



TARTU ÜLIKOOL

tervisetehnoloogiate hindamise keskus

Ekstrakorporaalne fotoferees

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH82

Tartu 2026

Raporti on koostanud:

Martin Mürsepp, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse terviseanalüütik

Janika Alloja, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse vanemmajandusanalüütik

Katrin Koiduaru, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse vanemmajandusanalüütik

Ain Kaare, Tartu Ülikooli Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliiniku juht ja vanemarst-õppejõud hematoloogia erialal

Mikk Jürisson, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse projekti vastutav täitja ning peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi kaasprofessor

Tänuõnad:

Täname Merje Metsoja Tervisekassast nõuannete eest ekstrakorporaalse fotofereesi hinna arvutamisel ning Merje Metsoja, Malle Avarsood, Karin Kõnd-Vetevoos ja Andra Makketi raportit retsenseerimise eest.

Keeletoimetaja – Merily Šmidt

Viide raportile:

Mürsepp M, Alloja J, Koiduaru K, Kaare A, Jürisson M. Ekstrakorporaalne fotoferees, tervisetehnoloogia hindamise raport TTH82. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi tervisetehnoloogiate hindamise keskus; 2026

Ekstrakorporaalne fotoferees:

ISBN 978-9985-4-1510-8 (pdf)

Tervisetehnoloogia raportit koostamist toetas Tervisekassa.

Sisukord

Lühendid	5
Kokkuvõte	7
1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused	10
2. Ekstrakorporaalne fotoferees ja selle kasutusala	11
2.1. Naha T-rakklümfoom	12
2.1.1. Seenja mükoosi ja Sezary sündroomi tavaravi	14
2.1.2. Ekstrakorporaalse fotofereesi roll	15
2.2. Siirik-peremehe-vastu reaktsioonid	16
2.2.1. Siirik-peremehe-vastu reaktsioonide tavaravi	17
2.2.2. Ekstrakorporaalse fotofereesi roll	18
2.3. Muud rakendusala	19
2.3.1. Tahkiselundite siirdamisjärgsed äratõukereaktsioonid	19
2.3.2. Autoimmuunhaigused	20
2.4. Kokkuvõte	20
3. Ekstrakorporaalse fotofereesi ja alternatiivsete sekkumiste efektiivsus ja ohutus	22
3.1. Seenjas mükoos ja Sezary sündroom	22
3.1.1. Metoodika	22
3.1.2. Ekstrakorporaalne fotoferees	27
3.1.3. Gemtsitabiin	28
3.1.4. Metotreksaat	29
3.1.5. Mogamulizumab	30
3.1.6. Brentuksimabvedotiin	31
3.1.7. Kokkuvõte	32
3.2. Äge siirik-peremehe-vastu reaktsioon (GVHD)	34
3.2.1. Metoodika	34
3.2.2. Ekstrakorporaalne fotoferees	39
3.2.3. Mükofenolaat	40
3.2.4. Infliksimab	41
3.2.5. Vedolizumab	42
3.2.6. Kokkuvõte	42
3.3. Krooniline GVHD	44
3.3.1. Metoodika	44
3.3.2. Ekstrakorporaalne fotoferees	47
3.3.3. Mükofenolaat	48
3.3.4. Kokkuvõte	49
4. Tõendus ekstrakorporaalse fotofereesi kulutõhususe kohta erüthrodermilise naha T-rakklümfoomi ja s/r GVHD sihtrühmas	50
4.1. Kulutõhususe uuringute metoodika	50
4.2. Kulutõhususe uuringute tulemused	52
4.3. Kokkuvõte	53
5. Ekstrakorporaalse fotofereesi korraldus Eestis	55
6. Ekstrakorporaalse fotofereesi kulutõhususe analüüs Eestis	57
6.1. Kulutõhususe analüüsi metoodika	57
6.1.1. Mudeli kirjeldus	57
6.1.2. Mudeli sisendandmed	58
6.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused	65
6.2.1. Baasstsenaariumi tulemused	65
6.2.2. Tundlikkuse analüüsi tulemused	66

6.3. Kokkuvõte	68
7. Ekstrakorparaalse fotofereesi eelarve mõju analüüs Eestis.....	70
8. Järeldused	71
Kasutatud kirjandus	73
Lisa 1. Lähteülesanne.....	84
Lisa 2. Raporti metoodika	86
Lisa 3. Ägeda ja kroonilise GVHD raskusastmete määratluskriteeriumid	89
Lisa 4. Suremuse seos ravivastuse saavutamise­ga GVHD kliinilistes uuringutes.....	90
Lisa 5. Ekstrakorparaalse fotofereesi teenuse kulu komponendid.....	91
Summary	92

Lühendid

8-MOP	8-metoksüsporaleen
ASFA	ingl American Society for Apheresis; Ameerika afereesiühing
AWMF	sks Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; teaduslike meditsiiniseltside töörühm
AZA	asatiopriin
BAD	ingl British Association of Dermatologists; briti dermatoloogide ühing
CI	ingl <i>confidence interval</i> , usaldusintervall
CR	ingl <i>complete response</i> ; täielik ravivastus
CsA	tsüklosporiin A
CTCL	ingl <i>cutaneous T-cell lymphoma</i> ; naha T-rakuline lümfoom
DOR	ingl <i>duration of response</i> ; ravivastuse kestus
EBMT	ingl European Society for Blood and Marrow Transplantation; Euroopa vere ja luuüdi siirdamise ühing
ECP	ingl <i>extracorporeal photopheresis</i> ; ekstrakorporaalne fotoferees
EDF	ingl European Dermatology Forum; Euroopa dermatoloogide foorum
EORTC	ingl European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Euroopa vähiravi ja -uuringute organisatsioon
EQ-5D	EuroQol 5-dimension
FDA	ingl U.S. Food and Drug Administration; Ameerika Ühendriikide toidu- ja ravimiamet
GITMO	it Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare; Itaalia luuüdi, vereloome tüvirakkude siirdamise ja rakuteraapia grupp
GK	glükokortikosteroidhormoon
GVHD	ingl <i>graft-versus-host disease</i> ; siirik-peremehe-vastu reaktsioon
ICER	ingl <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> ; täiendkulu tõhususe määr
IFX	infliksimab
ISCL	ingl International Society for Cutaneous Lymphomas; rahvusvaheline nahalümfoomi ühing
MF	lad <i>mycosis fungoides</i> ; seenjas mükoos
MMF	mükofenolaatmofetiil
NCCN	ingl National Comprehensive Cancer Network; Ameerika Ühendriikide riiklik vähivõrgustik
NCI	ingl U.S. National Cancer Institute; Ameerika Ühendriikide riiklik vähiinstituut
NK	ingl <i>natural killer cells</i> ; loomulikud tappurakud
NR	ingl <i>no response</i> ; ravivastus puudub

ORR	ingl <i>overall response rate</i> ; koondravivastuse määr
OS	ingl <i>overall survival</i> ; üldelumus
PR	ingl <i>partial response</i> ; osaline ravivastus
QALY	ingl <i>quality-adjusted life-year</i> ; kvaliteetne eluaasta
RR	ingl <i>risk ratio</i> ; riskisuhe
S	siroliimus
s/r	steroidrefraktaarne
SidEM	it Societa Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare; Itaalia hemafereesi ja rakumanipulatsiooni ühing
SS	Sezary sündroom
TAC	takroliimus
TNF- α	ingl <i>tumor necrosis factor alpha</i> ; tuumori nekroosi faktor alfa
TNMB	ingl <i>tumor, node, metastasis, blood</i> ; kasvaja, lümfisõlm, metastaas, perifeerne veri
TTNT	ingl <i>time to next treatment</i> ; aeg järgmise sekkumiseni
TÜK	Tartu Ülikooli Kliinikum
UVA	ultraviolet-A-kiirgus
VGPR	ingl <i>very good partial response</i> ; väga hea osaline ravivastus

Kokkuvõte

Ekstrakorparaalne fotoferees (ECP) on immuunmoduleeriv raviprotseduur, mille käigus eraldatakse patsiendi verest leukotsüütide vahekiht, mida töödeldakse väljaspool keha fotosensitiivseeriva ühendi ja ultraviolet-A-kiirgusega. Seejärel kantakse see tagasi patsiendi vereringesse. ECP ametlikud rakendusala Euroopa Liidus on naha T-rakklümfoomide, ägedate ja krooniliste siirik-peremehe-vastu reaktsioonide (GVHD) ning südame- ja kopsusiirdamisjärgsete äratõukereaktsioonide ravi. Siinses raportis keskendutakse neist kahele esimesele sihtrühmale, sest südame- ja kopsusiirdamisjärgseid äratõukereaktsioone esineb Eestis hinnanguliselt vaid kuni ühel patsiendil aastas.

Naha T-rakklümfoomid on haruldased nahakasvajad, millesse haigestub Euroopas igal aastal umbes kolm kuni neli inimest miljoni elaniku kohta. Rahvusvahelistes ravijuhendites on soovitatud ECP-d rakendada kaugelarenenud haigusvormide ravis, mille korral Eestis kasutatakse metotreksaati, gemtsitabiini, brentuksimabi või mogamulizumabi. GVHD-d on sagedased allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisega seotud kõrvalnäht, mida esineb ligikaudu pooltel siiratud patsientidest. Rahvusvaheliste ravijuhendite kohaselt on nii ägeda kui ka kroonilise GVHD esmaseks ravivõtteks glükokortikosteroidhormoonid, millega õnnestub saavutada ravivastus umbes pooltel patsientidest. Eestis oleks ECP näidustatud steroidrefraktaarsete (s/r) GVHD patsientide ravis, kus haiguse kroonilise vormi tavaraviks on mükofenolaat ja ägeda GVHD sihtrühmas seedetrakti haaratuse korral lisaks vedolizumab või infliksimab.

Siinse raporti raames tehti süstemaatiline otsing ja metaanalüüs, et hinnata ECP-d ja Eesti tavaravis kasutatavate sekkumiste tervisekasu. Fotofereesi puhul täheldati metaanalüüsis naha T-rakklümfoomi korral ravivastuseid keskmiselt 53%-l (95% CI 0,40–0,66) patsientidest. Seda on mõnevõrra vähem võrreldes metotreksaadi (61%, 95% CI 0,47–0,73), gemtsitabiini (61%, 95% CI 0,52–0,69), brentuksimabi (57%, 95% CI 0,40–0,72) ja mogamulizumabiga (57%, 95% CI 0,39–0,74) ravitulemustega. Uuringute tulemused ja populatsioonid on küllaltki heterogeensed ning saavutatud ravivastuse määrade usaldusvahemikud sekkumiste vahel suuresti kattuvad. Ühtlasi on mediaanajad järgmise ravivõtteeni sarnased. Seega võib nende andmete põhjal pidada ECP-d Eestis praegu saadavalolevate sekkumistega võrdväärselt tõhusaks. Võrreldes alternatiividega tundub ECP olevat seotud tunduvalt soodsama kõrvalnähtude profiiliga.

Metaanalüüsi kohaselt oli s/r ägeda GVHD puhul ECP seotud mõnevõrra suurema ravivastuse saavutamise määraga (72%, 95% CI 65–79%), kui võrrelda mükofenolaadi (60%, 95% CI 44–74%), infliksimabi (66%, 95% CI 57–74%) ja vedolizumabiga (62%, 95% CI 17–93%), kuigi uuringute heterogeensuse tõttu tulemuste usaldusvahemikud suuresti kattuvad. S/r kroonilise GVHD korral saavutati uuringutes fotofereesiga ravivastus keskmiselt 67%-l (95% CI 50–80%) patsientidest ja mükofenolaadiga 57%-l (95% CI 38–74%), kuid tulemuste usaldusvahemikud

kattusid ka sel juhul. Võrreldes alternatiivse immuunsupressiivse raviga on ECP seotud märkimisväärselt väiksema raskekujuliste kõrvalnähtude esinemisega.

ECP kulutõhususe uuringute ülevaateks tehti süstemaatiline otsing, mille tulemusena leiti viis uuringut, kus ECP kulutõhusust hinnati s/r kroonilise GVHD sihtrühmas, ja kaks uuringut, kus ECP kulutõhusust hinnati naha T-rakklümfoomide sihtrühmas. Eestis asjakohaseid võrdlusekkumisi ja tervisetulemi mõõdikuid kasutati vaid kahes GVHD ja ühes naha T-rakklümfoomide uuringus. Kõigis neist leiti, et ECP on domineeriv ehk sellega kaasneb suurem tervisekasu ja kulude kokkuhoid võrreldes alternatiivse sekkumisega. ECP tervisekasu tekkis paremast ravivastuse määrast ning kulusääst progresseerunud GVHD ravikulude ja kõrvalnähtude vältimisest või kallite T-rakklümfoomi ravimite kasutamise edasilükkamisest. Tõenduse kvaliteedi tase oli siiski madal, sest sobivaid uuringuid oli vähe: need olid tehtud ECP tootja rahastusel, kõigi Eesti tavaravis kasutatavate ravimite kohta uuringuid ei olnud ning ECP efektiivsus põhines kaudsetel võrdlustel. Ka analüüsides tehtud eeldused ECP efektiivsuse kohta olid liialt optimistlikud ja/või kulusäästu täpsemad põhjused ebaselged. S/r ägeda GVHD kohta ühtegi kulutõhususe uuringut ei leitud.

ECP-d on Eestis mõistlik pakkuda järgmistel näidustustel: 1) seenjas mükoos või Sezary sündroom, 2) s/r äge või krooniline GVHD ning 3) südame- ja kopsusiirdamisjärgsed äratõuke reaktsioonid. Nende sihtrühmade suurus on Eestis hinnanguliselt vastavalt 12 patsienti, 8–23 patsienti ja üks patsient aastas. Kuna ECP sihtrühm on Eestis suhteliselt väike, on mõistlik teenuse pakkumine koondada vaid vastavat ravi pakkuvatesse haiglatesse (Tartu Ülikooli Kliinikum ja Põhja-Eesti Regionaalhaigla).

Eesti kontekstis tehtud kulutõhususe analüüsiks koostati simulatsioonimudel. Kulutõhusust hinnati vaid GVHD sihtrühmades, sest raporti metaanalüüsi põhjal ei olnud T-rakklümfoomiga patsientide sihtrühmas ECP keskmine ravivastuse määr parem kui võrdlusekkumiste korral. Kulutõhususe analüüsi põhjal lisandus ECP-ga 0,3 ja 0,5 kvaliteetset eluaastat vastavalt s/r ägeda ja kroonilise GVHD sihtrühmas. Kuigi kokku hoitakse statsionaarse haiglaravi, infektsioonide ravi- ja töövõimetushüvitise kuludes, oli ECP kalli hinna tõttu ECP täiendkulu tõhususe määr võrreldes tavaraviga siiski kõrge: s/r ägeda ja kroonilise GVHD sihtrühmas vastavalt 59 500 eurot ja 89 300 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta, mida ei saa Eesti kulutõhususe piirmäärade põhjal pidada kulutõhusaks. Kuna analüüs tehti rahastaja perspektiivist, jäid kõrvale kaudsed kulud (nt haigusest tingitud hooldusvajadus ja töölt kõrvalejäämine), mis suhteliselt noore sihtrühma tõttu (keskmine vanus 44 a) langetaks täiendkulu tõhususe määra tõenäoliselt märgatavalt. Järelduste tugevust vähendavad kaudne tõendus ECP ja tavaravi efektiivsuse kohta ning kliiniliste uuringute väikesed valimid.

Ka eelarvemõju oli võimalik arvutada vaid GVHD sihtrühmas, sest selle kohta koguti kulutõhususe analüüsiks kulude sisendandmeid. ECP rahastamisega kaasneks igal aastal

Tervisekassale lisakulu hinnanguliselt 94 300 eurot s/r ägeda GVHD sihtrühmas ja 432 600 eurot s/r kroonilise GVHD sihtrühmas.

1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Ekstrakorparaalne fotoferees (ingl *extracorporeal photopheresis*, ECP) on immuunmoduleeriv ravi, mis mõjutab eelkõige T-rakke, põhjustades nende apoptoosi ja vähendades põletikku. ECP käigus eraldatakse spetsiaalselt selleks ettenähtud aparatuuriga verest leukotsüüdid (vahekiht), eraldatud vahekihile lisatakse fotosensitiivsust suurendavat 8-metoksüsporaleeni (8-MOP) ja rakud eksponeeritakse ultraviolet-A-kiirgusele (UVA). UVA-le eksponeeritud vahekiht kantakse veeni kaudu tagasi patsiendile. Kõik need kolm etappi (vahekihi aferees, 8-MOP lisamine ja UVA-le eksponeerimine) toimuvad ühe protseduuri käigus funktsionaalselt kinnises süsteemis. ECP-d tehakse spetsialiseeritud keskustes.

ECP võeti esmalt kasutusele naha T-rakulise lümfoomi (Sezary sündroomi, SS) ravis. Praegusel ajal on ECP eeskätt kasutusel naha T-rakulise lümfoomi (SS ja seenjas mükoos (lad *mycosis fungoides*, MF)) ravis, ägeda ja kroonilise siirik-peremehe-vastu reaktsiooni (ingl *graft-versus-host disease*, GVHD) ravis ja tahkisorganite siirdamisjärgsete äratõukereaktsioonide ravis. Meetodit on kasutatud ka teiste haiguste ravis (lisaks eespool mainitule leukeemia, müeloom, sklerodermia, atoopiline dermatiit, *epidermolysis bullosa*, *lichen planus*, luupus, pemfigus, Crohni tõbi, polüsklerooos ja esimest tüüpi diabeet). Rahvusvaheliste ravijuhendite soovitude kohaselt on ECP põhiliseks rakendusala III–IV staadiumi MF ja SS ning steroidrefraktaarne (s/r) äge ja krooniline GVHD, samas kui tõendus teiste diagnooside puhul on piiratud ning ravijuhendite soovitud vastuolulised.

Siinse raporti eesmärk oli hinnata ekstrakorparaalse fotofereesi efektiivsust, kulutõhusust ja eelarve mõju Eestis III–IV staadiumi seenja mükoosi ja Sezary sündroomi ning steroidrefraktaarse ägeda ja kroonilise GVHD ravis võrreldes tavaraviga.

Lähteülesandest (vt lisa 1) tulenevad uurimisküsimused olid järgmised:

1. Milline on tõendus ECP kasu kohta?
2. Milline on tõendus ECP kulutõhususe kohta?
3. Milline on ECP soovituslik korraldus Eestis, sh teenuse sihtrühm?
4. Milline on ECP eelarve mõju?

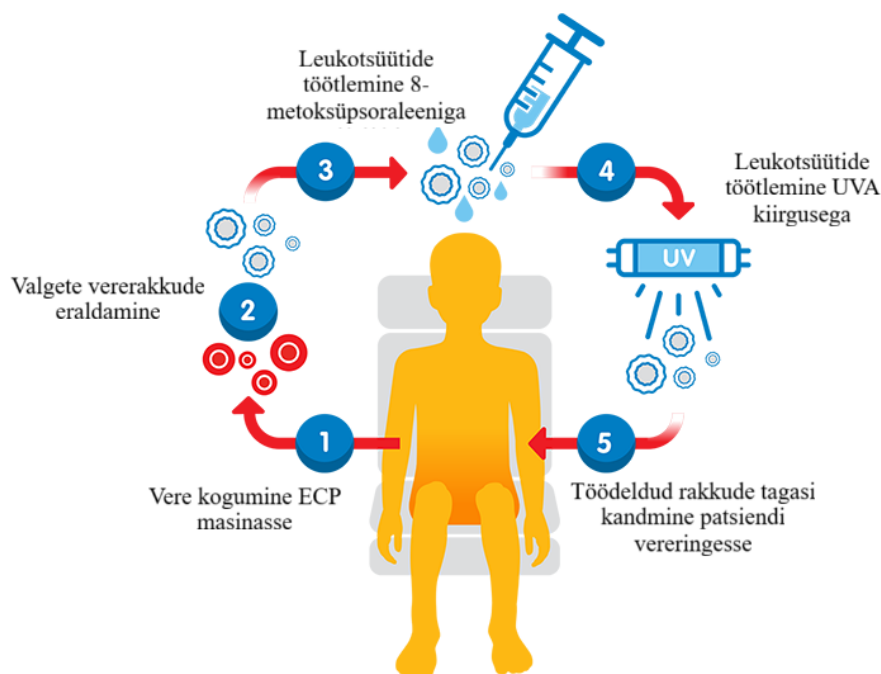
Raportis kirjeldatakse lühidalt MF-i ja SS-i ning s/r ägeda ja kroonilise GVHD kulgu ning epidemioloogiat. Seejärel antakse ülevaade vastavate haiguste tavaravist ja ECP-st. Teaduskirjanduse põhjal kirjeldatakse MF-i ja SS-i ning s/r ägeda ja kroonilise GVHD ravi efektiivsust, ohutust ja kulutõhusust ning antakse ülevaade rahvusvaheliste ravijuhendite soovitudest. Teaduskirjanduse ja Eesti andmeid kasutatakse kulutõhususe mudeli koostamisel ning ECP kulutõhususe ja eelarve mõju arvutamisel. Raporti lõpus esitatakse raporti peamised järeldused ja soovitud.

2. Ekstrakorporaalne fotoferees ja selle kasutusala

Teaduskirjanduse ülevaate koostamisel võeti aluseks ekstrakorparaalse fotofereesi tervishoiuteenuste loetellu lisamise avalduses esitatud ravijuhendid ja ülevaated. Täiendavate ravijuhendite ja ülevaadete leidmisel lähtuti esitatud materjalides viidatud allikatest ning tehti vabas vormis internetiotsing, et leida vastavate organisatsioonide värskemad ning täiendavad pädevate organisatsioonide avaldised.

Ekstrakorporaalne fotoferees on immuunsüsteemi moduleeriv raviprotseduur, mida kasutatakse mitmete T-lümfotsüütide ehk T-rakkude vahendatud haiguste ravis. Algul töötati ECP välja selleks, et ravida naha T-rakklümfoome, mida iseloomustab kasvajakaliste T-rakkude vohamine nahas. Hiljem on ECP leidnud rakendust ka erinevate siirdamisjärgsete immuunreaktsioonide ravis, seal on probleem siiratud T-rakkude reaktsioon peremeesorganismi või peremeesorganismi T-rakkude reaktsioon siiratud materjali vastu. ECP eesmärk on vähendada düsfunktsionaalsete T-rakkude hulka ning nende vahendatud põletikulist reaktsiooni. [1]

ECP algab patsiendi vere kogumisega spetsiaalse seadme abil, millest eraldatakse tsentrifugimise teel valgeid vererakke sisaldav kiht punastest vererakkudest ja plasmast (vt joonis 2.1). Seda protseduuri kutsutakse afereesiks. Seejärel töödeldakse eraldatud valgeid vererakke 8-metoksüpsoraleeniga – fotosensitiviseeriva ühendiga, mis suurendab rakkude vastuvõtlikkust ultraviolet-A-kiirgusele. Seejärel kiiritatakse töödeldud rakke UVA-kiirgusega, pärast mida kantakse need tagasi patsiendi vereringesse.



Joonis 2.1. Ekstrakorparaalse fotofereesi protseduuri etapid [2]

ECP – ekstrakorporaalne fotoferees, UVA – ultraviolet-A-kiirgus

Fotofereesiseadmete töövoog automatiseeritus on erinev – suletud (ingl *online*) süsteemide puhul toimub kogu töövoog rakkude eraldamisest kuni töödeldud rakkude reinfusioonini ühtse katkematu protsessina, samas kui poolavatud (ingl *offline*) süsteemides kasutatakse protseduuri eri etappides eri seadmeid. Ekstrakorporaalsus tuleneb asjaolust, et kogu immuunrakke moduleeriv töötlus toimub väljaspool organismi. Seega on ekstrakorporaalne fotoferees protseduur, kus patsiendilt afereesi teel eraldatud rakke töödeldakse väljaspool keha UVA-valgusega. [2]

Fotofereesi täpne toimemehhanism ei ole teada. On leitud, et protseduur otseselt ei hävita T-rakke, vaid viib need apoptoosini DNA ahelate vaheliste sidemete moodustamise teel. Samuti on leitud, et fotoferees kutsub esile immuuntolerantsi reguleerivate T-rakkude induktsiooni kaudu. [3] Fotoferees ei likvideeri otseselt immuunsüsteemi düsregulatsiooni põhjust, vaid aitab säilitada immuuntolerantsi ja -tasakaalu. ECP protseduure tehakse ravi algfaasis suurema sagedusega, sõltuvalt haigusest kahel kuni kolmel korral nädalas. Ravivastuse saavutamise korral vähendatakse protseduuride sagedust. ECP-d võib kasutada säilitusravina korra kuus või harvem või täielikult lõpetada sõltuvalt ravivastuse püsivusest. [4]

Esimesed kliinilised uuringud ECP kasutamise kohta pärinevad juba 1980-ndatest aastatest. Ameerika Ühendriikide toidu- ja raviamet (ingl U.S. Food and Drug Administration, FDA) andis heakskiidu ECP-d kasutada naha T-rakklümfoomide (ingl *cutaneous T-cell lymphoma*, CTCL) raviks 1988. aastal. [1] Lootustandvate ravitulemuste ning FDA heakskiidu mõjul levis ECP 90-ndatel Euroopasse, kuigi ametlik Euroopa Liidu meditsiiniseadmete CE sertifikaat väljastati THERAKOS CELLEX-i fotofereesisüsteemile alles 2024. aasta septembris täiskasvanute naha T-rakklümfoomi ja tahkisorganite (südame ja kopsu) siirdamisjärgsete äratõukereaktsioonide ravi näidustusel ning ägeda ja kroonilise GVHD ravis vähemalt kolme aasta vanustel patsientidel [5]. Lisaks nüüdseks ametlikele näidustustele on ECP-d aastate jooksul uuritud teiste, peamiselt autoimmuunhaiguste ravis. Järgnevates alapeatükkides on kirjeldatud fotofereesi põhilisi rakendusalasid ja ravijuhendite seisukohti ECP kasutamise kohta nende ravis.

2.1. Naha T-rakklümfoom

Naha T-rakklümfoomid on heterogeenne rühm haruldastest lümfoproliferatiivsetest haigustest, mida iseloomustab pahaloomuliste T-lümfotsüütide ehk T-rakkude vohamine nahas [1]. Euroopas haigestub aastas naha T-rakklümfoomi hinnanguliselt 0,29–0,39 inimest 100 000 elaniku kohta. Naha T-rakuliste lümfoomide kaks klassikalist tüüpi on seenjas mükoos ja Sezary sündroom, mis kokku moodustavad umbes 70% kõikidest naha T-rakklümfoomidest. [6]

Seenjas mükoos on naha T-rakklümfoomi levinuim vorm, moodustades 60% kõikidest juhtudest [6]. Haigust iseloomustab klonaalsete T-rakkude leidumine nahas, varajases staadiumis avaldub see sügelevate naastudena. MF-i haiguskulg on ettearvamatu. Esineda võib nii kiiret kui ka aeglast haiguse progressiooni, osal patsientidest ei pruugi haigus üldse progresseeruda.

Sezary sündroom on naha T-rakklümfoomi haruldsem ja raskekujulisem leukeemiline vorm, mida iseloomustab lisaks varasemate staadiumite MF-i ilmingutele laialdane klonaalsete kasvajaliste Sezary rakkude leidumine perifeerses veres (B2). Sezary sündroomi esineb umbes 5–10%-l naha T-rakklümfoomiga patsientidest. [7]

MF-i ja SS-i puhul eristatakse TNMB (ingl *tumor, node, metastasis, blood*; kasvaja, lümfisõlm, metastaas, perifeerne veri) klassifikatsiooni alusel kliinilisi staadiume IA kuni IVB, sõltuvalt naha, lümfisõlmede, perifeerse vere ja siseorganite haaratusest (vt tabel 2.1). Ravijuhendites ja kliinilistes uuringutes on MF ja SS sageli liigitatud mitteerütrodermiliseks (T1–T3) ja erütrodermiliseks (T4) või varajase (IA–IIA) ja hilise staadiumi (IIB–IVB) haiguseks. Umbes 20%-l juhtudest progresseerub I või II staadiumi haigus III või IV staadiumiks. [8]

Varajases nahastaadiumis (T1–T2) piirdub haigus nahasümptomitega ja ei mõjuta patsientide elu eriti suurel määral. Haiguse süvenedes (T3) võivad nahas välja areneda suured sügelevad sõlmelised kasvajalised kolded, mis võivad haavanduda, põhjustada valu ning tüsistuda tromboosi ja kroonilise sepsisega. [1] Erütrodermilist haigust (T4) iseloomustab raskekujulisim naha haaratus, mille korral laatanud punetav lööve katab enam kui 80% kehapinnast [9].

Tabel 2.1. MF-i ja SS-i staadiumite klassifikatsioon TNMB alusel [4]

Stadium	T (nahk) ^a	N (lümfisõlmed) ^b	M (siseorganid) ^c	B (perifeerne veri) ^d
IA	T1	N0	M0	B0–B1
IB	T2	N0	M0	B0–B1
IIA	T1–T2	N1–N2	M0	B0–B1
IIB	T3	N0–N2	M0	B0–B1
IIIA	T4	N0–N2	M0	B0
IIIB	T4	N0–N2	M0	B1
IVA ₁	T1–T4	N0–N2	M0	B2
IVA ₂	T1–T4	N3	M0	B0–B2
IVB	T1–T4	N0–N3	M1	B0–B2

^a T1 – lööve ≤ 10%-l kehapinnast, T2 – lööve ≥ 10%-l kehapinnast, T3 – vähemalt üks ≥ 1 cm läbimõelduga kasvajaline vohand, T4 – erütrodermia ehk lööve ≥ 80%-l kehapinnast; ^b N0 – lümfisõlme haaratus puudub, N1 – vähesed isoleeritud atüüpilised lümfotsüüdid, N2 – vähesed kobardunud atüüpilised lümfotsüüdid, N3 – rohkelt kobardunud atüüpilisi lümfotsüüte; ^c M0 – siseorganite haaratus puudub, M1 – patoloogiliselt kinnitatud siseorgani haaratus; ^d B0 – ≤ 5% lümfotsüütidest Sezary rakud, B1 – > 5% lümfotsüütidest Sezary rakud, kuid ≤ 1,000/μL, B2 – ≥ 1,000/μL Sezary rakku

MF-i ja SS-iga seotud mediaanelumus sõltub haiguse staadiumist. IA staadiumi haiguse puhul on patsientide mediaanelumus üle 20 aasta, kuid kaugelearenenud haigusega patsientide prognoos on halb. Kasvajaliste kollete või erütrodermiaga (IIB–III staadiumi) patsientide viie aasta mediaanelumusmäär on vahemikus 40–70%. Sezary sündroomiga (IV staadium) patsientide mediaanelumus on umbes 30 kuud ja viie aasta elumusmäär 24%. [10] Muude organite haaratuse (IVB staadium) korral jääb viie aasta elumusmäär vahemikku 15–40% [11].

