

**EKSPERTHINNANG TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU
MUUTMISE ALGATAMISEKS**

Tervishoiu teenuse nimetus: Patogeenide inaktivatsioon trombotsüütide kontsentraadis.

1). Tõenduspõhisus taotletaval näidustusel kliiniliste uuringute ja Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhiste alusel;

Järjest uued avastatavad verega ülekantavad viirused ja muud patogeenid on sundinud otsima uusi võimalusi doonorivere turvalisuse optimeerimisel.

Lisatud tabelist, on näha verega ülekantavate viiruste avastamise kronoloogia.

Identification of New Viral Threats to the Blood Supply Over the Past Two Decades			
Year	Virus		Associated Disease
1980	HTLV-1	Human T-cell Lymphotropic Virus-1	Malignant lymphoproliferative disorders, neuropathy
1982	HTLV-2	Human T-cell Lymphotropic Virus-2	
1983	HIV-1	Human Immunodeficiency Virus-1	AIDS
1986	HIV-2	Human Immunodeficiency Virus-2	
1986	HDV	Hepatitis Delta Virus	Coinfection or superinfection of HBV
1989	HCV	Hepatitis C Virus	Viral hepatitis]
1990-91	HEV	Hepatitis E Virus	Clinically similar to HAV infection
1994-96	HHV-8	Human Herpes Virus-8	Kaposi's sarcoma
1995-96	HGV	Hepatitis G Virus (also called GBV-C)	Clinical importance uncertain, but may have role in fulminant hepatitis
1997	TTV	New DNA virus named for patient	Clinical importance uncertain
1999	SEN-V	New DNA virus	No disease association
2002	BDV	<i>Borna</i> disease	Neuropsychiatric disorders
2002	WNV	West Nile Virus	Dengue-like illness; encephalitis in severe cases
2003	SARS*	SARS virus (coronavirus variant)	Severe Acute Respiratory Syndrome (atypical pneumonia)

Viimase 20 aasta jooksul on globaalselt suurenenud rahva migratsioon, mis on paratamatult seotud ka nakkustekitajate levikuga piirkondades, kus neid varem ei ole esinenud.

Väga mitmeid nakkusi võib skriinida doonoriveres, mitte ainult HIV, HCV, HBV. Enamus patogeene esineb harva ja nende suhtes ei ole väljatöötatud spetsiifilisi testsüsteeme. Seetõttu on hädavajalik võtta kasutusele meetod, mis võimaldab inaktiveerida erinevaid detekteerimata patogeene. Selline meetodika tagab efektiivsuse, ratsionaalsuse ja on majanduslikult efektiivne. (*Transfus Med Rev.* 2005 Apr;19(2):110-26.)

Trombokontsentratsioonide patogeeninaktiveerimine on võimalik kahel meetodil: kasutades Intercept süsteemi või Mirasoli. Mirasoli kasutamine on võimalik ainult plasmas suspendeeritud trombokontsentratsioonide inaktiveerimiseks. Trombotsüütide säilituslahuses suspendeeritud trombokontsentratsioonide ja plasma inaktiveerimine Mirasoliga on alles valideerimisel. Intercept patogeeninaktiveerimise süsteem on valideeritud paljudes Euroopa riikides ja sobib trombokontsentratsioonide ning plasma patogeeninaktiveerimiseks. On väljatöötamisel ka patogeeninaktiveerimine erütrotsüütide suspensioonis Intercept süsteemi abil.

Teenuse taotlejal on lisatud põhjalik ülevaade kliiniliste uuringute tulemustest, mis tõendavad et Intercept süsteem on:

- efektiivne erinevate nakkustekitajate inaktiveerimisel (viirused, bakterid, parasiidid); ei kahjusta trombotsüütide funktsionaalseid omadusi;
- efektiivne T-lümfotsüütide proliferatsiooni peatamisel ja GVHD transfusioonreaktsiooni ärahoidmisel. Tõenäoliselt, Intercept süsteemi patogeeninaktiveerimine asendab tulevikus trombotsüütide kontsentratsioonide kiiritamise.
- Võimalus tagada Intercept süsteemiga toote mikrobioloogiline ohutus on eelduseks tulevikus loobuda BacT/ALERT kasutamisest
- verekomponendi fotokeemiline töötlus ei põhjusta verekomponendi toksilisust, kuna lisatud aine adsorbeeritakse.

