

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Nahahaiguste ravi fotodünaamilise teraapia (PDT) teel.
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1525
Kuupäev	20.04.2023

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

1. Tervishoiuteenus meditsiiniline näidustus

Tervishoiuteenus on eelkõige näidustatud naha pahaloolumuliste kasvajate raviks, kui kasvajate sügavus on alla 2mm. Nende kasvajate hulka kuuluvad basaarakuline kartsinoom, lamerakk-kartsinoom *in situ*, ektramammaarne Paget'i tõbi, Fotodünaamiline ravi on näidustatud naha prekantserooside raviks (aktiinilised keratoosid ja teised prekantseroosid). Pindmiste nahakasvajate ravis on PDT eelistatud meetod, sest võrreldes kirurgilise raviga on vähem invasiivne ning parema kosmeetilise tulemusega (ei tekita arme) ning annab fotokahjustatud nahal nn väljaefekti.

Mittekasvajalistest haigustest kasutatakse PDT erinevate dermatooside raviks, mis ei ole allunud konventsionaalsele ravile (viirustüükad ja muud infektsioossed dermatoosid; prokeratoos, aktiivne heiliit ja muud kiirgusdermatoosid; Hailey-Hailey tõbi, Darieri tõbi ja muud genodermatoosid; akne ja muud põletikulised dermatoosid)

Hinnang: Teenuse näidustused on ja asjakohased, sest basaarakuline nahavähk on kõige sagedasem naha pahaloolumuline kasvaja, mis moodustab 75% kõigist nahavähkidest ning samuti kõige sagedasem pahaloolumuline kasvaja üldiselt. Ka prekantseroosid on vanemaaliste populatsioonis laialt levinud probleem, mis seoses eluea tõusuga ja rahvastiku vananemisega näitab tõusutendentsi. Madala riskiga basalioomide ravijuhendite kohaselt kuulub fotodünaamiline ravi klass A (tugevate) ravisoovituste hulka (*Nasr et al 2021*)

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Naha pahaloolumulised kasvajakasvaja ja prekantseroosid

Basalioom e basaarakuline kartsinoom (C44) on kõige sagedasem naha pahaloolumuline kasvaja valge rassi esindajate hulgas, moodustades kõikidest nahavähkidest 75%. Basalioomi arengut peamiselt soodustavateks teguriteks on geneetiline eelsoodumus ja UVK ekspositsioon, mis võimenduvad immuunsupressiooni (elundite siirdamine, HIV, immuunsupressiivsed ravimid jne) taustal. Umbes 30%-l heleda nahatüübiga inimestest areneb elu jooksul basalioom

ning haigestumine püsib tõusutrendis. Basaalrakuline kartsinoom lähtub marrask-naha basaalkihi rakkudest ja avaldub erinevate vormidena, millest sagedasemad on sõlmeline ehk nodulaarne basaliom ja pindmine ehk superfitsiaalne basaliom. Harvemini esinevad infiltratiivne ja pigmenteeritud basaliom. Sõlmeline basaliom tekib enamasti pea ja kaela piirkonda ja sellele on iseloomulik nahavärvi või roosaka pärlmutterjalt läikiva paapuli või noduli tekkimine, mis võib haavanduda ja veritseda. Pindmine basaliom paikneb peamiselt kehatüvel või jäsemetel ja väljendub teravalt piirdunud roosa ketendava laigu või naastuna. Kaugele arenenud ravimata basaliom põhjustab lokaalselt kudede laialdast haavandumist ja destruktsiooni (0,8% juhtudest) ning võib metastaseeruda (0,0028–0,55% juhtudest). Paikselt kaugele arenenud basaliomide ravi on keerukas ja kulukas, metastaseerunud vormi korral on patsientide keskmine elulemus 24 kuud.

Retsidiivide ja metastaseerumise riski alusel jaotatakse basaliomid madala- ja kõrge riski basaliomideks. Madala riski kriteeriumid:

- Kehatüvel või jäsemel (v. a. labakäed, genitaalid, sääрте eespinnad, hüppeliigeste piirkond, labajalad) paiknev kolle läbimõõduga ≤ 20 mm
- Põsel, otsmikul, juustega kaetud peanahal, kaelal või sääрте eespinnal paiknev kolle läbimõõduga ≤ 10 mm
- teravalt piirdunud haiguskolle
- primaarne haiguskolle
- immuunkompetentne patsient
- lesioon piirkonnas, kuhu ei ole eelnevalt teostatud kiiritusravi
- histoloogiliselt superfitsiaalne lesioon või nodulaarne lesioon sügavusega kuni 6mm
- perineuraalse invasiooni puudumine

Kõikide muude tunnustega basaliome nimetatakse kõrge-riski kasvajateks (*Nasr et al 2021, Peris et al 2019*).