2.1.1. Seenja mükoosi ja Sezary sündroomi tavaravi

Rahvusvaheliste ravijuhendite kohaselt kasutatakse MF-i ja SS-i ravis erinevaid ravivõtteid, mille valik sõltub eelkõige haiguse raskusastmest. Haiguse varajaste staadiumite ravis kasutatakse peamiselt paikseid ravivõtteid, nagu glükokortikosteroidhormoone (GK) sisaldavaid määrdeid, samuti naha kemo- ja fototeraapiat. Süsteemne keemia- või bioloogiline ravi (sh ECP) on näidustatud haiguse raskemate vormide puhul. [1] Rahvusvaheliste ravijuhendite kohaselt ei ole kauglearenenud haiguse ravis ühtset praktikat. Potentsiaalsete ravivõtete seas on loetletud mitmeid sekkumisi, mille kasutamisel tuleks lähtuda kättesaadavusest, varasema ravi tulemustest, kõrvalnähtude profiilist ja kohalikust kasutuskogemusest. Eri sekkumiste tõendus on küllaltki piiratud ja ebapiisav, et kehtestada standardravipraktika. [4, 9]

Naha T-rakk-lümfoome peetakse üldiselt lõplikult välja ravimatuteks haigusteks, mille ravi eesmärk on saavutada võimalikult pikk remissioon koos nahakollete paranemise ja sümptomite vähenemisega. Patsiendid vajavad sageli pikaajast ravi, millega jätkatakse ravivastuse saavutamise korral kuni haiguse progresseerumiseni või talumatute kõrvalnähtude tekkeni. Kuivõrd kauglearenenud haiguse retsidiveerumine on sage, saavad enamik patsientidest ravi mitme eri preparaadiga. [4, 9] Värskeima, 2025. aastal uuendatud Ameerika Ühendriikide riikliku vähivõrgustiku (ingl National Comprehensive Cancer Network, NCCN) naha T-rakk-lümfoomide käsitlusjuhendi [4] kohaselt kuuluvad erütrodermilise (III staadiumi) haiguse eelistatud ravivõtete hulka ECP kõrval beksaroteen, brentuksimabvedotiin, interferoon alfa, metotreksaat, mogamulizumab ja romidepsin. IVA1 staadiumi puhul lisandub ravimite loetellu veel vorinostat. IVA2 ja IVB staadiumi MF-i ja SS-i eelistatud ravivõtete hulka kuuluvad brentuksimabvedotiin, gemtsitabiin, liposomaalne doksürubitsiin, pralatreksaat ja romidepsiin. ECP-d võib kombineerida süsteemsete retinoidide ja/või interferoon alfaga.

Euroopa vähiravi ja -uuringu organisatsiooni (ingl European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) viimase, 2023. aastal avaldatud MF-i ja SS-i ravijuhendi [9] kohaselt on IIIA ja IIIB staadiumi ravivõimalusteks ECP kõrval süsteemsed retinoidid, interferoon alfa, brentuksimabvedotiin, mogamulizumab ja väikses annuses metotreksaat. IV staadiumi puhul on esmavaliku sekkumiste seas kirjeldatud lisaks eelnevatele veel kloorambutsiili kombinatsioonis prednisolooniga.

Eestis on võimalik MF-i ja SS-i ravis esmavaliku preparaatidena kasutada metotreksaati ja gemtsitabiini, kuigi viimast kasutatakse pigem hilisemas ravireas. Nende suhtes refraktaarse või retsidiveerunud haiguse korral on teises ravireas näidustatud ravi brentuksimabvedotiini või mogamulizumabiga. Laialdasemalt kasutatavatest preparaatidest ei ole süsteemsed retinoidid (beksaroteen) ega interferoon alfa Eestis raporti kirjutamise seisuga saadaval.

2.1.2. Ekstrakorporaalse fotofereesi roll

Rahvusvahelistes ravijuhendites on ekstrakorporaalset fotofereesi valdavalt kirjeldatud esmavaliku sekkumiste seas IIIA, IIIB ja IVA1–IVA2 staadiumi MF-i ja SS-i ravis (vt tabel 2.2). Kuigi leidub tõendust ka ECP tulemuslikkuse kohta haiguse varasemate staadiumite ravis, soovitatakse nendes tõhusate ja lihtsamini kättesaadavate alternatiivide tõttu kaaluda ECP kasutamist ainult erandjuhtudel [1].

Tabel 2.2. Ravijuhendite soovitusel ECP rakendamise kohta MF-i ja SS-i ravis

Ravijuhend	Riik/ piirkond	Stadium			Režiim
		IA–IIB	III	IV	
NCCN 2025 [4]	USA	Teatud juhtudel	1. ravirida	1. ravirida	–
NCI 2025 [8]	USA	–	1. ravirida	1. ravirida	–
EORTC 2023 [9]	Euroopa	–	1. ravirida	1. ravirida	–
ASFA 2023 [12]	USA	Roll ebaselge	1. ravirida	1. ravirida	Tsükkel ^a 2–4 nädala tagant
AWMF 2022 [13]	Saksa	–	1. ravirida	1. ravirida	–
EDF 2020 [1]	Euroopa	Ainult kliinilistes uuringutes	1. ravirida	1. ravirida	Tsükkel ^a 2 nädala tagant esimese 3 kuu jooksul, seejärel iga 3–4 nädala tagant
BAD 2018 [14]	UK	Tõendus nõrk, ei soovitata	1. ravirida	1. ravirida	–
UKPS 2017 [15]	UK	Tõendus nõrk, ei soovitata	1. ravirida	1. ravirida	Tsükkel ^a 2–4 nädala tagant

^a kaks protseduuri kahel järjestikusel päeval. „–“ – pole kirjeldatud; ASFA – ingl American Society for Apheresis, Ameerika afereesiühing; AWMF – sks Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, teaduslike meditsiiniseltside tööühm; BAD – ingl British Association of Dermatologists, briti dermatoloogide ühing; EDF – ingl European Dermatology Forum, Euroopa dermatoloogide foorum; EORTC – ingl European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Euroopa vähiravi ja -uuringute organisatsioon; MF – seenjas mükoos; NCCN – ingl National Comprehensive Cancer Network, Ameerika Ühendriikide vähivõrgustik; SS – Sezary sündroom; NCI – ingl National Cancer Institute, Ameerika riiklik vähiinstituut; UKPS – ingl United Kingdom Photopheresis Society, Ühendkuningriigi fotofereesi ühing

Ekstrakorporaalne fotofereesi kasutamine kaugelearenenud MF-i ja SS-i ravis on küllaltki levinud praktika. Rahvusvahelise Nahalümfoomi Konsortsiumi kuuluvas 21 rahvusvahelises (peamiselt USA ja Euroopa) ravikeskuses aastatel 2007–2014 ravitud 853 patsiendi andmetel oli ekstrakorporaalne fotoferees kaugelearenenud (\geq IIB staadiumi) MF-i ja SS-i ravis levinuim valik nii esimeses (18,6%) kui ka teises (13,3%) ravireas [11]. Veidi värskemal Melbourne'i, Birminghami ja Pariisi neljanda astme ravikeskuste Sezary sündroomi ravipraktikat hindavas uuringus [16] kasutati 2012.–2021. aastal 178 ravitud patsiendi seas kõige sagedasema (20,2%) esmavaliku sekkumisena ekstrakorporaalsel fotofereesil põhinevaid kombineeritud ravivorme. ECP monoterapiat kasutati 9,0%-l juhtudest.

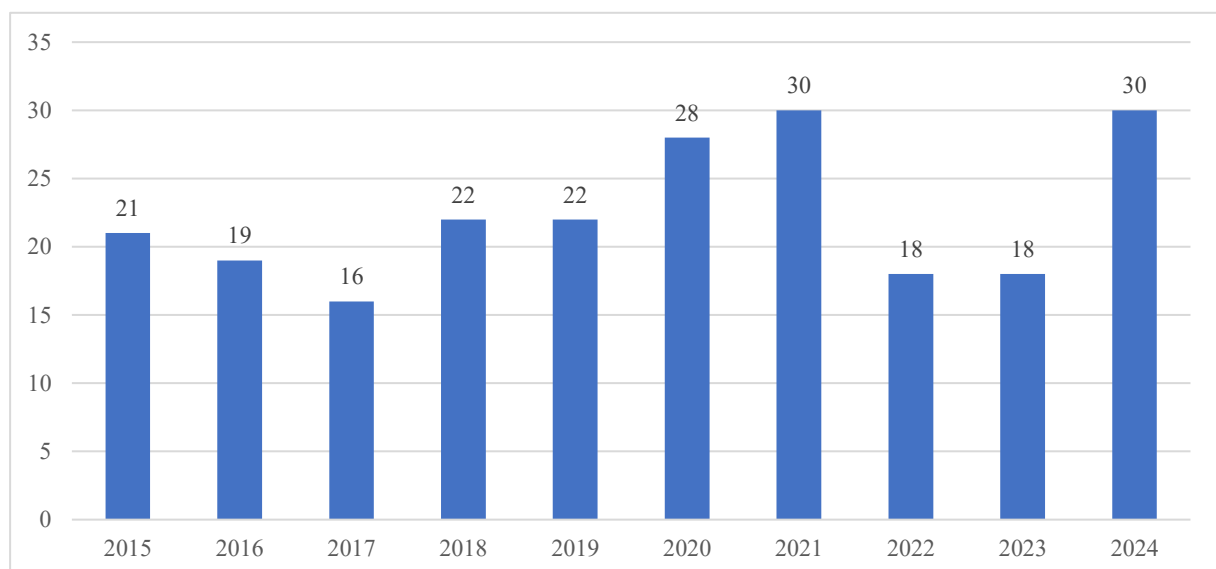
2.2. Siirik-peremehe-vastu reaktsioonid

GVHD on siiriku põhjustatud immuunreaktsioon peremeesorganismi kudede vastu. GVHD esineb sageli pärast allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist, mida kasutatakse mitmete ägedate ja krooniliste leukeemiate ning erinevate lümfoomide ravis [17]. GVHD võib olla nii äge kui ka krooniline [12].

Ägeda GVHD käigus reageerivad siiratud T-lümfotsüüdid peremeesorganismi epiteelrakkudega, kutsudes esile põletikulise reaktsiooni. Äge GVHD kujuneb välja esimese saja päeva jooksul pärast allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist. Põletik võib haarata mitut organit, kõige sagedamini nahka, maksa ja seedetrakti, ning avalduda vastavalt lööbe, maksaensüümide tõusuna vereproovis või iivelduse, oksendamise ja kõhulahtisusena. Kuigi vereloome tüvirakkude siirdamisel kasutatakse GVHD ennetamiseks profülaktilisi meetmeid, kujuneb äge GVHD siiski välja umbes 35–50%-l patsientidest. [12]

Krooniline GVHD on allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise hilistüüpi, mis kujuneb välja 20–80%-l patsientidest. Varasem ägeda GVHD põdemine on seotud suurema riskiga kroonilise GVHD tekkeks. Krooniline GVHD kujuneb enamasti välja esimese siirdamisjärgse aasta jooksul. [18] Võrreldes ägeda haigusega võib krooniline GVHD avalduda laialdasemalt, haarates lisaks ägeda GVHD manifestatsioonidele veel suu, silma ja suguorganite limaskestasid, kopse, liigeseid ja tugi- ja liikumiskonda.

Eestis tehakse allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist Tartu Ülikooli Kliinikumis. Viimase kümne aasta jooksul on Eestis tehtud allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist aastas keskmiselt 22 patsiendile (vt joonis 2.2) [19].



Joonis 2.2. Allogeensed vereloome tüvirakkude siirdamised Eestis 2015–2024 [19]

2.2.1. Siirik-peremehe-vastu reaktsioonide tavaravi

Nii ägeda kui ka kroonilise GVHD esmane standardravi on immuunreaktsiooni pärssivad glükokortikosteroidhormoonid (peamiselt prednisoloon ja metüülprednisoloon), mida sageli kombineeritakse kaltsineuriini inhibiitoritega (takroliimus ja tsüklosporiin, TAC ja CsA). Glükokortikosteroididega õnnestub püsiv ravivastus saavutada umbes 40%-l ägeda ja 50%-l kroonilise GVHD-ga patsientidest. [18]

Glükokortikosteroidravi ebaõnnestumisel on patsientide prognoos halb – teise ravirea sekkumistega õnnestub steroidrefraktaarse ägeda GVHD korral ravivastus saavutada keskmiselt umbes 58%-l patsientidest, kelle kuue kuu mediaanelumusmäär on 49% [20] ning kahe aasta haigusega seotud suremus on umbes 70% [21]. S/r kroonilise GVHD prognoos on mõnevõrra parem, patsientide ühe aasta mediaanelumusmäär on 80% [22].

Glükokortikosteroidravi ebaõnnestumisel puudub ühtne laialdaselt tunnustatud praktika järgnevatel raviridadel. Värskeima, NCCN-i 2025. aastal uuendatud GVHD ravijuhendi [23] kohaselt on nii s/r ägeda kui ka kroonilise GVHD ravi esmavalikuks ruksolitiniib, millel on FDA ja Euroopa ravimiameti heakskiit mõlema seisundi näidustusel. Lisaks on s/r kroonilise GVHD ravis eelistatud ibrutiniib ja axatimab, millel on samuti FDA heakskiit, kuid puudub müügiluba Euroopa Liidus, ning belumosudil, mis on heaks kiidetud nii Euroopas kui USA-s. Eelistatud ravimite kõrval võib nii ägeda kui ka kroonilise GVHD ravis kasutada veel mitmeid erinevaid süsteemseid ravivorme (vt tabel 2.3), mille valikul tuleb lähtuda saadavusest, kohalikust kasutuskogemusest, aine toksilisusprofiilist ja patsiendi taluvusest, varasema ravi tulemustest ning koostoimetest teiste ravimitega. Ravijuhendi koostajate hinnangul on tõendusmaterjal nende ravimite puhul ebapiisav, et eelistada üht sekkumist teisele.

Sarnaselt NCCN-i juhendiga on viimases Euroopa vere- ja lüüdi siirdamise ühingu (ingl European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) 2024. aastal uuendatud GVHD käsitusjuhendis [24] nimetatud ruksolitiniib teise ravirea valikpreparaadina nii s/r ägeda kui ka kroonilise GVHD ravis, samas kui teised süsteemsed ravivormid, sealhulgas ECP, on näidustatud ruksolitiniibravi ebaõnnestumise korral ehk kolmandas ravireas.

Tabel 2.3. Steroidrefraktaarse ägeda ja kroonilise GVHD teise ja kolmanda rea ravivõimalused lisaks ekstrakorporaalsele fotofereesile [23, 24]

Ravim	Äge GVHD	Krooniline GVHD
Alemtuzumab	+	+
Abatsept	–	+
Alfa-1-antitrüpsiin	+	–
Aksalitimab	–	+
Basliksimab	+	–
Belumosudil	–	+
Bortezomib	–	+
Etanertsept	+	+
Hüdroksüklorokviin	–	+

Ravim	Äge GVHD	Krooniline GVHD
Ibrutiniib	–	+
Imatinib	–	+
Infliksimab	+	–
Interleukiin-2	–	+
Kaltsineuriini inhibiitorid (takroliimus, tsüklosporiin)	+	+
Metotreksaat	–	+
mTOR inhibiitorid (sirolimus)	+	+
Mükofenolaat	+	+
Pentostatin	+	+
Pomalidomid	–	+
Rituksimab	–	+
Ruksolitiniib	+	+
Totsilizumab	+	–
Tümotsüüdivastased antikehad (ATG)	+	–
Uriinist eraldatud inimese koorioni gonadotropiin	+	–
Vedolizumab	+	–

Võrreldes rahvusvahelistes ravijuhendites kirjeldatuga on s/r GVHD ravivõimalused Eestis küllaltki piiratud. Enamik tabelis 2.3 loetletud preparaatidest ei ole Eestis GVHD näidustusel saadaval. Eestis on võimalik kasutada ägeda GVHD teises ravireas mükofenolaati, infliksimabi ja vedolizumabi. Kroonilise s/r GVHD raviks kasutatakse tõhusate alternatiivide puudumise tõttu ainult mükofenolaati. Kuigi ka tümotsüüdivastased antikehad on Eestis GVHD ravis saadaval, on nende kasutamisest suure toksilisuse tõttu loobutud. Ravijuhendites soovitatud ruksolitiniibi Eestis GVHD näidustusel raporti koostamise ajal ei rahastatud.

2.2.2. Ekstrakorporaalse fotofereesi roll

Värskeimate Euroopa [24] ja Ameerika Ühendriikide [23] ravijuhendite kohaselt on ekstrakorporaalne fotoferees näidustatud nii ägeda kui ka kroonilise GVHD kolmanda rea ravivõimalusena esmavaliku glükokortikosteroidravi ja teise rea ruksolitiniibravi ebaõnnestumise korral. Kuigi mitmes varasemas enne ruksolitiniibi heakskiitu avaldatud ravijuhendis (vt tabel 2.4) on kirjeldatud fotofereesi esmavaliku sekkumisena nii s/r ägeda kui ka kroonilise GVHD korral ehk teises ravireas, soovivad Ameerika afereesi ühing (ingl American Society of Apheresis, ASFA) [12] ning Itaalia hemaferese ja rakumanipulatsiooni ühing (it Societa Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare) [25] endiselt kaaluda ECP-d juba teise ravirea sekkumisena, eelistamata ruksolitiniibi.

Tabel 2.4 Ravijuhendite soovitusel ekstrakorporaalse fotofereesi kasutamise kohta ägeda ja kroonilise GVHD ravis

Allikas	Riik, piirkond	Ravi-rida	Režiim	
			Äge GVHD	Krooniline GVHD
NCCN 2025 [23]	USA	3.	–	–
EBMT 2024 [24]	Euroopa	3.	–	–

Allikas	Riik, piirkond	Ravi-rida	Režiim	
			Äge GVHD	Krooniline GVHD
SidEM-GITMO 2024 [25]	Itaalia	2.	Tsükkel nädalas 4 esimese nädala jooksul	Tsükkel üle nädala 12 nädala jooksul
ASFA 2023 [12]	USA	2.	2–3 protseduuri nädalas kuni ravivastuse saavutamiseni (vähemalt 8 nädalat)	Tsükkel nädalas 3 esimese kuu jooksul, seejärel 2 korda kuus, seejärel vähendamine ravivastuse järgi
EDF 2020 [1]	Euroopa	2.	2–3 protseduuri nädalas kuni ravivastuseni	Tsükkel nädalas 3 esimese kuu jooksul, seejärel 2 korda kuus, seejärel vähendamine ravivastuse järgi
Nordic ECP Quality Group 2020 [26]	Põhja-maad	2.	Tsükkel nädalas 4 esimese nädala jooksul, seejärel sõltuvalt ravivastusest	Tsükkel üle nädala 12 esimese nädala jooksul
UKPS 2017 [15]	Suur-britannia	2.	Tsükkel (2 protseduuri) nädalas vähemalt 8 nädala jooksul	Tsükkel (2 protseduuri järjestikusel päeval) üle nädala, vähemalt 6 tsükli

ASFA – ingl American Society for Apheresis, Ameerika afereesiühing; EBMT – ingl European Society for Blood and Marrow Transplantation, Euroopa vere- ja luuüdi siirdamise ühing; EDF – ingl European Dermatology Forum, Euroopa dermatoloogide foorum; GITMO – it Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare, Itaalia luuüdi, vereloome tüvirakkude siirdamise ja rakuteraapia grupp; GVHD – ingl *graft-versus-host disease*, siirik-peremehe-vastu reaktsioon; NCCN – ingl National Comprehensive Cancer Network, Ameerika Ühendriikide riiklik vähivõrgustik; SidEM – it Societa Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare, Itaalia hemaferesi ja rakumanipulatsiooni ühing; UKPS – ingl United Kingdom Photopheresis Society, Ühendkuningriigi fotofereesi ühing

2.3. Muud rakendusala

Peale naha T-rakklümfoomide ja siirdamisjärgsete immuunreaktsioonide on aastate jooksul uuritud ekstrakorparaalset fotofereesi ka teiste immuunvahendatud haiguste ravis. Euroopa raviamet on lisaks naha T-rakklümfoomile ja GVHD-le andnud THREAKOS™ CELLEX™-i fotofereesi süsteemile kasutusloa südame- ja kopsusiirdamisjärgsete äratõukereaktsioonide raviks. [5]

2.3.1. Tahkiselundite siirdamisjärgsed äratõukereaktsioonid

Umbes 20–30%-l siiratud südamega patsientidest kujuneb esimese siirdamisjärgse aasta jooksul siiriku suhtes välja rakuline äratõukereaktsioon, mis on seotud siiriku vaskulopaatia, hemodünaamilise ebastabiilsuse ja kehvema prognoosiga. Äratõukereaktsioone ravitakse immuunsuppressantidega, mis suurendavad sekundaarsete kasvajate, metaboolsete häirete ja organkahjustuse riski ning soodustavad infektsioonide teket. [12]

Ameerika afereesi ühingu 2023. aasta terapeutilise afereesi rakendusjuhendis [12] on ekstrakorparaalset fotofereesi soovitatud rakendada teises reas rakulise või korduva äratõukereaktsiooni ravis. ECP sobib ka äratõukereaktsioonide ennetamiseks, kuigi soovitus ja tõendus selle kasutuse kohta on nõrgem. Ka Ühendkuningriigi fotofereesi ühingu [15] hinnangul on ekstrakorparaalne fotoferees asjakohane lisaravivõtte standardse immuunsupressiivse ravi kõrval nii ägedate äratõukereaktsioonide ennetamisel kui ka ravis, samas kui

Euroopa dermatoloogide foorum on toonud tõenduse puudujäägiks asjaolu, et prospektiivsetes uuringutes on võrreldud fotofereesi iganenud immuunsupressiivse ravi režiimidega [1].

Obliteratiivne bronhioliit on levinuim kopsude siirdamisjärgse kroonilise siiriku düsfunktsiooni vorm, mis kujuneb viiendaks siirdamisjärgseks aastaks välja umbes pooltel patsientidel. Siirdamisjärgne immuunsupressioon põhineb tavaliselt kolmest ravimist koosneval skeemil, millesse kuuluvad kaltsineuriini inhibiitor (tsüklosporiin või takroliimus), antimetaboliit (asatiopriin või mükofenolaat) ning glükokortikosteroidhormoonid. Obliteratiivse bronhioliidi korral on esmane sekkumine pulssravi suures annuses metüülprednisolooniga. Esmaravile vastuse puudumise korral jätkatakse teises reas metotreksaati, tümotsüüdivastaseid antikehasid, muromonabi, asitromütsiini või muid preparaate sisaldavate päästvate raviskeemidega. [12]

Ameerika afereesi ühingu 2023. aasta ravijuhendis [12] soovitatakse ekstrakorparaalset fotofereesi kaaluda kopsusiirdamisjärgse äratõukereaktsiooniga seotud kroonilise siiriku düsfunktsiooni ja obliteratiivse bronhioliidi teises ravireas, samas kui Euroopa dermatoloogide foorumi 2020. aasta [1] ja Ühendkuningriigi fotofereesi ühingu 2017. aasta juhendis [15] konkreetset seisukohta soovitude kohta ei võeta.

Eestis on aastatel 2015–2024 tehtud keskmiselt kolm kopsusiirdamist aastas. Südamesiirdamisi Eestis ei tehta. Andmed Eesti patsientide südamesiirdamiste kohta Helsingis on lünklikud. Aastatel 2013–2016 siirati Helsingi Ülikoolihaiglas koostöölepingu alusel süda kolmele Eesti patsiendile [27]. Perioodil 2015–2018 siirati süda üheksale Eesti patsiendile [28]. 2023. aastal dokumenteeriti kolm südamesiirdamist Eesti patsientidele Helsingis [29] ja see on kõige värskem konkreetne mõõdetud number.

2.3.2. Autoimmuunhaigused

Ekstrakorparaalset fotofereesi on kasutatud edukalt paljude erinevate autoimmuunhaiguste, näiteks raskekujulise pemfiguse, süsteemse skleroosi, skleroderma ja atoopilise dermatiidi ravis. Tõendus ECP tõhususe ja ohutuse kohta nende haigusseisundite puhul pärineb üksikutest juhtumikirjeldustest või väikesemahulistest uuringutest.

Tõendusmaterjali vähesuse ja madala kvaliteeditaseme tõttu ei ole ravijuhendites ECP-le omistatud selget rolli kirjeldatud seisundite ravis – otsust fotofereesi kasutada soovitatakse hinnata juhtumipõhiselt, kui muud ravivõimalused on ammendunud. [1, 12]

2.4. Kokkuvõte

Ekstrakorparaalne fotoferees on immuunsüsteemi moduleeriv raviprotseduur, mida kasutatakse mitmete T-rakkude vahendatud haiguste ravis. Seenjas mükoos ja Sezary sündroom on varieeruva haiguskuluga lõplikult välja ravimatud haruldased T-rakulised kasvaja, mille prognoos ja ravitulemused sõltuvad oluliselt haiguse raskusastmest. Rahvusvaheliste ravijuhendite kohaselt soovitatakse ekstrakorparaalset fotofereesi kasutada kaugelearenenud ja

erütrodermiaga (III–IV staadiumi) MF-i ja SS-i esimeses ravireas. Ravijuhendites on vastavate haigusseisundite ravivõimaluste seas kirjeldatud veel alternatiivseid ravivõimalusi, mille puhul ei eelistata veenvate andmete puudumise tõttu üht sekkumist teisele.

Eestis kasutatakse MF-i ja SS-i esimeses ravireas gemtsitabiini ja metotreksaati. Teise rea ravivõimaluste hulka kuuluvad mogamulizumab ja brentuksimabvedotiin. Kuivõrd tegemist on sageli retsidiveeruva haigusega, leiaks ekstrakorporaalne fotoferees Eestis potentsiaalselt rakendust nii esimeses ravireas esmadiagnoosiga patsientide seas kui ka hilisemates raviridades juba varem ravitud patsientide puhul.

Äge ja krooniline GVHD on allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisega seotud sagedased kõrvalnähud. Haiguse prognoos esmavaliku glükokortikosteroidravi ebaõnnestumise korral on halb. Värskeimates rahvusvahelistes ravijuhendites on kirjeldatud teises ravireas valikpreparaadiks ruksolitiniibi nii ägeda kui ka kroonilise GVHD ravis, millest tulenevalt on nendes juhendites kirjeldatud ECP-d kolmanda rea sekkumisena, kuid leidub ka juhendeid, milles soovitatakse fotofereesi rakendada juba teises ravireas. Ravijuhendites on kirjeldatud palju fotofereesile alternatiivseid sekkumisi, mille puhul ei eelistata veenvate andmete puudumise tõttu üht sekkumist teisele.

Eestis kasutatakse nii ägeda kui ka kroonilise GVHD ravis mükofenolaati. Lisaks on seedetrakti haaratusega ägeda GVHD puhul võimalik kasutada infliksimabi ja vedolizumabi. Kuivõrd Eestis ei ole ruksolitiniib kättesaadav, oleks ekstrakorporaalse fotofereesi potentsiaalne rakendusala Eestis ägeda ja kroonilise GVHD teine ravirida.

Ekstrakorporaalset fotofereesi soovitatakse ravijuhendites kasutada südame- ja kopsusiirdamisjärgsete äratõukereaktsioonide ravis, mille näidustusel on fotofereesil ühtlasi kasutusluba Euroopa Liidus. Samas tehakse neid protseduure Eestis sedavõrd vähe, et äratõukereaktsioone esineb aastas hinnanguliselt kuni ühel patsiendil, mistõttu ei ole neid patsiente raporti edasistes peatükkides käsitletud. Tõendus ECP kasutamise kohta pemfiguse, süsteemse skleroosi, skleroderma ja atoopilise dermatiidi ravis on piiratud ning rahvusvaheliste ravijuhendite kohaselt ei ole fotofereesi roll antud seisundite ravis selge. Siiski võivad üksikud muude ravivõimaluste suhtes refraktaarse haigusega patsiendid saada kasu ravist ECP-ga.

Seega oleks ekstrakorporaalse fotofereesi põhilisteks rakendusalaadeks Eestis kaugelearenenud (III–IV staadiumi) MF-i ja SS-i ning steroidrefraktaarse ägeda ja kroonilise GVHD ravi. Järgnevates peatükkides on esitatud ülevaade ekstrakorporaalse fotofereesi ning Eestis asjakohaste võrdlussekkumiste tõhususest ja ohutusest vastavate haigusseisundite ravis.

3. Ekstrakorporaalse fotofereesi ja alternatiivsete sekkumiste efektiivsus ja ohutus

3.1. Seenjas mükoos ja Sezary sündroom

3.1.1. Metoodika

Et leida teaduskirjandust ekstrakorporaalse fotofereesi efektiivsuse ja ohutuse kohta MF-i ja SS-i näidustusel, võeti aluseks värskem süstemaatiline ülevaade – 2017. aastal avaldatud Ühendkuningriigi fotofereesi ühingu juhend [15]. Sellest hiljem avaldatud uuringute leidmiseks tehti täiendavad päringud andmebaasis PubMed. Päringute üksikasju on kirjeldatud lisas 2.

MF-i ja SS-i puhul kaasati analüüsi uuringud, milles fotofereesi on hinnatud rahvusvaheliste ravijuhendite soovituslikus rakenduspopulatsioonis ehk III–IV staadiumi haiguse ravis. Kui võrd varajastes uuringutes leiti, et ECP kombineerimine teiste ravivõtetega on seotud märgatavalt paremate ravitulemustega ilma lisatoksilisuseta [30], kasutati hilisemates uuringutes enamjaolt fotofereesi kombinatsioonis teiste preparaatidega (peamiselt interferoon alfa ja süsteemsed retinoidid), mis pole Eestis MF-i ja SS-i ravis saadaval. Seetõttu kaasati analüüsi vaid uuringud, milles fotofereesi kasutati kas monoterapiana või kombinatsioonis Eestis raporti kirjutamise ajal saadavalolevate preparaatidega. Alfredi jt 2017. aasta süstemaatilise ülevaate [15] ning lisapäringuga tuvastati kokku 13 asjakohast uuringut (vt tabel 3.1).

Eestis kasutatakse MF-i ja SS-i esmavaliku ravis gemtsitabiini või metotreksaati. Lisaks on Eestis saadaval mogamulizumab ja brentuksimabvedotiin teises ravireas esmavaliku ebaõnnestumise või haiguse retsidiivi korral. Selleks, et leida teaduskirjandust Eestis praegu kasutatavate ravivõtete kohta, tehti süstemaatilised otsingud andmebaasis PubMed, nende üksikasju on kirjeldatud lisas 2. Analüüsi kaasati uuringud, milles sekkumisi on kasutatud kas monoterapiana või kombinatsioonis teiste Eestis asjakohaste sekkumistega.