 [13 Ciaravino Hum Experi Toxicolgy 2001.20.10.533-50](#)

Pharmacokinetic and toxicology assessment of INTERCEPT (S-59 and UVA treated) platelets patogeeninaktiveerimine on majanduslikult efektiivne

[21 Bell Clinical Therapeutics 2003.25.9.2464-86](#)

Cost-effectiveness of Transfusion of Platelet Components Prepared with Pathogen Inactivation Treatment in the United States

2) Teenuse kasutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis

Eestis patogeeninaktiveerimise trombotsüütide kontsentratsioonides ei ole kasutatud.

Maailmapraktikas on patogeeninaktiveerimise meetod valideeritud ja alates 2003 aastast on võetud kliinilisse kasutusse. Patogeeninaktiveerimise meetod on kasutusel 17 Euroopa riigis, kokku 85 verekeskuses (vt. Lisaandmed. P5) ning USA-s, Kanadas.

Taotlusega on esitatud artiklid hulgaliste kliiniliste uuringute tulemustega, mis tõendavad, et: patogeeninaktiveerimise trombokontsentratsioonides Intercept süsteemi abil on efektiivne erinevate nakkustekitajate (viirused, mikroobid, parasiidid) patogeeninaktiveerimisel ja on efektiivne T-lümfotsüütide proliferatsiooni peatamisel (GVHD transfusioonreaktsiooni ärahoidmisel)

Teenuse kasutamise kogemus: vt teenuse taotleja poolt lisatud artiklid „Published articles INTERCEPT and Blood safety“ 0-16, 26-39

Enamus patogeene esineb harva ja nende suhtes ei ole välja töötatud spetsiifilisi testsüsteeme. Seetõttu on hädavajalik võtta kasutusele meetod, mis võimaldab inaktiveerida detekteerimata patogeene. Selline meetodika tagab efektiivsuse, ratsionaalsuse ja on majanduslikult efektiivne. (*Transfus Med Rev.* 2005 Apr;19(2):110-26.)

1980 alguses sai alguse HIV epideemia, mis kandus edasi ka transfusioonidega, tänapäeval üsna kiiresti levib Lääne niiluse Viirus, millist võib ka ülekanda retsipientidele.

3) Vajadus teenuse osutamiseks;

Uued avastatavad verega ülekantavad viirused ja muud patogeenid on sundinud otsima uusi võimalusi doonorivere turvalisuse tagamiseks. Epidemioloogiline olukord Eestis on üsna komplitseeritud arvestades kas või HIV nakkuse levikut. Rahva intensiivse migratsiooni tõttu on suurenenud tundmatute nakkustekitajate sissetoomise oht ja levik;

1. Tõsiseks probleemiks on muutunud West Nile Virus.

West Nile Virus`e (WNV) suuremad puhangud olid esmalt registreeritud USA –s 1999 aastal ja üle 40 aasta sporaadiliste puhangutena lõuna ja kesk Euroopa riikides. Tänavu on registreeritud juhtumeid nii põhja Itaalias kui ka Ungaris (2008 a). Alles 2002 aastal oli avastatud viiruse verega ülekandmise võimalus ja juba 2003 aastal oli 23 verega ülekantud juhtumit.

2. Tsütomegaloviirus on üsna suure levimisalaga, kuid rutiinselt viiruse suhtes ei teostata seroloogilist skriiningut.

Tsütomegaloviirus võib põhjustada tõsiseid vaevusi immunkomprimeeritud patsientidele. Verekomponentide filtreerimine peaks olema alternatiiviks CMV seronegatiivsele verele (*Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components*, 14th edition) juhul kui verekomponendi filtreerimine on toimunud 24 tunni jooksul pärast verekomponendi valmistamist. Eestis verekomponentide filtreerimine toimub raviasutuse tellimisel ja seetõttu kirjeldatud soovitus ei ole võimalik alati täita, nii et filtreerimine ei anna siiski täieliku t

3. Parvoviirus B19 on samuti üsna laialdaselt esinev täiskasvanute seas. Uuring parvoviiruse suhtes ei kuulu verekeskuste kohustuslike analüüside hulka. Samas, aga viirus on verega ülekantav ja võib põhjustada tõsiseid tervise häireid eriti immunkomprimeeritud patsientidel (enneaegsed ja vastsündinud, rasedad, talasseemia haiged).

