46 (17.16%)	50 (18.66%)	67 (25%)	268
3-4	75 (18.84%)	78 (19.6%)	80 (20.1%)	70 (17.59%)	95 (23.87%)	398
4<	35 (19.02%)	34 (18.48%)	43 (23.37%)	42 (22.83%)	30 (16.3%)	184
Kokku	172 (19.3%)	173 (19.42%)	178 (19.98%)	167 (18.74%)	201 (22.56%)	891

Raseduste arv	n
0	41
1-2	268
3-4	398
4<	184

Raseduste arv	Osakaal (%)
0	4.6
1-2	30.08
3-4	44.67
4<	20.65

Keskmine raseduste arv 3.26

Sünnituste arv

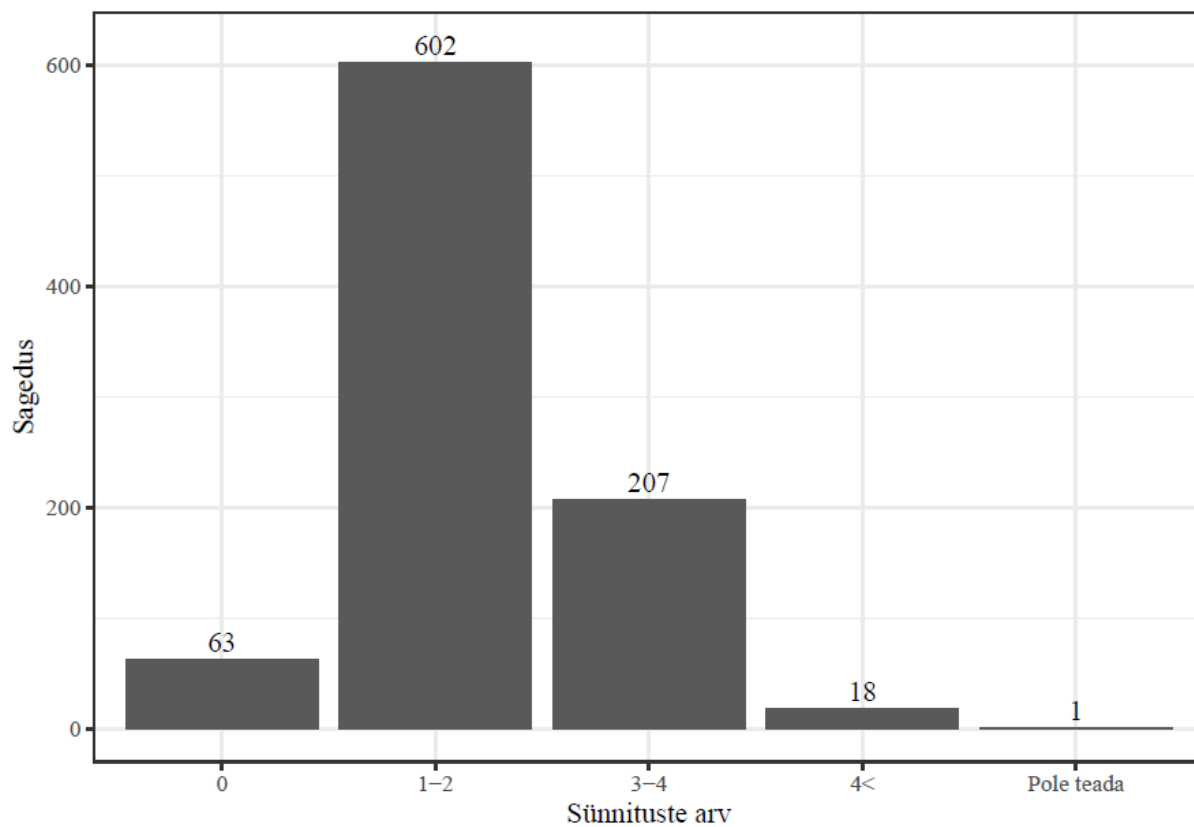
Sünnituste arv	n	n(C50)
0	63	0 (0%)
1-2	602	7 (1.16%)
3-4	207	3 (1.45%)
4<	18	0 (0%)
Pole teada	1	0 (0%)
Kokku	891	10 (1.12%)

Sünnituste arv	n(95% PRS)	n(96% PRS)	n(97% PRS)	n(98% PRS)	n(99% PRS)	Kokku
0	10 (15.87%)	17 (26.98%)	14 (22.22%)	10 (15.87%)	12 (19.05%)	63
1-2	122 (20.27%)	111 (18.44%)	115 (19.1%)	116 (19.27%)	138 (22.92%)	602
3-4	36 (17.39%)	42 (20.29%)	45 (21.74%)	38 (18.36%)	46 (22.22%)	207
4<	4 (22.22%)	3 (16.67%)	4 (22.22%)	3 (16.67%)	4 (22.22%)	18

Pole teada	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1
Kokku	172 (19.3%)	173 (19.42%)	178 (19.98%)	167 (18.74%)	201 (22.56%)	891

Sünnituste arv	n
0	63
1-2	602
3-4	207
4<	18
Pole teada	1

Sünnituste arv	Osakaal (%)
0	7.07
1-2	67.56
3-4	23.23
4<	2.02
Pole teada	0.11



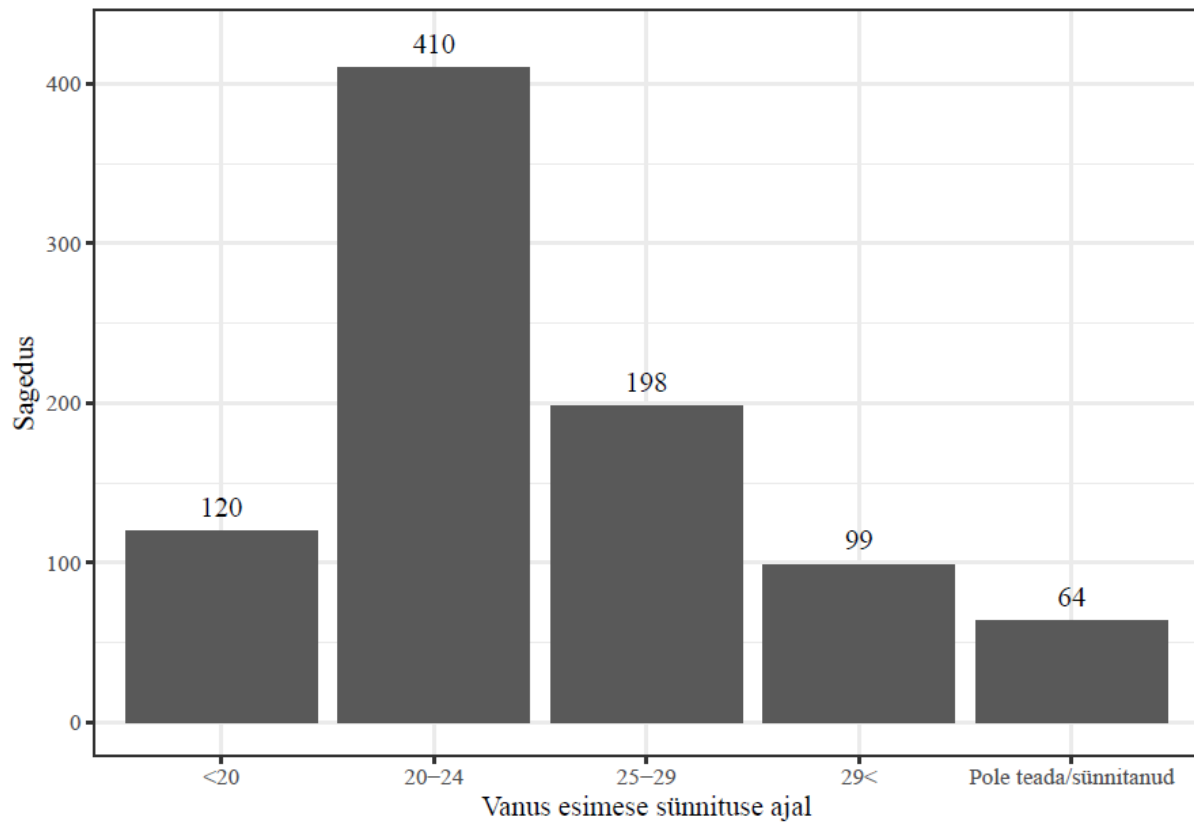
Vanus esimese sünnituse ajal

Vanus esimese sünnituse ajal	n	n(C50)
<20	120	2 (1.67%)
20-24	410	8 (1.95%)
25-29	198	0 (0%)
29<	99	0 (0%)
Pole teada/sünnitanud	64	0 (0%)
Kokku	891	10 (1.12%)

Vanus esimese sünnituse ajal	n(95% PRS)	n(96% PRS)	n(97% PRS)	n(98% PRS)	n(99% PRS)	Kokku
<20	23 (19.17%)	17 (14.17%)	23 (19.17%)	23 (19.17%)	34 (28.33%)	120
20-24	85 (20.73%)	78 (19.02%)	80 (19.51%)	78 (19.02%)	89 (21.71%)	410
25-29	36 (18.18%)	39 (19.7%)	44 (22.22%)	31 (15.66%)	48 (24.24%)	198
29<	18 (18.18%)	22 (22.22%)	17 (17.17%)	25 (25.25%)	17 (17.17%)	99
Pole teada/sünnitanud	10 (15.62%)	17 (26.56%)	14 (21.88%)	10 (15.62%)	13 (20.31%)	64
Kokku	172 (19.3%)	173 (19.42%)	178 (19.98%)	167 (18.74%)	201 (22.56%)	891

Vanus esimese sünnituse ajal	n
<20	120
20-24	410
25-29	198
29<	99
Pole teada/sünnitanud	64

Vanus esimese sünnituse ajal	Osakaal (%)
<20	13.47
20-24	46.02
25-29	22.22
29<	11.11
Pole teada/sünnitanud	7.18



KMI

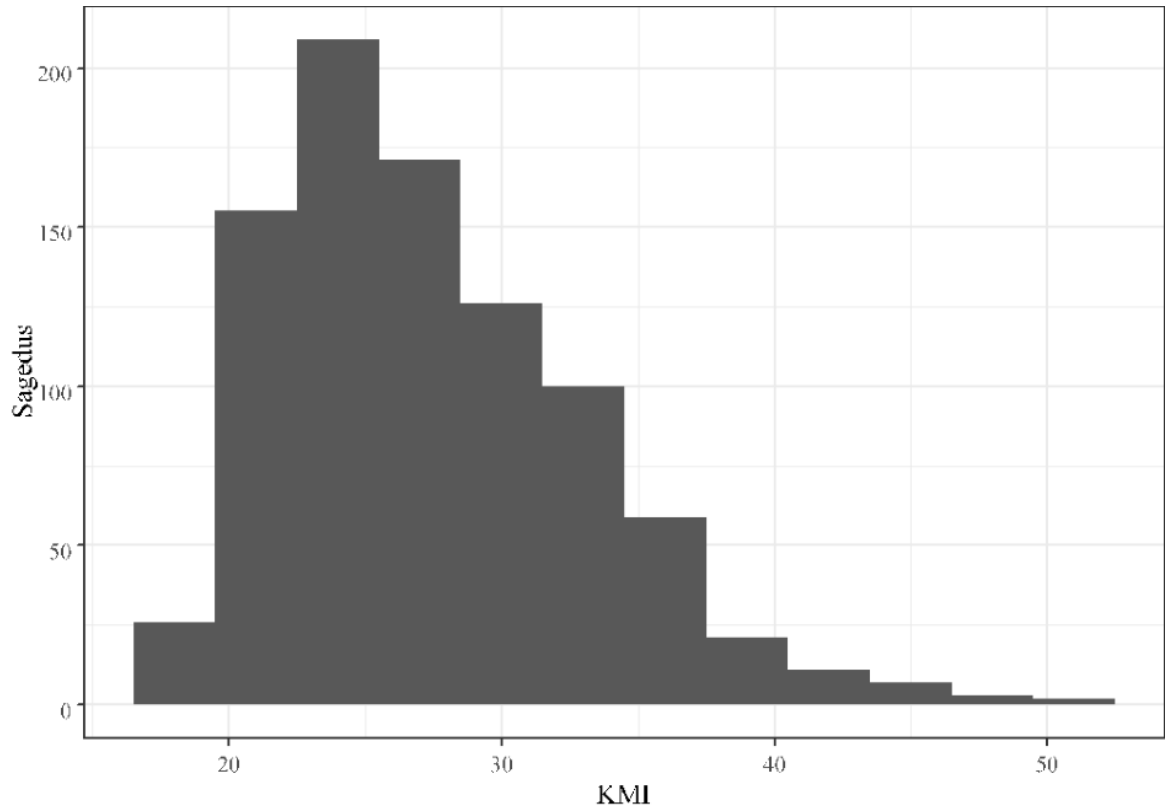
KMI	n	n(C50)
<18,5	7	0 (0%)
18,5-25	352	2 (0.57%)
25-30	261	1 (0.38%)
30-35	178	4 (2.25%)
35<	93	3 (3.23%)
Kokku	891	10 (1.12%)

KMI	n(95% PRS)	n(96% PRS)	n(97% PRS)	n(98% PRS)	n(99% PRS)	Kokku
<18,5	1 (14.29%)	1 (14.29%)	4 (57.14%)	1 (14.29%)	0 (0%)	7
18,5-25	78 (22.16%)	61 (17.33%)	69 (19.6%)	72 (20.45%)	72 (20.45%)	352

25-30	48 (18.39%)	57 (21.84%)	55 (21.07%)	42 (16.09%)	59 (22.61%)	261
30-35	29 (16.29%)	38 (21.35%)	35 (19.66%)	27 (15.17%)	49 (27.53%)	178
35<	16 (17.2%)	16 (17.2%)	15 (16.13%)	25 (26.88%)	21 (22.58%)	93
Kokku	172 (19.3%)	173 (19.42%)	178 (19.98%)	167 (18.74%)	201 (22.56%)	891

KMI	n
<18,5	7
18,5-25	352
25-30	261
30-35	178
35<	93

KMI	Osakaal (%)
<18,5	0.79
18,5-25	39.51
25-30	29.29
30-35	19.98
35<	10.44



Hormoonasendusravi menopausis

Hormoonasendusravi menopausil	n	n(C50)
Jah	84	1 (1.19%)
Ei	785	9 (1.15%)
Pole teada	22	0 (0%)
Kokku	891	10 (1.12%)

Hormoonasendusravi menopausil	n(95% PRS)	n(96% PRS)	n(97% PRS)	n(98% PRS)	n(99% PRS)	Kokku
Jah	14 (16.67%)	21 (25%)	23 (27.38%)	11 (13.1%)	15 (17.86%)	84
Ei	155 (19.75%)	149 (18.98%)	152 (19.36%)	150 (19.11%)	179 (22.8%)	785
Pole teada	3 (13.64%)	3 (13.64%)	3 (13.64%)	6 (27.27%)	7 (31.82%)	22
Kokku	172 (19.3%)	173 (19.42%)	178 (19.98%)	167 (18.74%)	201 (22.56%)	891

Hormoonasendusravi menopausil	n
Ei	785
Jah	84
Pole teada	22

Hormoonasendusravi menopausil	Osakaal (%)
Ei	88.1
Jah	9.43
Pole teada	2.47

Kui jah, siis mitu kuud	n	n(C50)
<12	23	0 (0%)
12-35	22	1 (4.55%)
36-59	12	0 (0%)
60-119	14	0 (0%)
119<	11	0 (0%)
Pole teada	2	0 (0%)
Kokku	84	1 (1.19%)

Kui jah, siis mitu kuud	n(95% PRS)	n(96% PRS)	n(97% PRS)	n(98% PRS)	n(99% PRS)	Kokku
<12	2 (8.7%)	6 (26.09%)	11 (47.83%)	2 (8.7%)	2 (8.7%)	23
12-35	6 (27.27%)	5 (22.73%)	4 (18.18%)	2 (9.09%)	5 (22.73%)	22
36-59	2 (16.67%)	3 (25%)	2 (16.67%)	1 (8.33%)	4 (33.33%)	12
60-119	3 (21.43%)	3 (21.43%)	4 (28.57%)	1 (7.14%)	3 (21.43%)	14
119<	0 (0%)	3 (27.27%)	2 (18.18%)	5 (45.45%)	1 (9.09%)	11
Pole teada	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2
Kokku	14 (16.67%)	21 (25%)	23 (27.38%)	11 (13.1%)	15 (17.86%)	84

Kui jah, siis mitu kuud	n
<12	23
12-35	22
36-59	12
60-119	14
119<	11
Pole teada	2

Kui jah, siis mitu kuud	Osakaal (%)
<12	27.38
12-35	26.19

36-59	14.29
60-119	16.67
119<	13.10
Pole teada	2.38

Hormoonasendusravi preparaat	n	n(C50)
G03CA01 etüüülöstradiol	1	0 (0%)
G03CA03 östradiol	18	0 (0%)
G03CA57 konjugeeritud östrogeenid	1	0 (0%)
G03FA01 noretisteroon+östradiol	8	0 (0%)
G03FA04 progesteroon+östradiol	1	0 (0%)
G03FA11 levonorgestreel+östrogeen	1	0 (0%)
G03FA14 düdrogesteroon+östradiol	1	0 (0%)
G03FA17 drospirenoon+östradiol	7	0 (0%)
G03FB05 noretisteroon+östradiol	6	0 (0%)
G03FB80 medroksüprogesteroon+konjugeeritud östrogeenid	1	0 (0%)
Pole teada	39	1 (2.56%)
Kokku	84	1 (1.19%)

Hormoonasendusravi preparaat	n(95% PRS)	n(96% PRS)	n(97% PRS)	n(98% PRS)	n(99% PRS)	Kokku
G03CA01 etüüülöstradiol	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
G03CA03 östradiol	5 (27.78%)	3 (16.67%)	6 (33.33%)	2 (11.11%)	2 (11.11%)	18
G03CA57 konjugeeritud östrogeenid	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1
G03FA01 noretisteroon+östradiol	0 (0%)	2 (25%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	2 (25%)	8
G03FA04 progesteroon+östradiol	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
G03FA11 levonorgestreel+östrogeen	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
G03FA14 düdrogesteroon+östradiol	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1

G03FA17 drospirenoon+östradiool	0 (0%)	3 (42.86%)	3 (42.86%)	1 (14.29%)	0 (0%)	7
G03FB05 noretisteroon+östradiool	2 (33.33%)	1 (16.67%)	1 (16.67%)	1 (16.67%)	1 (16.67%)	6
G03FB80 medroksüprogesteron+konjugeeritud östrogeenid	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1
Pole teada	6 (15.38%)	9 (23.08%)	10 (25.64%)	5 (12.82%)	9 (23.08%)	39
Kokku	14 (16.67%)	21 (25%)	23 (27.38%)	11 (13.1%)	15 (17.86%)	84

Hormoonasendusravi preparaat	n
G03CA01 etüüülöstradiool	1
G03CA03 östradiool	18
G03CA57 konjugeeritud östrogeenid	1
G03FA01 noretisteroon+östradiool	8
G03FA04 progesteron+östradiool	1
G03FA11 levonorgestreel+östrogeen	1
G03FA14 düdrogesteron+östradiool	1
G03FA17 drospirenoon+östradiool	7
G03FB05 noretisteroon+östradiool	6
G03FB80 medroksüprogesteron+konjugeeritud östrogeenid	1
Pole teada	39

Suukaudse hormonaalse kontratseptsiooni kasutus

Kasutus	n	n(C50)
Jah	314	2 (0.64%)
Ei	575	8 (1.39%)
Pole teada	2	0 (0%)
Kokku	891	10 (1.12%)

Kasutus	n(95% PRS)	n(96% PRS)	n(97% PRS)	n(98% PRS)	n(99% PRS)	Kokku
Jah	62 (19.75%)	69 (21.97%)	57 (18.15%)	53 (16.88%)	73 (23.25%)	314
Ei	110 (19.13%)	104 (18.09%)	120 (20.87%)	113 (19.65%)	128 (22.26%)	575
Pole teada	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	2
Kokku	172 (19.3%)	173 (19.42%)	178 (19.98%)	167 (18.74%)	201 (22.56%)	891

Kasutus	n
---------	---

Ei	575
Jah	314
Pole teada	2

Kasutus	Osakaal (%)
Ei	64.53
Jah	35.24
Pole teada	0.22

Kui jah, siis mitu aastat kokku	n	n(C50)
<5	128	0 (0%)
5-9	79	1 (1.27%)
10-14	51	1 (1.96%)
15-19	28	0 (0%)
19<	25	0 (0%)
Pole teada	3	0 (0%)
Kokku	314	2 (0.64%)

Kui jah, siis mitu aastat kokku	n(95% PRS)	n(96% PRS)	n(97% PRS)	n(98% PRS)	n(99% PRS)	Kokku
<5	26 (20.31%)	30 (23.44%)	19 (14.84%)	19 (14.84%)	34 (26.56%)	128
5-9	14 (17.72%)	15 (18.99%)	17 (21.52%)	14 (17.72%)	19 (24.05%)	79
10-14	7 (13.73%)	14 (27.45%)	12 (23.53%)	9 (17.65%)	9 (17.65%)	51
15-19	11 (39.29%)	5 (17.86%)	2 (7.14%)	8 (28.57%)	2 (7.14%)	28
19<	2 (8%)	5 (20%)	6 (24%)	3 (12%)	9 (36%)	25
Pole teada	2 (66.67%)	0 (0%)	1 (33.33%)	0 (0%)	0 (0%)	3
Kokku	62 (19.75%)	69 (21.97%)	57 (18.15%)	53 (16.88%)	73 (23.25%)	314