In situ lamerakk-kartsinoom ehk Bowen'i tõbi (D04) on keratinotsüütide düsplaasiaga kulgev nahamoodustis, mis haarab kogu epidermise paksust haarava. Aastane haigestumus on 15 juhtu 100 000 inimese kohta. Lamerakk-kartsinoomi haigestumise tipp saavutatakse seitsmekümnendateks eluaastateks. Kliiniliselt avaldub *in situ* lamerakk-kartsinoom teravalt piirdunud punetava ketendava naastuna, kõige sagedasemad lokaliseerimised on pea- ja kaelapiirkond ning alajäsemed. *In situ* lamerakk-kartsinoom areneb 3–5% juhtudest invasiivseks lamerakk-kartsinoomiks. Lamerakk-kartsinoomi soodustavateks teguriteks lisaks geneetilisele taustale on mitmesugused kiirgused (UV-kiirgus, kiiritusravi jne), kartsinogeenid (nt arseen), immuunsupressioon, viirused (eelkõige HPV 16), kroonilised vigastused või teised kroonilised nahahaigused (nt krooniline erütematoosluupus) (*Morton et al 2014*).

Aktiinilised keratoosid (L57) on fotokahjustatud nahale tekkinud keratinotsüütide düsplaasiaga kulgevad roosad ketendavad laigud, mille sagedus >60-aasta vanustel heledanahalistel inimestel on ligikaudu 60%. Aktiinilisi keratoose saab histoloogiliselt jaotada KIN I-III:

- KIN I korral esinevad düsplastilised keratinotsüüdid epidermise alumises kolmandikus
- KIN II korral on haaratud epidermise alumised kaks kolmandikku
- KIN III korral on düsplastilistest keratinotsüütidest haaratud kogu epidermis ja seda nimetatakse in situ lamerakk-kartsinoomiks e Bowenitõveks, mida on kirjeldatud eelmises punktis

Fotokahjustatud nahka, millel esineb arvukalt aktiinilisi keratoose nimetatakse vähiväljaks, mis tõstab oluliselt vähi tekkeriski. Aktiinilised keratoosid on prekantseroos, sest võivad 0,03%-20% juhtudest areneda invasiivseks lamerakk-kartsinoomiks. Riskiteguriteks on kõrgem vanus ja immuunsupressioon. Aktiiniliste keratooside edukat ravi seostatakse madalama haigestumisega nahavähki, mistõttu on invasiivse nahavähi ennetamiseks seisukohast oluline aktiinilise keratooside õigeaegne edukas ravi (*Eisen et al 2021, Heppt et al 2020, Steeb et al 2021*).

Dermaatoosid

Akne (L70) rasunäärmete ja seda ümbritseva koe põletikuline haigus, mida esineb 12–24-aastaste hulgas 85-100%, kõige rohkem vanuses 15–17 aastat. Akne patogeneesis on neli peamist mehhanismi: rasuerituse suurenemine, rasukarva-nääpsu viimajuhade liigne sarvestumine, *Cutibacterium acnes*'e paljunemine ning põletik. Kerge akne korral esineva nahal komedoonid, üksikud põletikulised paapulid ja pustulid, mille raviks kasutatakse valdavalt paikseid keratolüütilise vahendeid ja paikseid antibiootikume. Mõõdukas või raske akne esineb 15–20% juhtudest ning seda ravitakse lisaks paiksetele vahenditele ka suukaudsete antibiootikumide, antiandrogenide või isotretinoiniga. PDT soodustab antimikroobset ja põletikuvastast toimet, vähendab rasunäärmete töö intensiivsust ning vähendab folliikulite obstruktsiooni, millega omab aknevastast toimet. Uuringutes on näidatud põletikuliste lööbeelementide olulist vähenemist peale juba peale üht PDT raviseansi võrreldes kontrollrühma patsientidega. Ka võrdlusuuringus PDT versus konventsionaalne ravi (doksütsükliin koos adapaleeniga) näitas PDT suuremat efektiivsust põletikuliste lööbeelementide vähenemisel 12 nädala jooksul (84% vs. 74%).

HPV erinevate tüvede infektsioonid (B07, A63.0). Papilloomiviiruseid (HPV) on leitud >150 genotüübi. Need viirused infitseerivad nahka ja limaskestade epiteeli ja tekitavad viirustüükaid. Tüükad laialdaselt levinud erinevates vanuserühmades. Ligikaudu 3-20% koolilastest esinevad harilikud tüükad, mis valdavalt paiknevad labakätel ja jalataldadel ligikaudu. Seksuaalselt aktiivsete täiskasvanute hulgas on levinud ja anal- ja genitaal-tüükad ehk teravad kondüloomid, mille kõrgeim levimus on 20–25 aasta vanuste hulgas ulatudes kuni 40–50%-ni. Harilike tüügaste puhul kasutatakse enamasti krüoteraapiat ja keratolüütilisi aineid, anogenitaalsete tüügaste raviks kasutatakse podofüllotoksiini või imikvimoodi aplikatsioone või krüoteraapiat. Tüükaid on võimalik eemaldada ka diatermo- ja laserkirurgia teel, kuid ükski meetod ei anna 100% tulemusi. Ühes rando-miseeritud uuringus näitas PDT raviresistentsete viirutüügaste ravis paremaid ravitulemusi võrreldes krüoteraapiaga. On uuritud ka anogenitaalpiirkonna tüügaste ravi PDT-ga, juhtumite seerias vähenesid anogenitaalsed tüükad sõltuvalt lokalisatsioonist ja raviprotokollist 66–100% (*Morton et al 2020*).