Päringute käigus tuvastati seitse asjakohast uuringut gemtsitabiiniga, viis metotreksaadiga, kaheksa mogamulizumabiga ja kuus brentuksimabvedotiiniga ravitud patsientide kohta. Gemtsitabiini puhul kaasati uuringud, milles esitati ravi tulemusi koondatult IIB–IV staadiumi MF-i ja SS-i puhul, kui võrd ainult III–IV staadiumi haiguse ravitulemusi on eraldi kirjeldatud vaid 24 patsiendi seas.

Uuringutes kasutati ravivastuse hindamiseks enamasti koondravivastuse määra (ingl *overall response rate*, ORR), mis hõlmab nii täieliku (ingl *complete response*, CR) kui ka osalise (ingl *partial response*, PR) ravivastuse saavutanud patsientide osakaalu. Uuringutes kasutati ravivastuse määratlemiseks enamjaolt EORTC/ISCL-i (ingl International Society for Cutaneous Lymphomas, rahvusvaheline nahalümfoomi ühing) kriteeriume [31], mille kohaselt osalist ravivastust iseloomustab haigusnähtude taandumine vähemalt 50% ulatuses ning

täielikku ravivastust haigusnähtude täielik kadumine (vt lisa 3). Osas uuringutes on kasutatud ka NCI 1999. aasta mitte-Hodgkini lümfoomide ravivastuse hindamise kriteeriume, mille üldpõhimõte on sama, kuid milles ei ole eraldi nahavastuse hindamise kriteeriume kirjeldatud [32]. Mõnes uuringus on kasutatud ka üldisemaid ravivastuse määramise kriteeriume. Ravivastuse kestuse (ingl *duration of response*, DOR) all on mõeldud aega ravivastuse saavutamisest kuni haiguse progressioonini. Kuivõrd MF ja SS on sageli retsidiveeruvad haigused, on mitmes uuringus ravivastuse püsivuse hindamiseks kasutatud aega järgmise sekkumiseni (ingl *time to next treatment*, TTNT), mis kujutab endast aega hinnatava sekkumise alustamisest järgmise ravivõtte rakendamiseni.

Uuringute tulemused koondati metaanalüüsides, mille tulemusi on tutvustatud järgnevates alapeatükkides.

Tabel 3.1. MF-i ja SS-i ravi tulemused

Allikas	N (MF/SS)	Staadium	Keskmine vanus	Sekkumine	Ravi kestus	CR-i/PR-i lävend	Ravivastuse hindamise aeg	ORR	CR	DOR/TTNT	OS
Ekstrakorporaalne fotoferees											
Gao jt 2019 [33]	65	89% III–IV	64 (37–83)	Monoteraapia (<i>n</i> = 36) Üks protseduur nädalas 6 nädalat; siis üle nädala 12 nädalat; siis korra kuus	42 kuud	–	≥ 6. kuu	–	–	TTNT: 14 kuud	120 kuud ^a
Quaglino jt 2013 [34]	64	73% III–IV	68 ^a (37–85)	Monoteraapia (<i>n</i> = 27) Üks tsükel ^b 2–4 nädala tagant	–	100%/50%	6. kuu	16/27 (59%)	5/27 (19%)	–	–
Knobler jt 2012 [35] (Edelson jt 1987 [36])	39 ^d	79% III–IV	57 (24–80)	Üks tsükel ^b 4 nädala tagant	63,5 protseduuri	90%/50%	5,5. kuu	29/39 ^a (74%)	16/39 ^a (41%)	DOR: PR 14 kuud CR 9 kuud	79,2 kuud ^a
McGirt jt 2010 [37]	19	78% III–IV	66 (31–80)	Monoteraapia Üks tsükel ^b 4 nädala tagant	–	100%/50%	6. kuu	2/18 (11%)	0/18 (0%)	–	–
Stevens jt 2002 [38]	18	100% III–IV	64 (20–78)	Monoteraapia	40 (1–88) kuud	100%/50%	5. kuu	9/16 (56%)	7/16 (44%)	–	56 kuud
Bisaccia jt 2000 [39]	68	38 % IIB–IV	63 (28–86)	Monoteraapia (<i>n</i> = 37) Üks tsükel ^b 2–8 nädala tagant	36,9 kuud	100%/50% 4. nädalal	6. kuu	7/20 (35%)	–	DOR: 7,6 kuud ^a	90% (2 a) 81% (5 a)
Crovetti jt 2000 [40]	33	85% III–IV	58 (35–69)	Monoteraapia (<i>n</i> = 27) Üks tsükel ^b 4 nädala tagant	4 (2–14) tsükli	100%/50%	3./6. kuu	15/22 (68%)	8/22 (36%)	–	18 kuud ^a
Zouboulis jt 1998 [41]	20	100% III–IV	61 ^a (31–93)	Monoteraapia (<i>n</i> = 7) Üks tsükel ^b 4 nädala tagant	6–12 tsükli	–/50%	6. kuu	4/7 (57%)	–	–	–
Dippel jt 1997 [30]	19	100% IV	–	Monoteraapia (<i>n</i> = 10) Üks tsükel ^b 2–4 nädala tagant	16 kuud	90%/25%	–	3/10 (30%)	1/10 (10%)	–	–
Russell-Jones jt 1997 [42]	19	100% IV	–	Monoteraapia	–	90%/25%	1. a	10/19 (53%)	3/19 (16%)	–	–
Gottlieb jt 1996 [43]	31 ^d	87% III–IV	60 ^a (34–82)	Monoteraapia (<i>n</i> = 28) Üks tsükel ^b 4 nädala tagant	≥ 6 tsükli	100%/50%	6. kuu	20/28 (71%)	7/28 (25%)	–	77 kuud
Duvic jt 1996 [44]	47	68% III–IV	65 ^a (29–83)	Monoteraapia Üks tsükel ^b 2–4 nädala tagant	18 tsükli	100%/50%	4. kuu	17/47 ^a (36%)	6/47 ^a (13%)	–	56% (3 a) 48% (4 a)
Heald jt 1989 [45]	32 ^d	69% III–IV	39–77	Monoteraapia Üks tsükel ^b 4 nädala tagant	–	–/25%	6. kuu	15/22 (68%)	–	–	–

Allikas	N (MF/SS)	Staadium	Keskmine vanus	Sekumine	Ravi kestus	CR-i/PR-i lävend	Ravivastuse hindamise aeg	ORR	CR	DOR/TTNT	OS
Gemtsitabiin											
Di Raimondo jt 2022 [46]	22	91% III–IV	66 (25–84)	1000 mg/m ² 1. ja 15. päeval või 1., 8. ja 15. päeval	14 ± 7 tsükli	EORTC / ISCL 2011	4. tsükli lõpus	12/22 (55%)	1/22 (5%)	–	20 kuud
Blazejak jt 2022 [47]	48	100% ≥ IIB	73 ^a (36–93)	600 mg/m ² 1., 8. ja 15. päeval kuni 1000 mg/m ² 1. ja 15. päeval	6 tsükli	EORTC / ISCL 2011	4–6 nädalat 6. tsüklist	30/48 (63%)	4/48 (8%)	TTNT: MF 14 ± 22 kuud SS 9 ± 20 kuud	–
Pellegrini jt 2014 [48]	25	100% II–IV	56 (26–78)	1200 mg/m ² 1., 8. ja 15. päeval	4 (3–6) tsükli	EORTC / ISCL 2011	3–4 nädalat viimasest tsüklist	12/25 (48%)	5/25 (20%)	–	62 kuud 47% (15 a)
Zinzani jt 2010 [49]	19	100% IIB–IV	54 ^a (37–78)	1200 mg/m ² 1., 8. ja 15. päeval	3–6 tsükli	NCI 1999	–	9/19 (47%)	3/19 (16%)	DOR: CR 18–120 kuud (n = 2)	–
Duvic jt 2006 [50]	31	48% IV	M: 68 ^a (43–83) N: 54,5 ^a (21–81)	1000 mg/m ² 1., 8. ja 15. päeval	6 tsükli	– / 50% lööbe vähenemine	4. nädalat	18/28 (64%)	2/28 (7%)	DOR: PR 4 kuud	20,4 kuud ^a 24% (3 a) ^a
Marchi jt 2005 [51]	26	100% IIB–IV	58 ^a (25–77)	1200 mg/m ² 1., 8. ja 15. päeval	6 tsükli	NCI 1999	3–5 nädalat viimasest tsüklist	19/26 (73%)	6/26 (23%)	DOR: CR 10 kuud	19 kuud ^a
Zinzani jt 2000 [52]	30	100% IIB–IV	58 ^a (25–82)	1200 mg/m ² 1., 8. ja 15. päeval	3 tsükli	100%/50% 4. nädalal	4 nädalat viimasest tsüklist	21/30 (70%)	3/30 (10%)	DOR: CR 15 kuud PR 10 kuud	–
Metotreksaat											
Nikolaou jt 2024 [53]	112	41% III–IV	68 ^a (56–75)	Monoteraapia Mediaan 25 mg/n	III: 20 kuud IV: 10 kuud	–/50%	–	26/46 (57%)	–	–	101 kuud ^a
Polgarova jt 2022 [54]	66	50% ≥ IIB	–	–	–	EORTC / ISCL 2011	–	–	–	TTNT: 9 (1–55) kuud ^c	–
Chmielowska jt 2021 [55]	22	50% III–IV	63 (32–82)	20 mg/n	III: 7,5 kuud IV: 3,5 kuud	EORTC / ISCL 2011	–	7/11 (64%)	–	TTNT: 15 kuud ^c	–
Zackheim jt 1996 [56]	29 ^d	100% III–IV	59 (13–85)	5–125 mg/n	23 kuud	100%/50% 4. nädalal	–	17/29 (59%)	12/29 (41%)	–	101 kuud
Zackheim jt 1989 [57]	17	100% IV	69 (13–77)	2,5–80 mg/n, enamasti 10–35 mg/n	22 kuud	100%/50% 1. kuul	–	13/17 (76%)	7/17 (41%)	DOR: 71% ≥ 3 a 35% ≥ 5 a	71% (5 a)
Mogamulizumab											
Christensen jt 2025 [58]	56	72% III–IV	65 ± 14	–	5 ± 14 tsükli	EORTC / ISCL 2011	–	22/38 (58%)	–	–	–

Allikas	N (MF/SS)	Staadium	Keskmine vanus	Sekumine	Ravi kestus	CR-i/PR-i lävend	Ravivastuse hindamise aeg	ORR	CR	DOR/TTNT	OS
Beylot-Barry jt 2023 [59]	122	68% III–IV	67 ± 12	–	4,9 kuud	EORTC / ISCL 2011	–	64/122 ^a (52%)	14/122 ^a (11%)	PFS: 15 kuud ^a	96% (12 kuud) ^a 85% (18 kuud) ^a
Roelens jt 2022 [60]	26	100% IV	68 (53–88)	1 mg/kg 1. kuul, siis üle nädala	8 (1–76) kuud	EORTC / ISCL 2011	–	23/26 (88%)	9/26 (35%)	–	–
Jouandet jt 2022 [61]	21	62% III–IV	68 ± 11	–	–	– / ulatuslik vähenemine	–	12/21 ^a (57%)	4/21 ^a (19%)	–	–
Trum jt 2022 [62]	24	88% III–IV	65 (30–89)	28-päevane tsüklil: 1. tsüklis 1 mg/kg 1., 8., 15. ja 22. päeval; edasi: 1. ja 15. päeval	11 (3–39) infusiooni	EORTC / ISCL 2011	–	17/24 (71%)	11/24 (46%)	–	–
Molloy jt 2021 [63]	12	77% IV	60 ± 3	1 mg/kg/n 1. tsüklil, siis üle nädala	12 (1–26) tsüklit	–	–	Nahk: 8/12 (67%) Veri: 10/12 (83%)	Nahk: 1/12 (8%) Veri: 7/12 (58%)	–	–
Kim jt 2018 [64]	186	63% III–IV	64 (54–73)	28-päevane tsüklil: 1. tsüklis 1 mg/kg 1., 8., 15. ja 22. päeval; edasi: 1. ja 15. päeval	170 (70–348) päeva	EORTC / ISCL 2011	–	40/118 (34%)	–	DOR: 14,1 kuud ^a	–
Duvic jt 2015 [65]	41	68% III–IV	66 (35–85)	Varieeruvad annused	23 (2–156) nädalat	EORTC / ISCL 2011	–	13/28 (46%)	–	DOR: 8 kuud ^a	–
Brentuksimabvedotiin											
Muniesa jt 2023 [66]	55	36% III–IV	59 ^c (24–92)	1,8 mg/kg 3 nädala tagant	7 (1–20) infusiooni	EORTC / ISCL 2011	–	9/20 (45%)	–	–	–
Henderson Berg jt 2022 [67]	14	86% III–IV	63 ^a (26–82)	1,8 mg/kg 3 nädala tagant	6,5 (4–9) tsüklit	EORTC / ISCL 2011	–	9/12 (75%) ORR4: 7/12 (58%)	2/12 (17%)	DOR: 12 kuud	–
Prince jt 2017 [68]	48	27% III–IV	62 (51–70)	1,8 mg/kg 3 nädala tagant kuni 16 tsüklit	12 (5–16) tsüklit	EORTC / ISCL 2011	–	10/13 (77%) ORR4: 6/13 (46%)	1/13 (8%)	TTNT: 14,2 kuud ^a	64% (3 a) ^a
Horwitz jt 2021 [69]											
Papadavid jt 2021 [70]	72	54% III–IV	61 ± 12	1,8 mg/kg 3 nädala tagant	6 (4–12) infusiooni	EORTC / ISCL 2011	–	45/72 (63%) ^a ORR4: 28/72 (39%) ^a	18/72 (25%) ^a	DOR: 9 kuud ^a	CR: 23 kuud PR: 17 kuud NR: 10 kuud
Lewis jt 2021 [71]	13	100% IV	68 ± 9	1,2–1,8 mg/kg 3 nädala tagant	6 (2–13) tsüklit	EORTC / ISCL 2011	–	5/13 (38%)	1/13 (8%)	DOR: 5,5 kuud	–
Kim jt 2015 [72]	32	31% IV	62 (20–87)	1,8 mg/kg 3 nädala tagant kuni 16 tsüklit	6 (1–16) infusiooni	EORTC / ISCL 2011	–	4/10 (40%)	1/10 (10%)	–	–

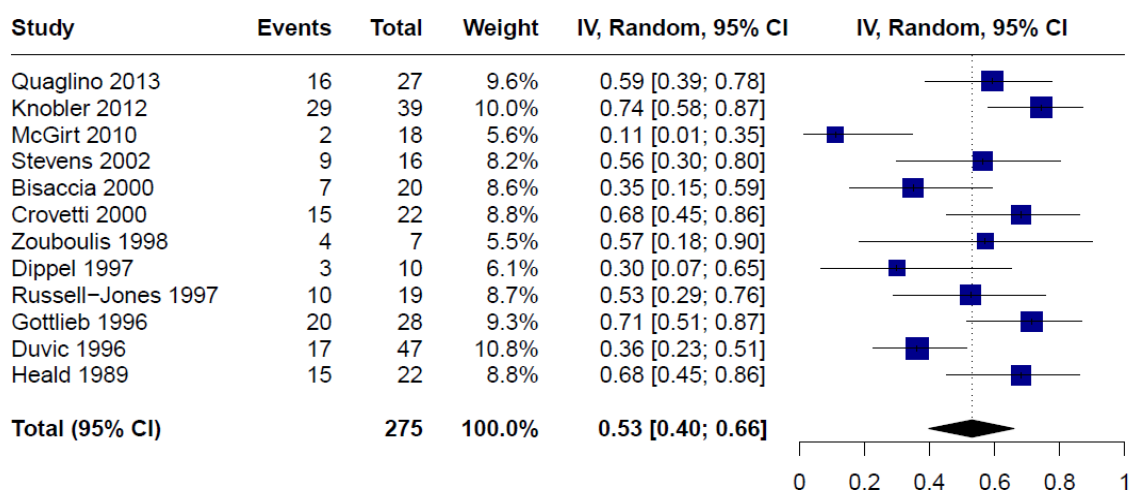
^a kõik ravitud patsiendid; ^b üks ECP protseduur kahel järjestikusel päeval; ^c kõik monoteeraapiaga ravitud patsiendid; ^d CTCL-iga patsiendid; ^e vanus diagnoosimisel. „–“ – pole kirjeldatud; CR – täielik ravivastus; DOR – ravivastuse kestus; EORTC – ingl European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ISCL – ingl International Society for Cutaneous Lymphomas; MF – seenjas mükoos; N – patsientide arv; NR – ravivastus puudub; ORR – koondravivastuse määr; ORR4 – vähemalt neli nädalat kestev ravivastus; OS – üldelumus; PFS – progressioonivaba elumus; PR – osaline ravivastus; SS – Sezary sündroom; TTNT – aeg järgmise sekkumiseni

3.1.2. Ekstrakorporaalne fotoferees

Esimene prospektiivne ja ühtlasi FDA heakskiidu aluseks olev uuring [36] ekstrakorporaalse fotofereesi tulemuste kohta naha T-rakklümfoomi ravivastuse kohta pärineb 1987. aastast, kus 37 süsteemse kemoterapia suhtes refraktaarse või retsidiiveerunud, valdavalt erütrodermilise naha T-rakklümfoomiga patsiendi seas õnnestus saavutada ravivastus 73%-l [35]. Alates 1987. aastast on ECP tõhusust ja ohutust kirjeldatud hulgalistes artiklites. Valdavalt põhinevad tulemused väikesemahulistel võrdlusrühmata uuringutel.

ECP-d MF-i ja SS-i ravivastuse hindavad uuringud on küllaltki heterogeensed. Varasemates uuringutes on kasutatud laiemat naha T-rakklümfoomi mõistet, mistõttu võis lisaks MF-ile ja SS-ile uuringupopulatsiooni kuuluda mõningaid haruldasemate alatüüpidega patsiente. Samuti erinevad uuringud patsientide haigusstaadiumite jaotuvuse asjus – kuigi kaasatud on III–IV staadiumi haigusega patsiente kirjeldavad uuringud, erinevad nendes vastavate staadiumitega patsientide osakaalud. Omakorda tulemuste võrdlemist raskendav asjaolu on ravivastuse defineerimiseks kasutatavate kriteeriumite muutumine ajas – osas uuringutes on peetud osaliseks ravivastuseks haigusnähtude taandumist 25% ulatuses, teistes aga 50% võrra. Enamjaolt on täielik ravivastus defineeritud haigusnähtude täieliku taandumisena, kuigi algses Edelsoni jt 1987. aasta artiklis [36] on kasutatud 90% lävendit. Uuringutes on üldiselt kasutatud fotofereesi monoterapiat ravivastuse hindamiseks ning seejärel on ebapiisava ravivastuse korral rakendatud täiendavaid ravivõtteid.

Uuringutes on täheldatud ravivastuseid 11–74%-l patsientidest, seejuures täielikke ravivastuseid 10–44%-l. Tulemustega tehtud metaanalüüsi kohaselt saavutas uuringutes fotofereesiga ravivastuse keskmiselt 53% (95% CI 40–66%) patsientidest (vt joonis 3.1). Uuringutulemused olid mõõdukalt heterogeensed ($I^2 = 66\%$).



Heterogeneity: $Tau^2 = 0.4108$; $Chi^2 = 32.73$, $df = 11$ ($P = 0.0006$); $I^2 = 66.4\%$

Joonis 3.1. Koondravivastused ECP-ga ravitud MF-i ja SS-i patsientide seas

Varasemas metaanalüüsis [73] on täheldatud 155 ECP-d monoterapiiana saanud patsiendi seas sarnast keskmist koondravivastuse määra (55%). Teises hilisemas metaanalüüsis [74] on 30 uuringu ja 689 patsiendi seas täheldatud ravivastuseid keskmiselt mõnevõrra suuremal määral (63%) patsientidest, kuid enamikus kaasatud uuringutest oli kasutatud ECP-d kombinatsioonis süsteemsete retinoidide või interferooni alga.

Ravivastuse mediaankestust on arvatud vaid ühes kaasatud uuringus (vt tabel 3.1). Täieliku ravivastuse mediaankestuseks on leitud üheksa kuud, samas kui osalise ravivastuse mediaankestuseks on kirjeldatud 14 kuud. Fotofereesiga ravitud patsientide mediaanüldelumust on avaldatud erineval kujul. Mediaanüldelumus varieerub vahemikus 18 kuust 120 kuuni, kahes uuringus on täheldatud sarnaseid mediaanüldelumusi suurusjärgus 77 kuni 79 kuud.

Kõrvalnähtusid ei ole paljudes uuringutes kirjeldatud, kuid neid raporteerivates uuringutes ei ole fotofereesiga ravitud patsientide seas märkimisväärsed kõrvalnähtusid täheldatud või on neid esinenud väga harva [38, 44]. Sagedamate kõrvalnähtude hulka kuuluvad iiveldus ja kergekujuline palavik, mida on esinenud alla 5%-l tehtud 1500 protseduuri seas [39]. Tõsisemad kõrvalnähtud on seotud veenikanüüli tüsistustega, mida võib esineda mis tahes soonesisesel sekkumise korral. Gottlieb jt [43] on leidnud, et üle 1500 fotofereesi protseduuri seas esines ühel patsiendil nahabakterite põhjustatud endokardiiti, samas kui Heald jt [45] ei täheldanud ühtegi sepsisejuhtu 1400 protseduuri seas.

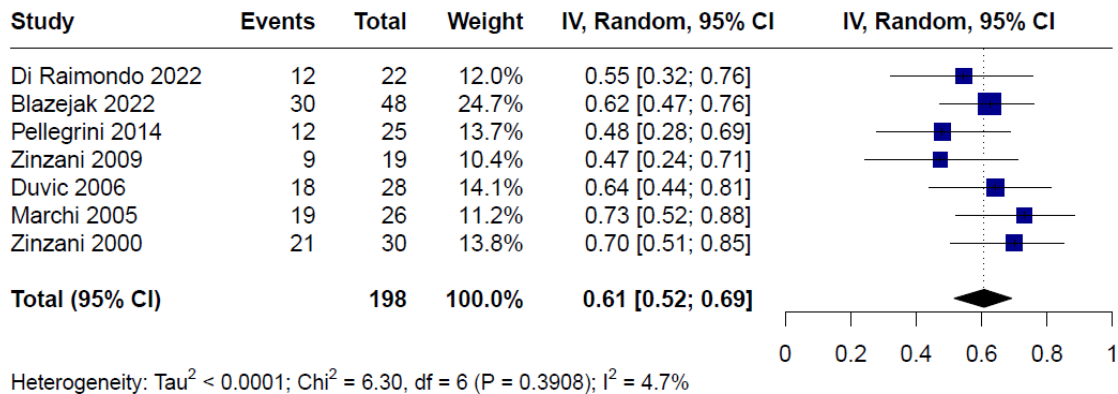
Kuigi otseseid prospektiivseid uuringuid, milles ECP-d on III–IV staadiumi MF-i ja SS-i ravis võrreldud alternatiivsete ravivõtetega, ei ole avaldatud, on Melbourne'i, Pariisi ja Birminghami ravikeskuste ravipraktikat hindavas retrospektiivses analüüsis [16] leitud, et ECP monoterapiat oli seotud pikema TTNT-ga (8,0 kuud) võrreldes retinoidide (4,4 kuud) ja metotreksaadiga (5,0 kuud), kuigi kombineeritud ravivõtetega saavutatud ravivastus oli püsivam.

3.1.3. Gemtsitabiin

Gemtsitabiin on DNA sünteesi tõkestav pürimidiini antagonist, mis takistab T-rakkudel paljuneda [75]. Tõendus gemtsitabiini tõhususe ja ohutuse kohta MF-i ja SS-i ravis pärineb valdavalt väiksemahulistest võrdlusrühmata uuringutest (vt tabel 3.1). Uuringutes on patsientidele gemtsitabiini manustatud enamasti 28-päevaste tsüklitena annustes 1000–1200 mg/m² tsükli esimesel, kaheksandal ja 15. päeval. Patsiendid on uuringutes saanud enamjaolt kolm kuni kuus tsüklit ning ravitulemusi on hinnatud valdavalt neljandal nädalal pärast viimast tsüklit.

Gemtsitabiini tulemusi MF-i ja SS-i ravis on kirjeldatud valdavalt kaugelearenenud (\geq IIB staadiumi) haigusega patsientide seas ning enamasti ei ole tulemusi eraldi erütrodermilise haiguse kohta esitatud. Kaugelearenenud haigusega patsientide seas on täheldatud ravivastuseid 47–73%-l patsientidest, seejuures täielikke ravivastuseid 0–23%-l patsientidest. Eraldi IV staadiumi haiguse ravitulemusi esitavates uuringutes täheldati ravivastuseid 56%-l [46] ja

80%-l [50] patsientidest, seejuures täieliku ravivastuse saavutanute osakaalud jäid alla 10%. Tulemustega tehtud metaanalüüsi kohaselt saavutati gemtsitabiiniga ravivastus keskmiselt 61%-l (95% CI 52–69%) patsientidest (vt joonis 3.2). Uuringutulemused ei olnud heterogeensed ($I^2 = 5\%$).



Joonis 3.2. Koondravivastused gemtsitabiiniga ravitud MF-i ja SS-i patsientide seas

Ravivastuse kestused olid uuringuti varieeruvad. Zinzani jt [49, 52] on kirjeldanud kahe täieliku ravivastuse saavutanud patsiendi ravivastuse kestuseks vastavalt 18 ja 120 kuud. Kahes Bologna ülikoolihaiglas tehtud uuringus [51, 52] oli patsientide täieliku ravivastuse mediaankestus vastavalt 10 ja 15 kuud, samas kui kahes osalise ravivastuse kestust hindavas uuringus [50, 52] jäi see vahemikku 4–10 kuud. Saksamaa seitsmes ravikeskuses ravitud 48 patsiendi seas oli MF-i patsientide mediaanaeg järgmise sekkumiseni 14 kuud ning SS-i puhul mõnevõrra lühem, üheksa kuud [47].

Valdavalt on uuringutes patsientide mediaanüldelumus jäänud suurusjärku 20 kuud [46, 50, 51], samas kui Pellegrini jt [48] on täheldanud oluliselt pikemat mediaanüldelumust, 5,2 aastat.

Lisaks on 2018. aastal avaldatud metaanalüüsi [76] tulemused, milles gemtsitabiini ravitulemusi on kirjeldatud seitsme uuringu ja 157, valdavalt III–IV staadiumi haigusega patsiendi andmetel, kelle lõikes saavutati ravivastus 63%-l MF-i ja 65%-l SS-i patsientidest. Ravivastuse mediaankestus oli kaheksa kuud.

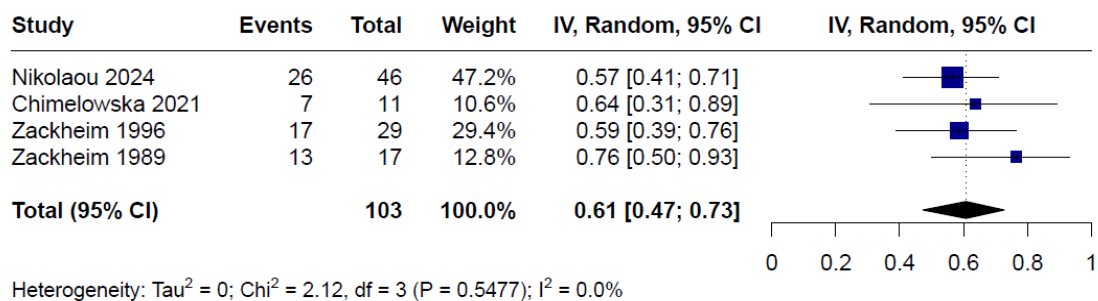
Kõrvalnähtude raporteerimine oli uuringutes varieeruv. Levinuimad gemtsitabiiniga seotud kõrvalnähud on erinevad tsütopeenid. Uuringutes esines raskekujulist (III–IV astme) aneemiat, neutropeeniat ja trombotsütopeeniat 3–39%-l [46, 47, 50, 51, 77] patsientidest. Põrduvat hepatotoksilisust on esinenud 12–49%-l patsientidest [47, 50, 51, 77]. Kahes uuringus ei täheldatud ühelgi patsientidest raskekujulisi raviga seotud kõrvalnähte [48, 49].

3.1.4. Metotreksaat

Metotreksaat on foolhappe antagonist, mis tõkestab DNA sünteesi, pärssides T-rakkude paljunemist [78]. Tõendus metotreksaadi kohta pärineb väiksemahulistest võrdlusrühmata uuringutest (vt tabel 3.1).

Uuringutes on metotreksaati kasutatud nädalastes annustes vahemikus 5–125 mg, valdavalt umbes 25 mg nädalas. Ravi tulemusi ei ole hinnatud kindlal ajahetkel, vaid esitatud on parimad ravitulemused koos ravi mediaankestusega.

Uuringuti on metotreksaadiga saavutatud ravivastuseid 57–76%-l patsientidest. Täieliku ravivastuse määra on kirjeldatud kahes uuringus, milles mõlemas saavutati täielik ravivastus 41%-l patsientidest. Tulemustega tehtud metaanalüüsi kohaselt oli uuringutes keskmine koondravivastuse määr 61% (95% CI 47–73%) (vt joonis 3.3). Uuringutulemused ei olnud heterogeensed ($I^2 = 0\%$).



Joonis 3.3. Koondravivastused metotreksaadiga ravitud MF-i ja SS-i patsientide seas

Metotreksaadiga saavutatud ravivastuse keskmine mediaankestus on uuringutes jäänud 9–15 kuu vahele, samas kui Zackheim jt on leidnud, et 71%-l patsientidest kestis ravivastus üle kolme aasta ning 35%-l vähemalt viis aastat [57]. Tšehhis Karli Ülikoolihaigla MF-i ja SS-i ravipraktikat hindavas uuringus [54] oli 33 metotreksaadiga ravitud IIB või raskema staadiumiga MF-i ja SS-i patsiendi mediaanaeg järgmise sekkumiseni tunduvalt lühem, üheksa kuud. Kahes patsientide elumust kirjeldavas uuringus on täheldatud küllaltki sarnast mediaanüldelumust 8,4 aastat [53, 56].

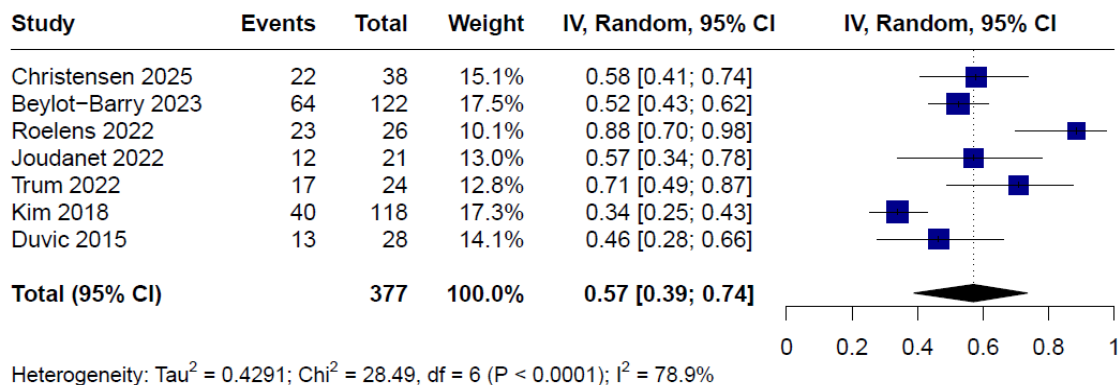
Metotreksaadiga seotud peamised kõrvalnähud on infektsioonid ja hepatotoksilisus. Maksaensüümide taseme tõusu veres on uuringutes täheldatud ligikaudu 25–35%-l patsientidest ning valdavalt on tegemist pöörduva maksakahjustusega, mille korrigeerimiseks piisab, kui ravimi annust vähendada [55, 56].