Kui jah, siis mitu aastat kokku	n
<5	128
10-14	51

15-19	28
19<	25
5-9	79
Pole teada	3

Kui jah, siis mitu aastat kokku	Osakaal (%)
<5	40.76
10-14	16.24
15-19	8.92
19<	7.96
5-9	25.16
Pole teada	0.96

Kui jah, siis mitu aastat enne esimest sünnitust	n	n(C50)
Ei kasutanud/pole sünnitanud	169	2 (1.18%)
<2	19	0 (0%)
2-4	47	0 (0%)
5-7	37	0 (0%)
7<	22	0 (0%)
Pole teada	20	0 (0%)
Kokku	314	2 (0.64%)

Kui jah, siis mitu aastat enne esimest sünnitust	n(95% PRS)	n(96% PRS)	n(97% PRS)	n(98% PRS)	n(99% PRS)	Kokku
Ei kasutanud/pole sünnitanud	31 (18.34%)	36 (21.3%)	27 (15.98%)	32 (18.93%)	43 (25.44%)	169
<2	2 (10.53%)	7 (36.84%)	2 (10.53%)	1 (5.26%)	7 (36.84%)	19
2-4	13 (27.66%)	11 (23.4%)	10 (21.28%)	7 (14.89%)	6 (12.77%)	47
5-7	6 (16.22%)	4 (10.81%)	8 (21.62%)	6 (16.22%)	13 (35.14%)	37
7<	4 (18.18%)	6 (27.27%)	7 (31.82%)	4 (18.18%)	1 (4.55%)	22
Pole teada	6 (30%)	5 (25%)	3 (15%)	3 (15%)	3 (15%)	20
Kokku	62 (19.75%)	69 (21.97%)	57 (18.15%)	53 (16.88%)	73 (23.25%)	314

Kui jah, siis mitu aastat enne esimest sünnitust	n
<2	19
2-4	47
5-7	37
7<	22
Ei kasutanud/pole sünnitanud	169
Pole teada	20

Kui jah, siis mitu aastat enne esimest sünnitust	Osakaal (%)
<2	6.05

2-4	14.97
5-7	11.78
7<	7.01
Ei kasutanud/pole sünnitanud	53.82
Pole teada	6.37

Alkohol

Kasutus	n	n(C50)
Jah	496	7 (1.41%)
Ei	395	3 (0.76%)
Kokku	891	10 (1.12%)

Kasutus	n(95% PRS)	n(96% PRS)	n(97% PRS)	n(98% PRS)	n(99% PRS)	Kokku
Jah	93 (18.75%)	98 (19.76%)	99 (19.96%)	91 (18.35%)	115 (23.19%)	496
Ei	79 (20%)	75 (18.99%)	79 (20%)	76 (19.24%)	86 (21.77%)	395
Kokku	172 (19.3%)	173 (19.42%)	178 (19.98%)	167 (18.74%)	201 (22.56%)	891

Kasutus	n
Ei	395
Jah	496

Kasutus	Osakaal (%)
Ei	44.33
Jah	55.67

Kui jah, siis mitu ühikut nädalas	n	n(C50)
0	205	4 (1.95%)
1	180	2 (1.11%)
1<	111	1 (0.9%)
Kokku	496	7 (1.41%)

Kui jah, siis mitu ühikut nädalas	n(95% PRS)	n(96% PRS)	n(97% PRS)	n(98% PRS)	n(99% PRS)	Kokku
0	35 (17.07%)	43 (20.98%)	42 (20.49%)	39 (19.02%)	46 (22.44%)	205

1	43 (23.89%)	36 (20%)	35 (19.44%)	28 (15.56%)	38 (21.11%)	180
1<	15 (13.51%)	19 (17.12%)	22 (19.82%)	24 (21.62%)	31 (27.93%)	111
Kokku	93 (18.75%)	98 (19.76%)	99 (19.96%)	91 (18.35%)	115 (23.19%)	496

Kui jah, siis mitu ühikut nädalas	n
0	205
1	180
1<	111

Kui jah, siis mitu ühikut nädalas	Osakaal (%)
0	41.33
1	36.29
1<	22.38

Regulaarne suitsetamine

Suitsetamine	n	n(C50)
Jah	106	1 (0.94%)
Ei	649	6 (0.92%)
Loobunud	135	3 (2.22%)
Pole teada	1	0 (0%)
Kokku	891	10 (1.12%)

Suitsetamine	n(95% PRS)	n(96% PRS)	n(97% PRS)	n(98% PRS)	n(99% PRS)	Kokku
Jah	25 (23.58%)	23 (21.7%)	12 (11.32%)	18 (16.98%)	28 (26.42%)	106
Ei	119 (18.34%)	130 (20.03%)	129 (19.88%)	125 (19.26%)	146 (22.5%)	649
Loobunud	28 (20.74%)	20 (14.81%)	36 (26.67%)	24 (17.78%)	27 (20%)	135
Pole teada	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Kokku	172 (19.3%)	173 (19.42%)	178 (19.98%)	167 (18.74%)	201 (22.56%)	891

Suitsetamine	n
Ei	649
Jah	106
Loobunud	135
Pole teada	1

Suitsetamine	Osakaal (%)
Ei	72.84
Jah	11.9
Loobunud	15.15
Pole teada	0.11

Kui jah, siis mitu aastat kokku	n	n(C50)
<5	16	0 (0%)
5-14	32	0 (0%)
15-24	25	1 (4%)
24<	27	0 (0%)
Pole teada	6	0 (0%)
Kokku	106	1 (0.94%)

Kui jah, siis mitu aastat kokku	n(95% PRS)	n(96% PRS)	n(97% PRS)	n(98% PRS)	n(99% PRS)	Kokku
<5	4 (25%)	2 (12.5%)	1 (6.25%)	3 (18.75%)	6 (37.5%)	16
5-14	8 (25%)	7 (21.88%)	1 (3.12%)	6 (18.75%)	10 (31.25%)	32
15-24	5 (20%)	6 (24%)	5 (20%)	2 (8%)	7 (28%)	25
24<	6 (22.22%)	7 (25.93%)	5 (18.52%)	5 (18.52%)	4 (14.81%)	27
Pole teada	2 (33.33%)	1 (16.67%)	0 (0%)	2 (33.33%)	1 (16.67%)	6
Kokku	25 (23.58%)	23 (21.7%)	12 (11.32%)	18 (16.98%)	28 (26.42%)	106

Kui jah, siis mitu aastat kokku	n
<5	16
5-14	32
15-24	25
24<	27
Pole teada	6

Kui jah, siis mitu aastat kokku	Osakaal (%)
<5	15.09
5-14	30.19
15-24	23.58
24<	25.47
Pole teada	5.66

Kui loobunud, siis mitu aastat tagasi viimati	n	n(C50)
<5	15	2 (13.33%)
5-14	54	0 (0%)
15-24	40	1 (2.5%)
24<	23	0 (0%)
Pole teada	3	0 (0%)
Kokku	135	3 (2.22%)

Kui loobunud, siis mitu aastat tagasi viimati	n(95% PRS)	n(96% PRS)	n(97% PRS)	n(98% PRS)	n(99% PRS)	Kokku
<5	1 (6.67%)	3 (20%)	4 (26.67%)	3 (20%)	4 (26.67%)	15
5-14	15 (27.78%)	5 (9.26%)	19 (35.19%)	7 (12.96%)	8 (14.81%)	54
15-24	4 (10%)	9 (22.5%)	6 (15%)	11 (27.5%)	10 (25%)	40
24<	6 (26.09%)	3 (13.04%)	7 (30.43%)	3 (13.04%)	4 (17.39%)	23
Pole teada	2 (66.67%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33.33%)	3
Kokku	28 (20.74%)	20 (14.81%)	36 (26.67%)	24 (17.78%)	27 (20%)	135

Kui loobunud, siis mitu aastat tagasi viimati	n
<5	15
5-14	54
15-24	40
24<	23
Pole teada	3

Kui loobunud, siis mitu aastat tagasi viimati	Osakaal (%)
<5	11.11
5-14	40.00
15-24	29.63
24<	17.04
Pole teada	2.22

Varasem rinnanäärme biopsia või operatsioon

Varasem rinnanäärme biopsia või operatsioon	n	n(C50)
Jah	109	4 (3.67%)
Ei	778	6 (0.77%)
Pole teada	4	0 (0%)
Kokku	891	10 (1.12%)

Kui jah, siis mitu korda	n	n(C50)
1	89	2 (2.25%)
1<	19	2 (10.53%)
Pole teada	1	0 (0%)
Kokku	109	4 (3.67%)

Varasem rinnanäärme biopsia või operatsioon	n(95% PRS)	n(96% PRS)	n(97% PRS)	n(98% PRS)	n(99% PRS)	Kokku
Jah	16 (14.68%)	28 (25.69%)	18 (16.51%)	17 (15.6%)	30 (27.52%)	109
Ei	154 (19.79%)	145 (18.64%)	160 (20.57%)	148 (19.02%)	171 (21.98%)	778
Pole teada	2 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	0 (0%)	4
Kokku	172 (19.3%)	173 (19.42%)	178 (19.98%)	167 (18.74%)	201 (22.56%)	891

Varasem rinnanäärme biopsia või operatsioon	n
Ei	778
Jah	109
Pole teada	4

Varasem rinnanäärme biopsia või operatsioon	Osakaal (%)
Ei	87.32
Jah	12.23
Pole teada	0.45

Kui jah, siis mitu korda	n(95% PRS)	n(96% PRS)	n(97% PRS)	n(98% PRS)	n(99% PRS)	Kokku
1	14 (15.73%)	20 (22.47%)	16 (17.98%)	15 (16.85%)	24 (26.97%)	89

1<	2 (10.53%)	7 (36.84%)	2 (10.53%)	2 (10.53%)	6 (31.58%)	19
Pole teada	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Kokku	16 (14.68%)	28 (25.69%)	18 (16.51%)	17 (15.6%)	30 (27.52%)	109

Kui jah, siis mitu korda	n
1	89
1<	19
Pole teada	1

Kui jah, siis mitu korda	Osakaal (%)
1	81.65
1<	17.43
Pole teada	0.92

Atüüpiline hüperplaasia (prekantseroos)

Atüüpiline hüperplaasia (prekantseroos) diagnoositud	n	n(C50)
Jah	6	0 (0%)
Ei	879	9 (1.02%)
Pole teada	6	1 (16.67%)
Kokku	891	10 (1.12%)

Atüüpiline hüperplaasia (prekantseroos) diagnoositud	n(95% PRS)	n(96% PRS)	n(97% PRS)	n(98% PRS)	n(99% PRS)	Kokku
Jah	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33.33%)	4 (66.67%)	6
Ei	172 (19.57%)	172 (19.57%)	177 (20.14%)	162 (18.43%)	196 (22.3%)	879
Pole teada	0 (0%)	1 (16.67%)	1 (16.67%)	3 (50%)	1 (16.67%)	6
Kokku	172 (19.3%)	173 (19.42%)	178 (19.98%)	167 (18.74%)	201 (22.56%)	891

Atüüpiline hüperplaasia (prekantseroos) diagnoositud	n
Ei	879

Jah	6
Pole teada	6

Atüüpiline hüperplaasia (prekantseroos) diagnoositud	Osakaal (%)
Ei	98.65
Jah	0.67
Pole teada	0.67

Riskifaktorite kokkuvõte

	Üle olulisuse piiri
Vanus menarhe ajal (alla 12)	65
Vanus esmasünnitusel (üle 35)	31
Mittesünnitamine	63
Vanus menopausi tekkel (üle 55)	82
Atüüpiline hüperplaasia	6
Rinnavähk esimese astme sugulasel	89
Östrogeenravi	18
Östrogeeni ja progesterooni kombinatsioon	1
Rasvtõbi (KMI üle 30)	271
Alkoholi regulaarne tarvitamine (=1 ühikut päevas)	12
Suukaudse kontratseptsiooni kasutamine enne esimest sünnitust	125
Suitsetamine	241
Varasem rinnanäärme biopsia või operatsioon	19

Riskifaktor	Osakaal kõigist (%)
	Üle olulisuse piiri
Vanus menarhe ajal (alla 12)	7.30
Vanus esmasünnitusel (üle 35)	3.48
Mittesünnitamine	7.08
Vanus menopausi tekkel (üle 55)	9.21
Atüüpiline hüperplaasia	0.67
Rinnavähk esimese astme sugulasel	10.00
Östrogeenravi	2.02
Östrogeeni ja progesterooni kombinatsioon	0.11
Rasvtõbi (KMI üle 30)	30.45
Alkoholi regulaarne tarvitamine (=1 ühikut päevas)	1.35
Suukaudse kontratseptsiooni kasutamine enne esimest sünnitust	14.04
Suitsetamine	27.08
Varasem rinnanäärme biopsia või operatsioon	2.13

Oluliste riskide arv

		0	1	2	3	4
PRS %	95	54	65	40	13	0
	96	50	64	47	11	1
	97	47	82	37	6	6
	98	60	64	34	9	0
	99	56	89	37	17	2

		Ridaviisi osakaalud (%)				
		0	1	2	3	4
PRS %	95	31.40	37.79	23.26	7.56	0.00
	96	28.90	36.99	27.17	6.36	0.58
	97	26.40	46.07	20.79	3.37	3.37
	98	35.93	38.32	20.36	5.39	0.00
	99	27.86	44.28	18.41	8.46	1.00

		Veergepidi osakaalud (%)				
		0	1	2	3	4
PRS %	95	20.22	17.86	20.51	23.21	0.00
	96	18.73	17.58	24.10	19.64	11.11
	97	17.60	22.53	18.97	10.71	66.67
	98	22.47	17.58	17.44	16.07	0.00
	99	20.97	24.45	18.97	30.36	22.22

Oluliste riskide arv	n
0	267
1	364
2	195
3	56
4	9

Oluliste riskide arv	Osakaal (%)
0	29.97
1	40.85
2	21.89
3	6.29
4	1.01

Oluliste riskide arv	n	n(C50)
0	268	1 (0.37%)
1	364	3 (0.82%)
2	195	6 (3.08%)

3	56	0 (0%)
4	9	0 (0%)
Kokku	891	10 (1.12%)

PRS rühma rinnavähi riskifaktorite kirjeldused kokkuvõttes

Keskmine **menarhe vanus** oli 13.36 aastat (10-20). Varane menarhe (enne 12 eluaastat) esines 7% naistest.

Keskmine **vanus menopausi alguseks** oli 49,78 eluaastat (32-59). Hilist menopausi teket (vanuses üle 55 eluaasta) esines 9% menopausi jõudnud naistest.

Rasedusi oli uuritavatel olnud keskmiselt 3,26 ühe naise kohta (0-15). **Sünnitusi** oli olnud keskmiselt 2 (min 0, max 10). Sealjuures keskmine **vanus esmasünnitusel** oli 23,87 eluaastat (14-41), hilisemas eas (35 eluaastat ja rohkem) esmasünnitajaid oli 3,5%.

Kehamassi indeks (BMI) oli keskmise väärtusega 27,44 (17-52). Naiste osakaal, kel rasvumise piir (BMI 30 ja enam) ületatud, oli 30%. Seitsmel naisel kümnest, kel rinnavähk uuringus avastatud, oli BMI 30 või rohkem.

Hormoonasendusravi menopausis kasutas 84 naist (9,44%). Kasutuse kestus 27% alla aasta, 26% kuni 3 aastat ja ülejäänutel pikemalt. Keskmiselt kestus 4 aastat (2 kuud kuni 23 aastat). Levinuim preparaat östradiool, erinevad kombineeritud preparaadid kokku moodustasid teada olevatest veidi üle poole, 46% juhtudest ei olnud täpne preparaat teada.

Suukaudset hormonaalset kontratseptsiooni kasutas 35% naistest. Keskmine kasutuskestus oli 7,31 aastat (0,2-27). Enne esimest sünnitust sealjuures keskmiselt 2 aastat.

Alkoholi tarvitajaid oli uuritavate seas 56%. Neist 41% tarvitasid alla ühe ühiku alkoholi nädalas (nn tähtpäevadel tarvitajad), 36% ühe ühiku nädalas ja 22% rohkem kui 1 ühik nädalas. 7 või rohkem ühikut nädalas tarbis 1,33%. Keskmiselt tarbiti alkoholi 2 ühikut nädalas (1-42) nende arvestuses, kelle tarbimine oli vähemalt 1 ühik nädalas. Seitse naist kümnest, kel rinnavähk uuringus avastatud, olid ka alkoholi tarvitajad (rinnavähi esinemine vastavalt 1,4% alkoholi tarvitajate vs 0,76% mittetarvitajate seas).

Regulaarseid **suitsetajaid** oli 12% uuritavatest. Suitsetamisest loobunuid 15%. Keskmine suitsetamise kestus 16,65 aastat (1-69). Loobujad loobusid suitsetamisest keskmiselt 15 aastat tagasi (0-42). Üheksa naist kümnest, kel rinnavähk uuringus avastatud, olid regulaarsed praegused või endised suitsetajad.

Varasemat **rinnanäärme operatsiooni või biopsiat** oli teostatud 13% uuritavatest, neist 16%-l rohkem kui ühel korral. Neljal avastatud vähijuhul oli varasem biopsia anamneesis.

Atüüpilise hüperlaasia (prekantseroos) leid diagnoositud 0,67% osalenutest. Kõik juhud(6) asusid kahe kõrgeima PRS protsentiili seas ning ühelgi neist ei leitud rinnavähki.

Vähianamnees sugulastel. 79% uuringus osalenutest oli vähemalt üks veresugulane (I-III astme ja kaugema) vähidiagnoosiga. I astme sugulaste seas esines vähki 48%-l, II astme sugulastel 55% -l juhtudest. Keskmine vähiga sugulase arv oli 1,68 (0-5). Sagedaseim vähipaige sugulaste seas oli rinnavähk. I astme sugulaste seas esines seda 10% juhtudest (91), II –III astme sugulaste seas rinnavähki kahel või enamal –16 juhtu. Sageduselt järgmistena esines kopsuvähki ja maovähki.

PRS protsentide jaotus

PRS %	n	n(C50)
95	172	0 (0%)
96	173	0 (0%)
97	178	2 (1.12%)
98	167	3 (1.8%)
99	201	5 (2.5%)
Kokku	891	10 (1.12%)

PRS %	n
95	172
96	173
97	178
98	167
99	201

PRS %	Osakaal (%)
95	19.30
96	19.42
97	19.98
98	18.74
99	22.56

Vähidiagnoos (ilma C50 anamneesita) varasemast teada

Kas isikul vähianamnees?	n	n(C50)
Jah	73	0 (0%)
Ei	812	10 (1.23%)

Pole teada	6	0 (0%)
Kokku	891	10 (1.12%)

Kas isikul vähianamnees?	n
Ei	812
Jah	73
Pole teada	6

Kas isikul vähianamnees?	Osakaal (%)
Ei	91.13
Jah	8.19
Pole teada	0.67

Kui jah, siis vähitüüp	n
C07	1
C16	1
C18.2	1
C18.7	2
C20	2
C24.1	1
C34	1
C43	4
C43.6	1
C44	10
C44.3	5
C44.5	6
C44.6	1
C44.7	1
C44.9	1
C53	6
C53.1	3
C53.9	1
C54	1
C54.2	1
C57.0	1
C58	1
C64	4
C67	1
C73	3
C81	1
C83.7	1
C90	1
C92	1

C92.0	1
D03.0	1
D05.1	1
D06	1
N87	2

Varasemate vähijuhtude arv	n	n(C50)
0	812	10 (1.23%)
1	67	0 (0%)
2	5	0 (0%)
3	1	0 (0%)
Pole teada	6	0 (0%)
Kokku	891	10 (1.12%)

Varasemate vähijuhtude arv	n(95% PRS)	n(96% PRS)	n(97% PRS)	n(98% PRS)	n(99% PRS)	Kokku
0	161 (19.83%)	160 (19.7%)	160 (19.7%)	150 (18.47%)	181 (22.29%)	812
1	10 (14.93%)	10 (14.93%)	15 (22.39%)	15 (22.39%)	17 (25.37%)	67
2	0 (0%)	1 (20%)	2 (40%)	1 (20%)	1 (20%)	5
3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1
Pole teada	1 (16.67%)	2 (33.33%)	1 (16.67%)	0 (0%)	2 (33.33%)	6
Kokku	172 (19.3%)	173 (19.42%)	178 (19.98%)	167 (18.74%)	201 (22.56%)	891

Varasemate vähijuhtude arv	n
0	812
1	67
2	5
3	1
Pole teada	6

Varasemate vähijuhtude arv	Osakaal (%)
0	91.13
1	7.52
2	0.56
3	0.11
Pole teada	0.67

Vähianamnees sugulastel

Kasvajad bioloogilistel sugulastel	n	n(C50)
Jah	706	8 (1.13%)
Ei	176	2 (1.14%)
Pole teada	9	0 (0%)
Kokku	891	10 (1.12%)

Kasvajad bioloogilistel sugulastel	n(95% PRS)	n(96% PRS)	n(97% PRS)	n(98% PRS)	n(99% PRS)	Kokku
Jah	138 (19.55%)	126 (17.85%)	137 (19.41%)	140 (19.83%)	165 (23.37%)	706
Ei	33 (18.75%)	46 (26.14%)	39 (22.16%)	25 (14.2%)	33 (18.75%)	176
Pole teada	1 (11.11%)	1 (11.11%)	2 (22.22%)	2 (22.22%)	3 (33.33%)	9
Kokku	172 (19.3%)	173 (19.42%)	178 (19.98%)	167 (18.74%)	201 (22.56%)	891