Naha leišmaniaas (B55.1) on parasiidi *Leishmania* liikide põhjustatud nakkushaigus, mida levitavad liivakärbsed. Haigus on levinud Lähis- ja Kesk-Idas, Kesk- ja Lõuna-

Ameerikas, Vahemeremaades ja Aafrikas ning inimesed nakatuvad nendesse piirkondadesse reisimisel. Liivakärbse hammustuse järgselt tekib lööbeelement, mis suureneb kiiresti ja haavandub. Haavandid võivad laieneda kuni 6-cm läbimõõduni. Leišmaniaasi konventsionaalne ravi on üldiselt antimükootiline, kuid paljud esmaavaliku antimükootimid ei ole Eestis saadaval. Aastal 2019 publitseeritud metaanalüüsis oli kaasatud 8 uuringut, kus analüüsiti PDT efektiivsust nahaleišmaniaasi ravis. Selles uuringus toodi välja, et PDT vähendab olulisel määral leišmaniaasi lööbeelementide suurust olenemata PDT protokollist, mida kasutati (in mm, SMD: -1.90; 95% CI: -3.74 to -0.07, $p = 0.04$) (Cabral et al 2020). EADV 2019. aasta ravijuhises tuuakse välja, et PDT protseduuri kasutamine naha leišmaniaasi ravis on tõendusmaterjalide soovitus tugevus B, tõendusmaterjali kvaliteet I. (Morton et al 2020)

Hinnang: Taotluses esitatud haiguste ja tervise seisundite etioloogia, levimus ja sümptomaatika on esitatud adekvaatselt ja ajakohasel tasemel kasutades asjakohaseid viiteid.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

<p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloomustus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Conventional and combination topical photodynamic therapy for basal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis (Collier et al 2018). Metaanalüüs hõlmas 15 randomiseeritud kontrollitud uuringut. Metaanalüüsis oli kaastaud 2327 patsienti 3509 pindmise ja sõlmelise basaliomiga. Võrreldi a PDT efektiivsust, talutavust ja kosmeetilisi tulemusi võrreldes muude ravimeetoditega (kirurgiline ravi, imikvimood, 5-FU) basaarakulise kartsinoomi ravis.</p>
<p>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Esmalt teostati küreetaž, seejärel kaeti ravitav ala 20% aminolevuliinhappe või metüülamiinolevuliiniga kreemiga. Pärast 3-6-tunnist inkubatsiooniperioodi teostati valgustamine lainepikkusega 570-720 nm, rakendati doos 75-125 J/cm² ja intensiivsust 50-200 mW/cm². Teostati üks protseduur või ühe- kuni kolme-nädalase vahega kaks protseduuri. Hinnang: Uuringu aluseks oleva ravi kirjeldus on taotluses esitatud asjakohaselt</p>
<p>Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i></p>	<p>Võrdlusena kasutati teisi ravijuhistes välja toodud meetodeid: * krüoteraapia 3mm piiriga 2 x 20-35 sek-i; * ekstsisioon lokaalanesteesia, piirid vastavalt ravijuhistele; * imikvimoodi 5% kreem 5 päeval nädalas kokku 6 nädalat; * 5-fluoruratsiili 5% kreem 2 korda päevas 4</p>

	nädalat. Hinnang: Võrdlusena käsitletud ravide kirjeldused (krüoteraapia, kirurgiline ekstsissioon, imikvimood kreem, 5-fluoruratsiil kreem) on taotluses esitatud asjakohaselt
Uuringu pikkus	Ravitulemusi hinnati 3 kuud, 1 aasta ja 5 aastat pärast protseduuri.
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Efektiivsus (<i>clearance rate</i>)
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	PDT ravitulemused võrreldes krüoteraapiaga, olid 3 kuud ja 1 aasta pärast protseduuri võrdväärised. Kirurgilise raviga võrreldes olid ravitulemused 3 kuud pärast ravi võrdväärised. Aasta hiljem püsis positiivne ravitulemus paremini kirurgilist ravi saanud patsientide grupis (RR 0.91, 95% CI 0.85-0.96; p = 0.001). Kolm kuud pärast protseduuri olid PDT (1 protseduur) ja imikvimoodi ravitulemused võrdväärised. Ühe aasta ja 5 aasta möödumisel protseduurist olid PDT ühe protseduuri tulemused imikvimoodi omast mõnevõrra halvemad (vastavalt RR 0.91, 95% CI 0.83-0.99; p = 0.03 ja RR 0.81; 95% CI 0.7-0.95; p = 0.01). Seda saab seostada asjaoluga, et antud uuringus teostati PDT grupis ainult üks protseduur, kuigi ravijuhise alusel on näidustatud 2 protseduuri. Võrreldes 5-fluoruratsiili 5% kreemiga, olid PDT tulemused võrdväärised nii 3 kuud, 1 aasta, kui ka 5 aastat pärast protseduuri Hinnang: Uuringus analüüsitud juhtude arv on märkimisväärselt suur ja esitatud usaldusintervallid (CI) ning olulisuse tõenäosuse näitajad (<i>p-value</i>) on korrektsed, statistiliselt ja kliiniliselt olulised.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Kosmeetiline tulemus Talutavus
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Võrreldes krüoteraapiaga hindasid protseduuri läbiviijad PDT kosmeetilist tulemust krüoteraapia omast paremaks (RR 2.54, 95% CI 1.15-5.59; p < 0.001). Võrreldes kirurgilise raviga hindasid protseduuri läbiviijad PDT kosmeetilist tulemust paremaks (RR 1.68, 95% CI 1.32-2.14; p < 0.001). Kosmeetilise tulemuse osas PDT, imikvimoodi ja 5-fluoruratsiili vahel erinevust ei leitud. Taluvuse osas PDT ja krüoteraapia vahel