4. Testsüsteemi aknaperioodi tõttu on võimalik nakkustekitajate ülekande patsiendile.

5. Üks tõsisematest transfusioonreaktsioonidest on GVHD (transplantaat peremehe vastu). Reaktsiooni ärahoidmiseks verekomponent filtreeritakse ja seejärel kiiritatakse gamma kiirgusega. Võttes kasutusele patogeeninaktiveerimise süsteemi, võib tulevikus loobuda verekomponendi kiiritamisest, sest patogeenide inaktivatsiooni protsess hoiab ära leukotsüütide replikatsiooni ja tsütokiinide produktsiooni ja seega hoiab ära GVHD tekkepõhjused.

6. Trombokontsentraatide säilitamine toimub toatemperatuuril ja seetõttu ohustab neid kõige enam bakteriaalne saastatus ja patsiente sepsis infitseeritud komponentide manusamisel

(In the UK, Serious Hazards of Transfusion (SHOT) data from 1996 to 2001 indicate that 60% of all reported cases of transfusion-transmitted infection were attributed to

bacterial contamination. In France, Haemovigilance Network data reported 15% of transfusion-related deaths between 1996 - 1997 were due to bacterial contamination).

7. Patogeenide inaktiveerimise protsess tagab trombotsüütide elujõulisuse ja ei muuda nende funktsionaalset aktiivsust, seetõttu trombokontsentraatide kasutamine kliinilises praktikas ei muutu. Patogeenide inaktiveeritud trombokontsentraatide kasutamisel jäävad kehtima kõik seni kasutusel olnud soovitusel ja ravijuhised.
8. Uuringud seadmel BacT/ALERT ei ole piisavad tagamiseks verekomponendi mikrobioloogilist ohutust. Trombokontsentraadi proovi inkubeeritakse 7 päeva, toote väljastamine toimub proovi hetke hinnangul „negatiivne“. On juhtunud, et positiivne tulemus registreeritakse pärast trombokontsentraadi väljastamist ja ülekannet patsiendile.
Kanadas 2 septilist reaktsiooni (1 fataalne) 84004 testitud komponentide suhtes (Ramirez-Arcos et al. Transfusion 2007); Netherlands 2 septilist reaktsiooni 28104 testitud komponentide suhtes (Boekhorst et al. Transfusion 2005); Saksamaal 2 septilist reaktsiooni (1 fataalne) 11037 testitud komponentide suhtes (Schmidt et al. Vox Sang 2007).
9. Eestis on muutunud aktuaalseteks malaaria ja võib muutuda aktuaalseks ka leismanioos, mis on avastatud viimase nelja aasta jooksul Iraagis ja Afganistaanis). Riskipiirkondades viibides on võimalik nakatuda ja seejärel verekomponendiga manustada patsiendile juhul, kui nakkustekitaja ei olnud avastatud.

4) Oodatavate ravitulemuste lühi- ja pikaajaline prognoos;

Patogeeninaktiveeritud trombokontsentraadid ei kaota oma funktsionaalseid omandusi ja seetõttu ravitulemused on võrdväärsed seni kasutatud (patogeeninaktiveerimata) trombokontsentraatidega. Patogeeninaktiveerimine ei sea piiranguid verekomponendi kasutamisele, jäävad kehtima kõik seni kehtinud soovitusel ja ravijuhised trombokontsentraatide kasutamise osas.

Pikaajaline prognoos: trombokontsentraatide patogeeninaktiveerimine välistab tuntud ja tundmatute nakkustekitajate, parasiitide, prioonide, mikroobide transmissiooni.

Vähenevad jääk-leukotsüütide põhjustatud transfusioonreaktsioonid. Kokkuvõttes: tunduvalt paraneb patsientide ravi- ja elukvaliteet, trombotsüütide säilitamine 7 päeva jooksul ei sea ohtu mikroobide kasvu suhtes. Pikemas perspektiivis on võimalik loobuda trombokontsentraatide kiirritamisest ja uuringutest seadmel BacT/ALERT.