Kasvajad bioloogilistel sugulastel	n
Ei	176
Jah	706
Pole teada	9

Kasvajad bioloogilistel sugulastel	Osakaal (%)
Ei	19.75
Jah	79.24
Pole teada	1.01

Kui jah, siis ICD10-kood	n
C00	1
C00.2	1
C01	2
C02	1
C02.9	1
C04.0	1
C06	2

C07	1
C08	2
C10	1
C10.9	1
C12	3
C13	2
C15	10
C16	145
C16.9	1
C17	1
C18	61
C18.0	1
C18.8	1
C18.9	4
C19	31
C20	24
C21	1
C22	21
C22.0	2
C22.7	2
C24	2
C24.0	1
C25	37
C30	1
C32	28
C34	163
C34.0	1
C34.8	1
C34.9	3
C37	1
C39	2
C40	4
C41	3
C43	24
C44	19
C44.3	2
C49.8	1
C49.9	1
C50	206
C50-C50.9	12
C50.1	1
C50.4	44
C50.8	13
C50.9	3
C51	1
C52	1
C53	48

C53.8	1
C53.9	2
C54	38
C55	22
C56	29
C57	8
C57.9	1
C61	71
C64	33
C66	1
C67	13
C67.9	1
C68.9	1
C69	1
C69.9	1
C70	3
C71	37
C71.9	2
C73	10
C73-C75.9	1
C78.7	1
C79.8	1
C80	22
C81	6
C83	7
C83.6	1
C85	3
C90	3
C90.0	1
C91	15
C91.0	1
C92	2
C95	7
C95.9	1
C96	14
D46	1

Sagedasemad vähipaikmed:

ICD10	n
C50	279
C34	168
C16	146
C61	71
C18	67

C53	51
C71	39
C54	38
C25	37
C64	33

ICD10	Osakaal kõigist juhtumitest (%)
C50	21.31
C34	12.83
C16	11.15
C61	5.42
C18	5.12
C53	3.90
C71	2.98
C54	2.90
C25	2.83
C64	2.52

Vähid I astme sugulaste hulgas:

	I astme sugulaste hulgas vähke			
	Vähk	C50 või C56	C50	C56
Ei	466	793	802	881
Jah	425	98	89	10

	I astme sugulaste hulgas vähke (%)			
	Vähk	C50 või C56	C50	C56
Ei	52.3	89	90	98.88
Jah	47.7	11	10	1.12

Vähid II astme sugulaste hulgas:

II astme sugulasel vähk	n
Ei	401
Jah	490

II astme sugulasel vähk	Osakaal (%)
Ei	45.01
Jah	54.99

Kui on teada, siis mitmel sugulasel?	n	n(C50)
0	174	2 (1.15%)
1	276	2 (0.73%)
1<	432	6 (1.39%)

Kokku	882	10 (1.14%)
-------	-----	---------------

Kui on teada, siis mitmel sugulasel?	n(95% PRS)	n(96% PRS)	n(97% PRS)	n(98% PRS)	n(99% PRS)	Kokku
0	32 (18.39%)	46 (26.44%)	39 (22.41%)	25 (14.37%)	32 (18.39%)	174
1	53 (19.27%)	50 (18.18%)	56 (20.36%)	64 (23.27%)	52 (18.91%)	276
1<	86 (19.91%)	76 (17.59%)	81 (18.75%)	76 (17.59%)	113 (26.16%)	432
Kokku	171 (19.39%)	172 (19.5%)	176 (19.95%)	165 (18.71%)	198 (22.45%)	882

Kui on teada, siis mitmel sugulasel?	n
0	174
1	276
1<	432

Kui on teada, siis mitmel sugulasel?	Osakaal (%)
0	19.73
1	31.29
1<	49.98

Onkoloogi külastus

Visiite	n
1	383
2	494
3	14

Visiite	Osakaal (%)
1	42.99
2	55.44
3	1.57

Päevi esimese ja teise visiidi vahel	n
0	38
1-5	49
6-10	355
11-15	17
15<	49

Päevi esimese ja teise visiidi vahel	Osakaal (%)
0	7.48
1-5	9.65
6-10	69.88
11-15	3.35
15<	9.65

Päevi teise ja kolmanda visiidi vahel	n
<10	2
11-15	6
15<	6

Päevi teise ja kolmanda visiidi vahel	Osakaal (%)
<10	14.29
11-15	42.86
15<	42.86

Kehaline läbivaatus

Kehalise läbivaatuse leid	n	n(C50)
Norm	790	6 (0.76%)
Patoloogiline	11	2 (18.18%)
Ebaselge	72	2 (2.78%)
Pole teada	18	0 (0%)
Kokku	891	10 (1.12%)

Kehalise läbivaatuse leid	n(95% PRS)	n(96% PRS)	n(97% PRS)	n(98% PRS)	n(99% PRS)	Kokku
Norm	154 (19.49%)	152 (19.24%)	162 (20.51%)	148 (18.73%)	174 (22.03%)	790
Patoloogiline	1 (9.09%)	1 (9.09%)	2 (18.18%)	4 (36.36%)	3 (27.27%)	11
Ebaselge	13 (18.06%)	15 (20.83%)	11 (15.28%)	15 (20.83%)	18 (25%)	72
Pole teada	4 (22.22%)	5 (27.78%)	3 (16.67%)	0 (0%)	6 (33.33%)	18
Kokku	172 (19.3%)	173 (19.42%)	178 (19.98%)	167 (18.74%)	201 (22.56%)	891

Kehalise läbivaatuse leid	n
Ebaselge	72
Norm	790

Patoloogiline	11
Pole teada	18

Kehalise läbivaatuse leid	Osakaal (%)
Ebaselge	8.08
Norm	88.66
Patoloogiline	1.23
Pole teada	2.02

Mammograafia

Mammograafia leid	n	n(C50)
Norm	820	0 (0%)
Patoloogiline	16	6 (37.5%)
Ebaselge	34	4 (11.76%)
Pole teada	21	0 (0%)
Kokku	891	10 (1.12%)

Mammograafia leid	n(95% PRS)	n(96% PRS)	n(97% PRS)	n(98% PRS)	n(99% PRS)	Kokku
Norm	164 (20%)	160 (19.51%)	163 (19.88%)	150 (18.29%)	183 (22.32%)	820
Patoloogiline	2 (12.5%)	3 (18.75%)	3 (18.75%)	6 (37.5%)	2 (12.5%)	16
Ebaselge	4 (11.76%)	7 (20.59%)	9 (26.47%)	5 (14.71%)	9 (26.47%)	34
Pole teada	2 (9.52%)	3 (14.29%)	3 (14.29%)	6 (28.57%)	7 (33.33%)	21
Kokku	172 (19.3%)	173 (19.42%)	178 (19.98%)	167 (18.74%)	201 (22.56%)	891

Mammograafia leid	n
Ebaselge	34
Norm	820
Patoloogiline	16
Pole teada	21

Mammograafia leid	Osakaal (%)
Ebaselge	3.82
Norm	92.03
Patoloogiline	1.80
Pole teada	2.36

	Vanus				
	<40	40-49	50-59	60-69	69<

Norm	4	282	233	212	89
Patoloogiline	0	4	4	2	6
Ebaselge	0	18	9	2	5
Pole teada	1	8	9	2	1

	<40	40-49	50-59	60-69	69<
Norm	0.49	34.39	28.41	25.85	10.85
Patoloogiline	0.00	25.00	25.00	12.50	37.50
Ebaselge	0.00	52.94	26.47	5.88	14.71
Pole teada	4.76	38.10	42.86	9.52	4.76

	<40	40-49	50-59	60-69	69<
Norm	80	90.38	91.37	97.25	88.12
Patoloogiline	0	1.28	1.57	0.92	5.94
Ebaselge	0	5.77	3.53	0.92	4.95
Pole teada	20	2.56	3.53	0.92	0.99

Biopsiaid võetud

	Vanus				
	<40	40-49	50-59	60-69	69<
Ei teostatud biopsiat	5	307	251	217	96
Teostati biopsia	0	5	4	1	5

	<40	40-49	50-59	60-69	69<
Ei teostatud biopsiat	0.57	35.05	28.65	24.77	10.96
Teostati biopsia	0.00	33.33	26.67	6.67	33.33

	<40	40-49	50-59	60-69	69<
Ei teostatud biopsiat	100	98.4	98.43	99.54	95.05
Teostati biopsia	0	1.6	1.57	0.46	4.95

	Mammograafia tulem			
	Norm	Patoloogiline	Ebaselge	Pole teada
Ei teostatud biopsiat	818	9	28	21
Teostati biopsia	2	7	6	0
	Norm	Patoloogiline	Ebaselge	Pole teada
Ei teostatud biopsiat	93.38	1.03	3.2	2.4
Teostati biopsia	13.33	46.67	40.0	0.0

	Norm	Patoloogiline	Ebaseelge	Pole teada
Ei teostatud biopsiat	99.76	56.25	82.35	100
Teostati biopsia	0.24	43.75	17.65	0

Täiendavat diagnostikat tehtud

	Vanus				
	<40	40-49	50-59	60-69	69<
Ei teostatud MRT-d	5	309	252	218	98
Teostati MRT	0	3	3	0	3
	<40	40-49	50-59	60-69	69<
Ei teostatud MRT-d	0.57	35.03	28.57	24.72	11.11
Teostati MRT	0.00	33.33	33.33	0.00	33.33
	<40	40-49	50-59	60-69	69<
Ei teostatud MRT-d	100	99.04	98.82	100	97.03
Teostati MRT	0	0.96	1.18	0	2.97

Rinnavähi diagnoosi saanud

Vanus diagn oosil	Onkoloogi v isiit	Diagnoosi kp	Morfoloogia	Staadiu m	PR S	Perekonna anamnees
48	29.04.2019	23.10.2019	Inkapsuleerunud papillaarne kartsinoom G1, ER, PR ja HER2 negat; in situ (DCIS)	0	99%	2. astme sugulastel C50 ja C56
51	6.12.2018	7.12.2018	Invasiivne lobulaarne kartsinoom; G2; ER pos, PR neg.	IIA	97%	II ja III astme sugulastel (C16, C64)
53	22.01.2020	8.07.2020	Duktaalne adenokartsinoom; G1, ER, PR pos.	IA	97%	emal C50, õel nahavähk
59	13.02.2019	17.04.2019	Duktaalne adenokartsinoom; G2, ER, PR pos.	IA	99%	jah, 4 sugulasel (1. I astme, 3 II astme)
70	15.05.2019	28.05.2019	Duktaalne adenokartsinoom G1; ER, PR posit.	IB	98%	jah, C56 I astme sugulasel
70	23.11.2020	4.12.2020	Invasiivne lobulaarne kartsinoom; ER, PR pos; G1	IA	98%	isal C61

70	16.10.2019	24.10.2019	Invasiivne duktaalne vähk, G3; ER, PR pos.	IA	98 %	C64 emal, C16 vanaemal
71	10.04.2019	23.04.2019	Duktaalne adenokartsinoom; G1, ER pos., PR neg.	IA	99 %	ei
71	30.10.2018	8.11.2018	Invasiivne duktaalne kartsinoom; G1; ER, PR ja HER2 pos.	IA	99 %	ei
72	2.05.2019	2.05.2019	Duktaalne adenokartsinoom ER, PR pos., G1	IB	99 %	isal nahavähk, õel emakakael

Staadiumiti

Staadium	n
0	1
IA	6
IB	2
IIA	1
IIB	0

Staadium	Osakaal (%)
0	10
IA	60
IB	20
IIA	10
IIB	0

PRS järgi

PRS %	n
97	2
98	3
99	5

PRS %	Osakaal (%)
97	20
98	30
99	50

Küsimustik geneetilise tagasiside kohta

Kuidas te ennast praegu tunnete?

	See on täiesti nii	See on peaaegu nii	Vähesel määral	Üldse mitte	Pole teada
Ma olen rahulik	426	232	38	18	177
Ma olen pinges	36	42	267	354	192
Ma tunnen ärevust	34	59	302	301	195
Ma tunnen end vabalt	384	230	48	35	194
Ma tunnen rahulolu	378	247	47	31	188
Ma olen mures	27	60	322	287	195
	Ridaviisi osakaalud (%)				
	See on täiesti nii	See on peaaegu nii	Vähesel määral	Üldse mitte	Pole teada
Ma olen rahulik	47.81	26.04	4.26	2.02	19.87
Ma olen pinges	4.04	4.71	29.97	39.73	21.55
Ma tunnen ärevust	3.82	6.62	33.89	33.78	21.89
Ma tunnen end vabalt	43.10	25.81	5.39	3.93	21.77
Ma tunnen rahulolu	42.42	27.72	5.27	3.48	21.10
Ma olen mures	3.03	6.73	36.14	32.21	21.89

Käesoleva teadusuuringuga seoses toimunud visiitidel antud selgitused Teil leitud geneetiliste riskide kohta olid...

	Nõustun	Pigem nõustun	Pigem ei nõustu	Ei nõustu	Raske öelda	Pole teada
Arusaadavad	692	24	1	0	0	174
Huvitavad	560	111	6	2	24	188
Informatiivsed	648	54	1	0	2	186
Väärtuslikud	635	61	1	0	7	187

Väljavõte "muu" vastustest:

aitäh!
Huvi, et kas saan midagi veel teha? Kuidas end aidata jms.
jäin vastusega väga rahule
Minu pinges olek võis tuleneda ka eelnevast kokkupuutest PERH haigla, mis oli seotud minu isa haigusega
Mul on hea meel, et minuga ühendust võeti kuna selgus, et minu puhul on rinnavähi risk suurem ja tean seetõttu lasta end regulaarselt jälgida.
oleks eelistatud tel. Kõne
Olen kontrolliga igati rahul
Olen tänulik saanud informatsiooni eest
Olen tänulik, et oma riskist teada sain. Teen edaspidi teadlikumaid ja väärtustan rohkem oma aega ja iseennast!
Olen väga tänulik info eest!
Olen väga tänulik kõikidele arstidele, kes teevad seda rasket tööd.

südamega on probleemid, huvitav oleks yead, kas geeniuuring ka neid riske tuvastas
väga professionaalne informeerimine
Väga tore personal . Super arst ja õde!

Palun märgistage igale väitele sobivaim vastusevariant

	Nõustun	Pigem nõustun	Pigem ei nõustu	Ei nõustu	Raske öelda	Pole teada
Mul on hea meel, et minuga geneetiliste riskide tõttu ühendust võeti	696	22	0	0	0	173
Ma tean, kelle poole pöörduda abi saamiseks terviseküsimuste ja/või pere nõustamiseks	642	66	1	1	5	176

	Jah	Ei	Ei oska öelda	Pole teada
Kas visiitidel antud selgitused Teil leitud geneetiliste riskide kohta olid piisavad?	703	1	11	176

Millist informatsiooni oleksite veel soovinud?

Väljavõtte vastustest:

Aitäh! Sain dr. Kütnerilt oma küsimustele vastused.
Arst selgitas kõike väga põhjalikult. Olen tänulik.
Arvan, et informatsioon oli arusaadav ja minu jaoks põhjalik.
Arvan, et sain ammendava info praeguse olukorda kohta
Edaspidi sooviksin teavet ka muude võimalike terviseriskide kohta, praegu sain infot vaid rinnavähiriski osas.
Edaspidise jälgimise kohta. Kontakt?
Ehk ka üldisi pärilikke riske.
Ei ole hetkel küsimusi
Ei ole sellele mõelnud
Ei oska hetkel rohkem öelda, info oli palju
Ei oska midagi rohkem soovida.
ei oska öelda
Ei oska öelda
Ei oska öelda.
Ei oska praegu öelda
Ei oska rohkem soovida

Ei soovi muud
Ei vaja rohkem informatsiooni, kõik oli piisav
Esiialgu mitte midagi
Esiialgu on see täiesti piisav.
Esiialgu piisas
Esmane visiit oli arusaadav ja küsimustele sain ma vastused
Hetkel ei oska öelda
Hetkel ei oska rohkem tahta.
Hetkel ei tea
Hetkel jäin informatsiooniga rahule. Selgitused selged ja arusaadavad. Tänan hoolimise eest.
Hetkel kõigega rahul.
Hetkel küsimusi ei ole
Hetkel oli info piisav
Hetkel oli infot piisavalt
hetkel oli kõik piisav
Huvi oleks pakkunud ka teiste organite geneetiliste haigussondumus, aga tore, et olen nüüd teadlik oma rinnavähi riskist. Aitäh
Info oli ammendav! Aitäh!
Info oli piisav
Info oli piisav.
Informatsioon oli piisav
Informatsiooni muude vähiliikide kohta, mida seostakse minul leitud mutatsiooniga.
Informatsiooni oli piisav, Tänan
infot laiemalt teiste geeni analüüside kohta
Käesoleval hetkel olid selgitused piisavad. Dr oli tore, sõbralik, asjalik ja rahustav.
Kas autoimmuune haigus mõjutab kuidagi geneetilist riski?
Kas pean elustiilis muutma?
Kogu info oli arusaadav
Kõigile tekkinud küsimustele mind nõustav doktor vastas. Lisainformatsiooni hetkel ei ole vaja.
Kõik oli arusaadav
Kõik oli olemas
Kõik oli piisav.
Kõik oli väga hästi
Kõik on piisav.
kõik on selge
Kõik väga arusaadav ja selge. Aitäh!
Kõik vastas ootustele!
Kuna mul juba on onkoloogiline haigus, soovisin rohkem infot geenimaterjali seoste kohta ja sain teada, kelle poole pöörduda. Praegune info on piisav.
Küsimused tekivad hiljem. Küsimustiku küsimused võiks kohati adekvaatsemad olla. Eriti 1-2 küsimuse osas.
kutse oli üllatav. loodan, et sellest on abi
Laiemalt oma geenide kohta.
Miiks mul on risk saada rinnavähk?
Millal oli viimane mammograaf
Mind huvitab teiste vähiliikide risk.

Mul on ka teisi pärilikke haigusi. Ka nende kohaseid geeniuuringuid võiks juba toimuda. Hea et asjaga tegeletakse ning ehk kunagi osatakse inimest geenitasandil juba ravida.
Muud terviseriskid
Oleks soovinud informatsiooni mao ja soolte kohta.
Oleks soovinud ka teisi riske teada saada
Oleks soovinud laiapõhjalisemat uuringut terviseriskidest
Oleks tahtnud rohkem infot üleüldse (geenide) geeniinfo kohta. Aga antud ühe osa kohta suht piisav.
Oleksin soovinud infot ka geneetiliste riskide kohta, mis puudutavad projektivälised haigusint tromboosirisk ja kopsuvähk
Olen rahul kogu infoga mida visiidil tutvustati
Oli piisav
Oli piisav. Eks hiljem näib.
Paberil olev tekst võiks olla suuremas kirjas.
Praegu ei oska hinnata , selgub ja hiljem
Praegu küsimusi rohkem ei ole, kõik oli arusaadav
Praegu midagi rohkem ei soovinud
Praeguseks piisab.
Puudub
Saadud informatsioon oli ammendav
Sain esimese korra kohta piisavalt
Sain kõikidele väga head vastused
Sain olulise info kätte. Aitäh
Sain piisavalt informatsiooni
Sain teada rinnavähi kohta, kuid ei tea muude riskide kohta
See oli hetkel piisav
Sellest infost oli piisav
Seoses rinnavähiriskiga oli info piisav. Soovin rohkem infot kogu oma geenianalüüsi kohta (kui juba, siis juba)
Sooviksin infot ka ülejäänud geenitestidega seonduvaga!
Sooviksin infot kõikide riskide kohta
Sooviksin lisaks ka geneetikuga kohtuda
Soovin geenikaarti.
Soovin kõike riske teada
Soovin rinna mammograafia pilti saata mulle koju
Soovin südame ja kopsude kohta teada
Soovin teile edu! Aitäh, et ühendust võtsite! Lahkun teie majast rahulolevana!
Soovin, et läbi minu uuringu ja minu suure riski tõttu, saaks uuritud ka minu tütreid.
tahaks kõigest rohkem teada
Tahaks rohkem teada teiste geeniandmete kohta.
Tahaksin teada seost teiste vähiriskidega.
üldinformatsiooni kogu geeniriskide kohta
Üldist informatsiooni minu geeniuuringute kohta.
ülejäänud geneetilist infot.
Vastasin eespool (mida veel teha saan?) Küsimus, kas need tulemused on seotud ka teiste organite vähi näitajatega?
Võimalusel peaks kinni pidama kokkulepitud visiidi aegadest :) Päikest

Küsimustik tagasiside arusaadavuse, mõju ja kvaliteedi kohta

Kuidas te ennast praegu tunnete?