3.1.5. Mogamulizumab

Mogamulizumab on CCR4-vastane monoklonaalne antikeha. Mogamulizumab seondub CCR-4 antigeene ekspresseerivate kasvujaliste T-rakkudega, mis soodustab nende hävitamist NK-rakkude (ingl *natural killer cells*, loomulikud tappurrakkud) poolt [79].

Mogamulizumabil on nii Euroopa ravimiameti kui ka FDA heakskiit MF-i ja SS-i ravis pärast vähemalt ühe eelneva süsteemse ravi ebaõnnestumist. Heakskiit põhineb MAVORIC kolmanda faasi juhuslikustatud kontrolluuringu [64] tulemustel, kus mogamulizumabi ravitulemusi võrreldi vorinostatiga 372 patsiendi seas. Lisaks on uuritud mogamulizumabi mitmetes väiksemates võrdlusrühmata uuringutes (vt tabel 3.1).

Mogamulizumabi on uuringutes manustatud valdavalt 28-päevastes tsüklites, kus patsientidele manustatakse ravimit annuses 1 mg/kg tsükli esimesel, kaheksandal, 15. ja 22. päeval esimese tsükli jooksul ning seejärel esimesel ja 15. päeval. Ravi kestus varieerub uuringuti – keskmiselt on uuringutes osalejaid ravitud mogamulizumabiga 4,5–19 tsükli. Uuringutes on ravivastuseid täheldatud 34–88%-l patsientidest. Täieliku ravivastuse määrad jäävad suurusjärku 11–35% ning ravivastuse kestus on 10,4–14,1 kuud. Tulemustega tehtud metaanalüüsi kohaselt oli keskmine koondravivastuse määr 57% (95% CI 39–74%) (vt joonis 3.4). Uuringutulemused olid heterogeensed ($I^2 = 79\%$).



Joonis 3.4. Koondravivastused mogamulizumabiga ravitud MF-i ja SS-i patsientide seas

Mogamulizumabiga ravitud patsientide elumust on kirjeldatud vaid ühes Prantsuse ravikeskustes tehtud uuringus [59], kus ühe aasta mediaanüldelumuse määraks hinnati 95–96% nii SS-i kui MF-i patsientide seas, kuigi ligi pooltel MF-i patsientidel oli I–II staadiumi haigus.

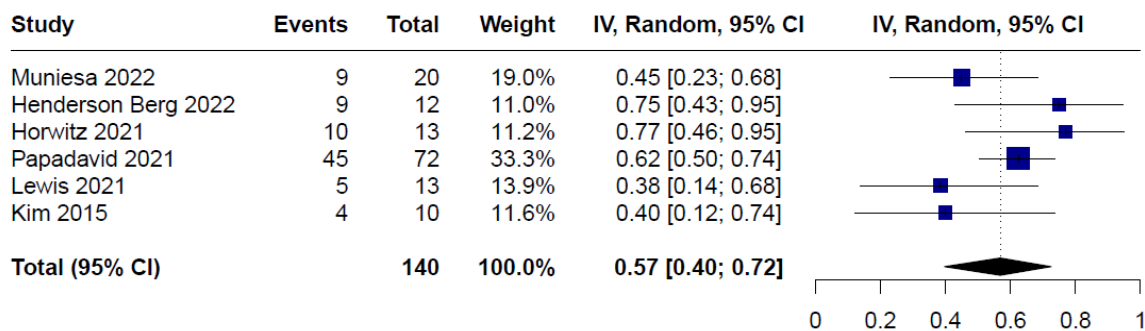
Mogamulizumabile iseloomulik kõrvalnäht on ravimiga seotud lööve, mis võib meenutada MF-i ja SS-iga seotud nahamuutuseid ning mida esineb 17–68%-l patsientidest [60, 62–65]. Mogamulizumabiga seotud löövet täpsemalt uurivas artiklis [58] on kirjeldatud, kuidas selle tõttu katkestas ravi 25% patsientidest. Muude tõsiste kõrvalnähtude hulka kuuluvad raskekujulised infektsioonid (alla 10% patsientidest), iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, tuumori lüüsi sündroom ja maksanäitajate tõus [60, 63, 64].

3.1.6. Brentuksimabvedotiin

Brentuksimabvedotiin on antikeha ja ravimi konjugaat, kus CD30-vastase antikehaga on seotud monometüül auristatiin E-ga. T-rakkudega seondudes tõkestab monometüül auristatiin E mikrotoobulite sünteesi, mis viib rakud programmeeritud surmani. [80]

Brentuksimabile on antud Euroopa ravimiameti heakskiit CD30-positiivse naha T-rakk-lümfoomi ravis vähemalt ühe eelneva süsteemse ravi ebaõnnestumise korral ALCANZA kolmanda faasi juhuslikustatud kontrolluuringu [68] tulemuste põhjal, kus brentuksimabi võrreldi tavaraviga (metotreksaat või beksaroteen). Lisaks on brentuksimabi hinnatud teistes võrdlusrühmata uuringutes (vt tabel 3.1). Kõikides neis on brentuksimabi manustatud patsientidele annuses 1,8 mg/kg iga kolme nädala tagant. Ravi kestus uuringuti varieerub, enamikus uuringutes on patsiendid saanud kuus tsükli brentuksimabiga.

III ja IV staadiumi MF-i ja SS-i patsientide seas jäävad ravivastuse saavutanute osakaalud vahemikku 38–77%, sealjuures vähemalt neli nädalat kestnud ravivastuse määrad (ORR4) 39–58% juurde. Enamikus uuringutes on täieliku ravivastuse määrad jäänud vahemikku 8–17%. Tulemustega tehtud metaanalüüsi kohaselt saavutati brentuksimabiga uuringutes ravivastus keskmiselt 57%-l (95% CI 40–72%) patsientidest (vt joonis 3.5.). Uuringutulemused olid mõõdukalt heterogeensed ($I^2 = 40\%$). EORTC nahalümfoomi töörühma ekspertkeskustes tehtud uuringus [70] saavutati täielik ravivastus palju suuremal määral patsientidest, kuid see hõlmas ka suurt hulka varajasema staadiumi haigusega patsiente. Ravivastuse mediaankestused varieeruvad kuuest kuust kuni ühe aastani. On leitud, et brentuksimabiga nii osalise kui täieliku ravivastuse saavutanute mediaanüldelumus on pikem võrreldes ravivastuse puudumisega.

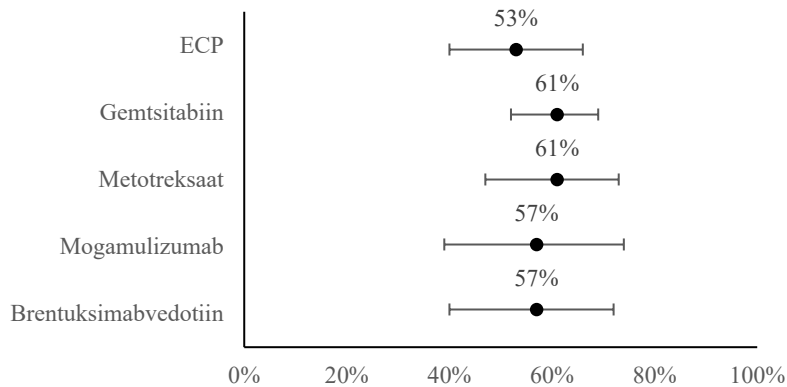


Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.1304$; $\text{Chi}^2 = 8.30$, $\text{df} = 5$ ($P = 0.1402$); $I^2 = 39.8\%$

Joonis 3.5. Koondravivastused brentuksimabvedotiiniga ravitud MF-i ja SS-i patsientide seas Brentuksimabile iseloomulik kõrvalnäht on perifeerne neuropaatia, mis avaldub eelkõige käte ja jalgade tundlikkushäirena ning mida esineb 31–67%-l patsientidest. Muude olulisemate kõrvalnähtude hulka kuuluvad raskekujulised tsütopeeniad, mida on küll uuringutes esinenud üksikutel patsientidel. Kõrvalnähtude tõttu on uuringutes ravist loobunud umbes veerand patsientidest. [67, 68, 70]

3.1.7. Kokkuvõte

Tõendus nii ekstrakorporaalse fotofereesi kui ka alternatiivsete sekkumiste kohta III–IV staadiumi MF-i ja SS-i ravis pärineb valdavalt väiksemahulistest võrdlusrühmata uuringutest. Uuringud on küllaltki heterogeensed, hõlmates eri määral III ja IV staadiumiga patsiente, kellel on uuritavaid sekkumisi rakendatud erinevates raviridades. Erineb ka ravi kestus ja ravivastuse hindamise aeg. Seetõttu esineb uuringutulemustes ulatuslikke varieeruvusi (vt joonis 3.6).



Joonis 3.6. ECP-ga ja Eestis praegu kasutatavate ravivõtetega saavutatud koondravivastuse määrad III–IV staadiumi MF-i ja SS-i ravis

Siinses analüüsis võrreldi ECP monoteeraapiat Eestis raporti seisuga III–IV staadiumi MF-i ja SS-i ravis kasutatavate preparaatidega. Uuringutes saavutati ECP-ga ravivastus keskmiselt 53%-l patsientidest, mis on sarnane varasemas ECP-d monoteeraapiana hindavas metaanalüüsis täheldatuga (55%) [69], kuid mõnevõrra väiksem võrreldes ECP-põhiste kombineeritud ravivõtetega (63%) [70]. Alternatiivsete sekkumiste puhul saavutati ravivastused gemtsitabiiniga keskmiselt 61%-l, metotreksaadiga 61%-l, mogamulizumabiga 57%-l ja brentuksimabiga 57%-l patsientidest (vt joonis 3.6). Kuigi alternatiivsete sekkumistega saavutatud keskmised ravivastuse määrad on mõnevõrra suuremad, esineb tulemustes ulatuslikku varieerumist ning tulemuste usaldusvahemikud kattuvad suures osas. Seetõttu ei saa teha kindlaid järeldusi sekkumiste paremuse kohta.

Nagu ka ravivastuse saavutanute osakaalud on ravivastuse mediaankestused eri sekkumiste vahel olnud küllaltki sarnased. Gemtsitabiiniga saavutatud täieliku ja osalise ravivastuse mediaankestuseks on hinnatud vastavalt 15 ja 10 kuud ning mediaanaeg järgmise sekkumiseni on olnud 9–14 kuud. Metotreksaadiga ravitud patsientide ravivastuse mediaankestused on olnud sarnased, jäädes 9–15 kuu vahemikku. Ühe uuringu andmetel oli mediaanaeg järgmise sekkumiseni metotreksaadiga ravitud patsientide seas 14 kuud. Mogamulizumabiga saavutatud ravivastuse kestused on samuti sarnased, jäädes vahemikku 10–14 kuud. Brentuksimabi puhul on täheldatud mõnevõrra lühemat ravivastuse püsivust suurusjärgus kuus kuud kuni üks aasta.

Võrreldes alternatiividega on ekstrakorporaalse fotofereesiga saavutatud ravivastuse mediaankestuseks ühes uuringus hinnatud 7,6 kuud, samas on teises leitud, et osalise ja täieliku

ravivastuse mediaankestused on vastavalt 14 ja üheksa kuud. Seega on ka ravivastuse mediaankestused kõikide sekkumiste vahel küllaltki sarnased.

Gemtsitabiini ja metotreksaadiga seotud peamised kõrvalnähud on infektsioonid ja pöörduv maksakahjustus. Mogamulizumabi puhul on iseloomulik kõrvalnäht ravimiga seotud lööve, mida on uuringutes esinenud 17–68%-l patsientidest. Brentuksimabraviga kaasneb sageli (31–67%-l patsientidest) perifeerne neuropaatia, mis on enamjaolt ajas taanduv. Ekstrakorporaalse fotofereesi puhul esineb kõrvalnähtusid harva ja tõsised kõrvalnähud on valdavalt seotud veenitee tüsistustega.

Siinsete andmete põhjal võib järeldada sama, milleni on jõutud ka värskeimates rahvusvahelistes ravijuhendites – ekstrakorporaalse fotofereesiga saavutatud ravivastuse määr ja ravivastuse kestus on sarnased võrreldes alternatiivsete sekkumistega ning otseste võrdlusuuringute puudumise tõttu ei ole võimalik kindlalt väita, et üks sekkumine oleks teistest tõhusam. Võrreldes immuunsupressiivse raviga on fotoferees seotud tunduvalt tagasihoidlikuma kõrvalnähtude profiiliga. Sellest tulenevalt soovitatakse rahvusvahelistes ravijuhendites ECP-d kombineerida teiste ravivõtetega (peamiselt interferoon alfa ja süsteemsed retinoidid), millega võib saavutada mõnevõrra paremaid ravitulemusi võrreldes monoterapiaga.

Kaugelearenenud MF-i ja SS-i puhul on haiguse retsidiveerumine sage. Võttes arvesse, et eri sekkumistega on ravivastuse kestused jäänud ligikaudu ühe aasta suurusjärku, kuid patsientide mediaanüldelumus enamjaolt üle viie aasta, vajab enamik patsientidest haiguskulu jooksul ravi mitme eri sekkumisega. Eestis on praeguse seisuga MF-i ja SS-i ravis kasutusel neli preparaati ning on võimalik, et teatud patsientide puhul omandab haigus resistentsuse nende kõigi suhtes. Seega on ekstrakorparaalne fotoferees Eesti kontekstis alternatiividega võrdväärselt tõhus sekkumine III–IV staadiumi MF-i ja SS-i ravis, mis on seotud oluliselt soodsama kõrvalnähtude profiiliga, tänu millele on ECP atraktiivne ravivõte esmavaliku sekkumisena ning võib osutada päästvaks patsientidel, kelle haigus on retsidiveerunud varasemast ravist hoolimata.

3.2. Äge siirik-peremehe-vastu reaktsioon (GVHD)

3.2.1. Metoodika

Teaduskirjanduse leidmiseks ECP kohta GVHD ravis võeti aluseks värskeim süstemaatiline ülevaade – Põhjamaade fotofereesi kvaliteedi rühma 2020. aastal avaldatud süstemaatiline ülevaade [1]. Täiendavate värskemate uuringute leidmiseks tehti süstemaatiline otsing teaduskirjanduse andmebaasis PubMed lisas 2 kirjeldatud päringutega.

Nagu ka MF-i ja SS-i puhul on enamikus uuringutest s/r ägeda GVHD ravis fotofereesi kasutatud kombinatsioonis teiste ravivõtetega, mistõttu kaasati analüüsi vaid uuringud, milles ECP-d on kasutatud monoterapiana või kombinatsioonis Eestis asjakohaste ravivõtetega.

Süsteemilise ülevaate artiklite ja täiendavast päringust leitud materjalist tuvastati kokku üheksa asjakohast artiklit.

Eestis kasutatakse steroidrefraktaarse ägeda GVHD ravis mükofenolaati. Lisaks kasutatakse seedetrakti haaratusega haiguse korral infliksimabi ja vedolizumabi. Teaduskirjanduse leidmiseks Eestis kasutatavate sekkumiste kohta tehti süstemaatiline otsing PubMedi andmebaasis lisas 2 kirjeldatud päringutega. Nagu ka ECP puhul kaasati vaid uuringud, milles sekkumisi on kasutatud monoteerapiana või kombinatsioonis teiste Eestis kasutatavate preparaatidega. Analüüsi kaasati kaheksa mükofenolaadi, seitse infliksimabi ja neli vedolizumabi uuringut.

Kõikides s/r ägeda GVHD uuringutes on ECP-d ja alternatiivseid sekkumisi kasutatud kombinatsioonis teiste immuunsuppressantidega. Põhilised preparaadid on esimeses ravireas kasutatavad glükokortikosteroidhormoonid (prednisoloon või metüülprednisoloon), mida sageli kombineeritakse kaltsineuriini inhibiitoritega. Infliksimabi ja vedolizumabi on osas uuringutes kombineeritud ka mükofenolaadiga. Lisaks on uuringutesse kaasatud muid immuunsupressiivse ravi kombinatsioone saavaid patsiente, kuid kuivõrd muud ravimid ei ole Eestis kasutatavad, on tabelis 3.2 esitatud vaid tulemused nende uuringute kohta, kus selliste patsientide osakaal ei ületa 10%. Uuringupopulatsioonid on väga heterogeensed.

Hinnatavaid sekkumisi on kasutatud erinevates raviridades ja patsientidele on allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine tehtud eri näidustustel. Täielik ravivastus on uuringutes defineeritud kõikide haigusega seotud nähtude täieliku kadumisena, samas kui osaliseks ravivastuseks loetakse enamasti ühe organsüsteemi haaratuse vähenemist vähemalt raskusastme võrra ilma kaasneva halvenemiseta teistes organsüsteemides. Osas uuringutes on loetud ravivastuseks vaid tulemust, mis püsib teatud aja (nt 28 päeva või üks kuu). Ravivastuseid on sekkumiste puhul hinnatud eri ajahetkedel. Uuringutes ja sekkumistes on levinuimad ravivastuse hindamisajad seitsmes, 28. ja 56. ravipäev, kuigi mitmetes uuringutes on ka kirjeldatud parimaid ravitulemusi teatud mediaanravikestuse lõikes. Tehtud metaanalüüsides on kasutatud parimaid ravitulemusi.

Tabel 3.2. Steroidrefraktaarse ägeda GVHD ravitulemused

Allikas	N	Raskusaste	Keskm vanus	Sekkumine	Osalise ravivastuse definitsioon	Ravivastuse hindamise aeg	Ravi kestus	ORR	CR	OS
Ekstrakorporaalne fotoferees										
Michallet jt 2024 [81]	25	100% III–IV	52 ^a (20–67)	Kaks protseduuri nädalas esimese 2 nädala jooksul, siis 1 nädalas 4 nädala jooksul + GK/CsA/MMF	Organhaaratuse vähenemine vähemalt 50% võrra	4 nädalat	22 protsed (2–132)	16/25 (64%)	–	6 kuud 35% (2 a)
Winther-Jorgensen jt 2019 [82]	9	78% III–IV	7 (1–11)	Üks ravitsükkel ^b nädalas, iga nädal, siis harvem + GK + CsA/TAC/MMF/IFX	Vähemalt ühe organi haaratuse vähenemine raskusastme võrra ilma halvenemiseta teistes	28 päeva	11 tsükli (4–19)	6/9 (67%)	1/9 (11%)	77% (6 kuud pärast ECP lõpetamist)
Nygaard jt 2019 [83]	38	60% III–IV	56 (31–74)	Üks ravitsükkel ^b iga nädal või üle nädala + GK/IFX	Vähemalt ühe organi haaratuse vähenemine raskusastme võrra ilma halvenemiseta teistes	7 ja 28 päeva	9,5 tsükli (2–65)	9/11 (82%)	–	62% (6 kuud) 47% (1 a)
Jagasia jt 2013 [84]	57	28% III–IV	57 (16–67)	2–3 protseduuri nädalas või üle nädala + GK + CsA	Organhaaratuse vähenemine mistahes ulatuses	45 päeva	12 protsed (2–45)	38/57 (67%)	31/57 (54%)	59% (2 a)
Berger jt 2007 [85]	15	52% III–IV	10,8 (6–18)	Üks ravitsükkel ^b nädalas 1. kuu jooksul, siis üle nädala 2 kuu jooksul, siis korra kuus 3 kuu jooksul + GK/CsA/MMF	Organhaaratuse vähenemine vähemalt 50% võrra	3–6 kuud	12 protsed (4–21)	9/15 (60%)	9/15 (60%)	–
Greinix jt 2006 [86]	59	44% III–IV	40 (21–60)	Üks ravitsükkel ^b nädalas või üle nädala, siis harvem + GK + CsA	Organhaaratuse vähenemine vähemalt 50% võrra	4 tsükli	–	47/59 (80%)	41/59 (69%)	47% (4 a) CR: 59% NR: 14%
Garban jt 2005 [87]	12	100% II–IV	40 (23–63)	6 ravitsükli ^b esimese 3 nädala jooksul, siis harvem + GK + CsA ± MMF	Organhaaratuse vähenemine vähemalt 50% võrra	3 nädalat	≥ 6 tsükli	9/12 (75%)	–	–
Salvaneschi jt 2001 [88]	9	88% III–IV	10,4 ^a (5–18)	3 protseduuri nädalas kuni ravivastuseni, siis harvem + GK	Organhaaratuse vähenemine vähemalt 50% võrra	–	5,4 kuud (0,5–13,4)	7/9 (78%)	5/9 (56%)	55% (11 kuud)
Greinix jt 2000 [89]	21	47% III–IV	38 (27–55)	Üks ravitsükkel ^b nädalas või üle nädala, siis harvem + GK + CsA	Organhaaratuse vähenemine vähemalt 50% võrra	3 kuud	–	18/21 (86%)	13/21 (62%)	57% (25 kuud) 53% (4 a)
Mükofenolaat										
Axt jt 2019 [90]	10	–	–	MMF + GK	Paranemine vähemalt ühe haaratud organi lõikes ilma täiendava ravita	–	–	5/10 (50%)	–	–
Kawashima jt 2019 [91]	62	45% III–IV	8 ^a (0–15)	707 mg/m ² /p + GK/CsA/TAC	Haiguse paranemine vähemalt raskusastme võrra	–	147 päeva (10–2825)	38/62 (61%)	20/62 (31%)	–

Allikas	N	Raskusaste	Keskvanus	Sekumine	Osalise ravivastuse definitsioon	Ravivastuse hindamise aeg	Ravi kestus	ORR	CR	OS
Inagaki jt 2015 [92]	14	93% III–V	10 (0–17)	40–60 mg/kg/p + TAC	Organhaaratuse paranemine vähemalt raskusastme võrra	4 nädalat	–	11/14 (79%)	7/14 (50%)	86% (35 kuud)
Alousi jt 2009 [93]	45	38% III–IV	42 (13–63)	1000–1500 mg/p + GK/CsA/TAC	Organhaaratuse paranemine vähemalt raskusastme võrra	28 ja 56 päeva	–	28 p: 35/45 (78%)	28 p: 27/45 (60%) 56 p: 33/45 (73%)	64% (9 kuud)
Pidala jt 2009 [94]	27	45% III–IV	47 (30–62)	2000–3000 mg/p + GK/CsA/TAC	Organhaaratuse paranemine vähemalt raskusastme võrra (1 kuu)	8 nädalat	–	–	7/27 (26%)	CR: 57% (8 kuud) NR: 34% (8 kuud)
Furlong jt 2009 [95]	48	14–22% III–IV	2–61	2000 mg/p täiskasvanutel, 20 mg/kg × 2/p alla 50 kg + GK/CsA	Organhaaratuse paranemine vähemalt raskusastme võrra	35 päeva	–	23/48 (48%)	15/48 (31%)	38% (1 a) Prosp. (n = 19) 37% (6 kuud) 16% (1 a) Retros. (n = 29) 55% (6 kuud) 52% (12 kuud) 33% (2 a)
Kim jt 2004 [96]	13	62% III–IV	35 ^a (17–53)	1500–2000 mg/p + GK/CsA	Organhaaratuse paranemine vähemalt raskusastme võrra (28 päeva)	28 päeva	–	4/13 (31%)	2/13 (15%)	33% (2 a)
Basara jt 1998 [97]	17	20% III–IV	37 (17–48)	1000 mg/p + GK/CsA	Haiguse paranemine vähemalt raskusastme võrra	14 päeva	120 päeva (14–200)	11/17 (65%)	–	24% (1 a) ^a
Infliksimab										
Nygaard jt 2018 [98]	68	75% III–IV	50 (25–73)	10 mg/kg/n + GK/CsA/MMF/TAC + S (1 pt)	Organhaaratuse paranemine vähemalt raskusastme võrra	7 ja 28 päeva	–	7 p: 41/68 (60%) 28 p: 45/68 (66%)	–	44% (6 kuud) 34% (2 a)
Yang jt 2012 [99]	10	100% III–IV	9,5 (0,8–18,5)	10 mg/kg/n + GK + CsA	Seedetrakti haaratuse taandumine vähemalt raskusastme võrra	–	4 annust (3–4)	10/10 (100%)	8/10 (80%)	–
Pidala jt 2009 [100]	52	71% III–IV	48 (18–69)	10 mg/kg/n + GK	Organhaaratuse paranemine vähemalt raskusastme võrra (1 kuu)	–	84 päeva (8–1658)	–	8/52 (15%)	1,68 kuud CR: 5 kuud NR: 1,3 kuud
Sleight jt 2007 [101]	18	72% III–IV	5 (0,3–18)	10–15 mg/kg/ × 1–3/n + GK + CsA	Organhaaratuse paranemine vähemalt raskusastme võrra	56 päeva	–	13/18 (72%)	11/18 (61%)	67% (6 kuud) 46% (1 a) 25% (18 kuud) 21% (2 a) 13% (3 a)
Patriarca jt 2004 [102]	32	88% III–IV	39 (2–66)	10 mg/kg/n + CsA/GK/TAC/MMF	Organhaaratuse paranemine vähemalt raskusastme võrra	7 päeva	–	19/32 (59%)	6/32 (19%)	NR: 43 päeva

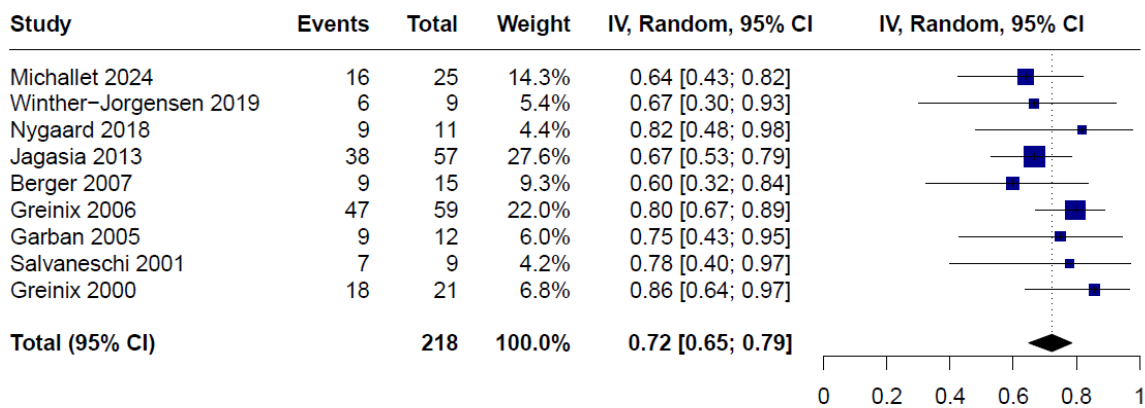
Allikas	N	Raskus-aste	Keskm vanus	Sekkumine	Osalise ravivastuse definitsioon	Ravivastuse hindamise aeg	Ravi kestus	ORR	CR	OS
										ORR: 68% (15 kuud)
Couriel jt 2004 [103]	21	19% III–IV	47 (19–64)	10 mg/kg/n + GK/TAC	Organhaaratuse paranemine vähemalt raskusastme võrra	7 päeva	–	14/21 (67%)	13/21 (62%)	38% (21 kuud)
Jacobsohn jt 2003 [104]	11	91% III–IV	41 (3–58)	10 mg/kg/n, siis üle nädala + CsA/GK/TAC/MMF	Organhaaratuse paranemine vähemalt raskusastme võrra	–	4 annust (2–7)	7/11 (64%)	2/11 (18%)	24 päeva
Vedolizumab										
Zu jt 2024 [105]	7	100% III–IV	24 (16–53)	300 mg ravi alguses, 2., ja 6. nädalal + GK/CsA/TAC/MMF	Organhaaratuse paranemine vähemalt raskusastme võrra	4 nädalat	–	7/7 (100%)	4/7 (57%)	34% (1 a)
Floisand jt 2021 [106]	17	71% III–IV	57 (34–74)	300–600 mg ravi alguses, 2., ja 6. nädalal + GK	Organhaaratuse paranemine vähemalt raskusastme võrra	28 päeva	2 infusiooni	6/17 (35%)	1/15 (7%)	29% (6 kuud)
Mehta jt 2021 [107]	20	90% III–IV	46 (23–71)	300 mg ravi alguses, 2., ja 6. nädalal + GK	Organhaaratuse paranemine vähemalt raskusastme võrra	14, 28 ja 56 päeva	–	14 p: 9/20 (45%) 28 p: 7/20 (35%) 56 p: 5/20 (25%)	14 p: 5/20 (25%) 28 p: 4 /20 (20%) 56 p: 4/20 (20%)	67 päeva 30% (6 kuud) 35% (1 a)
Danylesko jt 2018 [108]	29	100% III–IV	55 (19–67)	300 mg ravi alguses, 2., ja 6. nädalal + GK/CsA/TAC/MMF	Haiguse raskusastme paranemine III–IV astmelt I–II astmeni	–	3 infusiooni (1–12)	23/29 (79%)	8/29 (28%)	41% (6 kuud)

^a äge ja krooniline kokku; ^b üks ekstrakorporaalse fotofereesi protseduur kahel järjestikusel päeval. „–“ – pole kirjeldatud; CR – täielik ravivastus; CsA – tsüklosporiin A; GK – glükokortikosteroidhormoon; IFX – infliksimab; MMF – mükofenolaatmofetiil; N – patsientide arv; NR – ravivastus puudub; ORR – koondravivastuse määr; OS – üldelumus; PR – osaline ravivastus; protsed – protseduuride arv; S – siroliimus; TAC – takroliimus

3.2.2. Ekstrakorporaalne fotoferes

Lisaks rüksolitiniibile on ekstrakorparaalne fotoferes ainus ravivõte, millel on Euroopa ravimiameti heakskiit s/r ägeda GVHD ravis [5]. Esimesed kliinilised uuringud ekstrakorparaalse fotoferesi kohta GVHD ravis tehti juba 1980-ndate lõpus. Valdavalt pärineb tõendusmaterjal ECP tõhususe ja ohutuse kohta väiksemahulistest võrdlusrühmata uuringutest (vt tabel 3.2).

Uuringuti on ravivastuse määrad jäänud vahemikku 60–86%, seejuures täielikku ravivastust on täheldatud 11–60%-l patsientidest. Uuringute tulemustega tehtud metaanalüüsi kohaselt on keskmine koondravivastuse määr 72% (95% CI 65–79%) (vt joonis 3.7). Uuringutulemused ei olnud heterogeensed ($I^2 = 0\%$).