02 Grass Blood 1998.91.6.2180-8 Inactivation of Leukocytes in Platelet Concentrates by Photochemical Treatment with Psoralen Plus UVA

5) Eestis teenust vajavate patsientide arvu ja teenuse mahu hinnang ja prognoos järgmise 4 a kohta;

Patsientide arvu on väga raske prognoosida, kuna trombokontsentraatide manustamine toimub nii erakorralistel näidustustel suurte verekaotuste ja muude hüübimatuse seisundite puhul kui plaanilistele haigetele – enamuses hematoloogia, onkoloogia ja pediatría patsientidele.

Patogeeninaktiveeritud dooside arvu prognoos järgneva 4 aasta lõikes

Esitatud lisaandmetes käesoleva ettepaneku juurde teenuse taotleja on eksinud esitatud andmetega. Teenuse taotlejaga on konsulteeritud ja täpsustatud andmete õigsust. On selgunud, et trombokontsentraatide prognoositavad arvud on eksikombel lisatud lisaandmetele „patogeenide inaktiveerimine plasmas“ ja vastupidi. Õiged andmed prognoositavate patogeeninaktiveeritud trombokontsentraatide kohta on järgmised:

2010a – 4000 doosi

2011a – 5000 doosi

2012a – 5000 doosi

2013a – 5000 doosi

6) Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Patsiendi isikupära ei saa mõjutada patogeenide inaktivatsiooni trombotsüütide kontsentratsioonis.

Patsiendi isikupära saab mõjutada ravitulemust sel juhul kui patsiendil eelmiste

Trombokontsentratsioonide transfusioonide käigus on tekkinud spetsiifilised antikehad, mille tõttu ei ole võimalik saavutada oodatud raviefekti. Trombokontsentratsioonide transfusioonidel peab arvestama patsiendi veregruppi ja Rh kuuluvust.

7) Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;

Teenuse pakkujal on olemas tootmisruumid protseduuri teostamiseks.

Protseduuri teostamiseks vajalikud lisa seadmed ja materjalid:

iga trombokontsentratsiooni inaktiveerimise protseduuri läbiviimiseks on vajalik ühekordselt kasutatav plastikkottide komplekt ning ultraviolettkiirgusseade.

Teenuse teostajateks on verekomponentide valmistamise alal pädev personal. Teenuse pakkujal on toimiv personali koolituse ja pädevuse hindamise süsteem. Iga töötaja saab nõuetekohase väljaõppe, seejärel läbib teadmiste kontrolli ja saab loa iseseisvaks tööks protseduuri teostamisel. Personalil on pädevuse hindamine toimub vastavuses teenuse pakkuja poolt kehtestatud korraga. Teenuse pakkuja on valmis osutama kvaliteetset teenust, mis kindlustaks positiivsed ravi tulemused.

8) Teenuse tulemuste võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete raviviisidega (ja ravimitega, s.h tänase praktikaga) (mis on teenuse lisandväärtus patsiendile võrreldes alternatiivsete raviviisidega);

Patogeenide inaktivatsiooni trombotsüütide kontsentratsioonis Eestis ei ole kasutatud.

Tänapäeval patogeenide inaktivatsioon trombotsüütide kontsentratsioonis on võimalik kahel meetodil: Intercept (amotosalen + UVA) või Mirasoli (riboflaviin + UV) kasutades. Käesolev taotlus käsitleb Intercept süsteemi patogeenide inaktiveerimise protseduuri teostamisel.

Intercept patogeeninaktiveerimise süsteem on läbinud rohkelt prekliinilisi ja kliinilisi katsetusi, üle 150 000 doosi on edukalt üle kantud patsientidele. Intercept süsteem sobib nii säilituslahuses trombokontsentratsioonide kui ka plasma inaktiveerimiseks, on katsetusel patogeenide inaktiveerimine erütrotsüütide suspensioonis. Intercept süsteem on polüfunktsionaalne ja sobib kasutamiseks Eestis sellepärast, et Eestis trombokontsentratsioonide valmistamisel kasutatakse trombotsüütide säilituslahust.