	See on täiesti nii	See on peaaegu nii	Vähesel määral	Üldse mitte	Pole teada
Ma olen rahulik	118	62	7	1	703
Ma olen pinges	1	11	64	102	713
Ma tunnen ärevust	2	12	54	109	714
Ma tunnen end vabalt	107	53	14	2	715
Ma tunnen rahulolu	85	68	14	7	717
Ma olen mures	9	12	78	79	713
	Ridaviisi osakaalud (%)				
	See on täiesti nii	See on peaaegu nii	Vähesel määral	Üldse mitte	Pole teada
Ma olen rahulik	13.24	6.96	0.79	0.11	78.90
Ma olen pinges	0.11	1.23	7.18	11.45	80.02
Ma tunnen ärevust	0.22	1.35	6.06	12.23	80.13
Ma tunnen end vabalt	12.01	5.95	1.57	0.22	80.25
Ma tunnen rahulolu	9.54	7.63	1.57	0.79	80.47
Ma olen mures	1.01	1.35	8.75	8.87	80.02

Palun märgistage igale väitele sobivaim vastusevariant:

	Nõustun	Pigem nõustun	Pigem ei nõustu	Ei nõustu	Raske öelda	Pole teada
Tulen toime teadmisega oma geneetiliste riskide kohta	148	39	2	1	3	698
Saadud informatsioon muutis mingis mõttes minu elu	31	41	44	49	26	700
Mul on nüüd parem juurdepääs tervishoiu teenustele ja meditsiinitöötajatele	43	41	24	31	54	698
	Ridaviisi osakaalud (%)					
	Nõustun	Pigem nõustun	Pigem ei nõustu	Ei nõustu	Raske öelda	Pole teada
Tulen toime teadmisega oma geneetiliste riskide kohta	16.61	4.38	0.22	0.11	0.34	78.34
Saadud informatsioon muutis mingis mõttes minu elu	3.48	4.60	4.94	5.50	2.92	78.56

Mul on nüüd parem juurdepääs tervishoiu teenustele ja meditsiinitöötajatele	4.83	4.60	2.69	3.48	6.06	78.34
---	------	------	------	------	------	-------

Kuidas hindate alljärgnevaid väiteid, kui mõtlete tagasi oma otsusele soovida teada saada teadusuuringu tulemusi

	Nõustun	Pigem nõustun	Pigem ei nõustu	Ei nõustu	Raske öelda	Pole teada
See oli õige otsus	180	11	0	0	2	698
Kahetsen oma valikut	0	2	9	169	9	702
Teeksin sama valiku kui peaksin uuesti otsustama	179	8	1	2	3	698
Valik põhjustas mulle palju kahju	0	1	8	174	4	704
Langetasin targa otsuse	159	24	1	0	5	702
	Ridaviisi osakaalud (%)					
	Nõustun	Pigem nõustun	Pigem ei nõustu	Ei nõustu	Raske öelda	Pole teada
See oli õige otsus	20.20	1.23	0.00	0.00	0.22	78.34
Kahetsen oma valikut	0.00	0.22	1.01	18.97	1.01	78.79
Teeksin sama valiku kui peaksin uuesti otsustama	20.09	0.90	0.11	0.22	0.34	78.34
Valik põhjustas mulle palju kahju	0.00	0.11	0.90	19.53	0.45	79.01
Langetasin targa otsuse	17.85	2.69	0.11	0.00	0.56	78.79

Kuidas hindate oma valmisolekut ka edaspidi järgida Teile soovitatud jälgimisplaani

	Nõustun	Pigem nõustun	Pigem ei nõustu	Ei nõustu	Raske öelda	Pole teada
Kavatsen järgida mulle soovitatud jälgimisplaani	170	20	1	0	1	699
	Ridaviisi osakaalud (%)					
	Nõustun	Pigem nõustun	Pigem ei nõustu	Ei nõustu	Raske öelda	Pole teada
Kavatsen järgida mulle soovitatud jälgimisplaani	19.08	2.24	0.11	0	0.11	78.45

Kas visiitidel antud selgitused Teil leitud geneetiliste riskide kohta olid piisavad?

	Jah	Ei	Ei oska öelda	Pole teada
Kas visiitidel antud selgitused Teil leitud geneetiliste riskide kohta olid piisavad?	172	4	16	699

	Ridaviisi osakaalud (%)			
	Jah	Ei	Ei oska öelda	Pole teada
Kas visiitidel antud selgitused Teil leitud geneetiliste riskide kohta olid piisavad?	19.3	0.45	1.8	78.45

Kust olete ise täiendavat informatsiooni otsinud? Palun märgistage kõik sobivad vastused

Väljavõtte "muu" vastustest:

Ajakirjandus
Ajakirjandusest
ei pääse oma geenivaramusse
esivanemate tervise olukorra teadmine
Kuulan palju saateid raadiost-telerist
lugenud artikleid
lugenud erinevatest ajakirjadest
Meediakanalid
olen iseend rohkem jälginud ja arstide poole pöördunud kiiremini.
Olen jälginud ilmunud kirjutisi.
Olen lugenud ajakirjandusest vastavasisulisi artikleid.
perearsti õelt
sooviksin saada täiendavat infot kogu tervisliku seisundi kohta Tallinnas
Teadsin oma riske juba umbes 25a tagasi
tuttavatelt vestluste käigus
tuttavatelt, kellel on olnud rinnavähk

Kas Teil on soovitusi või ettepanekuid, mida uuringu läbiviijad oleksid võinud paremini teha?

Väljavõtte vastustest:

1) mind pigem ehmatas, et ka munasarjavähi risk on kõrgem samuti ja läksin kohe täiendavalt kontrollima. Selle sain siis dr-lt teada uuringu konsultatsioonis. 2) Teil on küsimus, kas nüüd on parem juurdepääs tervishoiuteenustele - võiksite uuringu käigus selgitada, milles see väljendub. Praegu küsimustikku täites ma sellest, tõtt-öelda aru ei saanud. 3) soovitatud jälgimisplaan võiks olla detailsem, personifitseeritud ja paber-uu infokandjal.
--

Ainus soovitus mida mäletan, oli regulaarselt käia (1xaastas) rinnavähi uuringutel. Olen 1. tüübi diabeetik (17a). Aastaid tagasi soovitas endroloog loobuda ühest süstlast, kuna see soodustab vähiteket. Proovisin tema nõuandel ja valikul teisti süsti. See ei sobinud mingil põhjusel. Sain tagasi selle esimese süsti versiooni, mis sobib mulle väga hästi, kuna verenäidud on kontrolli all. Kas peaksin muret tundma, et kasutan insuliinisüsti, mis arsti hinnangul võib soodustada vähi teket? Tänan! Minu meil: xxxx@xx.com
Aitäh!
Antud juhul tahaksin teada kas mul on ainult rinnavähi oht või on geneetiliselt veel midagi korrast ära. Oskaksin jälgida.
Arsti vastuvõttud võiks olla mõnel nädalapäeval ka hommikupoolikul. Siis saaks bussiga hästi ära käia, muidu pean 5 tundi vastuvõttu ootama või sõitma ringiga Tartusse u.n. 'tunne oma kodumaad'
Ei
Ei
Ei kurda läbivijate üle. Tundub, et kontroll 2 aasta tagant on oodates hirmutav!
ei ole
Ei ole
Ei OLE
Ei ole soovitusi, olen rahul uuringu läbivijate tehtu ja räägituga
ei ole, kõik oli hästi.
Ei ole, kõik oli lihtne ja arusaadav.
ei ole, kõik on hästi
Ei ole, kõik on väga OK!
Ei ole.
Ei ole. Kõik oli hästi.
Ei oma pretensioone, jäin rahule.
Ei oska muud öelda kui, et see mida Te teete on super. Jätkake samas vaimus.
ei oska öelda
ei oska öelda (...vene k. tekst...)
Ei oska öelda.
Ei oska selle kohta midagi öelda.
Ei! Tänan!
Ei.
Ei. Kõik sobis! Tänan ka teid! Jõudu, edu!
Enne seda küsitlust polnud mul ärevust, aga paraku küsitlus tekitas seda omajagu ja oli minuarust üleliigne ning ebavajalik.
Enne uuringut rohkem infot, et oleks ettevalmistatud (oleks värskendanud mälu eluanamneesi osas).
Esimeses kirjas oleksin tahtnud täpsemalt teada, miks mind vastuvõtule kutsutakse.
Et oleks juurdepääs tervishoiu teenustele ja meditsiinitöötajatele
Ettepanekuid ei ole. Sooviksin informatsiooni ka teiste riskide kohta.
Hea, kui aasta pärast kordusuuringutele kutsutakse.
Jõudu tööle!
Kena oleks, kui uuringu läbivijad peaksid kinni enda pakutud visiidiaegadest. 40 minutit hiljem kohtumisele ilmuda ei ole viisakas. Kui see oli eksperimendi osa, oleks pidanud seda ütleva. Parimat soovides 95% tõenäosusega rinnavähi patsient.
Kohapeal oleks võinud olla kas ultraheliuuring, et oleks kindlam tunne jäänud.
Kõik oli hästi

Kõik oli hästi arst oli harukordselt meeldiv ja osavõtlik
Kõik oli hästi ja informatiivne.
Kõik oli hästi, ei oska soovitada midagi lisaks.
Kõik oli hästi.
Kõik oli tehtud hästi ja professionaalselt.
Kõik oli tehtud väga hästi. Jäin kõigiga rahule.
Kõik oli tip-top!
Kõik oli väga hästi korraldatud.
Kõik oli väga hästi. Jõudu Teile.
Kõik oli väga hästi; suhtlemine arstiga väga kena; arst oli suurepärane suhtleja ja väga hea spetsialist.
Kõik oli väga sõbralik ja asjalik. Sooviks saada infot rohkem oma tervisliku seisundi kohta ka muus osas.
Kõik olid oma tööga tasemel.
Kõik on hästi ja arst oli sõbralik ning rääkis kõigest, mis mind huvitas.
Kõik on kenasti, arst osavõtlik ja olukorda hästi selgitav!
Kõik toimis suurepäraselt.
Kõik töötas, toimis suurepäraselt. Arst oli väga sõbralik ja selgitused piisavad ning igati arusaadavad.
Kontrolli teha põhjalikumalt, et mitte uuesti järgmisel päeval tagasi tulla. Ei olnud vajalik kõik.
Kui õde peale esimest visiiti tagasi helistas, siis ütles et pean ultrahelisse minema. Midagi halba ei ole, kuid on vaja veel uurida öeldi mulle. See sõnum tegi mind kolmeks nädalaks ärevaks ja peast käisid igasugused mõtted läbi. Ei teagi, kuidas selliseid olukordi saaks kergemalt võtta, paratamatult mõtled, mis sealt ultrahelist öeldakse või mida leitakse.
Kuna see on alles algus siis pigem oluliselt rohkem rõhuda tulevaste põlvete tervisele nõ. Hea tervise baasi loomiseks oluline uurimistöö.
Kutset osaleda uuringus lugedes oletasin, et mind valiti juhusliku valimi teel.
Leian, et minuga käituti väga professionaalselt, ettepanekute tegemiseks puuduvad endal piisavad teadmised.
Ma ei kuulnud enda jaoks suurt midagi uut peale selle, et menopausiga seoses vaevusi leevendavaid ravimeid mitte tarvitada, aga alternatiivi ei pakutud nagu peaksidki natuke kõrgema vähiriskiga naised end 10-15 aastat halvasti tundma lootuses äkki siis vähk ei tule.... 1) Visiidil täita antud idiootlikust küsimustikust võiks loobuda või korralikult läbi mõelda, mida täpselt teada tahetakse. Antud juhul oli see vihastamaajavalt halvasti koostatud. Paljudele küsimustele ei olnudki võimalik minu seisukohalt adekvaatselt vastata. 2) Üle-eelmise punktiga seoses: kui on tegemist naise elukvaliteeti puudutava soovitusena või üleskirjutusega, siis tuleks pakkuda ka alternatiivi, kuidas vaevusi leevendada.
Märkus NT: uuritavale helistatud meediakajastuse eesmärgil. PRS olemust sai üle selgitatud koos taustainfoga, miks pole vaja sugulasi geneetiku vastuvõtule suunata. Uuritav oli rinnavähki kahtlustanud vahetult enne uuringusse kutsumist.
Mina ei otsinud ise uuringu tulemusi. Minule tuli väga ootamatu kiri teie poolt et on risk rinnavähiks. See kiri ehmatas, tegi väga ärevaks, murelikuks, pärast arsti külastust muutusin veidi rahulikumaks. Praegu ei mõtle sellele enam iga päev kuna uuringud ei näidanud midagi halba, aga mure jääb. Aitähh, et hoolite
Mina isiklikult olen igati rahul.
Mind küll rahuldab uuringu läbiviijate kompetentsus. Väga sõbralikud ja asjalikud.
Minu arst-onkoloog oli väga põhjalik ja selgitas arusaadavalt. Olen talle väga tänulik.

Minu rindkere on aastaid valudega seotud. On pakutud Fibromüalgia ja roietevahelist põletiku. Võiks ju uurida millest need valud on?
Olen antud selgitustega rahul, kuna väga detailseid küsimusi ei osanud ka ise küsida.
Olen kõigiga väga rahul. Eriti sümpaatne oli esimene doktor, kes teostas esimese rinnauuringu ja andis rahuldavat teavet. Olen rõõmus, et sain selles uuringus osaleda. Suured tänud!
olen rahul
Olen rahul
Olen rahul.
Olen tänulik geenivaramule, tänu uuringu tulemustele avastati mul varases staadiumis rinnavähk. Täna on mind opereeritud ja saanud vajaliku ravi, ning paranemise teel. Suur tänu teile.
Olen teile väga tänulik, tänu teile otsiti mul rinnavähk ja raviti välja. NT märkus: kontakteerusin uuritava meediakajastuse eesmärgil. Tal oli arusaamatu, miks ta ei saanud personaliseeritud ravi. Selgitasin, et tal ei leitud mutatsioone ja et personaliseeritud ravi on näidustatud vaid kaugelarenenud juhtudel. Uuritav ei soovi personilugudes osaleda.
Olen väga rahul ja soovin, et see ei oleks/jääks ainsaks uuringuks. Loodan, et teadust rahastatakse tulevikus rohkem.
olin täiesti segaduses kui arst mulle oli helistanud, helistasin tagasi ei mingit vastust. Ma ei saanud aru, kas pean arsti juurde tagasi minema pärast uuringut. Olen tänulik oma perearsti õele, kes mulle selgitusi jagas.
põhjalikumalt seletama natuke arusaamatuks jäi, olin liiga närvis
Pole ettepanekuid
Pole ettepanekuid!
PS. Tunnen end praegu hästi ja Teie 1. kutse oli üsna hirmutav. Juba see sõna 'onko' teeb hirmu. Suguvõsas ei ole 'onko' sõnaga tegemist olnud, pigem südame poolt. Emapoolne vanaema -54.aastaselt südamepuudulikus, isa 50. aastaselt infarkt. Isapoolne vanaema infarkt 70-ndates. Isa vend 66.a astma+infarkt. Ema 82.a insult. Aga elame veel! Parimate soovidega
Rinnavähirisk oli ilmselge esmane järeldus, ettearvatav. Oma tegeliku vähidiagnoosi, selle pärilikkusfaktori või riskide kohta ei ole ma Geenivaramu kaudu infot saanud ehki tahaks. Ilmselt tuleb selleks teha eraldi pöördumine.
Sain vastuse rinnavähi uuringust. Oleksin huvitatud ka teistest haiguste ohtudest.
Sooviksin väga toitumiselast teavet. olen olnud terve elu ülekaaluline, kas oleks võimalik vastava ala konsultatsiooni saada
Soovin teile kõigile jõudu ja mõistvaid patsiente. Ehk tuleks arstil seletada mõnd asja rohkem rääkida tavakeeles, mitte väga teaduslikult. Muidu ehk võib mõni meist arvata end olevat rohkem haige, kui ta seda tegelikult on. Inimeste fantaasia on piiritu eriti kui on tegu oma terviseega. Seega seletage ikka hästi lihtsalt, siis saame teist paremini aru. Kaunist adventiaega ja visadus viib sihile, edu Teile kõigile! :-)
Soovin teile teie töös edu!
Soovin veel infot, kui on mingisugune risk mõnele haigusele.
Suur aitäh teile ja rohkem edu!
Suured tänud uuringu läbiviimise eest!
Täna Teid hoolitsuse eest!
Tänu uuringutele olen kohtunud väga meeldivate inimestega, arstidega, kes vastasid minu kõikidele küsimustele. On väga hea endast rohkem teada, et teha edasises elus paremaid valikuid. Hea meelega teen kaasa kõik pakutavad uuringud. Aitäh!
Te teete oma parima minu arvates.

Teatakse ka edaspidi erinevatest uuringutest
Teised riskid teadmata tahan rohkem infot
tulemused oleks võinud tulla kiiremini mitte 10 aasta pärast.
Üldiselt oli kõik arusaadav. Ootas peale arstivisiiti vastust, kuid seda ei tulnud. Sain info patsiendiportaalist. Samuti öeldi, et pean 1x aastas kontrollis käima. Ehk jääb meelde :-)
Uuring viidi hästi läbi. Kiidan arsti ja õde!
uuringu läbiviija oli tasemel, minuni jõudis šokk hiljem, aga nüüd olen selle täiesti unustanud.
uuringu läbiviimine kulges rahulikult ja meeldivas õhkonnas
Vastavalt uuringu tulemustele võiks kutsuda patsiendi (doonori) pidevasse või regulaarsesse põhjalikku kontrolli, ilma et patsient peaks pikas järjekorras ootama. Visiidi jooksul võiks ka teha kõik vajalikud uuringud, et vältida mitme arsti järjekorras ootamist või edasi-tagasi sõitmist. Tänan!
Vastuvõtu ajad peaksid olema varajasemad, kui jõuad Saaremaalt kell 10 Tallinna ja arstile saad alles kell 13.00. Väga pikk ootamine.
Vastuvõtule minnes ma ei teadnud, mis teemadel juttu tuleb. Mina oleksin tahtnud kutses näha mingit viidet eesootava kohta.
Vene k. kommentaar...
Visiit toimus kiirustades. Järelvisiiti ei olnud.
Võimalusel korrata uuringut ja vajadusel teha lisauuringut (vereanalüüse jne)

MUT rühm

Vanus

Vanus	n
<40	35
40-49	31
50-59	18
60-69	19
69<	6

Vanus	Osakaal (%)
<40	32.11
40-49	28.44
50-59	16.51
60-69	17.43
69<	5.50

Muteerunud geen

Muteerunud geen	n
ATM	6
BRCA1	59
BRCA2	25
CHEK2	16
NBN	2
NF1	1

Esimene muteerunud geen	Teine muteerunud geen	
	BRCA1	Pole
ATM	0	6
BRCA1	2	57
BRCA2	0	25
CHEK2	0	16
NBN	0	2
NF1	0	1

Mutatsioonitüüp

Haigusseoselisuse klass	n
Patogeenne	102
Tõenäoliselt patogeenne	7

Haigusseoselisuse klass	Osakaal (%)
Patogeenne	93.58
Tõenäoliselt patogeenne	6.42

Vähidiagnoos varasemast teada

Patsiendil vähemalt üks varasem vähianamnees	n
Ei	93
Jah	16

Patsiendil vähemalt üks varasem vähianamnees	Osakaal (%)
Ei	85.32
Jah	14.68

Varasema pahaloomulise kasvaja kood	n
C08.8	1
C44.6	1
C50	8
C50-C50.9	1
C50.4	1
C55	1
C56	2
C64	1

Varasema pahaloomulise kasvaja kood	Osakaal (%)
C08.8	6.25
C44.6	6.25
C50	50.00
C50-C50.9	6.25
C50.4	6.25
C55	6.25
C56	12.50

C64	6.25
-----	------

Vanuse järgi:

	<40	40-49	50-59	59<
C08	0	0	0	1
C44	0	1	0	0
C50	3	4	1	2
C55	0	1	0	0
C56	0	0	1	1
C64	0	1	0	0

Pereajalugu

Sagedasemad vähipaikmed:

ICD10	Osakaal kõigist anamneesidest (%)
C50	34.07
C16	10.18
C56	7.08
C61	6.19
C34	5.75
C25	4.87
C26	3.54
C22	3.10
C71	2.65
C55	2.21

	I astme sugulaste hulgas vähke			
	Vähk	C50 või C56	C50	C56
Ei	51	83	86	104
Jah	58	26	23	5

	I astme sugulaste hulgas vähke (%)			
	Vähk	C50 või C56	C50	C56
Ei	46.79	76.15	78.9	95.41
Jah	53.21	23.85	21.1	4.59

Vähid I astme sugulaste hulgas:

ICD10	n
C50	77
C16	23
C56	16

C61	14
C34	13
C25	11
C26	8
C22	67
C71	6
C55	5

Vähid II astme sugulaste hulgas:

II astme sugulasel vähk	n
Ei	29
Jah	80

II astme sugulasel vähk	Osakaal (%)
Ei	26.61
Jah	73.39

Onkoloogi külastus

Visiite	n
0	17
1	19
2	59
3	14

Visiite	Osakaal (%)
0	15.60
1	17.43
2	54.13
3	12.84

Päevi esimese ja teise visiidi vahel	n
<8	23
8-14	14
15-21	4
21<	32
Ainult üks visiit	36

Päevi esimese ja teise visiidi vahel	Osakaal (%)
<8	21.10
8-14	12.84
15-21	3.67
21<	29.36
Ainult üks visiit	33.03

Päevi teise ja kolmanda visiidi vahel	n
<8	2
8-14	1
15-21	1
21<	10
Ainult üks visiit	95

Rinnavähi riskifaktorid

Menarhe vanus

Menarhe vanus	n
10-12	25
13-15	80
15<	4

Menarhe vanus	Osakaal (%)
10-12	22.94
13-15	73.39
15<	3.67

Menopaus vanus

Vanus menopausil	n
<40	1
40-44	4
45-49	9
50-54	22
54<	4
Pole olnud	21
Pole teada	48

Vanus menopausil	Osakaal (%)
<40	0.92
40-44	3.67
45-49	8.26
50-54	20.18
54<	3.67
Pole olnud	19.27
Pole teada	44.04