Joonis 3.7. Koondravivastused ECP-ga ravitud s/r ägeda GVHD-ga patsientide seas

Varem avaldatud metaanalüüsides [109–111] on täheldatud sarnaseid koondravivastuse määrasid suurusjärgus 69–72%, kuigi paljudes uuringutes on kasutatud lisaks tavaravile ja fotoferesile muid Eestis mittekasutatavaid sekkumisi.

Patsientide mediaanüldelumuse määrasid on kirjeldatud erinevatel ajahetkedel. 11 kuu ja ühe aasta elumust hindavas uuringus on määrad olnud küllaltki sarnased, vastavalt 55% ja 47% [88, 98]. Kolmes kahe aasta mediaanelumusmäärasid kirjeldavas uuringus on see jäänud vahemikku 35–59%, kusjuures kahes uuringus on need olnud sisuliselt võrdsed (vastavalt 57% ja 59%) [81, 84, 89]. Lisaks on Viini Ülikoolihaiglas tehtud uuringutes [86, 89] saadud nelja aasta elumusmääraks 53% ja 47%, sealjuures oli fotoferesiga saavutatud täieliku ravivastuse korral patsientide nelja aasta elumusmäär võrreldes ravivastuse puudumisega märkimisväärselt parem (59% vs. 14%).

Kõrvalnähtusid ei ole uuringutes raporteeritud standarditud kujul. Pooltes uuringutes ei ole kõrvalnähtusid kirjeldatud. 21 Itaalias ravitud patsiendi seast suri infektsioonide tõttu ligi veerand [89] ning Taanis 15 ägeda ja kroonilise GVHD-ga ravitud pediaatrilise patsiendi seas esines sepsist 13%-l patsientidest [82]. Samas teises väiksemahulises laste seas tehtud uuringus

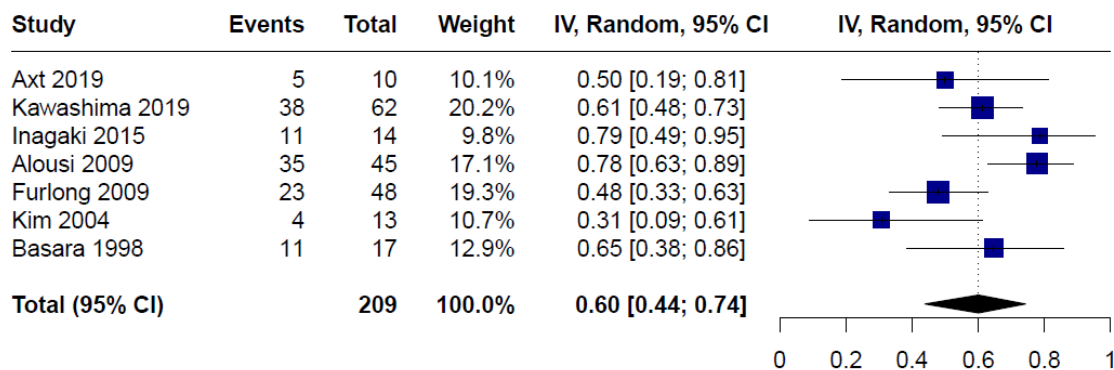
ei esinenud sepsist ühelgi patsiendil [88]. Eraldi torkab silma Kopenhaageni Ülikoolihaiglas korraldatud uuring [98], kus raskekujulisi või eluohtlikke infektsioone esines 71%-l patsientidest. Uuringus kasutati fotofereesi kombinatsioonis infliksimabiga, mis on seotud sagedase raskekujuliste infektsioonide esinemisega (vt ptk 3.2.4).

3.2.3. Mükofenolaat

Mükofenolaat on organismis aktiveeruv immuunsupressant, mis pärsib T-rakkude moodustumist nukleotiidide sünteesi tõkestamise kaudu [112].

Mükofenolaati on hinnatud s/r ägeda GVHD ravis valdavalt väiksemahulistes võrdlusrühmata uuringutes (vt tabel 3.2). Uuringutes oli ligi pooltel mükofenolaadiga ravitud patsientidest raskekujuline haigus. Mükofenolaati on patsientidele manustatud eri annustes nii veeni kui ka suu kaudu, enamasti 1–2 g ööpäevas. Ravivastust on enamasti hinnatud ühe kuu möödudes ravi alustamisest, kuigi osas uuringutes on vaadeldud ka seitsmendat ravipäeva.

Uuringutes täheldatud ravivastuse määrad on küllaltki varieeruvad, ulatudes 31–79%-ni. Täieliku ravivastuse määrad on enamikus uuringutes jäänud 15–31% suurusjärku, kuigi on täheldatud ka 73% [93]. Tulemustega tehtud metaanalüüsi kohaselt saavutati uuringutes ravivastus keskmiselt 60%-l (95% CI 44–74%) patsientidest (vt joonis 3.8). Uuringutulemused olid mõõdukalt heterogeensed ($I^2 = 60\%$).



Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.2661$; $\text{Chi}^2 = 15.04$, $\text{df} = 6$ ($P = 0.0200$); $I^2 = 60.1\%$

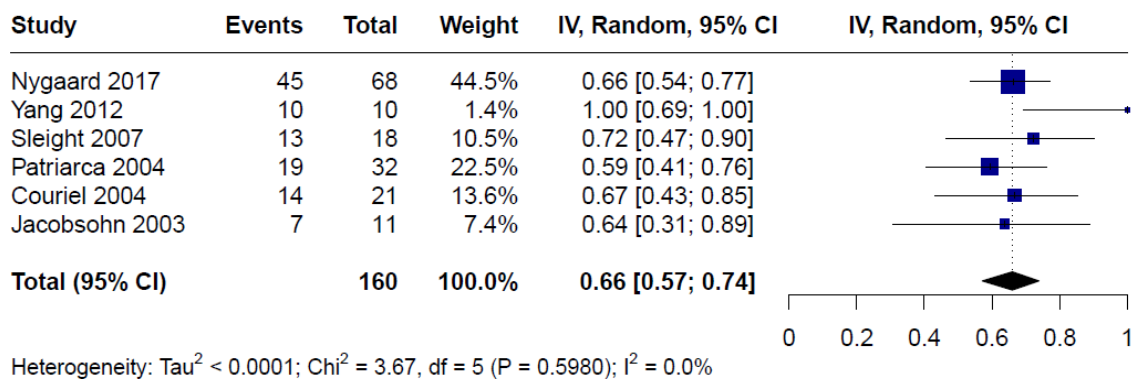
Joonis 3.8. Koondravivastused mükofenolaadiga ravitud s/r ägeda GVHD-ga patsientide seas
Üldelumust on uuringutes hinnatud või arvutatud erinevate ajahetkede kohta. Kahes ühe aasta üldelumust kirjeldavas uuringus on see jäänud vahemikku 24–38% [97, 100] ja kahes 8–9 kuu kaupa tulemusi avaldavas uuringus 57–64% [92, 93]. Laste seas on täheldatud ravivastuseid 61–78%-l patsientidest [91, 92] ja Jaapani väiksemahulises uuringus oli 14 patsiendi 35 kuu hinnanguliseks üldelumusmääraks arvutatud 86% [92].

3.2.4. Infliksimab

Infliksimab on kimäärne monoklonaalne antikeha, mis tõkestab põletikumediaatori TNF- α (ingl *tumor necrosis factor*, tuumori nekroosi faktor alfa) seondumist vastavate retseptoritega ja kutsub esile TNF- α tootvate rakkude hävimise. Infliksimabi on kasutatud valdavalt seedetrakti haaratusega ägeda GVHD korral, kuivõrd tegemist on tõhusa ravimiga põletikuliste soolehaiguste ravis [103].

Infliksimabi tõhusust ja ohutust s/r ägeda GVHD ravis on hinnatud väiksemahulistes võrdlusrühmata uuringutes. Nii täiskasvanud kui ka pediaatrilistele patsientidele on uuringutes manustatud infliksimabi annuses 10 mg/kg ühel korral nädalas. Kõikides uuringutes on kasutatud infliksimabi kombinatsioonis glükokortikosteroididega ning üldiselt ka kaltsineuriini inhibiitoritega (vt tabel 3.2). Lisaks on infliksimabi teatud juhtudel kombineeritud mükofenolaadiga ja ühel patsiendil siroliimusega. Ravivastust on uuringutes hinnatud erinevatel ajahetkedel, enamasti kas seitsmendal või 28. ravijärgsel päeval.

Infliksimabiga ravitud patsientide seas on täheldatud ravivastuseid 59–100%-l. Täieliku ravivastuse saavutanute osakaalud varieeruvad, jäädes 15–62% vahemikku, enamasti alla 20%. Tulemustega tehtud metaanalüüsi kohaselt saavutas uuringutes ravivastuse keskmiselt 66% (95% CI 57–74%) patsientidest (vt joonis 3.9). Uuringutulemused ei olnud heterogeensed ($I^2 = 0\%$).



Joonis 3.9. Koondravivastused infliksimabiga ravitud s/r ägeda GVHD-ga patsientide seas

Hoolimata sellest on patsientide prognoos endiselt äärmiselt kehv – mitmes uuringus olid kahe kuu möödudes ravist elus alla pooled. Puuduliku ravivastusega patsiente ravitakse teiste immuunsupressantidega järgnevas raviridades, kuid on leitud, et nende patsientide mediaan-üldelumus on palju väiksem võrreldes nendega, kellel saavutatakse ravivastus infliksimabiga.

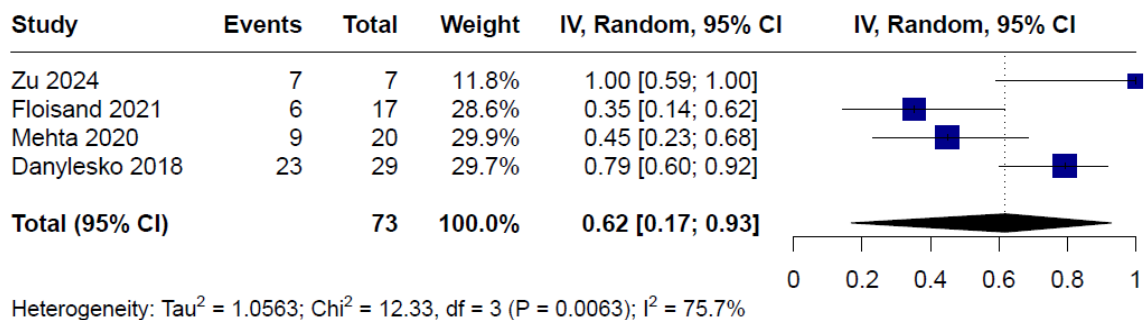
Kõrvalnähtusid on enamasti hinnatud pikema ajaperioodi jooksul ja kuigi infliksimab ei ole eriti toksiline, on sellega saavutatud immuunsupressioon märkimisväärne. Uuringutes on erinevaid infektsioone esinenud valdavalt enamikul, 70–100%-l patsientidest. Infektsioonid kulgevad sageli raskekujulise sepsisena, mille tõttu on osas uuringutes surnud pooled

patsientidest [98, 101, 103, 104]. Haigustekitajad on sageli ebatavalised organismid, näiteks kopsuaspergilloosi põhjustavad seened või atüüpilised mükobakterid [99]. Laste seas tehtud väiksemahulistes uuringutes on täheldatud ravivastuseid suuremal määral patsientidest, 72–100%-l, sealhulgas ka oluliselt enam täielikke ravivastuseid, 61–80%-l. Raskekujulisi ja surmaga lõppevaid infektsioone on täheldatud sarnasel määral võrreldes täiskasvanutega ning ühe uuringu arvutuslik kahe aasta üldelumusmäär 24% on mõnevõrra madalam võrreldes täiskasvanute andmetega. [99, 101]

3.2.5. Vedolizumab

Vedolizumab on alfa-4-b-7 integriini vastu suunatud monoklonaalne antikeha, mis seostub T-rakkudel leiduva vastavanimelise pinnamolekuliga ning tõkestab T-rakkude infiltratsiooni soole limaskestast [113].

Vedolizumabi on s/r ägeda GVHD ravis uuritud vähestes väiksemahulistes võrdlusrühmata uuringutes. Uuringutes on vedolizumabi manustatud patsientidele annuses 300–600 mg ravi alguses ning seejärel teisel ja kuuendal nädalal. Uuringutes on vedolizumabiga ravitud patsientide seas täheldatud ravivastuseid 25–100%-l patsientidest, seejuures täielikku ravivastust 7–57%-l. Tulemustega tehtud metaanalüüsi kohaselt saavutati uuringutes ravivastus keskmiselt 62%-l (95% CI 17–93%) patsientidest (vt joonis 3.10). Uuringutulemused olid heterogeensed ($I^2 = 76\%$). Tulemused on sarnased varem avaldatud metaanalüüsiga [114], kus 14. ravi alustamise järgsel päeval täheldati ravivastuseid 60%-l patsientidest.

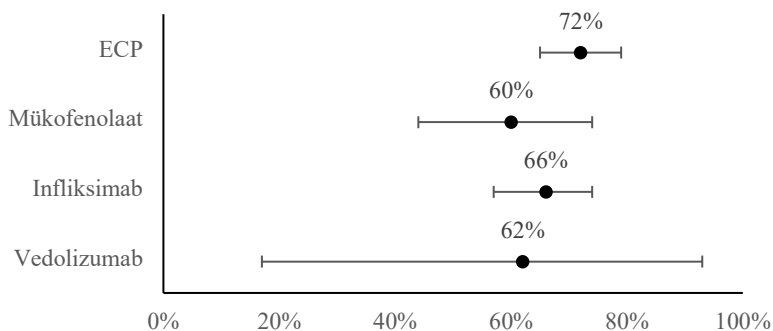


Joonis 3.10. Koondravivastused vedolizumabiga ravitud s/r ägeda GVHD-ga patsientide seas. Vedolizumabiga ravitud patsientide elumust on hinnatud erinevate ajahetkede kohta. Kuue kuu mediaanüldelumus on kolmes seda kirjeldavas uuringus [106–108] jäänud 29–41% ja ühe aasta üldelumus 34–35% suurusjärku [105, 107].

Kõrvalnähtudest esines kõige sagedamini erinevaid eelkõige bakteriaalseid infektsioone, mida täheldati uuringutes ligi kolmandikul patsientidest. Teiste sagedamate kõrvalnähtude hulka kuulusid seedehäired (12,3%), hingamiseldite (12,3%) ja ainevahetushäired (13,7%) [105].

3.2.6. Kokkuvõte

Nii ekstrakorporaalsed fotofereesi kui Eestis praegu s/r ägeda GVHD ravis kasutatavaid sekkumisi on hinnatud väiksemahulistes võrdlusrühmata uuringutes ja otseste võrdlusuuringute tulemusi kirjeldatud ei ole. Siinsesse ülevaatesse kaasatud uuringute põhjal tehtud metaanalüüside kohaselt saavutati ECP-ga keskmiselt ravivastus mõnevõrra suuremal määral (72%) võrreldes mükofenolaadi (60%), infliksimabi (66%) ja vedolizumabiga (62%). Kuivõrd tulemused põhinevad väikestel ja heterogeensete populatsioonidega uuringutel, on keskmiste tulemuste usaldusvahemikud laiad, mistõttu ei ole võimalik kindlalt väita, et üks sekkumine oleks teistest tõhusam (vt joonis 3.11).



Joonis 3.9. Koondravivastused s/r ägeda GVHD-ga patsientide seas

Uuringutes on elumust hinnatud erinevatel ajahetkedel. Mükofenolaadi puhul on uuringutes ühe aasta mediaanüldelumuse määr jäänud vahemikku 24–38%, mis on küllaltki sarnane vedolizumabiga (29–41%). Infliksimabi puhul on hinnatud kahe aasta elumust, mis on jäänud suurusjärku 21–38%. Ekstrakorporaalse fotofereesi puhul on täheldatud 50% kahe aasta üldelumusmäära, mis on mõnevõrra pikem. Tulemused ei ole omavahel hästi võrreldavad, kuivõrd need on esitatud erinevate ajahetkede kohta.

Kõikides uuringutes on ägeda GVHD ravis kasutatud mükofenolaati, infliksimabi ja vedolizumabi täiendava ravivõttena esmavaliku glükokortikosteroidravile, mida on enamasti kombineeritud ka kaltsineuriini inhibiitoritega. Esmavaliku immuunsupressiivne ravi suurendab paratamatult patsientide riski erinevateks infektsioonideks ja see võimendub veelgi teise valiku preparaatide lisamisega. Mükofenolaadiga ravitud patsientide seas on raskekujulisi infektsioone täheldatud 38–44%¹, mille tõttu on uuringutes surnud 8–38% patsientidest. Infliksimab on samuti seotud sagedaste infektsioonidega, mida on esinenud kuni 100%¹ patsientidest ning mille tõttu on mitmetes uuringutes surnud enam kui pool patsientidest. Ka vedolizumabi puhul on täheldatud infektsioone ligi kolmandikul patsientidest. ECP-ga ravitud patsientide seas on täheldatud raskekujulisi või surmaga lõppevaid infektsioone mõnevõrra vähem, alla 25% patsientidest. Siinjuures tuleb meeles pidada, et fotofereesi on kõikides uuringutes kombineeritud esimese ravirežiimi immuunsupressiivse raviga, mis iseenesest juba suurendab patsientide vastuvõtlikkust infektsioonidele. Seega võimaldab ekstrakorporaalne

fotoferees saavutada võrreldes alternatiividega samaväärseid, kui mitte paremaid ravitulemusi ilma täiendava immuunsupressiooniga seotud infektsiooniriski ja suremuseta.

3.3. Krooniline GVHD

3.3.1. Metoodika

Nagu ägeda GVHD puhul võeti ECP-d puudutava teaduskirjanduse Põhjamaade fotofereesi kvaliteedi rühma 2020. aastal avaldatud süstemaatiline ülevaade [26]. Täiendavate värskemate uuringute leidmiseks tehti süstemaatilised päringud andmebaasis PubMed, üksikasju on kirjeldatud lisas 2.

Eestis kasutatakse s/r kroonilise GVHD ravis mükofenolaati. Teaduskirjanduse leidmiseks mükofenolaadi kohta tehti süstemaatiline otsing andmebaasis PubMed lisas 2 kirjeldatud päringuga. Tervisekassa ravimikomisjoni 2025. aasta novembri koosolekul otsustati toetada ruksolitiniibi rahastamist s/r kroonilise GVHD patsientidele tingimusel, et ravimi täiendkulu tõhususe määr jääb 15-aastase ajaperspektiivi korral alla 40 000 euro [115]. Kuna raporti töörühmal puudus raporti kirjutamise ajal sellekohane info, ei arvestatud ruksolitiniibi Eesti tavaravi hulka.

Nagu ägeda GVHD puhul on enamikus uuringutes suurel osal patsientidest kasutatud fotofereesi kombinatsioonis teiste ravivõtetega, mis ei ole Eestis saadaval. Seega on analüüsi kaasatud vaid uuringud, milles fotofereesi kombineeriti glükokortikosteroidide, kaltsineuriini inhibiitorite või mükofenolaadiga. Mükofenolaadi puhul on kõikides uuringutes kombineeritud ravi kas glükokortikosteroidide või kaltsineuriini inhibiitoritega.

Uuringud on vägagi heterogeensed. Erinevad on patsientide näidustused, mille raviks tehti allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine, ning aeg, mille jooksul pärast siirdamist krooniline GVHD välja kujunes. Eri uuringutes on sekkumisi hinnatud erinevates raviridades ja eri raskusastmega kroonilise GVHD-ga patsientide seas. Enamikus uuringutest on täielik ravivastus defineeritud kõikide haigusnähtude täieliku taandumisena ning osaline ravivastus organhaaratuse paranemisena vähemalt 50% ulatuses, kuigi osas uuringutes on kasutatud ka üldisemaid definitsioone. Uuringutes on tulemusi hinnatud erinevatel ajahetkedel. Tulemustega tehtud metaanalüüsides on kasutatud parimaid ravitulemusi.

Tabel 3.3. Steroidrefraktaarse kroonilise GVHD ravitulemused

Allikas	N	Raske haigus	Keskm vanus	Sekumine	Osalise ravivastuse definitsioon	Ravivastuse hindamise aeg	Ravi kestus	ORR	CR	OS	
Ekstrakorporaalne fotoferees											
Michallet jt 2024 [81]	81	62%	52 ^a (20–67)	Üks ravitsükkel ^b nädalas esimese 2 nädala jooksul, siis 1 protseduur nädalas 4 nädala jooksul	Haaratud organi haigusnähtude taandumine vähemalt 50% ulatuses	4 nädalat	22 protsed (2–132)	63/81 (78%)	–	72 kuud 68% (2 a)	
Del Fante jt 2012 [116]	10 2	82%	44 (33–53)	Üks ravitsükkel ^b nädalas 3 nädala jooksul, siis üle nädala, siis korra kuus + GK/CsA/TAC/MMF/AZA (9 pt)	Haaratud organi haigusnähtude taandumine vähemalt 50% ulatuses	≥ 10 nädalat	–	54/102 (53%)	16/102 (16%)	OR 35% (1 a) 23% (2 a) 18% (3 a) 9% (4 a)	NR 20% (1 a) 13% (2 a) 4% (3 a) 2% (4 a)
Greinix jt 2011 [117]	29	90%	43 (20–67)	3 protseduuri esimesel nädalal, siis 2 nädalas 12 nädala jooksul, siis 2 kuus kuni 24. nädalani + GK/CsA/TAC/MMF	Nahahaaratuse taandumine vähemalt 50% ulatuses	3 ja 6 kuud	–	12 n: 7/29 (24%) 24 n: 9/29 (31%)	–	–	
Flowers jt 2008 [118]	48	94%	41 (16–67)	3 protseduuri esimesel nädalal, siis 2 nädalas 12 nädala jooksul + GK + CsA/TAC/MMF	Nahahaaratuse taandumine vähemalt 50% ulatuses	3 kuud	–	17/48 (35%)	–	98% (12 nädalat)	
Berger jt 2007 [85]	10	70%	12 (7–19)	Üks ravitsükkel ^b nädalas esimese kuu jooksul, siis üle nädala 2 kuu jooksul, siis korra kuus 3 kuu jooksul + GK/CsA/MMF	Haaratud organi haigusnähtude taandumine vähemalt 50% ulatuses	3–6 kuud	22 protsed (10–98)	5/10 (50%)	4/10 (40%)	–	
Couriel jt 2006 [119]	71	73%	39 (5–70)	2–4 protseduuri nädalas, siis ravivastuse korral harvem + GK/TAC/CsA	Haaratud organi haigusnähtude taandumine vähemalt 50% ulatuses	3 kuud	32 protsed (1–259)	43/71 (61%)	14/71 (20%)	41% (34 kuud) 19% (5 a)	
Garban jt 2005 [87]	15	100%	45 (14–62)	6 ravitsükli esimese 3 nädala jooksul	Haaratud organi haigusnähtude taandumine vähemalt 50% ulatuses	3 nädalat	15 tsükli (4–37)	13/15 (87%)	11/15 (73%)	–	
Halle jt 2002 [120]	8	100%	10 (5–15)	2 protseduuri nädalas kahepäevaste intervallidega 2 nädala jooksul, siis korra nädalas või üle nädala 3 kuu jooksul + GK/CsA	Haaratud organi haigusnähtude taandumine vähemalt 50% ulatuses	–	31 protsed (10–66)	8/8 (100%)	1/8 (13%)	100% (43 kuud)	

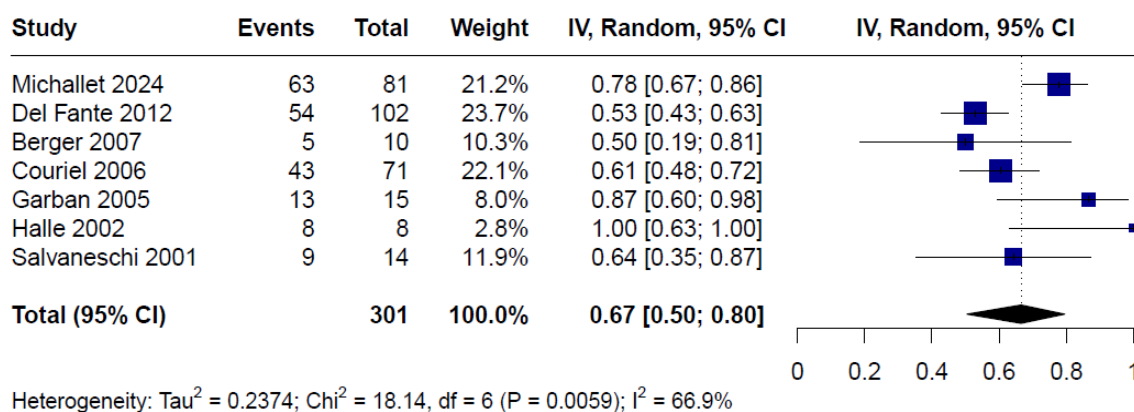
Allikas	N	Raske haigus	Keskm vanus	Sekkumine	Osalise ravivastuse definitsioon	Ravivastuse hindamise aeg	Ravi kestus	ORR	CR	OS
Salvaneschi jt 2001 [88]	14	86%	10 ^a (5–18)	2 protseduuri nädalas üle nädala 3 kuu jooksul, siis harvem	Haaratud organi haigusnähtude taandumine vähemalt 50% ulatuses	3 kuud	–	9/14 (64%)	4/14 29%	79% (3 a)
Mükofenolaat										
Axt jt 2019 [90]	18	–	–	MMF + GK	Paranemine vähemalt ühe haaratud organi löikes ilma täiendava ravita	–	–	9/18 (50%)	–	–
Kawashima jt 2019 [91]	44	68%	8 ^a (0–15)	681 mg/m ² /p + CSA/TAC/GK	Sümptomite paranemine	–	234 päeva (4–1482)	16/44 (36%)	–	–
Furlong jt 2009 [95]	23	100%	27 (2–57)	2000 mg/p täiskasvanutel 20 mg/kg × 2/p alla 50 kg + GK/TAC/CsA	Ainult CR hinnatud	12, 24 ja 36 kuud	12 kuud (3–99)	–	12 k: 2/23 (9%) 24 k: 4/23 (17%) 36 k: 6/23 (26%)	96% (1 a) 52% (9,5 a)
Lopez jt 2005 [121]	34	96%	32 (3–55)	1000–2000 mg/p + GK/TAC/CsA	Organhaaratuse vähenemine raskusastme võrra	≥ 6 kuud	–	18/24 (75%)	5/24 (21%)	85% (2 a)
Kim jt 2004 [96]	13	77%	35 (17–53)	1500–2000 mg/p + GK/CsA	Haigusnähtude paranemine, kuid mitte CR	–	270 päeva (47–876)	10/13 (77%)	1/13 (8%)	54% (2 a)
Busca jt 2003 [122]	21	71%	≥ 18	1000–2000 mg/p + CSA/TAC/GK	Organhaaratuse vähenemine ≥ 50% ulatuses ilma halvenemiseta teises	–	184 päeva (51–690)	13/21 (62%)	5/21 (24%)	71% (2 a)
Basara jt 1998 [97]	7	14%	37 (17–48)	1000–2000 mg/p + GK/CsA	Raskusastme vähenemine	–	120 päeva	3/7 (43%)	–	57% (11 kuud)

^a äge ja krooniline kokku; ^b üks ekstrakorporaalse fotofereesi protseduur kahel järjestikusel päeval. „–“ – pole kirjeldatud; AZA – asatiopriin; CR – täielik ravivastus; CsA – tsüklosporiin A; GK – glükokortikosteroidhormoon; MMF – mükofenolaatmofetiil; N – patsientide arv; NR – ravivastus puudub; ORR – koondravivastuse määr; OR – koondravivastus; OS – üldelumus; PR – osaline ravivastus; protsed – protseduuride arv; TAC – takroliimus

3.3.2. Ekstrakorporaalne fotoferees

Valdavalt pärineb tõendus ECP kohta s/r kroonilise GVHD ravis väiksemahulistest võrdlusrühmata uuringutest (vt tabel 3.3). Uuringutes on ECP-d rakendatud erinevate režiimide alusel. Kuigi ravivastuse definitsioonid on uuringuti sarnased, on ravivastust hinnatud erinevatel ajahetkedel, enamasti kolme või kuue ravikuu lõppedes.

Uuringutes on täheldatud ravivastuseid 50–100%-l patsientidest, sealjuures täielikke ravivastuseid 13–40%-l patsientidest. Tulemustega tehtud metaanalüüsi kohaselt saavutas ravivastuse keskmiselt 67% (95% CI 50–80%) patsientidest (vt. joonis 3.12). Uuringutulemused olid mõõdukalt heterogeensed ($I^2 = 67\%$).



Joonis 3.12. Koondravivastused ECP-ga ravitud s/r kroonilise GVHD-ga patsientide seas

Tulemus jääb samasse suurusjärku varem avaldatud metaanalüüsidega, milles keskmised koondravivastuse määrad olid vahemikus 58–68% [15, 109, 123–125].

Flowers jt [118] on kirjeldanud ECP-d tavaraviga (GK + CsA/MMF/TAC) võrdleva juhuslikustatud kontrolluuringu tulemusi, milles 12. nädala hindamisel saavutati ECP rühmas ravivastus tunduvalt suuremal hulgal patsientidest (35%) võrreldes tavaraviga (10%). Ühtlasi oli õnnestunud kortikosteroidide annust vähemalt 50% võrra vähendada 25%-l ECP rühma patsientidest, kaks korda suuremal määral võrreldes kontrollrühmaga (12%). Veel enam, 20%-l ECP rühma patsientidest õnnestus vähendada prednisolooni päevaannust alla 10 mg, mis on optimaalseim annus, et ennetada glükokortikosteroidravist tingitud kõrvalnähte. Kontrollrühmas vajab enamik patsientidest (94%) prednisolooni suuremas annuses. Lisaks raviti tavaravi suhtes puuduliku ravivastusega patsiente hiljem ECP-ga, mille abil saavutati nahavastus kuni 31%-l. [117]

ECP-ga ravitud patsientide üldelumust on kirjeldatud erineval kujul ning erinevate ajaperioodide kohta. Del Fante jt [116] on põhjalikumalt uurinud üldelumust sõltuvalt ravivastuse saavutamisest ja leidnud, kuidas ravivastuse korral on nii ühe, kahe, kolme ja nelja aasta mediaanüldelumusmäärad oluliselt suuremad võrreldes ravivastuse mittesaavutanutega

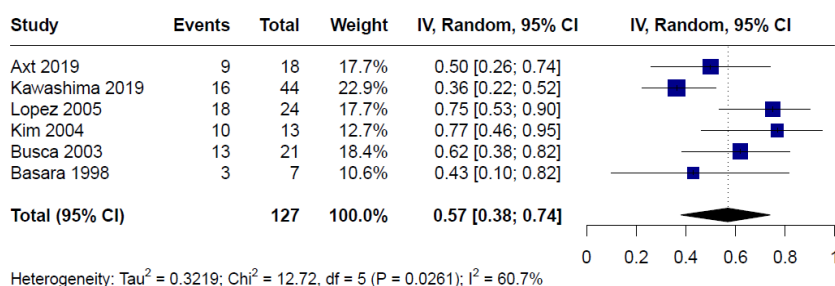
(vastavalt 35% vs. 20%, 23% vs. 13%, 18% vs. 4% ja 9% vs. 2%). Samas olid teistes uuringutes arvutuslikud mediaanüldelumusmäärad tunduvalt suuremad: 41% 34 kuu lõikes [119] ja 68% kahe aasta lõikes [81] sõltumata ravivastusest.