Alternatiivne meetod Mirasol (riboflaviin + UV) on valideeritud ainult Prantsusmaal ja sobib ainult plasmas valmistatud trombokontsentratsioonide patogeeninaktiveerimiseks.

Lisaandmetes „Patogeenide inaktiveerimine plasmas“ p.7 on toodud võrdlusandmed Intercept ja Mirasoli kohta, mis kinnitavad Intercept süsteemi eelistusi võrreldes Mirasoliga.

Eestis trombokontsentratsioonide mikrobioloogiline ohutuse tagamiseks kasutatakse seadet

BacT/ALERT, mis võimaldab jälgida mikrobioloogilist kasvu proovides 7 päeva jooksul.

Kooskõlas SoM määrusega trombotsüütide kontsentratsioone võib väljastada enne lõpliku

tulemust momendil negatiivse tulemuse korral BacT/ALERT`il. Bakteriaalne saastatus võib

tulla ilmsiks pärast trombotsüütide ülekannet patsiendile. Trombokontsentratsiooni manustamisel

patsiendile proovi tulemus BacT/Alert seadmel on olnud negatiivne. Lõpliku tulemust ei saa

oodata, kuna trombokontsentratsioonide säilivusaeg on 7 päeva ja bakterioloogilise külvi lõplik

tulemus on samuti 7 päeval. Rakendades

Viirusnakkuste testimisel jääb püsima aknaperiood, mille puhul nakkustekitajad ei ole avastatavad mitte ühegi tänapäeval tuntud testsüsteemiga. Patsienti võivad ohustada mitmed nakkused millised me tunneme, aga ei soorita uuringud nende avastamiseks ja mitmed seni tundmatud nakkused. Patogeeninaktiveerimise protseduuri kasutusele võtmine saame tõhustada verekomponentide turvalisust ja tõhustada ravikvaliteeti.

9) Ravi võimalikud kõrvaltoimed, nende võrdlus alternatiivsete raviviiside kõrvaltoimetega;

Patogeenide inaktiveerimine trombotsüütide kontsentratsioonis ei muuda trombotsüütide bioloogilisi omadusi. Seoses sellega jäävad kehtima ravijuhised ja näidustused trombotsüütide kasutamiseks ning peab arvestama seni tuntud trombokontsentratsioonide transfusiooniga kaasnevate transfusioonreaktsioonidega.

Patogeeninaktiveerimisel lisatakse trombokontsentratsioonile amotosaleni, mis ka hiljem adsorbeeritakse ja seetõttu ei ole täheldatud toksilisi nähte patogeeninaktiveeritud toodete kasutamisel. Mirasoli kasutades, lisatakse tootele riboflaviin, mis ka jääb täielikult tootesse.

Pharmacokinetic and toxicology assessment of INTERCEPT (S-59 and UVA treated) platelets. Ciaravi V, McCullough T, Dayan AD. Cerus Corporation, Concord, California 94520, USA.

10) Teenuse seos kehtiva loeteluga (s.h tuua välja, kas teenust on rahastatud mõne olemasoleva teenuse koodi kasutades või on patsiendid ise finantseerinud teenuse kasutamist);

Patsiendid ise ei finantseeri teenuse kasutamist.

Uus teenus ei ole rahastatud ühegi olemasoleva teenuse koodi kasutades. Kehtivas tervishoiuteenuste loetelus on toodete nimetused, milliseid tänapäeval kasutatakse patogeeninaktiveerimata. Patogeenide inaktiveerimine trombotsüütide kontsentratsioonis puudutab eelkõige afereesitrombotsüütide kontsentratsioone, 4BC ja 3BC trombotsüütide kontsentratsioone.

11) teenuse tegevuse ja kuluarvestuse andmete lisas esitatud ressursside kirjelduse asjakohasus.

Andmed teenuse tegevuse ja kuluarvestuse kohta on vastavuses tegelike kulude ja tegevustega. Esitatud andmete alusel võib kinnitada, et trombotsüütide kontsentratsiooni patogeeninaktivatsiooni komplekti hind on 1643 EEK. Patogeenide inaktiveerimise komplekti kasutades inaktiveeritakse ühe Intercept süsteemiga 2 trombokontsentratsiooni, seega teenuse osakaal 1 doosi kohta on 0,5 (821,5 EEK)