	<p>erinevust ei leitud.</p> <p>PDT korral esinevat valu peeti tugevamaks kui operatsioonist tingitud valu (1.81, 95% CI 1.91-3.01; $p = 0.02$).</p> <p>Imikvimood põhjustas arvatavaid ootamatuid tõsiseid kõrvaltoimeid (gripilaadsed sümptomid 4%-l ja paikne haavainfektsioon 1%-l), PDT olulisi kõrvaltoimeid ei põhjustanud.</p> <p>PDT, imikvimoodi ja 5-fluoruratsiili kreemi taluvus oli võrdväärne, kuid patsiendid tõid välja, et imikvimoodi ja 5-fluoruratsiili kasutamisel on valust ja põletikust põhjustatud ebamugavuse periood pikem kui PDT-l.</p> <p>Hinnang: Uuringus analüüsitud juhtude arv on märkimisväärselt suur ja esitatud usaldusintervallid (CI) ning olulisuse tõenäosuse näitajad (<i>p-value</i>) on korrektsed, statistiliselt ja kliiniliselt olulised.</p>
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Metaanalüüs hõlmas 15 randomiseeritud kliinilist uuringut, millesse oli kaasatud 4252 aktiivse keratoosiga patsienti (<i>Steeb et al 2021</i>).</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Omavahel võrreldi aminolevuliinhappe (ALA)-PDT, metüülaminolevuliinaadi (MAL)-PDT, imikvimoodi, krüoteraapia, 5-fluoruratsiili ja ingenoolmebutaadi tõhusust võrreldes platseeboga.</p> <p>ALA-PDT korral rakendati doosi 37 J/cm², intensiivsust 50-70 mW/cm², kasutati lainepikkust 630nm, teostati 1 ravitsükkel.</p> <p>MAL-PDT korral kasutati doosi 37-100 J/cm² ja lainepikkust 630nm, teostati 1 ravitsükkel.</p> <p>Imikvimoodi 5% kreemi määrati 3 korda nädalas kokku 4 nädalat.</p> <p>Krüoteraapia puhul oli protseduuri kestuseks 10 sekundit, piir haiguskolde servast 1-2 mm.</p> <p>5-fluoruratsiili 5% kreemi määrati 2 korda päevas kokku 4 nädalat.</p> <p>Ingenoolmebutaadi 0.015% geeli aplitseeriti 1 kord päevas kokku 3 päeva.</p> <p>Hinnang: Uuringu aluseks oleva ravi kirjeldus on taotluses esitatud detailselt ja asjakohaselt</p>
<p>4.2.3 Võrdlusravi</p> <p><i>Uuringus võrdlusena käsitletud</i></p>	<p>Platseebo</p>