Raseduste arv

Raseduste arv	n
0	11
1-2	47
3-4	34
4<	17

Raseduste arv	Osakaal (%)
0	10.09
1-2	43.12
3-4	31.19
4<	15.60

Sünnituste arv

Sünnituste arv	n
0	16
1-2	62
3-4	29
4<	2

Sünnituste arv	Osakaal (%)
0	14.68
1-2	56.88
3-4	26.61
4<	1.83

Vanus esimese sünnituse ajal

Vanus esimesel sünnitusel	n
---------------------------	---

<20	12
20-24	49
25-29	20
29<	12
Pole teada/sünnitanud	16

Vanus esimesel sünnitusel	Osakaal (%)
<20	11.01
20-24	44.95
25-29	18.35
29<	11.01
Pole teada/sünnitanud	14.68

KMI

KMI	n
<18,5	4
18,5-25	47
25-30	32
30-35	16
35<	10

KMI	Osakaal (%)
<18,5	3.67
18,5-25	43.12
25-30	29.36
30-35	14.68
35<	9.17

Hormoonasendusravi menopausis

Hormoonasendusravi menopausis	n
Ei	57
Jah	11
Pole teada	41

Hormoonasendusravi menopausis	Osakaal (%)
Ei	52.29
Jah	10.09
Pole teada	37.61

Kui jah, siis mitu kuud	n
<12	7
36-59	1
Pole teada	3

Kui jah, siis mitu kuud	Osakaal (%)
<12	63.64
36-59	9.09
Pole teada	27.27

Preparaat	n
G03CA03 östradiool	1
Pole teada	10

Preparaat	Osakaal (%)
G03CA03 östradiool	9.09
Pole teada	90.91

Suukaudse hormonaalse kontratseptsiooni kasutus

Kasutus	n
Ei	54
Jah	55

Kasutus	Osakaal (%)
Ei	49.54
Jah	50.46

Kui jah, siis mitu aastat kokku?	n
<5	21
5-9	13
10-14	14
15-19	1
19<	2

Pole teada	4
------------	---

Kui jah, siis mitu aastat kokku?	Osakaal (%)
<5	38.18
5-9	23.64
10-14	25.45
15-19	1.82
19<	3.64
Pole teada	7.27

Kui jah, siis mitu aastat enne esimest sünnitust?	n
Ei kasutanud/pole sünnitanud	18
<2	0
2-4	5
5-7	3
7<	2
Pole teada	27

Kui jah, siis mitu aastat enne esimest sünnitust?	Osakaal (%)
Ei kasutanud/pole sünnitanud	32.73
<2	0.00
2-4	9.09
5-7	5.45
7<	3.64
Pole teada	49.09

Alkoholi kasutus

Alkoholi tarbimine	n
Jah	73
Ei	36

Alkoholi tarbimine	Osakaal (%)
Jah	66.97
Ei	33.03

Kui jah, siis ühikuid nädalas	n
0	38

1	8
1<	9
Pole teada	18

Kui jah, siis ühikuid nädalas	Osakaal (%)
0	52.05
1	10.96
1<	12.33
Pole teada	24.66

Regulaarne suitsetamine

Regulaarne suitsetamine	n
Jah	15
Ei	77
Loobunud	17

Regulaarne suitsetamine	Osakaal (%)
Jah	13.76
Ei	70.64
Loobunud	15.60

Kui jah, siis pakkaastad	n
<10	7
10-19	1
19<	7

Kui jah, siis pakkaastad	Osakaal (%)
<10	46.67
10-19	6.67
19<	46.67

Kui loobunud, siis mitu aastat tagasi viimati?	n
<5	1
5-9	3
10-14	3
15-19	2
20-24	3
25-29	1

29<	2
Pole teada	2

Kui loobunud, siis mitu aastat tagasi viimati?	Osakaal (%)
<5	5.88
5-9	17.65
10-14	17.65
15-19	11.76
20-24	17.65
25-29	5.88
29<	11.76
Pole teada	11.76

Varasem rinnanäärme biopsia või operatsioon

Varasem rinnanäärme biopsia või operatsioon	n
Jah	17
Ei	92

Varasem rinnanäärme biopsia või operatsioon	Osakaal (%)
Jah	15.6
Ei	84.4

Kui jah, siis mitu korda?	n
1	16
2	1

Kui jah, siis mitu korda?	Osakaal (%)
1	94.12
2	5.88

Atüüpiline hüperplaasia (prekantseroos) diagnoositud

Varasem atüüpiline hüperplaasia	n
Jah	1
Ei	107
Pole teada	1

Varasem atüüpiline hüperplaasia	Osakaal (%)
---------------------------------	-------------

Jah	0.92
Ei	98.17
Pole teada	0.92

Riskifaktorite kokkuvõte

	Üle olulisuse piiri
Vanus menarhe ajal (alla 12)	10
Vanus esmasünnitusel (üle 35)	2
Mittesünnitamine	16
Vanus menopausi tekkel (üle 55)	4
Atüüpiline hüperplaasia	1
Rinnavähk esimese astme sugulasel	23
BRCA1/BRCA2 mutatsioonid	84
Teised haigusrisiki tõstvad geenivariandid	25
Östrogeenravi	1
Östrogeeni ja progesterooni kombinatsioon	0
Rasvtõbi (KMI üle 30)	26
Alkoholi regulaarne tarvitamine (=1 ühikut päevas)	0
Suukaudse kontratseptsiooni kasutamine enne esimest sünnitust	10
Suitsetamine	32
Varasem rinnanäärme biopsia või operatsioon	1

	Osakaal kõigist (%)
	Üle olulisuse piiri
Vanus menarhe ajal (alla 12)	9.17
Vanus esmasünnitusel (üle 35)	1.83
Mittesünnitamine	14.68
Vanus menopausi tekkel (üle 55)	3.67
Atüüpiline hüperplaasia	0.92
Rinnavähk esimese astme sugulasel	21.10
BRCA1/BRCA2 mutatsioonid	77.06
Teised haigusrisiki tõstvad geenivariandid	22.94
Östrogeenravi	0.92
Östrogeeni ja progesterooni kombinatsioon	0.00
Rasvtõbi (KMI üle 30)	23.85
Alkoholi regulaarne tarvitamine (=1 ühikut päevas)	0.00
Suukaudse kontratseptsiooni kasutamine enne esimest sünnitust	9.17
Suitsetamine	29.36
Varasem rinnanäärme biopsia või operatsioon	0.92

Oluliste riskide arv	n
----------------------	---

1	28
2	51
3	25
4	5

Oluliste riskide arv	Osakaal (%)
1	25.69
2	46.79
3	22.94
4	4.59

Kehaline läbivaatus

Kehalise läbivaatuse leid	n
Norm	82
Patoloogiline	3
Ebaselge	5
Pole teada	19

Kehalise läbivaatuse leid	Osakaal (%)
Norm	75.23
Patoloogiline	2.75
Ebaselge	4.59
Pole teada	17.43

Mammograafia

Mammograafia leid	n
Norm	71
Patoloogiline	4
Ebaselge	2
Pole teada	32

Mammograafia leid	Osakaal (%)
Norm	65.14
Patoloogiline	3.67
Ebaselge	1.83
Pole teada	29.36

	Vanus
--	-------

	<40	40-49	50-59	60-69	69<
Norm	19	22	10	15	5
Patoloogiline	0	2	1	1	0
Ebaselge	1	0	1	0	0
Pole teada	15	7	6	3	1

Ridaviisi ja veergupidi osakaaludega:

	<40	40-49	50-59	60-69	69<
Norm	26.76	30.99	14.08	21.13	7.04
Patoloogiline	0.00	50.00	25.00	25.00	0.00
Ebaselge	50.00	0.00	50.00	0.00	0.00
Pole teada	46.88	21.88	18.75	9.38	3.12

	<40	40-49	50-59	60-69	69<
Norm	54.29	70.97	55.56	78.95	83.33
Patoloogiline	0.00	6.45	5.56	5.26	0.00
Ebaselge	2.86	0.00	5.56	0.00	0.00
Pole teada	42.86	22.58	33.33	15.79	16.67

MRT

	Vanus				
	<40	40-49	50-59	60-69	69<
Ei teostatud MRT-d	18	17	13	9	5
Teostati MRT	17	14	5	10	1

	<40	40-49	50-59	60-69	69<
Ei teostatud MRT-d	29.03	27.42	20.97	14.52	8.06
Teostati MRT	36.17	29.79	10.64	21.28	2.13

	<40	40-49	50-59	60-69	69<
Ei teostatud MRT-d	51.43	54.84	72.22	47.37	83.33
Teostati MRT	48.57	45.16	27.78	52.63	16.67

Günekoloogiline läbivaatus

	Vanus				
	<40	40-49	50-59	60-69	69<
Ei tehtud läbivaatust	24	21	18	11	6
Tehti läbivaatus	11	10	0	8	0

	<40	40-49	50-59	60-69	69<
Ei tehtud läbivaatust	30.00	26.25	22.5	13.75	7.5
Tehti läbivaatus	37.93	34.48	0.0	27.59	0.0

	<40	40-49	50-59	60-69	69<
Ei tehtud läbivaatust	68.57	67.74	100	57.89	100
Tehti läbivaatus	31.43	32.26	0	42.11	0

UH

	Vanus				
	<40	40-49	50-59	60-69	69<
Ei tehtud UH-d	19	14	12	9	3
UH	16	17	6	10	3

	<40	40-49	50-59	60-69	69<
Ei tehtud UH-d	33.33	24.56	21.05	15.79	5.26
UH	30.77	32.69	11.54	19.23	5.77

	<40	40-49	50-59	60-69	69<
Ei tehtud UH-d	54.29	45.16	66.67	47.37	50
UH	45.71	54.84	33.33	52.63	50

CA125

	Vanus				
	<40	40-49	50-59	60-69	69<
CA125	8	13	6	6	2
Ei tehtud CA125-d	27	18	12	13	4

	<40	40-49	50-59	60-69	69<
CA125	22.86	37.14	17.14	17.14	5.71
Ei tehtud CA125-d	36.49	24.32	16.22	17.57	5.41

	<40	40-49	50-59	60-69	69<
CA125	22.86	41.94	33.33	31.58	33.33
Ei tehtud CA125-d	77.14	58.06	66.67	68.42	66.67

HE4

	Vanus				
	<40	40-49	50-59	60-69	69<
Ei tehtud HE4	28	20	12	13	4
HE4	7	11	6	6	2

	<40	40-49	50-59	60-69	69<
Ei tehtud HE4	36.36	25.97	15.58	16.88	5.19
HE4	21.88	34.38	18.75	18.75	6.25

	<40	40-49	50-59	60-69	69<
Ei tehtud HE4	80	64.52	66.67	68.42	66.67
HE4	20	35.48	33.33	31.58	33.33

Kaardistatud pereliikmete arv konsultatsiooniks

Pereliikmete arv	n
<5	66
5-9	33
9<	6

Pereliikmete arv	Osakaal (%)
<5	62.86
5-9	31.43
9<	5.71

Pereliikmeid konsulteeritud

Pereliikmeid konsulteeritud	n
1	8
2	3
3	2
Kokku	1

Geneetiku visiidid

Visiite	n
1	8
2	101

Visiite	Osakaal (%)
1	7.34
2	92.66

Päevi esimese ja teise visiidi vahel	n
<14	3
14-28	40
29-42	42
42<	16
Ainult üks visiit	8

Päevi esimese ja teise visiidi vahel	Osakaal (%)
<14	2.75
14-28	36.70
29-42	38.53
42<	14.68
Ainult üks visiit	7.34

Küsimustik geneetilise tagasiside kohta

Kuidas te ennast praegu tunnete?

	See on täiesti nii	See on peaaegu nii	Vähesel määral	Üldse mitte	Pole teada
Ma olen rahulik	43	35	9	1	21
Ma olen pinges	1	9	44	31	24
Ma tunnen ärevust	4	8	52	23	22
Ma tunnen end vabalt	36	36	9	3	25
Ma tunnen rahulolu	21	42	14	8	24
Ma olen mures	7	11	52	15	24
	Ridaviisi osakaalud (%)				
	See on täiesti nii	See on peaaegu nii	Vähesel määral	Üldse mitte	Pole teada
Ma olen rahulik	39.45	32.11	8.26	0.92	19.27
Ma olen pinges	0.92	8.26	40.37	28.44	22.02
Ma tunnen ärevust	3.67	7.34	47.71	21.10	20.18
Ma tunnen end vabalt	33.03	33.03	8.26	2.75	22.94
Ma tunnen rahulolu	19.27	38.53	12.84	7.34	22.02

Ma olen mures	6.42	10.09	47.71	13.76	22.02
---------------	------	-------	-------	-------	-------

Käesoleva teadusuuringuga seoses toimunud viisiidel antud selgitused Teil leitud geneetilise eripära kohta olid...

	Nõustun	Pigem nõustun	Pigem ei nõustu	Ei nõustu	Raske öelda	Pole teada
Arusaadavad	71	16	2	1	0	19
Huvitavad	58	23	0	2	4	22
Informatiivsed	73	13	0	0	1	22
Väärtuslikud	77	7	1	0	1	23
	Ridaviisi osakaalud (%)					
	Nõustun	Pigem nõustun	Pigem ei nõustu	Ei nõustu	Raske öelda	Pole teada
Arusaadavad	65.14	14.68	1.83	0.92	0.00	17.43
Huvitavad	53.21	21.10	0.00	1.83	3.67	20.18
Informatiivsed	66.97	11.93	0.00	0.00	0.92	20.18
Väärtuslikud	70.64	6.42	0.92	0.00	0.92	21.10

Palun märgistage igale väitele sobivaim vastusevariant

	Nõustun	Pigem nõustun	Pigem ei nõustu	Ei nõustu	Raske öelda	Pole teada
Mul on hea meel, et minuga leitud geneetilise eripära tõttu ühendust võeti	85	3	1	0	1	19
Ma mõistan leitud geneetilise eripära võimalikku tähendust oma lähisugulastele	79	6	0	0	2	22
Ma suudan pereliikmetele selgitada leitud geneetilise eripära tähendust võimalike terviseriskide suhtes	46	20	3	0	11	29
Ma tean, kelle poole pöörduda abi saamiseks terviseküsimuste ja/või pere nõustamiseks	61	24	2	0	2	20
	Ridaviisi osakaalud (%)					
	Nõustun	Pigem nõustun	Pigem ei nõustu	Ei nõustu	Raske öelda	Pole teada
Mul on hea meel, et minuga leitud geneetilise eripära tõttu ühendust võeti	77.98	2.75	0.92	0	0.92	17.43

Ma mõistan leitud geneetilise eripära võimalikku tähendust oma lähisugulastele	72.48	5.50	0.00	0	1.83	20.18
Ma suudan pereliikmetele selgitada leitud geneetilise eripära tähendust võimalike terviseriskide suhtes	42.20	18.35	2.75	0	10.09	26.61
Ma tean, kelle poole pöörduda abi saamiseks terviseküsimuste ja/või pere nõustamiseks	55.96	22.02	1.83	0	1.83	18.35

	Jah	Ei	Ei oska öelda	Pole teada
Kas visiitidel antud selgitused Teil leitud geneetiliste riskide kohta olid piisavad?	89	2	0	18

	Osakaalud (%)			
	Jah	Ei	Ei oska öelda	Pole teada
Kas visiitidel antud selgitused Teil leitud geneetiliste riskide kohta olid piisavad?	81.65	1.83	0	16.51

Millist informatsiooni oleksite veel soovinud?

Väljavõtte vastustest:

Soovitud lisainfo
Alguses on informatsiooni piisavalt palju. Küsimused tekivad hiljem kui visiidil on juba käidud ja kõik üksinda uuesti läbi mõeldud.
BRCA1 BRCA2 erinevad, mis tähendab kõrge risk? Kas geeni mutatsioon võib ise paraneda, ravib end ise? Kas midagi on ka lootust andvat?
ei oska öelda
Ei oska öelda.
Ei oskagi öelda.
Ei teagi rohkem midagi mingit infot.
Hetkel on kõik arusaadav. Eks küsimusi tuleb kindlasti edaspidi.
info hetkel piisav
Informatsioon oli täielik!
Kelle poole saaksin pöörduda kui tekivad küsimused?!
Kõik OK! :)
Kõik oli ära seletatud, puudu ei jäänud millestki.

Kui pärast info saamist antakse kohe näppu mingi voldik, kus on info, et mida olulist eluviiside jm. käitumise osas silmas pidada, et vähi riski vähendada, siis see oleks tore. Nii väheneb tõenäosus, et netis surfamise tõttu igasuga mitteteaduslike asjade otsa sattuda.
Olen väga rahul arsti Tõnissoniga. Väga täpne ja loogiline seletus. Samuti tänan õde. Lahke ja soe.
Rohkem teadusuuringuid, mis eripära on minu geeniveal
Tean kõike.
Usun, et sain piisavalt infot.
Vajalik informatsioon saadud.
vastuvõtutaja kinni panemise ajal võiks selgitada vajadust selgitada sugupuud

Küsimustik tagasiside arusaadavuse, mõju ja kvaliteedi kohta

Kuidas te ennast praegu tunnete?

	See on täiesti nii	See on peaaegu nii	Vähesel määral	Üldse mitte	Pole teada
Ma olen rahulik	9	3	0	0	97
Ma olen pinges	0	0	4	8	97
Ma tunnen ärevust	0	0	3	9	97
Ma tunnen end vabalt	8	4	0	0	97
Ma tunnen rahulolu	5	7	0	0	97
Ma olen mures	1	0	6	5	97
	Ridaviisi osakaalud (%)				
	See on täiesti nii	See on peaaegu nii	Vähesel määral	Üldse mitte	Pole teada
Ma olen rahulik	8.26	2.75	0.00	0.00	88.99
Ma olen pinges	0.00	0.00	3.67	7.34	88.99
Ma tunnen ärevust	0.00	0.00	2.75	8.26	88.99
Ma tunnen end vabalt	7.34	3.67	0.00	0.00	88.99
Ma tunnen rahulolu	4.59	6.42	0.00	0.00	88.99
Ma olen mures	0.92	0.00	5.50	4.59	88.99

Palun märgistage igale väitele sobivaim vastusevariant:

	Nõustun	Pigem nõustun	Pigem ei nõustu	Ei nõustu	Raske öelda	Pole teada
Tulen toime teadmisega, et minu peres on leitud geneetiline eripära	11	1	0	0	0	97

Saadud informatsioon muutis mingis mõttes minu elu	3	3	0	2	4	97
Mul on nüüd parem juurdepääs tervishoiu teenustele ja meditsiinitöötajatele	7	0	1	2	2	97
	Ridaviisi osakaalud (%)					
	Nõustun	Pigem nõustun	Pigem ei nõustu	Ei nõustu	Raske öelda	Pole teada
Tulen toime teadmisega, et minu peres on leitud geneetiline eripära	10.09	0.92	0.00	0.00	0.00	88.99
Saadud informatsioon muutis mingis mõttes minu elu	2.75	2.75	0.00	1.83	3.67	88.99
Mul on nüüd parem juurdepääs tervishoiu teenustele ja meditsiinitöötajatele	6.42	0.00	0.92	1.83	1.83	88.99

Kuidas hindate alljärgnevaid väiteid, kui mõtlete tagasi oma otsusele soovida teada saada teadusuuringu tulemusi

	Nõustun	Pigem nõustun	Pigem ei nõustu	Ei nõustu	Raske öelda	Pole teada
See oli õige otsus	11	1	0	0	0	97
Kahetsen oma valikut	0	0	1	11	0	97
Teeksin sama valiku kui peaksin uuesti otsustama	9	1	0	1	1	97
Valik põhjustas mulle palju kahju	0	0	2	10	0	97
Langetasin targa otsuse	9	2	0	0	1	97
	Ridaviisi osakaalud (%)					
	Nõustun	Pigem nõustun	Pigem ei nõustu	Ei nõustu	Raske öelda	Pole teada
See oli õige otsus	10.09	0.92	0.00	0.00	0.00	88.99
Kahetsen oma valikut	0.00	0.00	0.92	10.09	0.00	88.99
Teeksin sama valiku kui peaksin uuesti otsustama	8.26	0.92	0.00	0.92	0.92	88.99
Valik põhjustas mulle palju kahju	0.00	0.00	1.83	9.17	0.00	88.99

Langetasin targa otsuse	8.26	1.83	0.00	0.00	0.92	88.99
-------------------------	------	------	------	------	------	-------

Kuidas hindate oma valmisolekut ka edaspidi järgida Teile soovitatud jälgimis- ja ennetusplaani

	Nõustun	Pigem nõustun	Pigem ei nõustu	Ei nõustu	Raske öelda	Pole teada
Kavatsen järgida mulle soovitatud jälgimis- ja ennetusplaani	10	1	0	0	0	98
	Ridaviisi osakaalud (%)					
	Nõustun	Pigem nõustun	Pigem ei nõustu	Ei nõustu	Raske öelda	Pole teada
Kavatsen järgida mulle soovitatud jälgimis- ja ennetusplaani	9.17	0.92	0	0	0	89.91

Kas Te olete informatsiooni oma geneetilise eripära kohta kellegagi jaganud?