Kõrvalnähtude raporteerimine uuringutes on varieeruv – mitmes uuringus ei ole kõrvalnähtusid üldse kirjeldatud. Flowersi jt [118] juhuslikustatud kontrolluuringus esines tõsiseid kõrvalnähtusid sarnasel määral nii ECP (28,6%) kui ka kontrollrühma (26%) patsientidel. Raskete infektsioonide esinemises ei täheldatud rühmade vahel olulist erinevust (18,4% vs. 16%). Küll aga esines aneemiat tunduvalt rohkem ECP-ga ravitud patsientidel (24,5%) võrreldes kontrollrühmaga (6%). Samas on teistes uuringutes täheldatud valdavalt kergekujulisi kõrvalnähte, millest sagedasemad on kõhuvalu, erinevad tsütopeeniad ning vererõhu kõikumine [85, 87, 119].

3.3.3. Mükofenolaat

Mükofenolaat on põhiline s/r kroonilise GVHD ravis kasutatav ravivõte Eestis. Tõendus mükofenolaadi kohta s/r kroonilise GVHD ravis pärineb väiksemahulistest võrdlusrühmata uuringutest (vt tabel 3.3). Mükofenolaadiga ravitud s/r kroonilise GVHD-ga patsientide ravi tulemusi on uuringutes hinnatud erinevatel ajahetkedel. Osas uuringutes on ravivastuseid hinnatud kindlatel ajahetkedel [95, 121], samas kui valdavalt on kirjeldatud parimaid ravivastuseid koos mediaanravikestusega.

Uuringutes on mükofenolaadiga saavutanud ravivastuseid 36–77% patsientidest, seejuures täieliku ravivastuse 8–26%. Tulemustega tehtud metaanalüüsi kohaselt saavutati uuringute lõikes ravivastus keskmiselt 57%-l (95% CI 38–74%) patsientidest (vt joonis 3.13). Uuringutulemused olid mõõdukalt heterogeensed ($I^2 = 61\%$).



Joonis 3.13. Koondravivastused mükofenolaadiga ravitud s/r kroonilise GVHD-ga patsientide seas

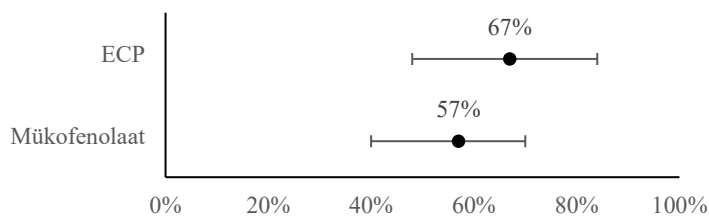
Uuringutes on elumust kirjeldatud erinevate ajahetkede kohta. Kolmes uuringus, milles on esitatud kahe aasta mediaanüldelumusmäärad, olid need vahemikus 54–85% [96, 121, 122].

Mükofenolaadiga seotud sagedasimad kõrvalnähud on kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine, mida esineb ligikaudu kolmandikul patsientidest [96, 122] ning mille tõttu on uuringutes ravi

katkestanud 9–17% patsientidest [95, 121]. Infektsioone on täheldatud 35–46%-l patsientidest [96, 121].

3.3.4. Kokkuvõte

Nii ekstrakorporaalsel fotofereesi kui ka mükofenolaati on s/r kroonilise GVHD ravis hinnatud valdavalt väiksemahulistest võrdlusrühmata uuringutes. Nende uuringute tulemuste metaanalüüsi kohaselt saavutati fotofereesiga ravivastus keskmiselt mõnevõrra suuremal määral patsientidest (67%) võrreldes mükofenolaadiga (57%) (vt joonis 3.14).



Joonis 3.14. Koondravivastused s/r kroonilise GVHD-ga patsientide seas

Kuivõrd uuringupopulatsioonid on väikesed ja heterogeensed, esineb tulemuses küllaltki suurt varieeruvust (vt joonis 3.14) ja tulemuste usaldusvahemikud on suuresti kattuvad, mistõttu ei saa kindlalt väita, et fotoferees oleks ravivastuse saavutamisel võrreldes praegu Eestis kasutatava raviga tõhusam. Samas on ühes fotofereesi standardravile lisamise mõju hinnatud juhuslikustatud kontrolluuringus leitud, et sellega õnnestub saavutada ravivastus märgatavalt suuremal määral patsientidest (35% vs. 10%) [118].

Uuringutes kirjeldatud mediaanüldelumused on mõlema sekkumise puhul varieeruvad ja kattuvad. Fotofereesiga ravitud patsientide seas on raporteeritud valdavalt kergekujulisi kõrvalnähte. Flowersi jt juhuslikustatud kontrolluuringus [118] leiti, kuidas raskekujuliste infektsioonide esinemine ei erinenud ECP ja tavaravirühma vahel olulisel määral, mis viitab asjaolule, et infektsiooniriski suurendab eelkõige kaasnev immuunsupressiivne ravi, mitte ECP ise. Mükofenolaadi puhul on täheldatud infektsioone kolmandikul kuni pooltel patsientidest ja umbes 10–15% on katkestanud ravi kõhuvaevuste tõttu.

Seega võib nende andmete puhul järeldada, et ekstrakorporaalne fotoferees on steroidrefraktaarse kroonilise GVHD ravis võrreldes mükofenolaadiga ravivastuse saavutamisel vähemalt sama tõhus, kui mitte tõhusam, kuid seotud väiksema toksilisusega. Kuigi rahvusvahelistes ravijuhendites on s/r kroonilise ravivõimaluste seas loetletud ligikaudu 20 eri sekkumist, on Eestis praegu kasutusel vaid üks ning mükofenolaatravi ebaõnnestumisel on patsientide ravivõimalused vägagi piiratud.

4. Tõendus ekstrakorporaalse fotofereesi kulutõhususe kohta erütrodermilise naha T-rakklümfoomi ja s/r GVHD sihtrühmas

Siinse peatüki eesmärk on kirjeldada ECP kulutõhusust teistes riikides, keskendudes raporti fookuses olevatele sihtrühmadele. Peatüki alguses tutvustatakse kaasatud uuringute metoodikat ja seejärel tulemusi.

Ülevaateks tehti augustis 2025 süstemaatiline otsing andmebaasis PubMed (vt metoodikat lisas 2) ja sama aasta oktoobris tehti kordusotsing. Ülevaatesse kaasati uuringud, kus 1) sihtrühm oli erütrodermilise CTCL-i või s/r GVHD-ga patsiendid, 2) uuritav sekkumine oli ECP üksi või kombinatsioonis teiste ravimitega, 3) uuringus oli võrdlussekkumine ning 4) analüüsis mõõdeti sekkumiste tervisekasu ja kulusid. Kuna kulutõhususe uuringute ülevaate eesmärk on kirjeldada ka kulutõhususe analüüsi metoodikat ja uuringuid oli vähe, ei kitsendatud uuringute kaasamist võrdlussekkumiste ega tervisekasu mõõdiku alusel (v.a tulemuste peatükis). Uuringutes esitatud kulud teisendati vajadusel eurodesse, et tagada tulemuste võrreldavus. Selleks kasutati Euroopa Keskpanga 19.08.2025 päevakursse [126].

4.1. Kulutõhususe uuringute metoodika

Ülevaatesse kaasati seitse uuringut (vt tabel 4.1): kaks erütrodermilise CTCL-i ja viis kroonilise GVHD kohta. Ägeda GVHD kohta kulutõhususe uuringuid ei leitud. Kroonilise GVHD uuringutes eeldati ECP kasutamist valdavalt teises ravireas, vaid ühes arvestati kolmanda ravireaga. Erütrodermilise CTCL-i uuringutest ühes eeldati ECP kasutamist esimeses ravireas ja teises pärast esimese rea ravi ebaõnnestumist. Kaks uuringut tehti Austraalia ja kaks USA vaatenurgast, teised uuringud tehti Singapuri, Itaalia ja Hispaania kohta. Valdavalt ei täpsustatud uuringutes, kas ECP-d kasutati üksi või kombinatsioonis mõne ravimiga. Enamasti võrreldi ECP-d ühe või mitme ravimiga, kuid ühes uuringus oli võrdluseks tavaravi ehk eri ravimite kasutamine teatud osakaaluga. Ühes erütrodermilise CTCL-i uuringus [127] võrreldi ravimite järjestusi teisest kuni viienda ravireani, kusjuures teises ravireas kasutati tabeli 4.1 eelviimases reas loetletud ravimeid.

Kõik kulutõhususe analüüsid tehti rahastaja või tervishoiusüsteemi perspektiivist ehk arvesse võeti vaid otsesed meditsiinikulud. Seevastu ajaperspektiiv erines uuringutes märkimisväärselt ning sõltus eelkõige tervisetulemi mõõdikust: uuringutes, kus tervisekasu mõõdeti kvaliteetsetes eluaastates, varieerus ajaperspektiiv viiest kuni 40 aastani, kuid uuringutes, kus tervisekasu mõõdeti vaid ravivastuse saavutamisenähtudega, oli ajaperspektiiv alla aasta.

Ajaperspektiivist sõltus ka mudeli valik. Kahest lühiajalise perspektiiviga uuringust ühes modelleerimist ei kasutatud ja teises rakendati otsustuspuu mudelit. Tervisekasuna arvestati vaid ravivastuse saavutamist, kuludest võeti arvesse sekkumiste ravi- ja ravimikulud ja ühes uuringus ka kõrvalnähtude kulud. Diskonteerimist ei kasutatud. Pikaajalise perspektiiviga uuringutest neljas kasutati Markovi kohortmudelit, kusjuures ühes neist kombineeriti seda

elumusanalüüsi mudeliga, ning ühes mikrosimulatsioonimudelit. Peacocki jt 2024. aasta [128] ja de Waure'i jt [129] analüüsis kasutati varasemat, Crespo jt [130] avaldatud mudelit, mida vajadusel kohandati. Markovi ja mikrosimulatsioonimudelites oli tsükli pikkus erütrodermilise CTCL-i mudelis üks kuu ja kroonilise GVHD mudelites üks kuni kolm kuud. Nendes mudelites arvestati samuti ravivastuse saavutamise, kuid ravivastus mõjutas omakorda elukvaliteeti ja ühes uuringus ka elumust, mille põhjal arvutati kvaliteetsed eluaastad. Ravivastus mõjutas ka kulusid. Lisaks arvestati kõigis nendes mudelites (peamiselt võrdlus) ravi kõrvalnähtudega, mis mõjutasid elukvaliteeti või kulusid. Kvaliteetsed eluaastad ja kulud diskonteeriti Austraalia uuringutes 5% ja teistes 3% aastamääraga.

Tabel 4.1. Kulutõhususe uuringute meetodika

	Riik	Ravi rida	Võrdlussekkumised ^a	Mudel	Tervisetulem	Ajaperspektiiv	Diskontomäär
Krooniline GVHD							
Peacock jt 2024 [128]	Austraalia	2.	tavaravi (44% <u>mükofenolaat</u> , 33% tsüklosporiin, 23% takroliimus)	Markov	QALY	10 a	5%
Ong jt 2023 [131]	Singapur	2.	ruksolitiniib ^b	Markov ja elumusanalüüs	QALY	40 a	3%
Yalniz jt 2018 [132]	USA	2.	takroliimus, siroliimus, rituksimab, ruksolitiniib, hüdroklorokviin, imatiniib, bortesomiib, ibrutiniib, pomalidomiid, metotreksaat	–	ORR, CR	6 kuud	–
de Waure jt 2015 [129]	Itaalia	2.	<u>mükofenolaat</u> , pentostatiin, imatiniib	Markov	QALY	7 a	3%
Crespo jt 2012 [130]	Hispaania	3.	rituksimab, imatiniib	mikrosimulatsioon	QALY	5 a	3%
Erütrodermiline CTCL							
Peacock jt 2022 [127]	Austraalia	2.	pegüleeritud interferoon alfa, <u>metotreksaat</u> , vorinostaat, <u>brentuksimab</u>	Markov	QALY	5 a	5%
Geskin jt 2018 [133]	USA	1.	beksaroteen, denileukiin-diftitoks, interferoon alfa, <u>metotreksaat</u> , pralatreksaat, romidepsiin, vorinostaat	otsustuspuu	ORR	6 kuud	–

^a allajoonitud sekkumisi kasutatakse vastaval näidustusel ka Eestis; ^b mudeli baasstsenaariumis võrreldi ruksolitiniibi tavaraviga (60% ECP, 15% metotreksaat, 15% mükofenolaat, 5% rituksimab, 5% ibrutiniib), kuid tundlikkuse analüüsis ka ainult ECP-ga. CR – täielik ravivastus; CTCL – naha T-rakkliimfoom; ECP – ekstrakorporaalne fotoferees; GVHD – siirik-peremehe-vastu reaktsioon; ORR – koondravivastuse määr; QALY – kvaliteetne eluaasta

Kõik uuringud tehti tootjate rahastuse või seotusega: viit uuringut rahastas ECP tootja [127–129, 132, 133] ja ühte ruksolitiniibi tootja [131] ning ühes uuringus oli viimane autor saanud ECP tootjalt rahalist toetust teise tegevuse eest [130]. Peacocki jt 2022. ning Peacocki jt 2024. aasta uuringutes esitatud analüüsid olid aluseks taotlustele ECP riiklikuks rahastamiseks Austraalias [127, 128].

4.2. Kulutõhususe uuringute tulemused

Tabelis 4.2 on esitatud kulutõhususe uuringute tulemused, mis vastasid kahele kriteeriumile. Esiteks kaasati vaid uuringud, kus kulutõhusust hinnati lisakuluna võidetud kvaliteetse eluaasta kohta, sest selle kohta on Eestis, nagu ka mujal maailmas, teada kulutõhususe piirmäär. Teiseks pidi võrdlussekkumine olema asjakohane Eesti kliinilise praktika seisukohast. Eestis s/r kroonilise GVHD raviks kasutatavatest ravimitest (vt ptk 2.2.1) oli ühes uuringus võrdlussekkumiseks mükofenolaat ja ühes tavaravi, mis sisaldas nimetatud ravimit 44% osakaaluga. Eestis erütrodermilise CTCL-i raviks kasutatavatest ravimitest (vt ptk 2.1.1) oli ühes uuringus võrdlussekkumisteks metotreksaat ja brentuksimab. Seega kaasati kulutõhususe uuringute tulemuste ülevaatesse vaid kolm uuringut.

Tabel 4.2. Kulutõhususe uuringute tulemused

Uuring	Võrdlussekkumine, sulgudes ravirida	Tervisekasu QALY-des	ICER eurodes	Artikli järelalus
Krooniline GVHD				
Peacock jt 2024 [128]	Tavaravi: 44% mükofenolaat, 33% tsüklosporiin, 23% takroliimus (2.)	1,10	domineerib ^a	ECP kulutõhus
de Waure jt 2015 [129]	Mükofenolaat (2.)	0,04	domineerib ^a	ECP kulutõhus
Erütrodermiline CTCL				
Peacock jt 2022 [127]	Metotreksaat (2.)	0,21	domineerib ^a	ECP kulutõhus
	Brentuksimab (2.)	0,20	domineerib ^a	ECP kulutõhus

^a ECP-ga kaasneb suurem tervisekasu ja väiksem kulu kui võrdlussekkumisega. CTCL – naha T-rakuline lümfoom; ECP – ekstrakorporaalne fotoferees; GVHD – siirik-peremehe-vastu reaktsioon; ICER – täiendkulu tõhususe määr; QALY – kvaliteetne eluaasta

Kõigis kolmes uuringus leiti, et ECP on võrreldes valitud võrdlussekkumisega domineeriv ehk sellega kaasneb suurem tervisekasu ja väiksemad kulud. ECP-ga võideti s/r kroonilise GVHD sihtrühmas Peacocki jt uuringus [128] 1,10 kvaliteetset eluaastat võrreldes mükofenolaati sisaldava tavaraviga ning de Waure'i jt uuringus [129] 0,04 kvaliteetset eluaastat võrreldes mükofenolaadiga. Erinevuse peamine põhjus on uuringutes kasutatud andmed ravivastuse kohta. Peacocki jt uuringus põhines ECP ravivastuse määr 80,2% Austraalia registriandmetel ning võrdlusrühmas eeldati tunduvalt väiksemat ravivastuse määra 20,3%, tuginedes Flowersi jt 2008. aasta ECP-d ja tavaravi võrdlevas juhuslikustatud kontrolluuringus arvatud riskisuhtele (RR = 3,95) [118]. De Waure'i jt uuringus põhinesid ravivastuse määrad metaanalüüsil ja olid tunduvalt sarnasemad: 64,2% ECP ja 58,6% mükofenolaadi korral. Kulusääst tekkis Peacocki jt uuringus peamiselt progresseerunud haiguse kallimast käsitlest võrreldes ravi õnnestumisega (kolme kuu kulu vastavalt 7100 ja 300 Austraalia dollarit). ECP jäi domineerivaks kõigis tundlikkuse analüüsi stsenaariumites. De Waure'i jt uuringus ei esitatud sisendandmeid piisava täpsusega, et kulusäästu põhjust selgitada. Uuringus ei tehtud ka deterministlikku tundlikkuse analüüsi.

Erütrodermilise CTCL-i sihtrühma kohta tehtud uuringus võideti ECP-ga 0,20 ja 0,21 kvaliteetset eluaastat võrreldes vastavalt brentuksimabi ja metotreksaadiga. Tuleb märkida, et uuringus võrreldi ravijärjestusi (alates teisest ravireast), mitte ükskuid ravimeid, kusjuures kõik

kolm ravijärjestust sisaldasid metotreksaati (metotreksaadi rühmas teises ning ECP ja brentuksimabi rühmas kolmandas ravireas) ja brentuksimabi (brentuksimabi rühmas teises, metotreksaadi rühmas neljandas ja ECP rühmas viiendas ravireas). ECP sisaldus vaid ECP-ga algavas ravijärjestuses. ECP-d sisaldava ravijärjestuse tervisekasu tulenes ECP-ga saavutatud paremast elukvaliteedist ja kõrvalnähtude puudumisest, elumust ECP mudelis ei parandanud. ECP ja võrdlusravimitega seotud elukvaliteet arvutati ravivastuse põhjal, kusjuures ECP korral võeti aluseks 62% ravivastuse määr ning metotreksaadi ja brentuksimabi korral vastavalt 8% ja 40% määr, tuginedes üksikuuringutele. Kulusääst tekkis mudelis kallite ravimite – eelkõige brentuksimabi – kasutamise edasilükkamisest. Kõrvalnähtude ja muude kuludega mudelis ei arvestatud. ECP-d sisaldav ravijärjestus jäi domineerivaks kõigis tundlikkuse analüüsi stsenaariumites.

Kõrvalmärkusena, ka Geskini jt uuringus [133] võrreldi ECP-d metotreksaadiga erütrodermilise CTCL-i sihtrühmas, kuid ECP kulutõhususe mõõdik erines. Uuringus oli ECP täiendkulu tõhususe määr 183 000 eurot ühe lisandunud ravivastuse määra protsentuaalse muutuse kohta. Paraku on selliselt arvatud kulutõhususe määra raske tõlgendada, sest puudub kokkulepitud piirmäär.

4.3. Kokkuvõte

Süsteematilise otsinguga leiti viis uuringut, kus ECP kulutõhusust hinnati kroonilise GVHD sihtrühmas, ja kaks uuringut, kus ECP kulutõhusust hinnati erütrodermilise CTCL-i sihtrühmas, kuid Eestis asjakohaseid võrdlussekkumisi ja tervisetulemi mõõdikuid kasutati vaid kolmes. Kahes kroonilise GVHD uuringus oli Eestis asjakohane võrdlussekkumine mükofenolaat, kuigi ühes neist 44% osakaaluga tavaravis. Ühes erütrodermilise CTCL-i uuringus olid Eestis asjakohaseks võrdlussekkumisteks metotreksaat ja brentuksimab. Teises erütrodermilise CTCL-i uuringus oli üks võrdlussekkumistest samuti metotreksaat, kuid uuringus ei mõõdetud tervisekasu kvaliteetsetes eluaastates, mistõttu jäeti see tulemuste tõlgendamisel välja. Kõigis kolmes tulemuste ülevaatesse kaasatud uuringus leiti, et ECP on kulusäästev ehk sellega kaasneb suurem tervisekasu ja kulude kokkuhoid võrreldes alternatiivse sekkumisega. ECP tervisekasu tekkis paremast ravivastuse määrast, mis parandas kõigis uuringutes elukvaliteeti ja ühes ka elumust. Elukvaliteedi paranemist tänu kõrvalnähtude vähenemisele arvestati vaid ühes uuringus. ECP kulusääst tekkis ühes kroonilise GVHD uuringus progresseerunud haiguse ravikulude ja kõrvalnähtude vältimisest ning erütrodermilise CTCL-i uuringus kallite ravimite kasutamise edasilükkamisest.

Tõenduse kvaliteedi tase ECP kulutõhususe kohta erütrodermilise CTCL-i ja s/r GVHD sihtrühmas võrreldes Eestis kasutatavate ravimitega on siiski madal, sest uuringuid oli vähe ning need olid tehtud ECP tootja rahastusel. Ägeda GVHD kohta ühtegi kulutõhususe uuringut ei leitud. CTCL-i sihtrühma uuringutulemuste põhjal tehtavate järelduste tugevust vähendab lisaks asjaolu, et ECP-d kasutatakse Eestis erütrodermilise CTCL-i korral eelkõige esmaravina,

kuid kulutõhususe uuringus oli see teises ravireas ning mitmeid Eestis CTCL-i ravis kasutatavaid ravimeid (eelkõige gemtsitabiin ja mogamulizumab) uuringutes võrdlussekkumisena ei kaasatud. Uuringute kvaliteeti vähendab ka uuringumetoodika läbipaistmatus: näiteks de Waure'i jt uuringus [129] kirjeldati väga napilt analüüsis kasutatud sisendandmeid ja eeldusi. Viimaks, ECP efektiivsus põhines kulutõhususe uuringutes kaudsel võrdlusel, sest sobivaid otsevõrdlustega uuringuid ei olnud.

5. Ekstrakorporaalse fotofereesi korraldus Eestis

Siinses peatükis kirjeldatakse ECP sihtrühmi Eestis ja esitatakse umbkaudne patsientide arv. Lisaks nimetatakse tervishoiuasutusi, kus oleks ECP-d optimaalne rakendada.

Sihtrühm

Ekstrakorporaalse fotofereesi teenust on Eestis mõistlik rahastada järgmistel näidustustel: 1) seenjas mükoos ja Sezary sündroom, 2) steroidrefraktaarne äge ja krooniline GVHD ning 3) südame- ja kopsusiirdamisjärgsed äratõukereaktsioonid. Rahvusvaheliste ravijuhendite põhjal ei ole ECP-l selget rolli autoimmuunhaiguste ravis (vt ptk 2.4).

Tervisekassa teenuste statistika põhjal [134] sai 2024. aastal tervishoiuteenuseid 34 seenja mükoosiga patsienti, kellest hinnanguliselt 20% (vt ptk 2.1) ehk seitsme patsiendi haigus oli erütrodermiline. Samade andmete põhjal oli Sezary tõvega viis patsienti, kes kõik oleks ECP sihtrühmas. Seega on erütrodermilise T-rakkümfoomi sihtrühma suurus umbes 12 patsienti aastas.

Eestis tehti 2024. aastal 30 allogeense vereloome tüvirakkude siirdamist [19]. Arvestades, et äge GVHD tekib 35–50%-l siiratutest [12] ja neist 30–50% on steroidrefraktaarsed [135], on s/r ägeda GVHD sihtrühm kolm kuni kaheksa patsienti. Sarnaselt, kui kroonilise GVHD risk pärast siirdamist on 30–70% [136] ja steroidrefraktaarsuse risk 50–70% [136, 137], on s/r kroonilise GVHD sihtrühm 5–15 patsienti. Rüksolitiniibi rutiinse rahastamise korral (vt ptk 1) rakendatakse ECP-d alles kolmandas ravireas, seega on tegelik sihtrühm veelgi väiksem.

Eestis tehti 2015.–2024. aastal keskmiselt kolm kopsusiirdamist aastas (vt ptk 2.3.1). Arvestades, et 20–30%-l siiratutest tekib esimesel aastal pärast kopsusiirdamist äratõuke-reaktsioon [138], on sihtrühm 0,6–0,9 patsienti aastas. Südamesiirdamise läbib Helsingi Ülikoolihaiglas igal aastal keskmiselt ligikaudu kaks kuni kolm Eesti patsienti (vt ptk 2.3.1). Esimesel aastal tekib südamesiirdamise järel äratõukereaktsioon keskmiselt 30–40%-l patsientidest [139], seega on sihtrühm 0,6–1,2 patsienti aastas.

ECP rakendamine

ECP ohutuks ja kvaliteetseks tegemiseks peab protseduuri teostav personal olema läbinud spetsiaalse koolituse ning protseduuri tegemiseks vajalik dokumentatsioon peab sisalduma organisatsiooni kvaliteedijuhtimise dokumentatsioonis. Kuna ECP sihtrühm on Eestis suhteliselt väike, on mõistlik teenuse pakkumine koondada kompetentsikeskustesse.

GVHD on üks sagedamini esinevaid allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise tüsistusi. Kuna allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist tehakse Eestis vaid Tartu Ülikooli Kliinikumis, siis GVHD näidustusel tehtaks ka ECP-d vaid samas haiglas. Tartu Ülikooli Kliinikumil on THERAKOS CELLEX-i ekstrakorporaalse fotofereesi seade, koolitatud

personal, protseduuri tegemiseks vajalik kvaliteedijuhtimise süsteem ning ka reaalne töökogemus.

Seenjas mükoos ja Sezary sündroom on täiskasvanutel esinevad haigused. Täiskasvanute hematoloogiliste haigustega tegeleb Eestis kaks raviasutust: Tartu Ülikooli Kliinikum ja Põhja-Eesti Regionaalhaigla, seega mõlemas raviasutuses oleks vajadus ECP tegemiseks.

6. Ekstrakorporaalse fotoferesi kulutõhususe analüüs Eestis

Siinse analüüsi eesmärk on Eesti kontekstis hinnata ECP kulutõhusust s/r GVHD ravis võrreldes haiguse tavaraviga. CTCL-i sihtrühm jäeti kulutõhususe analüüsist kõrvale, sest raporti metaanalüüsi põhjal ei olnud selles sihtrühmas ECP ravivastuse määr parem kui võrdlusekkumiste korral. Siin peatükis kirjeldatakse kulutõhususe analüüsi metoodikat, sh mudelit ja selle sisendeid, ning esitatakse kulutõhususe analüüsi tulemused.

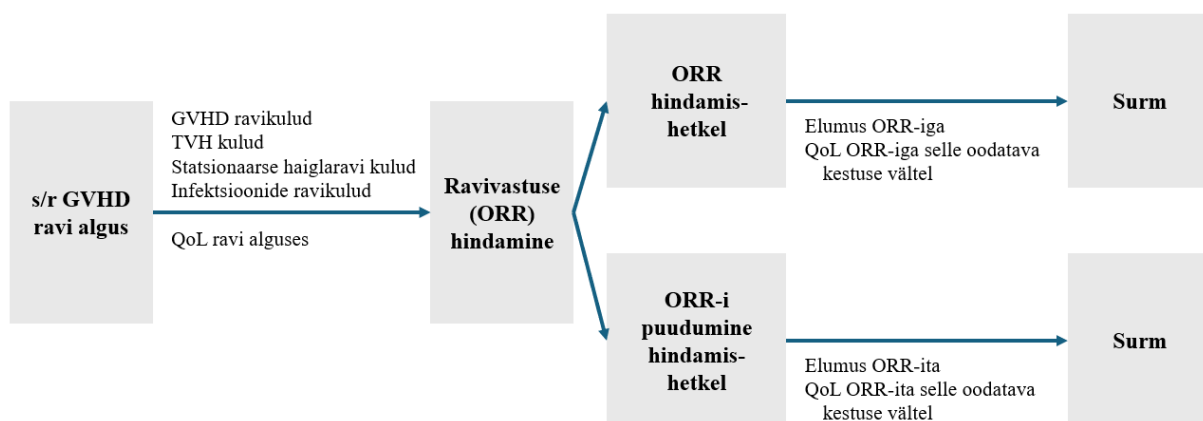
6.1. Kulutõhususe analüüsi metoodika

Kulude hindamisel võeti aluseks Tervisekassa perspektiiv ning arvesse võeti s/r GVHD ravikulud, töövõimetushüvitise kulud, statsionaarse haiglaravi kulud ja infektsioonide ravikulud. Tervisetulemeid väljendati kvaliteetsete eluaastatena ning kulutõhusust täiendkulu tõhususe määrana ehk lisakuluna ühe võidetud kvaliteetse eluaasta kohta.

Analüüsis võrreldi ECP-d s/r GVHD tavaraviga. Kuna tavaravi ja haiguse kulg erinevad ägeda ja kroonilise GVHD korral, käsitleti kaht GVHD kliinilist vormi eraldi.

6.1.1. Mudeli kirjeldus

Mudelis jälgiti kõiki s/r GVHD-ga patsiente ravi algusest kuni elu lõpuni (vt joonis 6.1). Pärast ravi algust jagunesid patsiendid koondravivastuse saavutamise põhjal kahte rühma. Ravivastuse saavutamisest sõltus pikaajaline elumus: suurem risk oli väiksem nendel, kes saavutasid ravivastuse. Ravivastuse määr sõltus raviviisist (ECP või tavaravi) ja GVHD kliinilisest vormist (äge või krooniline). Mudelis oli ravivastuse saavutanud patsientidel ka parem elukvaliteet.



Joonis 6.1. Kulutõhususe mudeli lihtsustatud skeem

GVHD – siirik-peremehe-vastu reaktsioon; ORR – koondravivastuse määr; QoL – elukvaliteet; s/r – steroidrefraktaarne; TVH – töövõimetushüvitis

ECP tervisekasu võrreldes tavaraviga tekkis kõrgemast koondravivastuse määrast, mis pikendas elumust ja parandas elukvaliteeti. ECP-ga kaasnesid suuremad ravikulud, kuid kokku

hoiti töövõimetushüvitise, statsionaarse haiglaravi kulu ja infektsioonide ravikulu arvelt. ECP-ga on teaduskirjanduses näidatud ka märkimisväärset steroidide kasutuse vähenemist, kuid seda ei modelleeritud, sest steroidide ravikulu on eksperthinnangul väike. Steroidide kasutuse vähendamise olulisim mõju on infektsioonide vähenemine, millega mudelis arvestati. Patsiente jälgiti mudelis kuise intervalliga. Mudel konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2025 (TreeAge Software Inc).