<i>ravi/teenuse kirjeldus</i>	
4.2.4 Uuringu pikkus	Vähemalt 1 aasta
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	1. Täielik haiguskollete puudumine aasta möödumisel ravist (<i>complete clearance</i>). 2. Osaline (75%) haiguskollete taandumine aasta möödumisel ravist. 3. Taandunud haiguskollete arv aasta möödumisel.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	1. Täielik haiguskollete taandumine saavutati kõige paremini ALA-PDT-ga (RR, 8.06; 95% CI, 2.07-31.37), järgnesid imikvimood (RR, 5.98; 95% CI, 2.26-15.84) ja krüoteraapia (RR, 4.67; 95% CI, 1.36-16.66). 2. Osaline haiguskollete taandumine saavutati fluoruratsiiliga 69.7%-l, imikvimoodiga 49.4%-l, MAL-PDT-ga 36.5%-l ja ingenoolmebutaadiga 26.8%-l juhtudest. 3. Haiguskollete arv vähenes kõige paremini ALA-PDT-ga (RR, 5.08; 95% CI, 2.49-10.33), seejärel MAL-PDT-ga (RR, 4.24; 95% CI, 1.91-9.41), krüoteraapiaga (RR, 3.60; 95% CI, 1.77-7.33) ja imikvimoodiga (RR, 2.83; 95% CI, 1.00-8.02). Hinnang: Uuringus analüüsitud juhtude arv on märkimisväärselt suur ja esitatud usaldusintervallid (CI) on korrektsed, statistiliselt ja kliiniliselt olulised, v.a haiguskollete arvu vähenemise osas võrdluses imivimoodiga jääb statistiline usaldusintervall (CI) vahemikku 1.00-8.02.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	Metaanalüüs hõlmas 12 uuringut, kuhu oli kaasatud 446 patsienti 1147 Bowen'i tõve koldega. Uuringud võrdlesid konventsionaalset PDT-d krüoteraapia ja 5-fluoruratsiili 5% kreemiga. (Zhong et al 2020)
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	PDT, 2 protseduuri teostatuna 1-3-nädalase vahega, rakendati doosi 75 J/cm ² ja valgust lainepikkusega 630 nm. Hinnang: Uuringu aluseks oleva ravi kirjeldus on

	taotluses esitatud detailselt ja asjakohaselt
4.2.3 Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Krüoteraapia 1 ravitsükkel 20 sek-i. 5-fluoruratsiili 5% kreemi määriti 2 korda päevas 4 nädalat. Hinnang: Uuringu aluseks oleva ravi kirjeldus on taotluses esitatud detailselt ja asjakohaselt
4.2.4 Uuringu pikkus	Jälgimisperiood oli metaanalüüsi kaasatud uuringutes kuni 5 aastat.
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Efektiivsus (haiguskolde taandumine pärast protseduuri)
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	PDT osutus tõhusamaks kui 5-fluoruratsiil (OR 3.7, 95% CI, 2.07-6.62) ja krüoteraapia (OR 2.24, 95% CI, 1.24-4.04). Hinnang: Esmase tulemusnäitaja tulemustes esitatud usaldusintervallid (CI) korrektsed, statistiliselt ja kliiniliselt olulised.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Retsidiivi teke jälgimisaja jooksul
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Retsidiive esines PDT-ga ravitud haigetel sama palju kui 5-fluoruratsiiliga (OR 0.69, 95% CI, 0.28-1.69) ja krüoteraapiaga (OR 0.53, 95% CI 0.24-1.16) ravitud haigetel. Hinnang: Teiste tulemusnäitajate tulemustes esitatud usaldusintervallid (CI) on ei ole statistiliselt olulised.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

PDT-ga sageli ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) kaasnevaks kõrvaltoimeks on valu või ebamugavus protseduuri tegemise ajal. Collier'i ja kaastöötajate kirjeldatud metaanalüüsis on välja toodud, et PDT ja krüoteraapia vahel taluvuses erinevusi ei leitud. PDT korral esinevat valu peeti tugevamaks kui operatsioonist tingitud valu (1.81, 95% CI 1.91-3.01; $p = 0.02$). Imikvimood põhjustas arvatavaid ootamatuid tõsiseid kõrvaltoimeid (gripilaadsed sümptomid 4%-l ja paikne haavainfektsioon 1%-l), samas PDT olulisi kõrvaltoimeid ei põhjustanud. PDT, imikvimoodi ja 5-fluoruratsiili kreemi taluvus oli võrdväärne, kuid patsiendid tõid välja, et imikvimoodi ja 5-fluoruratsiili kasutamisel on valust ja põletikust põhjustatud ebamugavuse periood pikem kui PDT-l (Collier, et al 2018; Ibbotson, et al 2019). Konventsionaalse PDT poolt põhjustatud valu ja ebamugavustunnet saab leevendada protseduuri eelselt manustatava valuvaigistiga (paratsetamool, ibuprofeen) ning protseduuri ajal kasutatavate külmaaplikatsioonide (jahutamine külma õhuvoolu ja külmakottidega) ja veega (külma vee pihustamine). Valu aitab vähendada ka valgustamise teostamine lühikeste vahepausidega tsükliliselt. Äärmisel vajadusel saab valu vähendamiseks manustada anesteetikumi koldeesiseste süstetena.

Hinnang: Esitatud andmed valu ja ebamugavustunde kohta on asjakohased ja vastava kõrvaltoime ravi on samuti esitatud asjakohaselt. Vastavad meetmed on ka rutiinselt tavapraktikas kasutusel (eelkõige valuvaigisti ja külmaapilkatsioonid).

Teise sageda kõrvaltoimena on välja toodud fototoksilisusest põhjustatud põletik (punetus, turse, eksudatsioon, koorikute tekkimine). Fototoksilisusest tingitud protseduurile järgneva põletiku tekke tõenäosust saab vähendada, kui pärast protseduuri kaitsta nahka 48 tunni jooksul valguse eest. Tekkinud põletikku leevendab niisutav kreem ja kortikosteroidkreem.