	Jah	Veel mitte, kuid kavatsen	Ei	Pole võimalik	Pole teada
Abikaasa/elukaaslasega	8	0	1	2	98
Lastega	10	0	0	1	98
Õdede/vendadega	8	1	0	2	98
Vanematega	5	0	1	4	99
Perearstiga	3	4	3	0	99

	Ridaviisi osakaalud (%)				
	Jah	Veel mitte, kuid kavatsen	Ei	Pole võimalik	Pole teada
Abikaasa/elukaaslasega	7.34	0.00	0.92	1.83	89.91
Lastega	9.17	0.00	0.00	0.92	89.91
Õdede/vendadega	7.34	0.92	0.00	1.83	89.91
Vanematega	4.59	0.00	0.92	3.67	90.83
Perearstiga	2.75	3.67	2.75	0.00	90.83

Kui Te ei kavatsen informatsiooni oma geneetilise eripära kohta kellegagi jagada, siis mis on peamine põhjus?

Väljavõtte vastustest:

1) Et oleks endal kellegagi olukorda arutada 2) Et innustada inimesi osalema sarnasel uuringul
Ei jaga võõrastega. Kui mõni võõras on samas olukorras, siis nõustan.
Ei kavatsen jagada
Miks peaksin. Oma pere teab.
Olen jaganud kõigiga informatsiooni. Põhjusi pole.
Sest inimesed kipuvad arvama, et ma olen haigestunud, ehk inimeste teadmised on selles valdkonnas napid.

Vanematele pole vaja lisastressi.

Kust olete ise täiendavat informatsiooni otsinud? Palun märgistage kõik sobivad vastused

Väljavõte "muu" vastustest:

mitte perearstilt, aga üks sugulane on ka arst
Olen kogunud ajalehtedest. Ajalehtede vahel on Terviselehed. Seal on palju haiguse ja nend ravimist.

Kas Teil on soovitusi või ettepanekuid, mida uuringu läbiviijad oleksid võinud paremini teha?

Väljavõte vastustest:

Ei
Ei ole
Kõik OK!
Kõik on suurepäraselt korraldatud! Aitäh!
Parem kordineerimine.
Selgitada, kuidas saada jooksvalt konsultatsiooni eriarstilt- onkoloogilt, günekoloogilt. Kõik arstid ei küsi konsultatsiooni teiselt erialaarstilt. Kirjutasin arstile e-mailile ja õnneks nad vastasid. Aga kui sellist võimalust pt. pole, siis mismoodi infot hankida nt oma onkoloogilt vastuvõtt on alles poole aasta pärast.
Tulemusest teavitamine võinuks olla veidi...leebem

stMG rühm

Kutsele vastanute ja osalenute jaotus

	n(kõik)	n(RITA)
Osales	7058	228
Ei osalenud	19241	520
Kokku	26299	748
	Osakaalud (%)	
	Kõik	RITA
Osales	26.84	30.48
Ei osalenud	73.16	69.52

Osalenute jaotus vanuse alusel

	<50	50-54	55-59	60-64	64<	Kokku
n(kõik)	3	7708	5081	4663	1786	19241
n(RITA)	0	192	149	121	58	520

	Osakaalud (%)				
	<50	50-54	55-59	60-64	64<
Kõik	0.02	40.06	26.41	24.23	9.28
RITA	0.00	36.92	28.65	23.27	11.15

Vähijuhud ja nende vanuseline jaotus 2017

	<50	50-54	55-59	60-64	64<	Kokku
n(kõik)	0	10	7	9	0	26
n(RITA)	0	0	1	0	0	1

Üldine info ja soovitused naisele rinnavähi riski mõjutamiseks

Tervisekäitumine:

- ☒ Kehamassiindeks üle 30 tõstab rinnavähi tekke riski 1,5 kuni 2 korda. Seetõttu on oluline täiskasvanueas säilitada kehamassiindeksit ideaalis normvahemikus 18,5 – 24,9 või vähemalt alla 30.
- ☒ Rinnavähi riski vähendamiseks on vajalik kehaline aktiivsus. Soovitatav on vähemalt 30 minutit mõõdukat või intensiivsemat kehalist aktiivsust enamikel päevadel, nädalas kokku 1,5 kuni 4 tundi.
- ☒ Juba üks alkohoolne jook päevas tõstab rinnavähki haigestumise riski 5%. Seetõttu tuleb rinnavähiriski vähendamiseks vältida alkoholi regulaarset kasutamist.
- ☒ Hormoonasendusravi (HAR) kasutamine menopausis tõstab rinnavähi riski. Rinnavähi riski tõus esineb nii östrogeeni ja progestageeni kombinatsiooni kui ka ainult östrogeeni kasutamise korral. Seega tuleb nende ravimite määramisel arutada põhjalikult saadava kasu ja riskide suhet
- ☒ Rinnavähi riski tõstavad mõnevõrra ka mittesünnitamise ja hilisem esmasünnitus (vanuses üle 35 eluaasta).
- ☒ Ärge suitsetage!

Kehateadlikkus:

- Soovitame olla teadlik oma keha, sh. rinnanäärmete, seisundist ja võimalikest muutustest. Kui märkate all toodud tunnuste esinemist, siis soovitame pöörduda arsti vastuvõtule. Need võivad tähendada rinnakasvajate teket
- ☒ Ebaloomulikud muutused rinna kujus, suuruses või värvuses
 - ☒ Rinda tekkinud uus sõlm või tihend
 - ☒ Valu või ebamugavustunne ühes rinnas
 - ☒ Rinnanäärme nahapinna muutus (näeb välja nagu apelsinikoor), esineb naha sissetõmme, "kortsumine" või haavandumine
 - ☒ Rinnanibu kuju või asendi muutus või sissetõmme
 - ☒ Veritsus või leemendus nibu ümbruses, eritis rinnanibust
 - ☒ Kaenlaaluste lümfisõlmede suurenemine.

Lisa E. Rinna- ja munasarja ravikulude päring

RINNAVÄHK

Esmasjuhaks loetakse:

isik, kellel on rinnavähk diagnoositud vahemikus 1.07.2017 – 30.06.2018

isik, kellel ei ole alljärgnevalt defineeritud põhi- või kaasuva diagnoosiga raviarveid või retsepte 5 aasta (1825 päeva) jooksul enne ravi algusena defineeritud kuupäeva

isik, kellel on raviarvel teenuskood 3042 4 kuu jooksul enne või pärast ravi algusena defineeritud kuupäeva

Rinnavähi diagnoosituks loetakse:

põhi- või kaasuv diagnoos: C50 eriarsti arvel või retseptil

JA

defineeriv teenus:

- Rinnakasvajate kemoteeraapiakuur: 228R, 229R
- Kirurgiline ravi: DRG 257, 258O, 258, 259, 260O, 260, 261O, 261, 262O, 262, 274, 275, 502, 509O, 509;
1H2101, 1H2102, 1H2105, 1H2106, 1H2103, 1H2107, 1H2108, 1H2109, 1H2111, 1H2110
- Hormoonravi: 100% soodustusega tamoksifeen (L02BA01), anastrosool (L02BG03), letrosool (L02BG04), eksemestaan (L02BG06);
toremifeen (L02BA02), megestrool (L02AB01)
- Väliskiiritusravi: 740101, 740102, 740103, 740201, 740202, 740104, 740105, 740106, 740203, 740204, 740205

Ravi alguseks loetakse defineeriva teenusega arve alguse või hormoonravimi välja ostmise kuupäeva.

Kulude arvutusse kaasata kõik C50 põhi- või kaasuva diagnoosiga raviarved ja retseptid.

Andmevajadus:

- isikute arvu
- 1. ja 2. aasta kulud:
 - o Haigekassa ja patsiendi kogukulu
 - keskmine kulu isiku kohta
 - keskmise kulu isiku kohta standardviga
 - mediaan kulu isiku kohta
 - minimaalne kulu isiku kohta
 - maksimaalne kulu isiku kohta
 - kulude kvartiilid isiku kohta

- HK kulu
 - keskmine kulu isiku kohta
 - keskmise kulu isiku kohta standardviga

MUNASARJAVÄHK

Esmasjuhaks loetakse:

isik, kellel on munasarjavähk diagnoositud vahemikus 1.07.2017 – 30.06.2018

isik, kellel ei ole alljärgnevalt defineeritud põhi- või kaasuva diagnoosiga raviarveid või retsepte 5 aasta (1825 päeva) jooksul enne ravi algusena defineeritud kuupäeva

isik, kellel on raviarvel teenuskood 3042 4 kuu jooksul enne või pärast ravi algusena defineeritud kuupäeva

Munasarjavähi diagnoosituks loetakse:

põhi- või kaasuv diagnoos: C56 eriarsti arvel või retseptil

JA

defineeriv teenus:

1. Munasarjakasvajate kemoteraapiakuur: 325R
2. Kirurgiline ravi: DRG 357O, 357, 358, 359O, 359
1L2112, 1L2115, 1L2118, 1L2121, 1L2203, 1L2204, 1L2123, 1L2214, 1L2208, 1L2209, 1L2134
3. Hormoonravi: 100% soodustusega tamoksifeen (L02BA01), olapariib (L01XX46); anastrosool (L02BG03), letrosool (L02BG04), eksemestaan (L02BG06), toremifeen (L02BA02), megestrool (L02AB01), nirapariib (L01XX54), rukapariib (L01XX55)

Ravi alguseks loetakse defineeriva teenusega arve alguse või hormoonravimi välja ostmise kuupäeva.

Kulude arvutusse kaasata kõik C56 põhi- või kaasuva diagnoosiga raviarved ja retseptid.

Andmevajadus:

- isikute arvu
- 1. ja 2. aasta kulud:
 - Haigekassa ja patsiendi kogukulu
 - keskmine kulu isiku kohta
 - keskmise kulu isiku kohta standardviga

- mediaan kulu isiku kohta
- minimaalne kulu isiku kohta
- maksimaalne kulu isiku kohta
- kulude kvartiilid isiku kohta
- HK kulu
 - keskmine kulu isiku kohta
 - keskmise kulu isiku kohta standardviga

Lisa F. Haigekassa tervishoiuteenuste koodidele vastavad nimetused ja piirhinnad

Teenuse kood	Tervishoiuteenuse nimetus	Piirhind eurodes
3002	eriarsti esmane vastuvõtt	25,18
3004	eriarsti korduv vastuvõtt	15,92
6074	mammograafia, üks rinnanääre kahes sihis	13,05
6112	luutiheduse uuring aksiaalse DXA densitomeetriga	20,72
7040	inimeneetiline ekspertiis	227,75
7359	günekoloogiline läbivaatus koos preparaadi võtmisega	2,81
7937	mammograafiline sõeluuring	20,40
7948	pehmete kudede ultraheliuuring	15,49
7952	rinnanäärme ultraheliuuring (üks rind)	18,23
7953	kõhu- ja vaagnapiirkonna ultraheliuuring	27,03
7954	vaginaalne ultraheliuuring	21,41
7978	kompuutertomograafia kontrastainega	71,78
7979	kompuutertomograafia kontrastainega (iga järgmine piirkond)	18,23
7997	kompuutertomograafia kontrastaine 10 ml	5,77
66616	kompleksne mutatsioonialüüs PCR meetodil	102,52
66618	mutatsioonialüüs sekveneerimisega	286,40
66707	aneemia-, südame-, kasvaja markerite määramine, haigustekitajate uuringud, antikehade, vitamiinide ja ensüümide määramine immuunmeetodil	9,03
66810	patoloogi hinnatud üldtsütoloogiline uuring (kuni kolm klaasi)	12,82
79200	ühe mähisega uuring (kuni 3 tööd) keskmise väljaga MRT-I	85,46
79203	ühe mähisega uuring (8 ja enam tööd) keskmise väljaga MRT-I	236,75
79250	ühe mähisega uuring (kuni 3 tööd) tugeva väljaga MRT-I	107,34
79330	kontrastainega MRT uuring	178,79
79400	nuklearmeditsiinilise uuringu planeerimine	151,67
79450	FTG-PET-uuring	1 255,24
79451	PET-lisauuring FDG-ga	106,04

Lisa G. Koostöö paralleelprojektidega

Projekt „Personaalmehitsiini rakendamine Eestis”

Aastatel 2019–2022 viiakse Tervis Arengu Instituudi ja Tartu Ülikooli koostöös läbi personaalmehitsiini infotehnoloogilise (IT) taristu arendamise ja tervishoiuspetsialistide koolituse ning avalikkuse teavitamise projekt. IT-lahenduse prioriteetne eesmärk on muuta personaalmehitsiini jaoks vajalikud digitaalsed terviseandmed tervise infosüsteemis (edaspidi ka TIS) kättesaadavaks ja töödeldavaks. Arendatava IT-süsteemi hulka kuuluvad:

- nõusolekute infosüsteem;
- geneetiliste andmete infosüsteem;
- geneetiliste riskimudelite halduse ja seire keskkond;
- personaalmehitsiini arvutuskeskkond
- personaalsete tervise- ja ravisoovituste keskkond.

Koolitustega suurendatakse tervishoiutöötajate kompetentsust digiteeritud terviseandmete kasutamiseks personaalmehitsiini teenuste pakkumisel. Koolitusplaan näeb ette 900 mehitsiiniõe ja arsti koolitamise 2022. aasta lõpuks. Pilootkoolitustega alustatakse 2021. aastal ning nende planeerimisel ja elluviimisel kasutatakse käesolevast projektist saadud kogemusi ning oskusi. Koolitusse on kaasatud ka samad spetsialistid, kes RITA-programmi kliinilises juhtprojektis osalevad. Tervishoiutöötajate personaliseeritud teenusteks ettevalmistamist on käsitletud aruande vastavas peatükis.

Lisanduvad väljakutsed, millega ei RITA kliinilise juhtprojekti ega PerMed-i projekti ettevalmistamisel ei osatud arvestada, on 2022. aastast rakenduv Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus *in vitro* diagnostikameditsiiniseadmete kohta. Selle kohaselt on kõik testid, mis annavad teavet eelsoodumuse kohta teatava tervisliku seisundi või haiguse tekkeks, ja testid, mis annavad teavet, et ennustada ravivastust või reaktsioone (nt sobivusdiagnostikaseade), *in vitro* diagnostikameditsiiniseadmed ja neil peab olema CE-sertifikaat. See määrus võib mõjutada loodavat taristut, seada suuremad nõuded kvaliteedi tõendamisele ja suurendada kulusid. Kuna määrus on aga uus ning kehtestatud nõuete rakendamise praktika pole välja kujunenud, pole ka võimalik ette näha, kuidas mingeid nõudeid täpsemalt sertifitseerimiskogude (*Notified Body*) töös rakendatakse. Suhtlusel Hollandi kolleegidega selgus, et seal on tehtud mehitsiiniseadmete rakendamise kohta juriidiline analüüs, kuid praktika puudumisel tuleb suhtuda lahendustesse paindlikult. Arvestades, et ka Soomes liigutakse jõudsalt personaalmehitsiini rakendamise suunas, oleks otstarbekas teha nende riikide spetsialistidega oma süsteemi arendamisel koostööd või vähemalt infot vahetada.

Personaalmehitsiini kliinilise juhtprojekti peamine sisend PerMed-i projekti on kahe haiguse baasil loodud kliinilised teenusemudelid ning mõlema alaprojekti geneetilise ja koondriski arvutamise algoritmid. Viimastega seotud dokumentatsioon on projekti tellijale, Eesti Teadusagentuurile üle antud 31. märtsil 2021. aastal.

2019. aastal teostati PerMed-i projekti I etapi õigusanalüüs, mis käsitles nii geenivaramu kui teiste geenianndmete kasutamist tervishoiuteenuste osutamisel ning uue geenianndmete kogu loomist. Analüüs sisaldas ka kaasnevaid eetikaküsimusi. Analüüsi käigus arutati ja täpsustati 2020. aasta suvel ka kliinilise juhtprojekti ekspertide väljapakutud teenusemudelite toonaseid versioone ning neid peeti teostatavaiks ilma oluliste põhimõtteliste muudatusteta õigusruumis, kuid mõningad sisulised muudatused tervishoiuteenuste korraldamise seaduses ja inimgeeniuringute seadustes on vajalikud. Aruandes esitatud mudelites ei ole toona arutatud õigusküsimustega seotud osades muudatusi tehtud.

Tervishoiu otsustustoe projekt

2019. aastal ostis Eesti Haigekassa tervishoiu esmatasandi otsustustoe tarkvara EBMed-i (*Evidence-Based Medicine electronic Decision Support*) ja selle kasutusõigused, kaasa arvatud õiguse lisada tarkvarale Eesti ravijuhenditel ja geenianndmetel põhinevad algoritmid. Selle tulemusel eestindati EBMed ja arendati eri andmekogudest andmeid kokku toov nn andmekoondaja. Otsustustoe andmekoondaja teenused integreeriti tarkvarasse, mida perearst ja -õde igapäevaselt kasutavad. Et haigekassa projekt algas esialgu kavandatust aasta hiljem ning ka senine ettekujutus otsustustoe infosüsteemist oli muutunud, muutusid projektide omavahelised seosed.

Kui algul oli plaanis, et kliiniline juhtprojekt kasutab oma uuringus reaalses kliinilises keskkonnas tervishoiu otsustustoe projektis arendatud süsteemi, siis lõpptulemusena kasutas hoopis otsustustoe projekt kliinilise juhtprojekti sisendit oma eesmärkide saavutamiseks. Sama ajal toimunud projektide koostöökogunemistel ja kliinilise juhtprojekti juhtkomisjoni koosolekul otsustati juba 2018. aastal, et juhtprojekti kliinilised uuringud korraldatakse ilma algselt planeeritud tervishoiu otsustustoeta ning et liidestamistega seotud arendusi kliinilise juhtprojekti raames, vähemalt planeeritud mahus, ei tehta. Küll aga prooviti koostöös tuua geenianndmetel põhinevad rinna- ja munasarjavähi ning südame-veresoonkonna haiguste polügeensed riskiraportid tervise infosüsteemist esmatasandi otsustustoesüsteemi ja arsti töölauale LOINC (*Logical Observation Identifiers Names and Codes*) standardi laborivastustena.

PerMed-i projektimeeskonda, KardioKompassi® rakenduse loonud Helsingi Ülikooli Soome molekulaarmeditsiini instituudi ning TEHIKu spetsialiste kaasates analüüsiti, kas kliinilise juhtprojekti südame-veresoonkonnauuringus kasutatud KardioKompassi saab paigutada PerMed-

i projekti käigus loodavasse IT-arhitektuuri ning testida seda esmatasandi otsustustoe infosüsteemis kliinilise juhtprojekti lõpuosas. Kuna Helsingi Ülikool oli arutelu toimumise ajaks otsustanud Kardiokompassi anda uue *spin-off*-ettevõtte Genna Healthi valdusesse, tõdeti arutelul, et teema juurde pöördutakse soovi korral tagasi juba ärilises kontekstis väljaspool projekti. Kardiokompassi tehnilisel rakendamisel Eesti tervishoiu infosüsteemides Eesti osalejad olulisi takistusi ei näinud.

Lisa H. Andmetaristu ja otsustustoe lisamaterjal

1. Andmekirjelduste sõnastik

Personaalmehitsiin rakendab olulisel määral tervishoiu infosüsteemide olemasolevaid andmed. Samas eeldab uute personaalmehitsiini teenuste juurutamine siiski mõningate andmete lisandumist tervishoiu infosüsteemidesse. Uute teenustega seotud andmed tuleb sobitada terviseandmete olemasoleva maastikuga. All käsitletakse vaid neid andmeid, mille määratlemine on vajalik andmetaristu muude vaadete selgitamiseks.

Kui vaadata tervishoiuga seotud andmete töötlemist ühe loogiliselt seotud andmevoona, siis joonistuvad välja andmete rühmad, mis täidavad laiemas tööjaotuses sarnaseid eesmärke. Selline andmete rühmitamine toetab andmekirjelduste taaskasutust ning vähendab korduvate andmete tekitamist.

1.1. Metaandmed

Metaandmed kirjeldavad teiste andmete struktuuri ja tähendust. Metaandmeteks on tervishoiu infosüsteemide andmehoidlate spetsifikatsioonid, süsteemide vaheliste liideste spetsifikatsioonid, mitmesugused loendid ja terminoloogiad, ning andmevahetuse standardid. Näiteks digiloo andmevahetuse standardite avaldamise keskkonnast leiab metaandmeid, mis kirjeldavad digitaalsete kliiniliste dokumentide struktuuri ja nende dokumentide andmeväljadega seotud loendeid/terminoloogiaid.

Geeniandmete andmestandardid on vajalikud geentesti tulemuste ülekandmiseks loodava Geeniandmete Infosüsteemi, geeniteste teostavate meditsiinilaborite, ning geeniandmeid rakendavate geeniriski kalkulaatorite vahel.

Riskitasemete andmestandardid on vajalikud PRS ja koondriski arvutamise tulemuste ülekandmiseks riskiarvutusi teostavate süsteemide, digiloo, ja otsustustoe süsteemide vahel. Riskitasemete andmestandardid võivad põhineda olemasolevatel laborianalüüside tulemuste standarditel.

1.2. Alusandmed

Alusandmete alla liigituvad kesksed registrid, milles hallatakse organisatsioonide, protsesside, ja süsteemide vahelist linkimist toetavaid andmeobjekte. Näiteks patsiendi terviseandmete jagamiseks mitme asutuse vahel peab olema neil asutustel ühene arusaam patsiendi identiteedist ja selleks hallatakse patsiendi identiteeti keskses rahvastikuregistris.

Laboriteenuste kooditabelisse lisanduvad geenitestidega seotud tellimise ja tulemuste väljastamise koodid¹. TEHIKu ja ELMÜ poolt hallatavas kooditabelis on juba mõned personaalmeditsiiniteenuste jaoks vajalikud LOINC koodid registreeritud.