6.1.2. Mudeli sisendandmed

6.1.2.1. Sihtrühm ja ajaperspektiiv

Analüüsis käsitleti eraldi kaht sihtrühma: s/r ägeda GVHD-ga patsiendid ja s/r kroonilise GVHD-ga patsiendid. Mõlemad analüüsid tehti eluea perspektiivist, kuid tundlikkuse analüüsis testiti ka lühema ajaperspektiivi mõju tulemustele.

Patsientide keskmiseks vanuseks võeti mõlemas sihtrühmas 44 aastat, tuginedes Tartu Ülikooli Kliinikumi avaldamata andmetele allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise läbinud patsientide kohta. Tundlikkuse analüüsis võeti keskmiseks vanuseks 40 ja 50 aastat. Võrdluseks: ECP uuringutes, kus sihtrühmas olid nii täiskasvanud kui ka lapsed [84, 87, 118, 119], oli vanus sarnane, keskmiselt 45 aastat.

6.1.2.2. Võrreldavad sekkumised

S/r ägeda GVHD sihtrühmas võrreldi ECP-d tavaraviga, mis Eestis on sõltuvalt seedetrakti haaratusest ravi vedolizumabi või mükofenolaadiga. Seedetrakti haaratuse korral on vedolizumabi kõrval võimalik Eestis kasutada ka infliksimabi, kuid kliinilises praktikas tehakse seda eksperthinnangul harva. Vedolizumabi osakaaluks tavaravis võeti 60%, lähtudes seedetrakti haaratuse esinemisest s/r ägeda GVHD-ga patsientidel [140]. S/r kroonilise GVHD sihtrühmas võrreldi ECP-d tavaraviga, milleks oli raporti koostamise ajal vaid mükofenolaat.

Peatükis 2.2.2 kirjeldatud ravijuhendites soovitatakse s/r ägeda GVHD sihtrühmas teha kaks kuni kolm ja s/r kroonilise GVHD sihtrühmas kaks järjestikust ECP protseduuri nädalas, kuid ravi soovituslik kestus erineb ja pärast ravivastuse hindamist on ravi sagedus enamasti individuaalne. Seetõttu võeti siinses analüüsis ECP kulude arvestamisel aluseks konkreetse raviskeemi asemel keskmine ECP protseduuride arv (vt tabel 6.1). Selleks otsiti ECP kliinilisi uuringuid, kus ravi alguses on kasutatud ravijuhendites soovitatud raviskeemi, esitatud on info ECP protseduuride arvu kohta ja uuring on olnud piisavalt pika jälgimisperioodiga. Keskmist protseduuride arvu kirjeldati vähestes uuringutes. S/r ägeda GVHD sihtrühmas võeti keskmine ECP protseduuride arv Asensi Canto jt 2023. aasta uuringust [141], kus ECP kordade arvu mediaan oli 12 ($n = 28$, jälgimisaja mediaankestus 2,8 aastat). Teistes kliinilistes uuringutes [83, 84, 89] oli näitaja sarnane, vahemikus 12–17, kuigi raviskeemid erinesid. S/r kroonilise GVHD sihtrühmas võeti keskmine ECP protseduuride arv Aframi jt 2018. aasta uuringust [142],

kus ECP kordade arvu mediaan oli 22 ($n = 34$, jälgimisaeg kuni viis aastat). Teistes kliinilistes uuringutes [87, 119, 141] oli näitaja vahemikus 16–32.

Tabel 6.1. Keskmise ravikordade arv või kestus ja ravimite osakaal s/r ägeda GVHD tavaravis

	BS-i parameeter	Tundlikkuse analüüsi parameetrid		Viide
		Deterministlik ^a	Tõenäosuslik ^b	
S/r äge GVHD				
ECP, protseduuride arv	12	8–16 ($\pm 30\%$)	gamma (25; 2,1)	[141]
Mükofenolaat, ravi kestus päevades	120	84–156 ($\pm 30\%$)	gamma (25; 0,2)	[97]
Vedolizumab, ravikordade arv	3	2–4 ($\pm 30\%$)	gamma (25; 8,3)	[105, 107, 108]
Vedolizumabi osakaal tavaravis	60%	45–75 ($\pm 25\%$)	beeta (30; 20)	[140]
S/r krooniline GVHD				
ECP, protseduuride arv	22	15–29 ($\pm 30\%$)	gamma (25; 1,1)	[142]
Mükofenolaat, ravi kestus päevades	270	189–351 ($\pm 30\%$)	gamma (25; 0,1)	[96]

^a sisendparameetri alumine ja ülemine väärtus, sulgudes põhjendus, ^b sisendparameetri jaotus ja selle parameetrid. BS – baasstsenaarium; ECP – ekstrakorporaalne fotoferes; GVHD – siirik-peremehe-vastu reaktsioon; s/r – steroidrefraktaarne

Vedolizumabi korral kasutati sarnast lähenemist. Vedolizumabravi ühe korra doosiks arvestati veeni kaudu 300 mg, mida manustatakse ravi alguses, teisel ja kuuendal ravinädalal ning edaspidi iga kaheksa nädala järel [113]. Kolme uuringu põhjal oli vedolizumabravi infusioonide mediaanarv kaks ($n = 7$), kolm ($n = 20$) ja neli ($n = 29$) [105, 107, 108], siinses analüüsis võeti selleks kolm.

Mükofenolaati manustatakse iga päev suu kaudu 2 g [112]. Keskmist ravi kestust mükofenolaadiga kajastati vähestes uuringutes. S/r ägeda GVHD sihtrühmas võeti keskmiseks mükofenolaatravi kestuseks 120 päeva, mis põhines Basara jt 1998. aasta s/r ägeda ja kroonilise GVHD sihtrühmas ($n = 17$) tehtud uuringul [97]. S/r ägeda GVHD sihtrühmas leiti veel vaid kaks uuringut, mis olid tehtud laste sihtrühmas, ning neis oli ravikestuse mediaan 147 ja 216 päeva [91, 92]. S/r kroonilise GVHD mükofenolaatravi kestuseks võeti 270 päeva, tuginedes Kimi jt 2004. aasta uuringul ($n = 13$) [96]. Teistes sama sihtrühma uuringutes oli ravikestuse mediaan 184–365 päeva [91, 95, 122].

Ekspert hinnangul nende raviviiside ebaõnnestumisel aktiivset GVHD ravi enam ei toimu.

6.1.2.3. Koondravivastuse saavutamine ja kestus

Koondravivastuse saavutamise tõenäosused võeti raporti raames koostatud metaanalüüsist (vt ptk 3.2 ja 3.3) ja on esitatud tabelis 6.2. Metaanalüüsi põhjal saavutab ECP-ga koondravivastuse keskmiselt 72% s/r ägeda GVHD-ga patsientidest. Arvestades mükofenolaadi ja vedolizumabi kasutamise osakaalusid (vt tabel 6.1) ning nende ravimite koondravivastuse määrasid, saavutab tavaraviga koondravivastuse keskmiselt 61% s/r ägeda GVHD-ga patsientidest. S/r kroonilise GVHD-ga patsientide ravivastuse määr oli metaanalüüsis ECP korral keskmiselt 67% ja mükofenolaadi ehk s/r kroonilise GVHD tavaravi korral keskmiselt 57%.

Tabel 6.2. Koondravivastuse saavutamise tõenäosus ja ravivastuse kestusega seotud näitajad

	BS-i parameeter	Tundlikkuse analüüsi parameetrid		Viide
		Deterministlik ^a	Tõenäosuslik ^b	
S/r ägeda GVHD				
ECP ORR	72%	65–79% (95% CI)	beeta (157; 61)	raporti metaanalüüs
Mükofenolaadi ORR	60%	44–74% (95% CI)	beeta (125; 84)	raporti metaanalüüs
Vedolizumabi ORR	62%	17–93% (95% CI)	beeta (45; 28)	raporti metaanalüüs
Kroonilise GVHD risk	50%	38–63% (±25%)	beeta (25; 25)	[18]
S/r krooniline GVHD				
ECP ORR	67%	50–80% (95% CI)	beeta (202; 99)	raporti metaanalüüs
Mükofenolaadi ORR	57%	38–74% (95% CI)	beeta (72; 55)	raporti metaanalüüs
Kroonilise GVHD progresseerumise risk aastas	4,1%	3,1–8,2% (–25%; 100%)	beeta (2; 48)	[128, 143]

^a sisendparameetri alumine ja ülemine väärtus, sulgudes põhjendus, ^b sisendparameetri jaotus ja selle parameetrid. BS – baasstsenaarium; CI – usaldusvahemik; ECP – ekstrakorporaalne fotoferees; GVHD – siirik-peremehe-vastu reaktsioon; ORR – koondravivastuse määr; s/r – steroidrefraktaarne

S/r ägeda GVHD korral eeldati, et patsient saab ravivastuse saavutamisel terveks, kuid tal on risk krooniliseks GVHD-ks. Mudelis arvestati, et krooniline GVHD tekib 50%-l s/r ägeda GVHD patsientidest [18]. S/r kroonilise GVHD mudelis arvestati ravivastuse saavutamise korral haiguse progresseerumise riskiga. Progresseerumise risk võeti Peacocki jt 2024. aasta kulutõhususe analüüsist [128], mis põhines Austraalia tervishoiuteenuste rahastajale esitatud taotlustel ja arvutati Austraalia patsientide andmetel [143].

6.1.2.4. Statsionaarne haiglaravi ja infektsioonid

S/r kroonilise GVHD-ga patsientide keskmine statsionaarse haiglaravi kestus võeti Boluda jt 2021. aasta uuringust ($n = 40$), kus ECP rühmas oli see 30 ja tavaravi rühmas 49 päeva [144]. Uuringu põhjal oli erinevus tingitud tõsiste kõrvalnähtude harvemast esinemisest ECP rühmas. S/r ägeda GVHD-ga patsientide kohta kasutati Solhi jt 2022. aasta uuringut ($n = 103$), kus vastavad näitajad olid 20 ja 38 päeva [145] ehk erinevus ECP ja tavaravi rühma vahel oli sarnane võrreldes Boluda jt uuringuga. Teisi asjakohaseid võrdlusuuringuid ei leitud.

Infektsioonidest arvestati mudelis kopsupõletiku, sepsise ja tsütomegaloviiruse (CMV) infektsiooni reaktivatsiooniga. Mudelis võeti tavaravi rühmas arvesse nimetatud infektsioonide esinemise sagedust ruksolitiniibiga, vastavalt 8%-l, 9%-l ja 6%-l patsientidest [146]. Mudelis arvestati tõsiste infektsioonide koondriski (vt tabel 6.3).

ECP rühmas arvestati 50% ja 30% väiksemat infektsioonide riski vastavalt s/r ägeda ja kroonilise GVHD sihtrühmas. See hinnang tugines statsionaarse haiglaravi kestuse vähenemisele kahes ülalkirjeldatud võrdlusuuringus (47% s/r ägeda ja 39% s/r kroonilise GVHD sihtrühmas) ja steroidravi vähenemisele. Steroidravi vähenemise info saadi Abu-Dalle jt metaanalüüsist [109], mille põhjal 55% (95% CI 0,40–0,70) s/r ägeda ja 23% (95% CI 0,07–0,44) s/r kroonilise GVHD-ga patsientidest lõpetas ECP raviga steroidravi, mis vähendab immuunsupressiooni ja seega infektsioonide riski.

Tabel 6.3. Tõsiste infektsioonide risk

	BS-i parameeter	Tundlikkuse analüüsi parameetrid		Viide
		Deterministlik ^a	Tõenäosuslik ^b	
Statsionaarne haiglaravi				
S/r äge GVHD				
Haiglaravi päevi ECP-ga	20	16–24 (±20%)	gamma (25; 1,3)	[145]
Haiglaravi päevi tavaraviga	38	30–46 (±20%)	gamma (25; 0,7)	[145]
S/r krooniline GVHD				
Haiglaravi päevi ECP-ga	30	24–36 (±20%)	gamma (25; 0,8)	[144]
Haiglaravi päevi tavaraviga	49	39–59 (±20%)	gamma (25; 0,5)	[144]
Infektsioonid				
Infektsioonide risk tavaraviga	23%	18–28% (±20%)	beeta (23; 77)	[146]
Infektsioonide risk ECP-ga, RR (s/r äge GVHD)	0,5	0,4–1 (eeldus)	gamma (25; 50)	hinnang [145] ja [109] põhjal
Infektsioonide risk ECP-ga, RR (s/r krooniline GVHD)	0,7	0,6–1 (eeldus)	gamma (25; 36)	hinnang [144] ja [109] põhjal
Infektsioonide ravi kestus	19	15–23 (±20%)	gamma (25;1,3)	[146]

^a sisendparameetri alumine ja ülemine väärtus, sulgudes põhjendus, ^b sisendparameetri jaotus ja selle parameetrid. BS – baasstsenaarium; ECP – ekstrakorporaalne fotoferees; GVHD – siirik-peremehe-vastu reaktsioon; RR – riskisuhe; s/r – steroidrefraktaarne

Ruksolitiniibi tootja taotluses Inglismaa tervisetehnoloogiate hindamise organisatsioonile (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) võeti kopsupõletiku, sepsise ja CMV infektsiooni reaktivatsiooni ravi kestuseks 14–23 päeva [146]. Siinses analüüsis arvestati ravi keskmiseks kestuseks 19 päeva, tuginedes infektsioonide osakaaludele.

6.1.2.5. Suremus

Suremusrisk sõltus mudelis koondravivastuse saavutamisest ja oli suurem nendel patsientidel, kes ravivastust ei saavutanud. Ravivastusespetsiifilise suremustõenäosuse leidmiseks otsiti uuringuid, kus üldelumust raporteeriti eraldi ravivastusega ja ravivastuseta patsientide rühmas või kus nende andmete põhjal oli arvatud riskitiheduse suhe (ingl *hazard ratio*). Seda infot otsiti kõigist tervisekasu peatükki kaasatud uuringutest ja sirveotsinguga ka teistest s/r GVHD sihtrühmas tehtud uuringutest. Vajadusel elumuskõverad digiteeriti, et arvutada nende põhjal suremustõenäosused. Kaasatud asjakohaste uuringute andmed on esitatud lisa 4 ja tulemused tabelis 6.4.

S/r ägeda GVHD sihtrühma kohta arvatati suremusmäärad viie kliinilise uuringu tulemuste põhjal [81, 84, 141, 147, 148]. Vaatluse alla võeti esimese kahe aasta suremus, sest kaasatud uuringute põhjal oli sel perioodil kõrge suremusmäär, mis edaspidi vähenes praktiliselt olematuks (vt ka lisa 4). Ravivastusega patsientide keskmiseks aastaseks suremustõenäosuseks arvestati 33% ($n = 150$, neli uuringut, 23–36%), ravivastuseta patsientidel oli see keskmiselt 2,2 korda suurem ($n = 346$, viis uuringut, 1,5–3,9). Kirjeldatud suremusriske rakendati mudelis kahel esimesel aastal pärast ravi algust, edaspidi rakendati mõlemas ravivastuse rühmas üldsuresumäära või kroonilise GVHD-ga seotud suremusmäära. Üldsuresumuse risk võeti Statistikaameti andmetest [149].

Tabel 6.4. Aastased suremustõenäosused ravivastuse saavutamisel ja mittesaavutamisel

	BS-i parameeter	Tundlikkuse analüüsi parameetrid		Viide
		Deterministlik ^a	Tõenäosuslik ^b	
S/r äge GVHD				
ORR-iga patsiendid	32,7%	22,6–35,8% (min-max ^c)	beeta (49; 101)	[81, 141, 147, 148]
ORR-ita patsiendid, RR	2,19	1,50–3,94 (min-max ^c)	gamma (100; 46)	[81, 84, 141, 147, 148]
S/r krooniline GVHD				
ORR-iga patsiendid	6,4%	3,1–8,0% (min-max ^c)	beeta (11; 159)	[81, 116, 142, 150]
ORR-ita patsiendid, RR	3,94	2,19–9,25 (min-max ^c)	gamma (100; 25)	[81, 116, 119, 142, 150]

^a sisendparameetri alumine ja ülemine väärtus, sulgudes põhjendus, ^b sisendparameetri jaotus ja selle parameetrid, ^c väiksem ja suurim väärtus uuringute kaupa. BS – baasstsenaarium; GVHD – siirik-peremehe-vastu reaktsioon; ORR – koondravivastuse määr; RR – riskisuhe; s/r – steroidrefraktaarne

S/r kroonilise GVHD sihtrühma kohta arvatati suremusmäärad viie kliinilise uuringu põhjal [81, 116, 119, 142, 150]. Aastase suremusmäära arvutamisel võeti aluseks kogu jälgimis-perioodi elumus, sest suremus püsis üldsuremusest suurem kogu perioodi vältel. Keskmise aastane suremustõenäosus oli ravivastuse saavutamise korral 6% ($n = 170$, neli uuringut, 3–8%) ja ravivastuse mittesaavutamise korral oli see keskmiselt 3,9 korda suurem ($n = 325$, viis uuringut, 2,2–9,3). Mudelis rakendati kirjeldatud suremustõenäosusi patsiendi elu lõpuni, kuid neid korrigeeriti vajadusel suuremaks üldsuremusmäära abil. Võrdluseks, ka Peacocki jt 2024. aasta kulutõhususe analüüsis [128] kasutati sarnaseid numbreid (6%, RR = 3,2), mis põhinesid Austraalia registriandmetel.

Nii s/r ägeda kui ka kroonilise GVHD mudelis rakendati kirjeldatud suremustõenäosuseid mõlemas võrdlusrühmas, sest väiksemat suremusriski ravivastuse saavutamisel võrreldes ravivastuse mittesaavutamisega raporteeriti nii ECP kui ka võrdlusravimite uuringutes (vt lisa 4). Tundlikkuse analüüsis varieeriti suremusriske uuringutes toodud vahemikes.

6.1.2.6. Elukvaliteet

Elukvaliteeti mõõdetakse skaalal 0–1 ehk surmast täiusliku terviseni. Elukvaliteet sõltus mudelis ravivastuse saavutamisest ja oli parem nendel patsientidel, kes ravivastuse saavutasid. Selleks otsiti uuringuid s/r GVHD sihtrühma kohta, kus elukvaliteeti mõõdeti EQ-5D instrumendiga või eelistustel põhinevate meetoditega ravivastuse saavutamise ja mittesaavutamise kaupa. Mudelis kasutatavad elukvaliteedi väärtused on toodud tabelis 6.5.

EQ-5D instrumendiga mõõdetud elukvaliteedi andmed võeti ruksolitiniibi tootja taotlusest Kanada tervishoiu rahastajale, neid kirjeldati ka NICE-ile esitatud taotluses ja need põhinesid ruksolitiniibi kliinilisel uuringul REACH2 [146]. Nende andmete põhjal oli s/r ägeda GVHD patsientide elukvaliteet enne ravi algust 0,47. Ravivastuse saavutanud patsientide elukvaliteet oli neli nädalat pärast ravi algust 0,51 ja 12 nädalat pärast ravi algust 0,59 (keskmiselt 0,55 ehk paranemine 0,08). Ravivastuseta patsientide elukvaliteet oli vastavalt 0,42 ja 0,50, seega keskmiselt sarnane elukvaliteediga enne ravi algust. S/r ägeda GVHD-ga patsientide elukvaliteet võib enne ravi algust olla veelgi parem: näiteks Leenemani jt 2023. aasta uuringus mõõdeti EQ-5D instrumendiga selliste patsientide elukvaliteediks enne ravi algust 0,36 [151], kuid

uuringus ei esitatud elukvaliteeti pärast ravivastuse saavutamist. Ka elukvaliteedi paranemine ravivastuse saavutamise korral võib olla suurem: näiteks viidatud NICE-ile esitatud taotluses esitati elukvaliteedi andmed ka ruksolitiniibi tootja taotlusest Austraalia tervishoiu rahastajale ning selles oli patsientide elukvaliteet ravivastuse saavutamisel 0,11 võrra parem kui ravivastuse puudumisel [146].

Tabel 6.5. Elukvaliteet

	BS-i parameeter	Tundlikkuse analüüsi parameetrid		Viide
		Deterministlik ^a	Tõenäosuslik ^b	
Elukvaliteet enne ravi				
s/r äge GVHD	0,47	0,42–0,52 (±10%)	beeta (47; 53)	[146]
s/r krooniline GVHD	0,66	0,59–0,73 (±10%)	beeta (66; 34)	[146]
Elukvaliteedi muutus ORR-iga	0,08	0,04–0,12 (±50%)	beeta (8; 92)	[146]
Elukvaliteedi muutus ORR-ita	0	–0,03...0,03	ei varieeri	[146]
Elukvaliteedi vähenemine infektsiooniga	0,20	0,10–0,24 (–50%; 20%)	beeta (20; 80)	[146]

^a sisendparameetri alumine ja ülemine väärtus, sulgudes põhjendus, ^b sisendparameetri jaotus ja selle parameetrid, ^c vanusespetsiifilised parameetrid. BS – baasstsenaarium; GVHD – siirik-peremehe-vastu reaktsioon; ORR – koondravivastuse määr; s/r – steroidrefraktaarne

S/r kroonilise GVHD patsientide elukvaliteet oli enne ravi algust samade andmete põhjal 0,66, ravivastuse saavutajatel vastavalt 0,72 ja 0,75 (keskmiselt 0,74 ehk paranemine 0,08) ning ravivastuse puudumisel vastavalt 0,66 ja 0,69. S/r kroonilise GVHD patsientide elukvaliteeti on mõõdetud EQ-5D instrumendiga ka Lachance'i jt 2021. aasta uuringus [152], kus nende elukvaliteet oli 0,69, kuigi suulise ettekande lühikokkuvõttes ei täpsustatud, mis hetkel elukvaliteeti mõõdeti. Ruksolitiniibi tootja taotluses Austraalia tervishoiu rahastajale oli ravivastuse saavutajate elukvaliteet 0,06 võrra parem kui ravivastuse mittesaavutajatel [146]. Seevastu Williamsi jt 2025. aasta uuringus [153] leiti, et ravivastusel on veelgi suurem mõju elukvaliteedile: elukvaliteet oli täieliku ravivastuse korral 0,41 ja osalise ravivastuse korral 0,16 võrra parem kui ravivastuse puudumisel. Tegemist oli siiski üldrahvastiku ja mitte GVHD patsientide antud hinnangutega ning on leitud, et üldrahvastik hindab raskeid terviseseisundeid (siin: ravivastuse puudumine) madalamalt kui patsiendid ise [154].

Mudelis arvestati s/r ägeda ja kroonilise GVHD patsientide erineva ravieelse elukvaliteediga (vastavalt 0,47 ja 0,66). Ravivastuse saavutamise korral rakendati mõlemas rühmas 0,08 võrra paremat elukvaliteeti ja ravivastuse puudumisel elukvaliteet ei muutunud. Erinevate avaldatud elukvaliteedi hinnangute tõttu varieeriti näitajaid tundlikkuse analüüsis kuni 50% ulatuses. Ravivastusega saavutatud elukvaliteeti arvestati ravivastuse kestmiseni, s.o pärast s/r ägeda GVHD kujunemist krooniliseks ja s/r kroonilise GVHD progresseerumist arvestati taas ravivastuse puudumisega seotud elukvaliteediga

Mudelis arvestati ka infektsioonide põhjustatud elukvaliteedi kaoga. Ruksolitiniibi tootja taotluses NICE-ile võeti kopsupõletiku, sepsise ja CMV infektsiooni reaktivatsiooni elukvaliteedi kaoks 0,20–0,22 [146]. Siinses mudelis arvestati elukvaliteedi keskmiseks kaoks 0,20, tuginedes iga infektsiooni esinemissagedusele (vt ptk 6.1.2.4).

6.1.2.7. Kulud

Kõik analüüsis kasutatud kulud on arvestatud 2025. aasta hindades ja esitatud tabelis 6.6. Kulud ja kvaliteetsed eluaastad diskonteeriti mudelis 3,5% aastamääruga.

ECP teenuse hinna arvutamisel võeti aluseks Eesti kudede ja organite transplantatsiooni ühingu poolt Tervisekassale esitatud taotluses nr 1642 ekstrakorporaalse fotofereesi teenuse lisamiseks Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu [155] esitatud andmed ja sotsiaalministri 19. jaanuari 2007. aasta määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Tervisekassa poolt ülevõtmise kord“ lisas 3 [156] toodud ressursside maksumused. Nimetatud allikatele ja eksperthinnangule tuginedes arvestati ECP kuluks 2172 eurot protseduuri kohta. Teenuse osutumisega seotud ressursside mahud ja hinnad on esitatud lisas 5. Lisaks ECP protseduuri kulule arvestati analüüsis, et teenuse osutamiseks on vaja luua tsentraalne veenitee (teenus 7741, tsentraalveeni kanüleerimine). Kuna ECP puhul tehakse ravijuhendite soovitude alusel [1, 109] reeglina kaks protseduuri kahel järjestikusel päeval, siis arvestati analüüsis, et tsentraalveeni kanüleerimine on vaja teha vaid üks kord kahe protseduuri kohta.

Tabel 6.6. Kulud mudelis eurodes

	BS-i parameeter	Tundlikkuse analüüsi parameetrid		Viide
		Deterministlik ^a	Tõenäosuslik ^b	
GVHD aktiivse ravi kulud				
ECP ühe protseduuri hind	2172	1738–2606 (±20%)	gamma (25; 0,01)	[155, 156]
Mükofenolaadi päevadoosi hind	4,78	3,82–5,74 (±20%)	ei varieeri	[157]
Vedolizumabi ühe IV infusiooni hind	1679,86	1344–2016 (±20%)	ei varieeri	[158]
Tsentraalveeni kanüleerimine	93,45	74,8–112,1 (±20%)	ei varieeri	[158]
Töövõimetushüvitise kulud				
Hüvitise kulu päevas	33,71	27–40 (±20%)	gamma (25; 0,7)	[159]
Hüvitise kestus ORR-iga päevades (s/r äge GVHD)	22	11–33 (±50%)	gamma (25; 1,1)	tabel 3.2
Hüvitise kestus ORR-iga päevades (s/r krooniline GVHD)	82	41–123 (±50%)	gamma (25; 0,3)	tabel 3.3
Hüvitise kestus ORR-ita päevades	174	165–247 (±20%)	ei varieeri	[160]
Statsionaarse haiglaravi kulu päevas	205,92	165–247 (±20%)	ei varieeri	[158]
Infektsioonijuhu ravikulu	852	682–1022 (±20%)	gamma (25; 0,03)	[146, 158]

^a sisendparameetri alumine ja ülemine väärtus, sulgudes põhjendus, ^b sisendparameetri jaotus ja selle parameetrid. BS – baasstsenaarium; ECP – ekstrakorporaalne fotoferees; GVHD – siirik-peremehe-vastu reaktsioon; IV – intravenoosne ehk veenisisene; ORR – koondravivastuse määr; s/r – steroidrefraktaarne

Mükofenolaadi hind võeti Ravimiinfost [157]. Arvestades pakendi hinda ja päevadoosi suurust, kujunes mükofenolaatravi ühe päeva hinnaks 4,78 eurot [112]. Vedolizumabravi ühe korra hind 1680 eurot võeti tervishoiuteenuste loetelust (teenus 480R, induktsioon- ja äratõukereaktsiooni ravi ning transplantaat-peremehe vastase haiguse ravi mono- ja polükloonaalsete antikehadega (v.a rituksimab), üks raviannus) [158]. Ravimikulud arvestati ravi keskmise kestuse (vt tabel 6.1) vältel.

Ajutise töövõimetushüvitise ühe juhtumi päevakulu Tervisekassa jaoks arvutati Tervisekassa 2025. aasta statistika põhjal [159], arvestades vaid haigestumisega seotud juhtumeid. Töövõimetushüvitise maksmise kestus seoti mudelis ravi efektiivsusega – töövõimetushüvitise kulu

arvestati alates 9. päevast kuni ravivastuse hindamiseni (s/r ägeda ja kroonilise GVHD korral vastavalt üks ja kolm kuud (vt ka ptk 3.2.1 ja 3.3.1)) ja ravivastuse mittesaavutamise korral maksimaalse töövõimetushüvitise kestuse ehk 182. päevani [160].

Statsionaarse haiglaravi voodipäeva hind (kood 2065, sisehaiguste voodipäev) võeti tervishoiuteenuste loetelust [158]. Infektsioonide ravi hind võeti Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelust [158] või arvutati Tervisekassa teenuste statistika põhjal [134], raviskeemid põhinevad eksperthinnangul. Kopsupõletiku ja sepsise ravi (kood 484R, sepsise antibakteriaalne ravi, ühe toimeaine päevane raviannus) keskmine kulu inimese kohta oli viidatud statistika põhjal 260 eurot. CMV infektsiooni reaktivatsiooni esimese rea ravi (kood 482R, tsütomegaloviirusinfektsiooni profülaktika, ennetav ravi ja ravi toimeainega valgantsikloviir, 450 mg; raviskeem: 14 päeva 2 × 900 mg + 14 päeva 2 × 450 mg) kulu oli 261 eurot ja teise rea ravi (kood 412R, tsütomegaloviiruse vireemia ravi toimeainega maribaviir, 11 200 mg; raviskeem: 2 korda, 10% patsientidest) kulu 2299 eurot. Mudelis arvestati infektsioonide keskmist ravikulu infektsioonide osakaaludele tuginedes (vt ptk 6.1.2.4).

6.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused

6.2.1. Baasstsenaariumi tulemused

Baasstsenaariumi tulemused on esitatud tabelis 6.7. S/r kroonilise GVHD sihtrühmas prognoositi ECP raviga ühe ja viie aasta üldelumuseks vastavalt 88% ja 57%, mis on väga sarnane DeFilippi jt 2025. aasta metaanalüüsis [124] esitatuga, vastavalt 84% (14 uuringut) ja 58% (kaheksa uuringut). S/r ägeda GVHD patsientide ühe ja nelja aasta üldelumus oli mudeli põhjal 67% ja 42%. Muhanna jt 2025. aasta metaanalüüsis [111] olid vastavad näitajad 52% (viis uuringut) ja 49% (kaks uuringut). Seega oli mudeli prognoosivõime hea.