Hinnang: Esitatud andmed on asjakohased, sest fototoksilisus on sage kõrvaltoime ja on eeskätt seotud PDT toimemehhanismidega kasvajakoe elimineerimisel. Kirjeldud meetmed fototoksilise reaktsiooni leevendamisel on asjakohased.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kommentaar: Fotosensibiliseerivaid aineid on tuntud meditsiinis juba üle 100 aasta. PDT kui ravimeetod kasvajakoe hävitamiseks fotosensibiliseerivate ravimitega töötati välja umbes 1960. aastast (*Moan et Peng, 2003*). PDT on laialdaselt kasutusel paljudes riikides, sh USA-s, Saksamaal, Ühendkuningriigis, Prantsusmaal ja Austraalias.

6. Tõendus põhjus võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Hinnang: PDT on naha pindmiste pahaloomuliste kasvajate ravis tugevalt tõendus põhine. PDT omab alternatiivsete ravimeetoditega võrreldavalt efektiivset toimet, mis on ka eelkirjeldatud uuringutes välja toodud. Võrreldes kirurgilise raviga on PDT oluliselt parema kosmeetilise efektiga, eriti suure diameetriga pindmiste nahakasvajate ravis, mille kirurgiline ravi vajaks laiaulatuslikku nahaplastikat ja pikka taastumisperiodi. Lisaks on PDT oluline roll „vähivälja“ ravimisel, mida pole võimalik saavutada kirurgilise ravi või krüoteraapiaga.

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Kommentaar: Taotluses on tuginetud Euroopa, Saksamaa, Ühendkuningriigi ja USA ravijuhistele (*Peris, et al. 2019; Morton, et al. 2019; Morton, et al. 2020; Heppt, et al. 2020; Morton, et al. 2014; Wong, et al 2019; Nasr, et al. 2021; Eisen, et al. 2021*).

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Protseduur algab ravitava piirkonna ettevalmistamisest. Selleks puhastatakse piirkond antiseptilise vahendiga ja teostatakse kerge küretaaž. Küretaažiks kasutatakse steriilset küretti. Seejärel kantakse ravitavasse piirkonda 20% 5-aminolevuliinhappe (ALA-PDT) või metüülaminolevulinaadi (MAL-PDT) kreemi. Üksiku haiguskolde korral kaetakse 1 mm paksuse kreemikihiga ravitav haiguskolle ja ümbritsev ala vähemalt 2 cm laiusele. Selleks kulub ligikaudu 3 g kreemi. Vähivälja korral saab korraga ravida kuni 15 cm laiust ala, selleks kulub ligikaudu 10 g kreemi. Parandamiseks kreemi imendumist kaetakse kreemitatud ala kileplaastriaga. See omakorda kaetakse fooliumiga, et kaitsta kreemi valguse lammutava toime eest, ja plaastriaga, et tagada kreemi, kileplaastri ja fooliumi liikumatus. Ettevalmistuseks kulub keskmiselt 20 minutit. Järgneb 4-tunnine inkubatsiooniperiood, mille jooksul kreem imendub ravitavasse nahapiirkonda. Sellel perioodil tuleb patsiendil viibida

siseruumides, et vältida temperatuuri kõikumisest ja valgusest tulenevat kreemi toime kadu. Pärast inkubatsiooniperioodi plaastrid eemaldatakse ja nahk puhastatakse kreemist. Seejärel toimub ravitava piirkonna valgustamine spetsiaalse aparaadiga, nt Waldmanni PDT 1200L aparaadiga. Valgustamine kestab keskmiselt 20 minutit. Kuna valgustamine võib olla valulik, kasutatakse valu leevendamiseks valuvaigistit (nt paratsetamool 1000 mg) ning erinevaid külma- ja veeaplikatsioone, milleks on külmakotid, veesprei, külm õhk. Valgustamise järgselt kantakse ravitavasse piirkonda nahka rahustava toimega tsinksalvi ja vajadusel (valgusele avatud piirkonnad) kaetakse piirkond plaastriga.

Kirjeldatud protseduuri tuleb läbi viia aktiivse keratoosi puhul üks kord ning basaalioomi ja Bowen'i tõve korral 1-3-nädalase vahega kaks korda.

Hinnang: Protseduuri teostamisel osalevad kaks meditsiinitöötajat – arst ja õde.

Kirjeldatud ravimid (5-aminolevuliinhappe või metüülaminolevulinaat, valuvaigisti), tarvikud (des.vahend, kürett, kileplaaster, foolium, külmakotid jne) ja seadmed (Waldmann PDT 1200L) on protseduuri läbi viimiseks essentsiaalsed.

Protseduuri läbi viimiseks on vajalik protseduuri tuba, kus toimub haige ettevalmistamine protseduuriks ja hilisem piirkonna valgustamine. Patsient veedab 4-tunnise inkubatsiooniperioodi siseruumis ja selleks on vajalik palat. Protseduuri läbiviimise aeg on usutav.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad. Vajadusel täpsustatakse informatsiooni alapunktides 9.1-9.6 koos põhjendustega.