Haigekassa teenuste kooditabelisse lisanduvad personaalmeditsiiniteenuste rahastamisega seotud teenuste koodid.

1.3. Tööandmed

Tööandmed on tervishoiusüsteemi põhitegevuse, inimestele tervise ja neile tervishoiuteenuste osutamisega seotud andmed. Tööandmete hulka kuuluvad kliiniliste infosüsteemide (nt perearsti- või haiglatarkvarad) ja digiloo (Eesti Tervise Infosüsteemi terviseandmete registri osa, EHR) andmed. Konkreetselt RV ja SVH teenuste loomiseks tuleb korrastada järgmiste andmete käsitlust.

1. Tervisedeklaratsioon on patsiendi, tema usaldusisiku, või seadusliku esindaja poolt digilukku edastatav teave oma terviseseisundi kohta². Seni on olnud tervisedeklaratsiooni peamine kasutusala autojuhi tervisetõendi väljastamiseks vajaliku ütluspõhise sisendi andmine. Personaalmeditsiini teenused vajavad patsiendi ütluspõhist sisendit mõningate perekondlikult esinevate haiguste kohta (perekonna anamnees). Sellise sisendi kogumiseks on vaja täiendada tervisedeklaratsiooni koosseisu.
2. Geenileiud (geenimutatsioonid või -järjestused) on konkreetsete patsienditeekonna ja -käitluse otsuste aluseks. Samuti saab otsustustugi lähtuda oma soovitudes konkreetsetest (monogeensetest) geenileidudest. Kliiniliste otsuste jaoks on vaja geenileiud teha kättesaadavaks patsiendi terviseandmetena osana analoogselt meditsiiniliste laborite tulemustega.
3. Riskitasemed (riskialgoritmide tulemused) hakkavad edaspidi olema patsienditeekonna ja -käitluse otsuste aluseks. Otsustustugi arvutab soovitusi vastavalt patsiendi geneetilise (nt PRS) või koondriski tasemele. Kliiniliste otsuste jaoks on riskitasemed vaja need teha kättesaadavaks patsiendi terviseandmete osana analoogselt meditsiiniliste laborite tulemuste või muude patsiendi seisundite iseloomustavate andmetega.
4. Standardsete patsiendi tahteavalduste nimekirja lisandub geenidoonorite geeniandmete tervishoiusüsteemiga jagamise tahteavalduse vorm. Geenidoonorid saavad avaldada tahet geenivaramus olevate andmete ületoomiseks tervishoiusüsteemi. Patsiendi tervishoiuteenusega seotud tahteavaldusi saab esitada täna Patsiendiportaali kaudu

¹ LOINC standardi juurutamise juhend <http://pub.e-tervis.ee/manuals/LOINC%20standardi%20juurutamise%20juhend>

² <http://pub.e-tervis.ee/manuals/Tervisedeklaratsiooni%20t%C3%A4itmise%20juhend>

(riiklik patsiendiportaal on Eesti Tervise Infosüsteemi osa). Geenianndmed, mis on algusest peale kogutud tervishoiuteenuse osutamise käigus, eraldi tahteavaldust patsiendilt ei eelda.

5. Sõeluuringukutsete loomisel tuleb edaspidi kindlaksmääratud juhtudel võtta arvesse ka uusi personaalmeditsiinilisi asjaolusid, mille hulka kuuluvad ka juba tuvastatud geenileiud või riskitasemed. Tänapäevane vähisõeluuringu kutsete lahendus põhineb rahvastukuregistri andmetel, millest eemaldatakse ravikindlustuseta, välismaal elavad, juba sõeluuringu läbinud, olemasoleva vähidiagnoosiga, ja juba surnud isikud¹.

1.4. Analüütilised andmed

Analüütilised andmed on muudest andmetest tuletatud (teisene kasutus) andmed, mille eesmärk on võimaldada teaduslike ja rahvatervise uuringute läbiviimist. Analüütiliste andmete alla kuuluvad haiguspõhised uuringuregistrid, geeniuuringute andmebaasid, lühiajalise säilitamise väljavaatega andmevõttud uuringuteks, jms.

- Personaalmeditsiiniliste tunnuste (riskitasemete) lisamine rahvatervise registritesse ja teaduslikul eesmärgil toimuvatesse andmevõttudesse. Andmete teisene kasutus võib toimuda isikustatud või isikustamata kujul, ning järgib kehtivaid õigusruumi nõudeid. Rahvatervise registritesse toimuvad andmevõttud on üldjuhul reguleeritud asjakohaste õigusaktidega (registrete põhimäärused). Teadusuuringuteks vajalikud andmevõttud, juhul kui need hõlmavad isikustatud terviseandmeid, eeldavad luba eetikakomiteelt. Andmevõtu organisatoorne korraldus ja koosvõime standardid tuleks kõigi andmekogude jaoks muuta võimalikult ühetaoliseks, et toetada andmete teisese kasutuse kasvu, tugevdada tervishoiusüsteemi tagasisidestatust, ning kiirendada selle kaudu tervishoiu ning e-tervise arengut.

1.5. Finants- ja juhtimisandmed

Finants- ja juhtimisandmed on tervishoiusüsteemi või tervishoiuteenuse rahastamise ning juhtimise jaoks töödeldavad andmed. Siia kuuluvad näiteks raviarvete register, tervishoiu eelarve ja selle täitmise andmed, tervishoiuasutuste ressursihalduse andmed, jms.

- Personaalmeditsiini teenuste kasutamise andmed tuleb viia tervishoiusüsteemi juhtimisotsuseid või tervishoiupoliitilisi otsuseid tegevate kasutajateni.

¹ Vähisõeluuringute registri korduma kippuvad küsimused: <https://tai.ee/et/tegevused/registrid/vahi-soeluuringute-register/korduma-kippuvad-kusimused>

2. Kasutajate vajaduste analüüsi vaade

Infotöötlaste võimekuse kasv võimaldab muuta viisi, kuidas tervishoius andmeid kogutakse ja kasutatakse. Andmete levitamise lihtsus võimaldab viia andmete kogumise võimalikult lähedale nende tekkimise kohale ja ka vältida andmete korduvat kogumist. Inimese ja masina vaheliste suhtluse areng laiendab kasutajate ringi ning soodustab patsiendi kaasamist digitaalse töölauda kaudu. Iseteeninduse soodustamise kaudu saab võita lisaressurssi inimeste vaheliseks suhtluseks arstivisiitide ajal. Kvaliteetsete andmete olemasolu võimaldab ka suunata tervishoiu ressursse probleemsete ja keerukate juhtumite lahendamisele [3].

Uued personaalmeditsiini teenused ehitatakse suuresti välja olemasolevate tervishoiuteenuste põhjal. Uued teenused kasutavad olemasolevaid organisatoorseid koostöömudeleid ja ühendatakse mitmes lõigus olemasolevatesse andmevoogudesse. Näiteks on võimalik pea saajaprotsendiliselt taaskasutada saatekirjade, laboritellimuste ja -vastuste, retseptide, ning raviarvete seniseid protsesse. Lisaks on paralleelselt käesoleva uurimusega juba alustatud geeniandmete infosüsteemi (GAIS) ehitamist ning on juurutatud tervishoiu otsustustoe (THOT) keskne lahendus perearstidele. Siiski on vaja ehitada välja ka mõned uued kasutajaliidesed. Järgnevas on toodud välja personaalmeditsiini teenuste juurutamisel esile kerkivad spetsiifilised kasutuskohad.

2.1. Patsiendi vaatenurk

Patsiendi võimestamine eeldab otsustamiseks vajaliku informatsiooni kättesaadavaks tegemist ning otsuste kujundamiseks vajalike vahendite loomist. Kavandatavate RV ja SVH teenuste osas vajavad lahendamist järgmised patsiendi kokkupuutepunktid digitaalse andmekasutusega.

- **Sõeluuringu kutsele vastamine.** RV teekonna peamine sisenemiskoht on sõeluuringu kutse. Patsiendini jõudvas personaliseeritud kutses arvestatakse patsiendi kohta juba teadaolevate terviseandmetega, võimaldatakse koheselt lisada vajalik tervisedeklaratsioon (sh järgmises lõigus toodud perekondlikku haigestumuse andmed), ning võimaldatakse kohe vastavalt kutsele broneerida ka vajalikud teenused (N: laborianalüüsid).
- **Perekondliku ja isikliku tervise deklareerimine.** Patsient saab deklareerida isikliku tervises seisundi. RV teekonna korral on geenitestile suunamise üle otsustamisel oluliseks sisendiks pärilike soodumuste esinemine. SVH puhul on olulised ka suitsetamise andmed, tulevikus ka muud andmed ja kehakaal. Tulevikus võib tervisedeklaratsiooni esitamisele järgneda koheselt ka teenusesoovitus; otsusetugi peaks toetama nii arsti kui ka patsienti [2]. Lisaks tuleb otsustada, kuidas võimaldada patsiendile ise asuda teenusele registreeruma, sest pole ju mõtet saata patsienti perearsti juurde saatekirja küsima. Arstikabinetis ei saa ka paljusid andmeid mujalt kui patsiendilt. Seetõttu tuleks

ütluspõhiseid andmeid lugeda alati samaväärtuslikuks sõltumata sellest, kes neid sisestab (arst või patsient või õde) [2]. Täna sees olukorras aitab otsustustugi arstil neid deklareeritud andmed paremini kasutusele võtta.

- **Tahteavaldus geenandmete kliinilise kasutusse toomiseks.** Kõigile inimestele pakutakse Patsiendiportaalis võimalust esitada tahteavaldus geenandmete kliinilise kasutusse toomiseks teadusliku uurimise andmekogust - geenivaramust (TÜ EGV) tervishoiu andmekogusse - geenandmete infosüsteemi GAIS (TAI/TEHIK).
- **Otsustustugi sobivaima tervishoiuteenuse valimiseks.** RV teekonnal soovitab otsustustugi patsiendi poolt deklareeritud perekonnaanamneesi põhjal teenusesoovituse (pärilike mutatsioonide test või PRS hindamine, geenitesti tulemuse ja nõustamine perearsti juures, nõustamine eriarsti juures, järgmise sõeluuringu aeg). Patsient saab vastavalt soovitusel kohe registreerida ennast talle näidustatud teenusele.
- **Personaalsete riskitegurite trendi ja riskitaseme hindamine.** Patsient saab avada visuaalse vahendi oma SVH riskitegurite trendi ja riskitaseme hindamiseks. Vahend kuvab patsiendi riskitegurite muutumise vastavalt patsiendi terviseloo andmetele, riskitaseme muutumise minevikus, ja riskitaseme prognoosi tulevikus. Patsient saab proovida erinevaid "kui-siis" stsenaariume riskitegurite mõju mõistmiseks. Patsient saab salvestada stsenaariumipõhise riskitegurite muutuse omale tervise-eesmärgiks ja jagada seda terviseloo kaudu. Uuringus kasutasime Kardiokompassi, millel ei olnud patsiendi progressi kuvamise võimekust.

2.2. Tervishoiutöötaja vaatenurk

Tervishoiutöötaja võimestamine eeldab otsustamiseks vajaliku informatsiooni kättesaadavaks tegemist ning otsuste kujundamiseks vajalike vahendite loomist. Tervishoiutöötajate töölaud võivad sisaldada sõltuvalt erialast ja rollist väga spetsiifilisi funktsioone, mida ei saa käesolevas üldisemas kokkuvõttes üksikasjaliselt kirjeldada. Kavandatavate RV ja SVH teenuste osas vajavad lahendamist üldiselt järgmised tervishoiutöötaja kokkupuutepunktid digitaalse andmekasutusega.

- **Otsustustugi ravijuhisele vastava tegevusjuhise või meenutusega.** Nõustamise täiendava testimise, või muu tervishoiuteenuse soovitus SVH või RV riskirühma kuuluvate patsientide korral, kes ei ole hiljuti (sõltuvalt ravijuhisest nt viimase 3-6 jooksul) läbinud riskirühma kohast nõustamist või testimist. Riskirühma määratlus põhineb sõeluuringu sihtrühma kuulumisel, pärilike soodumuste esinemisel (tervisedeklaratsioon), geeniuuringu (monogeenne, polügeenne) vastusel, jms. Juhul, kui patsient ei ole sõeluuringule vastavat geenitesti veel teinud, siis on soovitusel hulgas on ka sobiva RV geenitesti soovitus (monogeenne, polügeenne) sõltuvalt patsiendi tervise deklaratsioon

märgitud perekondlikust soodumusest. Kui patsiendile on näidustatud RV personaliseeritud sõeluuringus osalemine, tutvustab perearst talle riskitasemele vastavat sekkumisjuhise sõeluuringut läbiviivas sõeluuringuüksuses. Sõeluuringu läbiviija tähelepanu juhitakse patsiendi riskitasemele ja valitud/soovitatud sekkumisjuhisele.

- **Personaalsete riskitegurite trendi ja riskitaseme hindamine.** Nõustaja saab avada visuaalse vahendi patsiendi SVH riskitegurite trendi ja riskitaseme hindamiseks. Vahend kuvab patsiendi riskitegurite muutumise vastavalt patsiendi terviseloo andmetele, riskitaseme muutumise minevikus, ja riskitaseme prognoosi tulevikus. Nõustaja saab proovida erinevaid “kui-siis” stsenaariume riskitegurite mõju mõistmiseks. Nõustaja saab salvestada stsenaariumipõhise riskitegurite muutuse patsiendile tervise-eesmärgiks ja jagada seda terviseloo kaudu.
- **Perekondliku ja isikliku tervise deklareerimine.** Kuigi me eeldame, et patsient saab sisestab üldjuhul Patsiendiportaalis ise oma perekonnaanamneesi, saab ka nõustaja registreerida patsiendi küsitlemisel kogutud terviseseisundi andmed (sh perekonnaanamneesi), millest RV testimismeetodite (viide teenuse mudelile) üle otsustamisel on oluliseks sisendiks pärilike soodumuste esinemine.
- **Personaalmehitsiinilise nõustamise registreerimine.** Nõustaja registreerib RV või SVH riskirühma kuuluva patsiendi nõustamise, mis lisaks nõustamissoovituse talletamisele võimaldab edaspidi ka automaatselt võtta toimunud nõustamist arvesse otsustustoe soovitude arvutamisel.

2.3. Tervishoiuteenuse juhtimise vaatenurk

Analoogselt patsiendi või tervishoiutöötaja võimestamisega on vaja võimestada ka uute RV ja SVH personaalmehitsiini teenuste juhtimine. Vaja on otsustamiseks vajaliku informatsiooni kättesaadavaks tegemist ning otsuste kujundamiseks vajalike vahendite loomist.

- **Personaalmehitsiini teenuste kasutamise ja mõju jooksev seire.** Tervishoiuteenuse juhid teenuseosutaja ja riigi tasandil lähtuvad kindlaksmääratud teenuse- ning tervisenäitajatest. Teenuse- ning tervisenäitajad on jooksvalt kättesaadavad ning nende alusandmed kogunevad automaatselt teenuste kasutamise käigus. Kõigi kogutavate näitajate juurde kuulub andmekvaliteedi meetrika, mis võimaldab hinnata kogutud näitajate adekvaatsust ning personaliseeritud tervishoiu otsustustoe usaldusväärsust. Täna puudub Eesti e-tervise süsteemide andmekvaliteedi mõõtmise meetrika. Näiteks on ravimite koostoime otsustustoe uurimine näidanud, et koostoime hoiatused ei avalda selget mõju registreeritud retseptide koosseisule [4]. Digiloo andmekvaliteedi uurimine on näidanud, et andmete kvaliteet (katvus, sobivus) takistab otsustustoe algoritmide adekvaatset rakendamist [5-7].

- **Sõeluuringusse kutsumise reeglite seadistamine.** Tervisearengu instituudi juhtimisel seadistatakse sõeluuringute digitaliseeritud reegleid, mis automatiseerivad sihtrühma väljavalimise ja personaliseeritud kutsete saatmise¹².
- **Ravijuhiste digiteerimine otsustustoe algoritmides.** Tervishoiu otsustustoe eest vastutav institutsioon seadistab ekspertide soovitusel ravijuhiste digitaliseeritud algoritme, mis automatiseerivad meenutuste, tegutsemisjuhiste, või teenusesoovituste kuvamist patsientidele ning tervishoiutöötajatele.
- **Geenilaborite ja geeniriski kalkulaatorite teenuste kodeerimine.** Tervishoiuteenuse (kvaliteedi-) juhid/ametnikud haldavad tervishoiuteenuste kodeerimissüsteemi, mis toetab koosvõimet personaalmeditsiini osapoolte infosüsteemide vahel.

2.4. Avaliku tervise ja teaduse vaatenurk

Ühiskondliku ja organisatoorse õppimise kiirendamiseks on vaja toetada võimalikult paljude tagasiside ahelate tekkimist, sh läbi rahvatervise-ja teadusuuringute.

- **Kvaliteetsed andmed- ja andmeteenused valdkonna arendamiseks.** Avaliku tervise uurijad (epidemioloogilised registrid, tervishoiustatistika) ja teadlased kasutavad tõhusaid juurdepääsuteid andmetele. Tõhususe tõstmiseks on avalikult kättesaadavaks tehtud avatud standarditel põhinevad andmevormingute ja -protokollide kirjeldused. Andmetele juurdepääs on õiguslikult selgelt ning tõhusalt reguleeritud. Värske andmekvaliteedi meetrika on avalikult kättesaadav. Andmete taaskasutust toetab organisatoorne tugi ja teenindus. Andmetele juurdepääsu kulu on kõigile prognoositav.

3. Kaasatud infosüsteemide vaade

Käesolevas projektis uuritud RV ja SVH teenuste toetamiseks vajavad mõned infosüsteemid uuendamist või juurde ehitamist. Järgnevas süsteemide loetelus on konkreetseid süsteeme ja on ka süsteemide rühmi. Konkreetseid süsteeme on saanud tuua välja ainult juhul, kui vastavas rollis süsteeme on Eestis ainult üks. Kasutaja rakenduse korral on sageli just viidatud süsteemide rühmale, mis täidavad antud käsitluses ühetaolist rolli.

3.1. Kasutaja rakendused

Punktis 6.2.2 „Kasutajate vajaduste analüüsi vaade” välja toodud funktsioonide jaotus rakenduste vahel on toodud välja järgmises loetelus.

¹ Vähisõeluuringu koostamise juhise digiloo publitseerimiskeskuses <http://pub.etervis.ee/manuals/V%C3%A4hi%20s%C3%B5eluuringu%20dokumenteermise%20juhend/1/V%C3%A4hi%20s%C3%B5eluuringute%20dokumenteermise%20n%C3%B5uded.pdf>

² <https://tai.ee/et/tegevused/registrid/vahi-soeluuringute-register>

- **Patsiendi tarkvarad** katavad patsiendi kaasamise ja patsiendi käitumisse sekkumise funktsioonid. Patsiendi tarkvarade alla kuuluvad riiklik Patsiendiportaal, tervishoiuteenuste osutajate iseteenindused, ja ka tulevased digiteenuste osutajate veebipõhised või mobiilirakendused. Jagatud andmekogudele juurdepääsu standardimise ja digiteenuste arenduste toetamise kaudu luuakse olukord, kus personaalmeditsiini teekondade igas etapis on patsiendil võimalik vajalikul määral osaleda. Sõltumata rakenduse loojast või digiteenuse osutajast tuleb neid teenuseid toimetada patsiendini ühtse kanali kaudu, milleks Eestis on olemasolevatest kõige paremas seisus Tervise Infosüsteemi Patsiendiportaal.
- **Tervishoiutöötaja tarkvarad** katavad tervishoiutöötaja jaoks vajalikud funktsioonid. Siia rühma kuuluvad perearstide tarkvarad, eriarstide tarkvarad, haiglate infosüsteemid, ja riiklik arstiportaal¹. Jagatud andmekogudele juurdepääsu standardimise ja digiteenuste arenduste toetamise kaudu luuakse olukord, kus personaalmeditsiini teekondade igas etapis on tervishoiutöötajal/tervishoiuteenuse osutajal võimalik vajalikul määral osaleda.
- **Riskihindamise rakendus** on patsiendi otsuste toetamiseks kujundatud personaalsete riskitegurite trendi ja riskitaseme hindamise rakendus, mida saab kasutada patsient iseseisvalt või koostöös tervisenõustajaga. Rakenduse kasutusmugavuse suurendamiseks võib selle avamine toimuda läbi mõne teise patsiendi või tervishoiutöötaja tarkvara (Patsiendiportaaali kaudu patsiendi jaoks), kuid rakendust võib kasutada ka eraldiseisvalt, kus see rakendus kasutab jagatud andmekogude teenuseid patsiendi või tervishoiutöötaja õigustes.

3.2. Tervishoiuteenuse juhtimise rakendused

Koos kliiniliste protsesside järkjärgulise digitaliseerimisega peab arenema kaasa ka tervishoiuteenuse juhtimine. Käesolevas punktis on kirjeldatud mõned olemasolevad juhtimislahendused (laboriteenuste kataloog, otsustustoe haldusliides), mis võimaldavad seadistada tervishoiu infosüsteemide alusandmeid. Sõeluuringute seadistamine käib täna paljuski läbi suure käsitöö; seda saaks tulevikus paremini automatiseerida. Tervishoiusüsteemi juhtlauda, mis võimaldaks jooksvat andmekvaliteedi ja e-teenuste seiret, täna veel üldse ei eksisteeri.