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja: Tartu Ülikooli Kliinikum, Nahahaiguste kliinik; Põhja Eesti Regionaalhaigla

Hinnang: asjakohane

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp: päevaravi

Hinnang: asjakohane

9.3. Raviarve eriala: Dermatoveneroloogia

Hinnang: asjakohane

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks:

1 healoomuliste kasvajaliste moodustiste puhul

2 pahaloormuliste moodustiste puhul

3 dermatooside puhul

Hinnang: ravikordade arv sõltub ravitava haiguse olemusest, tavaliselt 1-3 korda. Kuna riskirühmade patsientidel võib tulevikus areneda uusi kasvajalisi koldeid, võib tulevikus vaja minna ka korduvaid protseduure.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus: Vajalik 1 arst, 1 õde. Arst – dermatoveneroloogi kutse, meetodi väljaõppe kogunud spetsialisti poolt. Õde – vajalikud õe üldoskused, vajalik väljaõppe kas PDT kogemustega arsti või õe poolt.

Väljaõppe on ca 1 tund ning ei ole arvatud teenuse hinna sisse.

Hinnang: vajaliku kogemusega personal on tänasel päeval erialal olemas, kes on ka võimelised juhendama uusi alustavaid spetsialiste PDT alal.

- 9.6. Teenuseosutaja valmisolek: Teenuseosutajal peab olema vastavate oskustega personal, ruum vähemalt 10m², kus osa ruumist on eraldatud ühes suunas läbipaistva klaasiga. Vajalik PDT aparraadi olemasolu (nt Waldmann 1200) ning võimalus majutada vajadusel patsiente 4-5 tunniks kreemi inkubatsiooniajaks kas palatisse voodisse või mugavatesse tugitoolidesse.

Hinnang: valmisolek on olemas

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Eestis PDT-d teostatud dermatoloogilistel näidustustel alates 2014.

Dermatoloogilisel patsiente aastas ravitud

PERH: 2021 - 174, 2020 – 134, 2019 - 170

TÜK Nahahaiguste Kliinik: 2021 - 246, 2020 - 369, 2019 – 335 (varasemalt teostati protseduure SA TÜK Hematoloogia-Onkoloogia Kliinikus, kuid täpsed andmed seal osakonnas ravitud patsientide arvu kohta pole kättesaadavad)

Kokku: 2021 – 420, 2020 – 503, 2019 – 505

Hinnang: esitatud andmed on korrektsed

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Taotluses prognoositud protseduuride arvu hindamisel on võetud arvesse varasemat patsientide arvu aastas (umbes 500 patsienti aastas), keskmist teenuse kordade arvu ühe patsiendi kohta (1,8 korda) ühe ravikuuri jooksul, samuti vajadust sama aasta sees ravikuuri korrata (osadel patsientidel). Seoses elanikkonna vananemisega on oodata ka nahakasvajatega patsientide arvu tõusutrendi, millega võib aasta-aastalt lisanduda uusi juhtumeid.

Hinnang: teenuse prognoos arvestades teenust vajavate isikute arvu ja keskmist teenuskordade arvu isiku kohta on asjakohane.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

- 12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

7007 x1 (dermatoskoopia) – vajalik ravitava leiooni loomuse kindlaks tegemiseks

3075 x1 (päevaravi) – teenust osutatakse päevaravi osakonnas

Hinnang: asjakohased

- 12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Kirurgiline ravi:

7007 x1 (dermatoskoopia)

3076 x1 (päevakirurgia)

0Q2103 x1 (naha- ja nahaaluskoe kasvaja kirurgiline eemaldamine)

66801 x1 (histoloogiline uuring)

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Uus teenus on asenduseks varasemalt kasutatud koodile 41009 dermatoveneroloogias.

Teisi olemasolevaid teenuseid uus teenus täielikult ei asenda

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Uusi ravijuhte lisandub maksimaalselt 10% olemasolevatele ravijuhtudele lisaks. Need tuleksid konventsionaalsele ravile mitte alluvate tüügaste, dermatoosid ning lümfoidsete moodustiste arvelt.

Hinnang: esitatud prognoos on usutav

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Ei kaasne. Meditsiiniseadmed (Waldmann 1200 valgustusaparaat) on olemas ning kasutusel aastast 2014.

Hinnang: esitatud andmed on õiged. Siiski tuleks meditsiiniseadme puhul arvestada amortisatsiooniga ja peale mõistliku kasutusaja lõppu tulevikus on vajalik uue seadme soetamine.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Alternatiivsete raviviisidega uusi tervishoiuteenuseid ei kaasne.

Hinnang: asjakohane

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Töövõime kestuse osas publitseeritud andmeid ei leidunud. Senine praktika Tartu Ülikooli kliinikumis on näidanud, et antud raviviis põhjustab väga harva olukordi, kus tekib töövõime langus, mis vajab töövõimetuslehte. Reeglina viibib isik töövõimetuslehel vaid ravi päeval. Kuna ca 85% ravi vajavatest patsientidest on pensioniealised siis mõju töövõimetushüvitiste väljamaksmisele on minimaalne.