- **Tervishoiu laboriteenuste kataloog** on TEHIK poolt teenindatav ja ELMÜ poolt hallatav kooditabel, mis koondab laboritestide tellimuste ja vastuste terminoloogia. Geenitestide terminoloogia, sh ka perekondliku soodumuse, PRS või koondriskide skooride tähised on osa üldisest tervisenäitajate kodeeringust.

¹ Tervise infosüsteemi Arstiportaal <https://www.tehik.ee/tervis/arstiportaal/>

- **Tervishoiu otsustustoe haldusliides** võimaldab koostada ja rakendada otsustustoe algoritme keskses tervishoiu otsustustoe süsteemis. Algoritmid põhinevad digiloo kaudu liikuvatel kodeeritud andmetel, sh ka patsiendi demograafia, perekondliku soodumuse, PRS, koondriskide, tellitud ja läbi viidud protseduuride või nõustamiste, jms andmetel.¹
- **Sõeluuringute seadistamise haldusliides** peaks tulevikus võimaldama määrata automaatsed reeglid, mille alusel uuringusse patsiente kutsutakse. Tänane kutsete loomise loogika vajab keerukat koostööd mitme erineva asutuse andmebaaside ühendamiseks². Sõeluuringusse kutsumise reeglid peaks lähtuma koosvõimeliselt ja juba integreeritud kodeeritud andmetel, sh ka patsiendi demograafia, perekondliku soodumuse, PRS, koondriskide, tellitud ja läbi viidud protseduuride või nõustamiste, jms andmetel. Vaja on täiendavat uurimist, kas sõeluuringutesse kutsumise loogika täiendused tuleb arendada Vähisõeluuringute Registrisse või tuleb sõeluuringusse kutsumise loogika lisada Tervise Infosüsteemile. Tervise Infosüsteemi rakendamine võimaldaks operatiivsemalt võtta arvesse patsiendi tegelikku teekonda ja seisundit.
- **Tervishoiusüsteemi juhtlaud** peaks tulevikus koondama näitajad, mille põhjal tervishoiuteenuse juhid teenuseosutaja, rahastaja, ning riigi tasandil saavad teha otsuseid teenuste sisulise või korralduslikku sekkumise kohta. Juhtlaud kataks ka e-tervise toimimise seire, mille alla kuuluks näiteks andmekvaliteedi jooksev meetrika ja andmete tegeliku kasutamise meetrika. Personaalmehitsiini seireks tuleb jälgida konkreetselt käesolevas projektis välja töötatud uute teenuste rakendumise näitajaid. Jooksvalt laekuv tagasiside loob võimaluse operatiivselt ja adekvaatselt reageerida olukorrale, ning loob eelduse kiiremaks õppimiseks ja sekkumiseks.

3.3. Meditsiiniseadmed

Terviseotsuste aluseks on sageli andmed, mille õigsust on andmekasutajal võimatu igal üksikul juhul kontrollida. Näiteks kasutatakse terviseotsuste tegemisel laborianalüüside tulemusi, mille õigsus sõltub labori materjalikäitluse, analüsaatorite, organisatoorsete protseduuride, infosüsteemide, töötajate pädevuse, jpm kvaliteedist. Personaalmehitsiini esiletõus põhineb paljuski infotöötuse võimekuse arengul, kus inimeste otsuste aluseks on paljude üksikute mõõtmiste põhjal arvatud koondnäitajad. Need teenused, mis valmistavad ette analüütilisi või

¹ EBMeDS platvormi haldusliidese juhend <https://www.ebmeds.org/kehittajille/script-editing/script-editor-2-0/>

² <http://pub.etervis.ee/manuals/V%C3%A4hi%20s%C3%B5eluuringu%20dokumenteermise%20juhend>

arvutuslikke koondnäitajaid, peavad alluma selgetele tervishoiule omastele kvaliteedikontrolli reeglitele (EL meditsiiniseadmete määrus, MDR¹)(EL diagnostikaseadmete määrus, IvDR²).

- **Geenilaborid (nõ “märjad laborid”, üldlaborid või meditsiinilaborid)** teisendavad patsientidelt võetud materjali genotüübiks või geenijärjestuseks. Selle teisenduse kvaliteet peab olema tagatud tervishoius nõutud tasemel. Laborite teenused on kodeeritud vastavalt laboriteenuste kataloogis registreeritud koodidega. Geenilaborid alluvad üldistele meditsiinilaborite akrediteerimise reeglitele³. Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu laborid on tänaseks läbinud vastava serfitseerimise protsessi.
- **Riski (PRS, koondrisk) kalkulaator (nõ “tarkvaralised laborid”)** teisendab genotüübi või geenijärjestuse, ja fenotüübi andmed konkreetseks riskitasemeks. Riskitaseme arvutused võivad olla ühendatud mitmest sammust koosnevasse ahelasse, kus näiteks esmalt toimub PRS arvutus ja seejärel SVH koondriski arvutus. Seadeldise sisend- ja väljundandmed on kodeeritud vastavalt laboriteenuste kataloogis registreeritud koodidega. Riskitaseme arvutamise teenuse kvaliteet peab olema tagatud tervishoius nõutud tasemel (MDR).
- **Andmekoondur** loob patsiendi terviseloos sisalduvate kirjade põhjal koondandmestiku/väljavõtte, milles sisalduvad ainult konkreetsele koondamisalgoritmile omased näitajad. Koondamisalgoritmi (meditsiiniseadme) sisendiks on standardsed terviselo kanded, sh geeniuringute tulemusena leitud monogeensed või polügeensed riskitasemed, ja väljundiks on koondväljavõtte. Andmekoonduri poolt loodud koondväljavõtte on tervishoiu otsustustoe sisendiks ja mõjutab otseselt tervishoiu osapoolteni jõudvate soovitusete sisu. Andmekoonduri teisenduse kvaliteet peab olema tagatud tervishoius nõutud tasemel (MDR).
- **Otsustustugi** teisendab sisendandmed tegevusjuhiseks. Tegevusjuhise võib olla meenutuse, soovitusete, teenusevaliku, või mõnel muul kujul. Teisenduse aluseks on algoritmid, mille koostamise aluseks on üldjuhul ravijuhised. Otsustustugi koondab algandmed tegevusjuhisesse viisil, mis ei pruugi olla tegevusjuhise kasutajale ajalise või

¹ Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC (Text with EEA relevance)Text with EEA relevance <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/745/2017-05-05>

² Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU, <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj>

³ Eesti Akrediteerimiskeskus <http://www.eak.ee/>

muu piirangu tõttu igal üksikul juhtumil kontrollitav. Otsustustoe algoritmide sisu ja teisenduse kvaliteet peab olema tagatud tervishoius nõutud tasemel (MDR).

3.4. Jagatud andmekogud

Tervise- ja tervishoiuotsuste järjepidevuse tagamiseks on vaja ühendada osalevad infosüsteemid ühtsesse andmevoogu. Jagatud andmekogud tagavad ühtse arusaamise tervishoiu protsesside / teekondade seisunditest. Näiteks võimaldab jagatud andmekogu jälitada saatekirja ja vastuse olemasolu konsultatsiooni või patsiendi üleandmise olukorras. Samuti võimaldavad jagatud andmekogud luua patsiendikeskset tervikpilti kogutud terviseandmetest. Täna on loodud mitmeid erinevaid süsteeme, mis defineerivad andmeid oma vajadustest lähtuvalt ja seeläbi ka koguvad andmeid korduvalt. Käesolev käsitus toob välja loogilised andmekogud, mille eesmärk on võimaldada kindlat tüüpi andmete liikumine erinevate süsteemide vahel. Loogilised andmekogud võivad tehniliselt ja õiguslikult olla mõne teise andmekogu osad. Näiteks on Eestis juriidiliselt määratletud ühe andmekoguna Tervise Infosüsteem (ETIS), millesse koondub väga paljude erinevate funktsioonidega loogilisi andmekogusid või alamsüsteeme. Tervise Infosüsteemi koosseisust leiame elektroonilise terviseeloo (EHR) või digiloo nagu selle nimetus algselt eestindati, digiregistratuuri, pildipanga, e-kiirabi, patsiendiportaali, arstiportaali, jpm. Teine analoogne näide on loomisel olev Geenianndmete Infosüsteem (GAIS), mis on plaanis õiguslikult liita Eesti Tervise Infosüsteemiga. Ehk siis GAIS ei ole õiguslikult eraldiseisev vaid ajutine, projektipõhine tervik, mille osad on tegelikult ETIS osad. Järgnevas loendis on toodud loogilised andmekogud, mille kaudu toimub või võiks tulevikus toimuda kindlat liiki andmete jagamine erinevate rakenduste vahel. Nende loogiliste andmekogude õiguslikku või tehnilist paiknemist ei ole käesolevas käsitletud.

- **Geenijärjestuste ja -tüüpide register (GAIS)** koondab erinevatest geenilaboritest laekuvad analüüsitulemused ühtseks patsiendikeskseks andmekoguks. GAIS poolt koondatud geenianndmed on geeniriskide arvutamise sisendiks. GAIS toimib ka vahenduskihina teiste geenianndmeid registreerivate ja kasutavate infosüsteemide vahel.
- **Terviseandmete arhiiv / vahenduskiht** (digilugu, Eesti Tervise Infosüsteemi terviseandmete jagamise osa, EHR) kogub tervishoiutöötajate, meditsiinilaborite, ja patsientide poolt registreeritud terviseandmed üheks patsiendikeskseks andmekoguks. Digilugu toimib ka terviseandmete vahenduskihina teiste tervishoiu infosüsteemide vahel. Personaalmehaanika kontekstis jätkab digilugu keskse andmevahetuskihi rolli täitmist, kus geenileiud ja geeniriskid on osa üldisest patsiendikesksest andmestikust.
- **Laboritellimuste ja -vastuste vahenduskiht** (Medipost, digilugu) vahendab laboritellimuste ja -vastuste andmeid tervishoiu infosüsteemide vahel. Medipost vahendab laborite teenuste andmed tellijate infosüsteemidesse, ning vahendab tellimuste ja vastuste sõnumeid üks-ühele suhtluses labori ja tellija infosüsteemi vahel. Digilugu

kogub laborite vastused kesksesse arhiivi ja võimaldab seeläbi ka vastuste mitmekordset kasutamist erinevate tervishoiuteenuste poolt.

- **Sõeluuringukutsete register** on soovituslik edasiarendus tänasest digiloo tarkvara poolt sõeluuringu saatekirjade tekitamise ja kasutamise loogikast¹. Sõeluuringute register skaneerib populatsiooni terviseandmeid vastavalt sõeluuringutele kutsumise reeglitele ning moodustab personaalseid sõeluuringu kutseid. Sõeluuringukutsete register võimaldab ka sõeluuringutele registreerumise üle jooksvat seiret.
- **Tahteavalduste register** (digilugu) haldab patsiendi tahteavaldusi konkreetsete volituste andmise kohta. Personaalmehitsiini kontekstis lisandub olemasolevatele digiloo tahteavaldustele tahteavaldus geenianndmete kliinilisse kasutusse toomiseks, e luba kanda geenianndmed TÜEGV-st (geenivaramust) GAIS-i.

Kasutatud allikad

- Eesti Haigekassa, Tartu Ülikool. "Estonian handbook for guidelines development." Geneva, Switzerland: World Health Organization (2011).
- Personaalmehitsiini juhtprojekti eeluuring [Internet]. 2015 [tsiteeritud 30. märts 2021]. Available at: <https://www.sm.ee/et/personaalmehitsiini-juhtprojekti-eeluuring>
- Feasibility study for the development of digital decision support systems for personalised medicine [Internet]. Tallinn: Tallinn University of Technology; 2015 [tsiteeritud 30. märts 2021]. Available at: https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Personaalmehitsiin/feasibility_study_for_the_development_of_digital_decision_support_systems_for_personalised_medicine.pdf
- Metsla K. Estonian Family Physicians Usage and Satisfaction With Drug-Drug Interaction alert System [Internet] [Unpublished Master's Thesis]. [Tallinn]: Tallinn University of Technology; 2018 [tsiteeritud 13. september 2020]. Available at: <https://digikogu.taltech.ee/et/Download/4a8d9692-e745-4923-8a4f-fb7cde9d24ec>
- Kirpu V, Eigo N. Comparison between the number of inpatient care and day care discharges on the basis of the data from Health Information System and National Institute for Health Development [Internet]. Tallinn: National Institute for Health Development; 2019 [tsiteeritud 11. september 2020] lk 14. Available at: https://intra.tai.ee//images/prints/documents/155626766941_Comparison_of_inpatient_and_day_care_discharges_in_HIS_and_NIHD_data.pdf

¹ Vähi sõeluuringute dokumenteerimise nõuded.

<http://pub.etervis.ee/manuals/V%C3%A4hi%20s%C3%B5eluuringu%20dokumenteerimise%20juhend/1/V%C3%A4hi%20s%C3%B5eluuringute%20dokumenteerimise%20n%C3%B5uded.pdf>

- Kirpu V, Eigo N. Handling missing data and errors in Estonian eHealth information system. WORKSHOP OF THE BALTIC-NORDIC-UKRAINIAN NETWORK ON SURVEY STATISTICS 2018. 2018. lk 50.
- Raid A-L. The Quality and Usability of Data in Estonian Health Information System for Analysing Waiting Times [Unpublished Master's Thesis]. [Tallinn]: Tallinn University of Technology; 2017.

Lisa I. Tervise Infosüsteemi arendamise ekspertsoovitus

Terviseandmete parem kasutamine on kasulik tervisele. Tervis on väga oluline teema ja seetõttu on terviseandmete kasutamise kiirendamine jätkuvalt oluline. Paremate andmekasutusviiside leidmiseks tuleb veel väga palju juurde õppida. Õppimiseks on vaja palju katsetada. Milline organisatoorne korraldus ja tehnoloogiline platvorm võimaldaks maksimaalselt palju katseid korralda?

Katsete arvu tõstmiseks on vaja võimaldada nende samaaegset toimumist. Paralleelsuse suurendamiseks on vaja eemaldada pudelikaelad. Lahendus on vaja ehitada ümber nii, et katsete läbiviimisel ei oleks vaja ühtegi konkreetset inimest või seadeldist. Kõik katsetamiseks vajalikud ressursid peavad olema kergesti paljundatavad. Näiteks, digiloo andmetel põhinevate rakenduste loomiseks peavad uued pakkujad saama arendada on süsteeme iseseisvalt ilma konkreetsete riigiasutuste või ettevõtete ressursse koormamata. Täna sed teekonnad on väga SoM ja TEHIK kesksed.

Ressursside paljundamine suurema hulga katsete läbiviimiseks peaks olema tehtav kergesti ennustatavate madalate kuludega. Uue rakenduse loomine, mis lisab andmeid digilukku või kasutab digiloo olevaid andmeid, peab olema tehtav ressursidega, millised on olemas tüüpilisel alustaval ettevõttel. Uute rakenduste loomise demokratiseerimine eeldab teabe ja juurdepääsude laialt kättesaadavaks tegemist. See eeldab selget ja ühtlustatud õigusruumi, avatud ning kasutatavaid standardeid, ning andmete- ja platvormiteenuste kvaliteeti.

Eesti terviseandmetega seotud kesksed komponendid on aja jooksul järk-järgult arenenud järjest keerukamateks. Selliste komponentide arendamine ja haldamine nõuab järjest rohkem spetsiifilist kõrgelt kvalifitseeritud oskusteavet. Kasvanud on ka teabe valdamise asümmeetriast tingitud eraldusmüür kesksete komponentidega tegelevate organisatsioonide ja nende teenustest huvitatud osapoolte vahel. Eraldusmüüri ületamiseks tuleb uute lahenduste loomisel või uute inimeste kaasamisel kulutada järjest suuremaid ressursse. Järjest suuremate ressurside abil kesksete komponentide keerukuse suurendamine ei ole jätkusuutlik.

Eestis luuakse uue põlvkonna tervise infosüsteemi (upTIS). Kitsamas vaates on selle arenduse eesmärgiks tervise infosüsteemi tehnoloogilise platvormi ajakohastamine (Oracle asendub Postgre andmebaasiga), sh koosvõime standardite uuendamine (HL7 v3/CDA asendub HL7 FHIR standardiga). Laiemas plaanis võiks upTIS aga anda e-tervise maastiku arengule täiesti uue suuna. upTIS võiks võimaldada hüppeliselt laiendada terviseandmeid käitlevate digiteenuste ringi. upTIS toel võiks hüppeliselt kasvada Eesti terviseandmetel põhinevate katsetuste hulk.

Strateegilise kasu kontekstis on digiloo tehnoloogilise taristu uuendamine ja e-tervise maastiku arenduste kiirendamine võrreldamatu mõjuga sekkumised. Esimene on selgelt mõõdetav ja mõnevõrra rutiinne ülesanne. Teine võib edu korral suurendada märkimisväärselt ja kiirenevalt tervishoiusüsteemi võimekust andmete kasutamisel. Strateegilise kasu vaatenurgast tuleks keskenduda arengu kiiruse tõstmisele ning loovutada vähemstrateegilised tegevused sisse ostetud teenuseosutajatele.

Digilugu on hädavajalik terviseandmete transpordiks ja arhiiviks. Samas ei ole digiloo tehnoloogilise platvormi valik ja selle haldamine Eesti tervishoiusüsteemi arengu vaates strateegiline. Digiloo tehnilise arendamise ja haldamise võiks osta sisse digiteenuse osutajatelt. Mõistlikku hinna saamiseks võiks samaaegseid pakkujaid olla vähemalt 3 (võrdle mobiilside teenuste turuga), kelle vahel oleksid andmed peegeldatud (numbriliikuvus). Digiloo teenuste sisseostmine võiks toimida ka tervishoiuteenuste osutajate ja digiteenuste osutajate kaudu. Digiloo teenuste osutajate saavad ise pakkuda uuenduslikke tehnilisi standardeid ja andmeteenuseid. Uute rakenduste arendajad, digiteenuste pakkujad, ja teadus- või rahvatervise uurijad saavad oma juurdepääsu valides neile sobivate digiloo teenusepakkujate vahel.

E-tervise rakenduste turuplats saab toimida avatud standardite, selgete juurdepääsu ja andmekaitse reeglite, ning mõistlike teenusehindade juures. Turuplatsi käivitamine ja selle tõhususe toetamine on riigi peamine roll Eesti e-tervise arengu kiirendamisel. Täna digiloo tehnoloogilisse platvormi panustatav ressurss tuleb orienteerida ümber e-tervise rakenduste arendusi toetavaks regulaatoriks.

Lisa J. Projekti publikatsioonid

Artikkel 1

BMC Cancer 2019 Jun 10;19(1):557.

doi: 10.1186/s12885-019-5783-1.

Polygenic prediction of breast cancer: comparison of genetic predictors and implications for risk stratification

[Kristi Läll](#)^{1,2}, [Maarja Lepamets](#)^{3,4}, [Marili Palover](#)^{3,4}, [Tõnu Esko](#)^{3,5}, [Andres Metspalu](#)^{3,4}, [Neeme Tõnisson](#)³, [Peeter Padrik](#)^{6,7}, [Reedik Mägi](#)³, [Krista Fischer](#)^{3,8}

PMID: 31182048

PMCID: [PMC6558751](#)

DOI: [10.1186/s12885-019-5783-1](#)

Abstract

Background: Published genetic risk scores for breast cancer (BC) so far have been based on a relatively small number of markers and are not necessarily using the full potential of large-scale Genome-Wide Association Studies. This study aimed to identify an efficient polygenic predictor for BC based on best available evidence and to assess its potential for personalized risk prediction and screening strategies.

Methods: Four different genetic risk scores (two already published and two newly developed) and their combinations (metaGRS) were compared in the subsets of two population-based biobank cohorts: the UK Biobank (UKBB, 3157 BC cases, 43,827 controls) and Estonian Biobank (EstBB, 317 prevalent and 308 incident BC cases in 32,557 women). In addition, correlations between different genetic risk scores and their associations with BC risk factors were studied in both cohorts.

Results: The metaGRS that combines two genetic risk scores (metaGRS₂ - based on 75 and 898 Single Nucleotide Polymorphisms, respectively) had the strongest association with prevalent BC status in both cohorts. One standard deviation difference in the metaGRS₂ corresponded to an Odds Ratio = 1.6 (95% CI 1.54 to 1.66, $p = 9.7 \cdot 10^{-135}$) in the UK Biobank and accounting for family history marginally attenuated the effect (Odds Ratio = 1.58, 95% CI 1.53 to 1.64, $p = 7.8 \cdot 10^{-129}$). In the EstBB cohort, the hazard ratio of incident BC for the women in the top 5% of the metaGRS₂ compared to women in the lowest 50% was 4.2 (95% CI 2.8 to 6.2, $p = 8.1 \cdot 10^{-13}$). The different GRSs were only moderately correlated with each other and were associated with different known predictors of BC. The classification of genetic risk for the same individual varied considerably depending on the chosen GRS.

Conclusions: We have shown that metaGRS₂, that combined on the effects of more than 900 SNPs, provided best predictive ability for breast cancer in two different population-based cohorts. The strength of the effect of metaGRS₂ indicates that the GRS could potentially be used to develop more efficient strategies for breast cancer screening for genotyped women.

<https://bmccancer.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12885-019-5783-1.pdf>

Artikkel 2 (avaldamisel)

Randomised controlled study on CV risk factor intervention in middle-age subjects with very high CVD polygenic risk score.

Margus Viigimaa, Mikk Jürisson, Heti Pisarev, Ruth Kalda, Helene Alavere, Alar Irs, Aet Saar, Krista Kruuv-Käo, Krista Fischer, Kristi Läll, Elisabeth Widen, Samuli Ripatti, Andres Metspalu