Hinnang: esitatud andmed on asjakohased. Kuna valdava osa patsientides on pensioniealised, kes TVL ei vaja. Väike osa patsientidest, kes kuuluvad tööga hõivatute hulka vajavad TVL ravil viibimise päeval, sest ravil viibitud aeg on vähemalt 5 tundi korraga. Siiski, taastumine protseduurist on kiire ja mõju töövõimetushüvitiste väljamaksmisele on minimaalne

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Isiku omaosalus ei ole põhjendatud, kuna reeglina on tegemist kas pahaloomuliste nahamoodustistega või healoomuliste, kuid laialdaste või konventsionaalsele ravile mittealluvate nahapatoloogiatega.

Hinnang: patsiendi omaosalus ei ole põhjendatud, sest patsient võib majanduslikel põhjustel ravist loobuda. Kuna kõnealuste nahahaiguste (eelkõige kasvajakasvaja) ravita jätmise toob kaasa haiguse progresseerumise, siis nende ravi hilisemas staadiumis toob Tervisekassale kaasa oluliselt suuremaid kulutusi. Lisaks ei pruugi kaugelearenenud kasvaja ravi olla enam piisavalt efektiivne ning võib lõppeda patsiendi surmaga

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Tervishoiu väär- ja liigkasutamise tõenäosus on väike, kuna teenuse rakendamiseks on vajalik suunamine eriala spetsialisti poolt (dermatoveneroloog, onkoloog)

Hinnang: esitatud andmed on õiged ja asjakohased

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära ei ole oluline antud ravi rakendamisel.

Hinnang: väitega nõus, teenus sobib enamikule patsientidele, kellele kõnealune teenus on näidustatud.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Kohaldamise tingimuste sätestamine ei ole vajalik.

Hinnang: teenusele pääsemisele oleks vajalik sätestada suunamine erialaspetsialisti poolt (dermatoloog, onkoloog, onkokirurg)

17. Kokkuvõte

Teenuse hüvitamist taotletakse järgmistel näidustustel: pindmine basaliom (C44), lamerakk-kartsinoom *in situ* (*Morbus Bowen*) (C44), aktiivsed keratoosid (vähiväli) (L57), akne (L70), HPV erinevate tüvede infektsioonid (B07, A63.0), naha leišmaniaas (B55.1), nahalümfoomid (C84, D36). Teenuse tulemuslikkus on võrreldav alternatiivsete ravimeetoditega (kirurgiline ravi, imikvimood, krüo-teraapia). Eeliseks on suhteliselt hea talutavus: peamisteks kõrvaltoimeteks on protseduuri aegne valu ja võimalik fototoksiline reaktsioon, mis siiski ei kujuta ohtu patsiendi elule ja tervisele. Protseduuri järgne kosmeetiline tulemus on parem võrreldes kirurgilise ravi ja krüo-teraapiaga ning taastumisperiood lühem võrreldes imikvimoodraviga. Protseduuri sobib enamikule patsientidele sõltumata nende immuunsustest. Naha pindmiste pahaloomuliste kasvajakasvajate ravijuhendites on PDT toodud välja toodud tugeva ravisoovituseks. Muude dermatooside ravis soovitatakse PDT-d kasutada alternatiivse ravivõimalusena, kui konventsionaalne ravi pole tulemusi andnud. Tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutuse tingimusena tuleks sätestada suunamine teenusele erialaspetsialisti poolt (dermatoloog või onkoloog/onkokirurg)

18. Kasutatud kirjandus

- Eisen DB, et al. Guidelines of care for the Management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85:e209-33.
- Heppt MV, et al. S3 guideline for actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma – short version, part 1: diagnosis, interventions for actinic keratoses, care structures and quality-of-care indicators. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18:275–294.
- Moan J, et al. An outline of the hundred-year history of PDT. *Anticancer Res*. 2003 Sep-Oct;23(5A):3591-600.
- Morton CA, et al. European Dermatology Forum guidelines on Topical photodynamic therapy 2019 Part 2: emerging indications – field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:17–29.
- Morton CA, et al. European Dermatology Forum guidelines on Topical photodynamic therapy 2019 Part 1: treatment delivery and established indications – actinic keratoses, Bowen’s disease and basal cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:2225–2238.
- Morton CA, et al. British Association of Dermatologists’ guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen’s disease) 2014. *Br J Dermatol*. 2014;170:245–260.
- Nasr I, et al. British Association of Dermatologists guideline for the management of adults with basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*, 2021;185:899–920.
- Peris K, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer*. 2019;118:10-34.
- Wong, et al. British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for Topical photodynamic therapy 2018. *Br J Dermatol*. 2019;180:730–739.
- Worley B, et al. Treatment of actinic keratosis: a systematic review. *Arch Dermatol Res*. 2022 Dec 1. doi: 10.1007/s00403-022-02490-5.