Tabel 6.7. Kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumi tulemused patsiendi kohta eluea jooksul

	S/r äge GVHD				S/r krooniline GVHD			
	ECP	Tavaravi	Absol erinevus	Suhtel erinevus	ECP	Tavaravi	Absol erinevus	Suhtel erinevus
Tervisetulemid								
5 aasta üldelumus	39%	34%	+5%	+14%	57%	52%	+5%	+9%
Kvaliteetsed eluaastad	3,43	3,11	+0,32	+10%	5,47	4,99	+0,48	+10%
Eluaastad	6,71	6,12	+0,59	+10%	7,73	7,08	+0,65	+9%
Kulu eurodes								
Kulu kokku	33 021	14 002	+19 019	+136%	58 930	15 674	+43 256	+276%
sh GVHD ravi	26 629	3253	+23 376	+719%	48 828	1290	+47 538	+3684%
sh statsion haiglaravi	4118	7825	-3706	-47%	6178	10 090	-3912	-39%
sh infektsioonide ravi	98	196	-98	-50%	137	196	-59	-30%
sh TVH	2175	2728	-553	-20%	3787	4097	-310	-8%
Täiendkulu tõhususe määr	59 539				89 271			

ECP – ekstrakorporaalne fotoferees; GVHD – siirik-peremehe-vastu reaktsioon; s/r – steroidrefraktaarne; TVH – töövõimetushüvitis

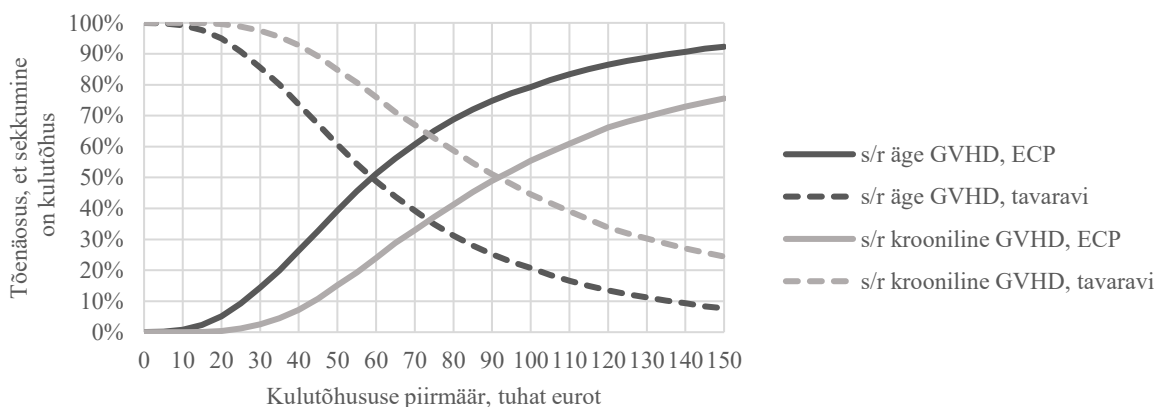
Analüüsi põhjal oli ECP tervisekasu ühe s/r ägeda GVHD patsiendi kohta 0,32 kvaliteetset eluaastat. S/r kroonilise GVHD sihtrühmas oli tervisekasu absoluutarvudes suurem, 0,48

kvaliteetset eluaastat, sest patsientide oodatav eluiga on pikem. Võrdluseks, de Waure'i jt kulutõhususe uuringus [129] võideti s/r kroonilise GVHD sihtrühmas ECP-ga 0,04 kvaliteetset eluaastat võrreldes mükofenolaadiga ning Peacocki jt kulutõhususe uuringus [128] 1,10 kvaliteetset eluaastat võrreldes tavaraviga, milles 44% moodustas mükofenolaat (vt ptk 4.2). Viimases uuringus eeldati märkimisväärselt suuremat erinevust ravivastuse saavutamises, mis pärast oli ka võit kvaliteetsetes eluaastates suurem. De Waure'i uuringus kirjeldati sisendandmeid liiga napilt, et seletada tagasihoidlikku tervisekadu.

ECP rakendamisega s/r ägeda GVHD sihtrühmas kaasneb lisakulu 19 000 eurot ja s/r kroonilise GVHD sihtrühmas 43 300 eurot patsiendi kohta eluea jooksul. Lisakulu tekib ECP suuremast maksumusest võrreldes tavaraviga (vastavalt 23 400 ja 47 500 eurot s/r ägeda ja kroonilise GVHD sihtrühmas), kuid kokku hoitakse statsionaarse haiglaravi, infektsioonide ravikulude ja töövõimetushüvitiste arvelt (vastavalt 4400 ja 4300 eurot s/r ägeda ja kroonilise GVHD sihtrühmas). Arvestades lisakulu ja tervisekasu on ECP täiendkulu tõhususe määr võrreldes tavaraviga s/r ägeda ja kroonilise GVHD sihtrühmas vastavalt 59 500 ja 89 300 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

6.2.2. Tundlikkuse analüüsi tulemused

Tõenäosuslikus tundlikkuse analüüsis varieeriti baasstsenaariumi sisendandmeid samal ajal 10 000 korda vastavalt tabelites 6.1–6.6 defineeritud jaotustele, et hinnata parameetrilise määramatuse mõju analüüsi tulemustele. Joonisel 6.2 esitatud kulutõhususe aktsepteeritavuse kõvera põhjal on tõenäosus, et ECP on 40 000-eurose piirmäära juures kulutõhus, 26% ja 7%, vastavalt s/r ägeda ja kroonilise GVHD sihtrühmas.

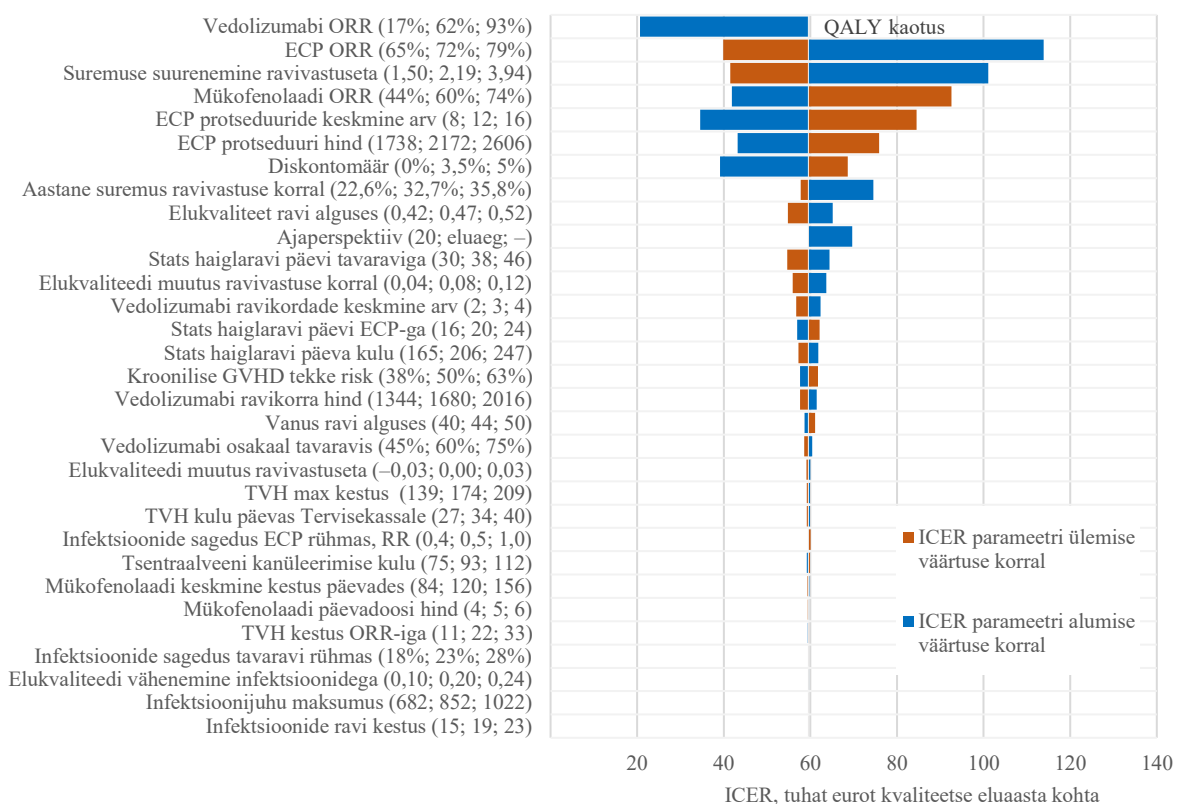


Joonis 6.2. Kulutõhususe aktsepteeritavuse kõver

ECP – ekstrakorporaalne fotoferees; GVHD – siirik-peremehe-vastu reaktsioon; s/r – steroidrefraktaarne

Üheparameetrilises tundlikkuse analüüsis varieeriti baasstsenaariumi sisendandmeid ja eeldusi ükshaaval tõenäolises suunas ja ulatuses, et hinnata nende mõju täiendkulu tõhususe määrale.

S/r ägeda GVHD sihtrühmas mõjutasid tulemusi kõige rohkem eri sekkumiste koondravivastused (vt joonis 6.3). See on põhjustatud asjaolust, et tundlikkuse analüüsis varieeriti koondravivastuse määrasid 95% usaldusvahemiku ulatuses, mis kliiniliste uuringute vähesuse ja väiksuse tõttu olid laiad (vt ptk 3.2.6). Täiendkulu tõhususe määra mõjutasid märkimisväärselt ka suuremuse suurenemine ravivastuse mittedaavutamisel, ECP protseduuride keskmine arv, ECP protseduuri hind ja diskontomäär. ECP täiendkulu tõhususe määr oleks ligikaudu 40 000 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta juhul, kui vedolizumabi koondravivastuse määr oleks alla 50% ja mükofenolaadi koondravivastuse määr alla 44%, ECP koondravivastuse määr oleks vähemalt 79%, suuremuse suureneks ravivastuse puudumisel vähemalt 3,9 korda, ECP koondravivastus saavutataks väiksema protseduuride arvuga, ECP protseduuri hind oleks vähemalt 20% väiksem ja diskonteerimist ei kasutataks.

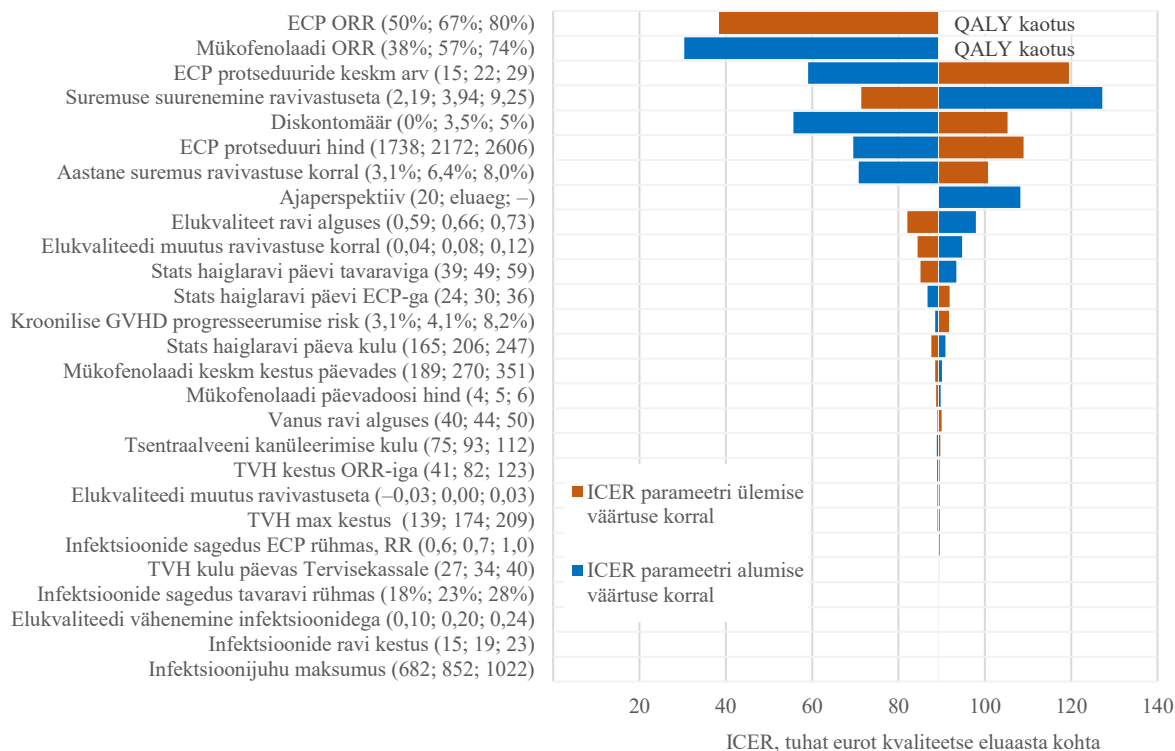


Joonis 6.3. Tornaadodiagramm: s/r äge GVHD

Joonisel ristub vertikaaltelg horisontaalteljega baasstsenaariumi ICER-i juures (59 012 eurot). ECP – ekstrakorparaalne fotoferees; GVHD – sirik-peremehe-vastu reaktsioon; ICER – täiendkulu tõhususe määr; ORR – koondravivastus; RR – riskisuhe; TVH – töövõimetushüvitis

Ka s/r kroonilise GVHD sihtrühmas oli kõige suurem mõju tulemustele koondravivastustel (vt joonis 6.4). ECP täiendkulu tõhususe määr on ligikaudu 40 000 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta juhul, kui mükofenolaadi koondravivastuse määr jääks alla 45% või ECP koondravivastuse määr oleks vähemalt 80%. Ka teised tulemusi märkimisväärselt mõjutanud tegurid olid sarnased s/r ägeda GVHD sihtrühma analüüsiga – ECP protseduuride keskmine

arv, suuremus ravivastuse saavutamisel ja mittesaavutamisel, diskontomäär ning ECP protseduuri hind, kuid nende varieerimisel täiendkulu tõhususe määr 40 000 euro piirist allapoole ei läinud. ECP protseduuri hind peaks olema 50% väiksem, et täiendkulu tõhususe määr oleks s/r kroonilise GVHD sihtrühmas 40 000 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.



Joonis 6.4. Tornaadodiagramm: s/r krooniline GVHD

Joonisel ristub vertikaaltelg horisontaalteljega baasstsenaariumi täiendkulu tõhususe määr juures (89 271 eurot). ECP – ekstrakorporaalne fotoferees; GVHD – siirik-peremehe-vastu reaktsioon; ICER – täiendkulu tõhususe määr; ORR – koondravivastus; RR – riskisuhe; TVH – töövõimetushüvitis

6.3. Kokkuvõte

Kulutõhususe analüüsi põhjal pikenes ECP-ga viie aasta üldelumus s/r ägeda ja kroonilise GVHD sihtrühmas võrreldes tavaraviga 5% võrra ning ECP-ga lisandus vastavalt 0,3 ja 0,5 kvaliteetset eluaastat. Varasemad kulutõhususe analüüsid tehti ainult s/r kroonilise GVHD sihtrühmas ja vaid kahes neist oli tavaravi sarnane Eestiga (vt ptk 4). Peacocki jt [128] ning de Waure'i jt [129] uuringus kaasnes ECP-raviga võrreldes tavaraviga vastavalt 0,04 ja 1,10 kvaliteetset eluaastat, kusjuures de Waure'i jt uuringus eeldati märkimisväärselt suuremat erinevust koondravivastuses (80% vs. 20%), mida ei kinnitanud siinse raporti metaanalüüs (67% vs. 57%, vt ptk 3.3.4).

ECP täiendkulu tõhususe määr võrreldes tavaraviga oli s/r ägeda ja kroonilise GVHD sihtrühmas vastavalt 59 500 eurot ja 89 300 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Seega ei saa Eesti kulutõhususe piirmäärade põhjal ECP-d pidada kulutõhusaks. Kõrge täiendkulu

tõhususe määr tuleneb suuresti ECP kallist hinnast võrreldes tavaraviga. ECP hind peaks s/r ägeda ja kroonilise GVHD sihtrühmas olema vastavalt 20% ja 50% väiksem baasstsenaariumis arvestatud 2172 eurost, et sekkumine oleks kulutõhus 40 000-eurose piirmäära juures. Kõrvalmärgusena, kulutõhususe analüüs tehti rahastaja perspektiivist, st kõrvale jäeti kaudsed kulud (nt haigusest tingitud hooldusvajadus ja töölt kõrvalejäämine). Kuna sihtrühma keskmine vanus on Eesti andmetel 44 aastat, võib nende kuludega arvestamine täiendkulu tõhususe määra oluliselt vähendada.

Järelduste tugevust vähendab asjaolu, et ECP kliinilised uuringud, millel tuginesid koondravivastuse määr ja teised sisendandmed, olid väikesemahulised ja valdavalt sobiva võrdlusrühmata. Analüüsis ei arvestatud tavaravi defineerimisel ruksolitiniibiga (vt ptk 1), mistõttu ei saa teha järeldusi ECP kulutõhususe kohta võrreldes selle ravimiga.

7. Ekstrakorporaalse fotofereesi eelarve mõju analüüs Eestis

Siinses peatükis esitatakse ECP rahastamise eelarve mõju analüüsi tulemused s/r GVHD sihtrühmas võrreldes tavaraviga. Analüüs koostati Tervisekassa perspektiivist viie aasta kohta.

S/r ägeda ja kroonilise GVHD sihtrühm on Eestis hinnanguliselt vastavalt 3–8 ja 5–15 patsienti (vt ptk 5). Siinne analüüs tehti vastavalt viie ja kümne ehk kokku 15 patsiendi põhjal. ECP ja tavaravi kulud ühe patsiendi kohta võeti kulutõhususe analüüsist. Arvutuste lihtsustamiseks eeldati sarnaselt kulutõhususe analüüsiga, et kõik vaadeldud kulud tekivad ühe aasta jooksul. Ka ravi keskmine kestus ei ületa üht aastat (vt tabel 6.1).

ECP rahastamisega tekkiv lisakulu võrreldes tavaraviga on esitatud tabelis 7.1. Igal aastal kaasneb ECP rahastamisega Tervisekassale lisakulu 94 300 eurot s/r ägeda GVHD sihtrühmas ja 432 600 eurot s/r kroonilise GVHD sihtrühmas. Lisakulu on seotud ECP kallima ravikuluga võrreldes tavaraviga, kuid mõlemas sihtrühmas hoitakse kokku statsionaarse haiglaravi, infektsioonide ravi- ja töövõimetushüvitise kuludes. Kokku on ECP aastane eelarve mõju s/r ägeda ja kroonilise GVHD sihtrühmas 526 800 eurot võrreldes tavaraviga ning viie aasta eelarve mõju 2,63 miljonit eurot. Juhul, kui sihtrühma suuruseks võtta kaheksa patsienti, mis on sihtrühma alumine piir, oleks ECP aastane lisakulu 272 800 eurot. Sihtrühma ülemise piiri korral ($n = 23$) oleks see 799 700 eurot.

Tabel 7.1. ECP aastane lisakulu eurodes võrreldes tavaraviga s/r GVHD sihtrühmas

	Kulu ECP-ga	Kulu tavaraviga	Kulu erinevus
S/r äge GVHD			
Kulu kokku	165 105	70 851	+94 253
sh GVHD ravikulud	133 146	17 108	+116 038
sh statsionaarse haiglaravi kulud	20 592	39 124	-18 532
sh infektsioonide ravikulud	490	980	-490
sh töövõimetushüvitise kulud	10 877	13 639	-2 763
S/r krooniline GVHD			
Kulu kokku	589 299	156 736	+432 563
sh GVHD ravikulud	488 281	12 905	+475 376
sh statsionaarse haiglaravi kulud	61 778	100 902	-39 123
sh infektsioonide ravikulud	1372	1960	-588
sh töövõimetushüvitise kulud	37 868	40 970	-3 102

ECP – ekstrakorporaalne fotoferees; GVHD – siirik-peremehe-vastu reaktsioon; s/r – steroidrefraktaarne

ECP eelarve mõju erütrodermilise T-rakklümfoomi ning südame- ja kopsusiirdamisjärgsete äratõukereaktsioonide sihtrühmas ei arvatud, sest see vajaks eraldi sisendandmeid kõigi kulu-komponentide kohta. Erütrodermilise T-rakklümfoomi sihtrühma suurus Eestis on umbkaudu 12 patsienti ja tahkiselundite siirdamisjärgsete äratõukereaktsioonide sihtrühm kaks patsienti aastas (vt ptk 5). Kui ECP lisakulu ühe patsiendi kohta nimetatud sihtrühmades on sarnane lisakuluga s/r ägeda GVHD sihtrühmas, oleks ECP eelarve mõju 266 300 eurot aastas. Kui ECP lisakulu ühe patsiendi kohta nimetatud sihtrühmades on sarnane lisakuluga s/r kroonilise GVHD sihtrühmas, oleks ECP eelarve mõju 605 600 eurot aastas.

8. Järeldused

- Ravijuhendite põhjal on ECP ametlikud rakendusala Euroopa Liidus naha kaugelearenenud T-rakklümfoomide, s/r ägeda ja kroonilise GVHD ning südame- ja kopsusiirdamisjärgsete äratõukereaktsioonide ravi. Kuna viimase sihtrühma suurus Eestis on umbes üks patsient aastas, jäeti see sihtrühm tervisekasu, kulutõhususe ja eelarve mõju analüüsis kõrvale.
- Eestis kasutatakse kaugelearenenud T-rakklümfoomide esimese rea ravis metotreksaati, gemtsitabiini, brentuksimabi või mogamulizumabi. GVHD esmaravina kasutatakse glükokortikosteroidhormoone, mille järel on Eestis ägeda GVHD korral võimalik kasutada mükofenolaati ja seedetrakti haaratuse korral infliksimabi või vedolizumabi ning kroonilise GVHD korral vaid mükofenolaati. Seega on Eestis nii s/r ägeda kui ka kroonilise GVHD ravivõimalused küllaltki piiratud.
- Süstemaatilise otsinguga leitud uuringute metaanalüüsi põhjal saavutas kaugelearenenud T-rakklümfoomiga patsientidest koondravivastuse ECP-ga keskmiselt 53% (95% CI 0,40–0,66), metotreksaadiga 61% (95% CI 0,47–0,73), gemtsitabiiniga 61% (95% CI 0,52–0,69), brentuksimabiga 57% (95% CI 0,40–0,72) ja mogamulizumabiga 57% (95% CI 0,39–0,74). S/r ägeda GVHD sihtrühmas saavutas koondravivastuse ECP-ga keskmiselt 72% (95% CI 65–79%), mükofenolaadiga 60% (95% CI 44–74%), infliksimabiga 66% (95% CI 57–74%) ja vedolizumabiga 62% (95% CI 17–93%) patsientidest. S/r kroonilise GVHD korral olid koondravivastuse määrad ECP-ga keskmiselt 67% (95% CI 50–80%) ja mükofenolaadiga 57% (95% CI 38–74%). Uuringute tulemused ning populatsioonid on heterogeensed ja metaanalüüsis arvatud koondravivastuse määrade usaldusvahemikud kattusid.
- Süstemaatilise otsinguga leiti vaid kolm Eesti kontekstis asjakohast ECP kulutõhususe uuringut. Neist kaks tehti s/r kroonilise GVHD ja üks kaugelearenenud T-rakklümfoomi sihtrühmas. Kõigis kolmes leiti, et ECP on domineeriv ehk sellega kaasneb suurem tervisekasu ja kulude kokkuhoid võrreldes tavaraviga, kuid analüüsidest tehtud eeldused ECP efektiivsuse kohta olid liialt optimistlikud ja/või kulusäästu põhjused ebaselged. Tõenduse kvaliteedi tase hinnati madalaks, sest sobivaid uuringuid oli vähe, need olid tehtud ECP tootja rahastusel ja ECP efektiivsus põhines kaudsetel võrdlustel. Ägeda GVHD kohta kulutõhususe tõendus puudus.
- Lähtuvalt ravijuhendite soovistest on ECP-d Eestis mõistlik pakkuda kaugelearenenud T-rakklümfoomide (hinnanguliselt 12 patsienti aastas), s/r ägeda või kroonilise GVHD (hinnanguliselt 8–23 patsienti aastas) ja südame- või kopsusiirdamisjärgsete äratõuke-reaktsioonide (hinnanguliselt üks patsient aastas) ravis. Sihtrühmade väiksuse tõttu on mõistlik teenuse pakkumine koondada vaid vastavat ravi pakkuva(te)sse haigla(te)sse.
- Eesti kontekstis tehtud kulutõhususe analüüsi põhjal oli ECP täiendkulu tõhususe määr s/r ägeda ja kroonilise GVHD sihtrühmas vastavalt 59 500 ja 89 300 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Järelduste tugevust vähendab kaudne tõendus ECP ja tavaravi efektiivsuse kohta ning kliiniliste uuringute väikesed valimid. T-rakklümfoomiga patsientide sihtrühmas

kulutõhusust ei hinnatud, sest raporti metaanalüüsi põhjal saavutati ECP-ga keskmiselt madalam koondravivastuse määr kui võrdlussekkumistega.

- ECP rahastamisega kaasneks igal aastal Tervisekassale lisakulu hinnanguliselt 94 300 eurot s/r ägeda GVHD sihtrühmas ja 432 600 eurot s/r kroonilise GVHD sihtrühmas. Ka eelarve mõju arvatati vaid GVHD sihtrühmas, sest selle kohta koguti kulutõhususe analüüsiks kulude sisendandmeid.

Kasutatud kirjandus

1. Knobler R, Arenberger P, Arun A, et al. European dermatology forum - updated guidelines on the use of extracorporeal photopheresis 2020 - part 1. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2693-716.
2. Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago. Extracorporeal Photopheresis (ECP) Program. 2025 [21.08.2025]: (<https://www.luriechildrens.org/en/specialties-conditions/extracorporeal-photopheresis-ecp-program/>).
3. Gavriilaki E, Papchianou E, Karavalakis G, et al. Safety and efficacy of extracorporeal photopheresis for acute and chronic graft-versus-host disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(10).
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®): Primary cutaneous lymphomas. Version 3.2025. 2025 [8.08.2025]: (https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/primary_cutaneous.pdf).
5. Mallinckrodt Pharmaceuticals. THERAKOS™ CELLEX™ photopheresis system receives CE certificate under the European Union Medical Device Regulation (EU MDR). 2024 [21.08.2025]: (<https://www2.mallinckrodt.com/about/news-and-media/news-detail/?id=31106>).
6. Dobos G, Pohrt A, Ram-Wolff C, et al. Epidemiology of cutaneous T-cell lymphomas: a systematic review and meta-analysis of 16,953 patients. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10).
7. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703-14.
8. National Cancer Institute. Mycosis fungoides and other cutaneous T-cell lymphomas treatment (PDQ®) – health professional version. 2025 [8.08.2025]: (<https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/mycosis-fungoides-treatment-pdq>).
9. Latzka J, Assaf C, Bagot M, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2023. *Eur J Cancer*. 2023;195.
10. Medical Advisory Secretariat. Extracorporeal photopheresis: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2006;6(6):1-82.
11. Quaglino P, Maule M, Prince HM, et al. Global patterns of care in advanced stage mycosis fungoides/Sézary syndrome: a multicenter retrospective follow-up study from the Cutaneous Lymphoma International Consortium. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2517-25.
12. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the ninth special issue. *J Clin Apher*. 2023;38(2).
13. Dippel E, Assaf C, Becker JC, et al. S2k - Guidelines - Cutaneous lymphomas (ICD10 C82 - C86): update 2021. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20(4):537-54.
14. Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, et al. British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018. *Br J Dermatol*. 2019;180(3):496-526.
15. Alfred A, Taylor PC, Dignan F, et al. The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant

- rejection: a consensus statement update from the UK Photopheresis Society. *Br J Haematol.* 2017;177(2):287-310.
16. Campbell BA, Dobos G, Haider Z, et al. International study of treatment efficacy in SS shows superiority of combination therapy and heterogeneity of treatment strategies. *Blood Adv.* 2023;7(21):6639-47.
 17. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, et al. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(11):1863-9.
 18. Murray J, Stringer J, Hutt D. Chapter 11: Graft-versus-host disease (GvHD). In: Kenyon M, Babic A, editors. *The European blood and marrow transplantation textbook for nurses: under the auspices of EBMT.* Cham (CH): Springer; 2018. p. 221-51.
 19. Tartu Ülikooli Kliinikum. Statistika: allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine Tartu Ülikooli Kliinikumis. 2025 [10.11.2025]: (<https://www.kliinikum.ee/tyvirakukeskus/ajalugu-ja-statistika/statistika/>).
 20. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(8):1150-63.
 21. Luo C, Huang X, Wei L, et al. Second-line therapy for patients with steroid-refractory aGVHD: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Immunol.* 2023;14.
 22. Fridberg G, Amit O, Karni C, et al. The impact of FDA-approved novel agents for steroid-refractory chronic graft vs. host disease on treatment patterns and outcomes - a single-center longitudinal cohort analysis. *Cancers (Basel).* 2024;16(20).
 23. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®): Hematopoietic cell transplantation. Version 3.2025. 2025 [28.08.2025]: (https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hct.pdf).
 24. Penack O, Marchetti M, Aljurf M, et al. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol.* 2024;11(2):e147-59.
 25. Colpo A, Marchetti M, Bianco I, et al. Treatment of acute and chronic graft-versus-host disease with extracorporeal photopheresis: update of best practice recommendations from Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIdEM) and the Italian Transplant Group for Bone Marrow Transplantation, Hematopoietic Stem Cells and Cell Therapy (GITMO). *Transfus Apher Sci.* 2024;63(5).
 26. Nygaard M, Wichert S, Berlin G, et al. Extracorporeal photopheresis for graft-vs-host disease: a literature review and treatment guidelines proposed by the Nordic ECP Quality Group. *Eur J Haematol.* 2020;104(5):361-75.
 27. Elundidoonorlus. Südamesiirdamine. 2026 [4.03.2026]: (<https://www.elundidoonorlus.ee/sudamesiirdamine>).
 28. Pall V, Laisaar T, Ericzon BG. A regional report on the evolution of organ transplantation in Estonia. *Transplantation.* 2019;103(10):1965-7.

29. Tartu Ülikooli Kliinikum. Elundidoonorluse kõige olulisem takistus on inimeste teadmatus, ekslikud eelarvamused ja tõekspidamised. 2024 [3.03.2026]: (<https://www.kliinikum.ee/elundidoonorluse-kõige-olulisem-takistus-on-inimeste-teadmatus-ekslikud-eelarvamused-ja-toekspidamised/>).
30. Dippel E, Schrag H, Goerdt S, et al. Extracorporeal photopheresis and interferon-alpha in advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Lancet*. 1997;350(9070):32-3.
31. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2598-607.
32. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*. 1999;17(4).
33. Gao C, McCormack C, van der Weyden C, et al. Prolonged survival with the early use of a novel extracorporeal photopheresis regimen in patients with Sézary syndrome. *Blood*. 2019;134(16):1346-50.
34. Quaglino P, Knobler R, Fierro MT, et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: a single center clinical experience with long-term follow-up data and a brief overview of the literature. *Int J Dermatol*. 2013;52(11):1308-18.
35. Knobler R, Duvic M, Querfeld C, et al. Long-term follow-up and survival of cutaneous T-cell lymphoma patients treated with extracorporeal photopheresis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2012;28(5):250-7.
36. Edelson R, Berger C, Gasparro F, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med*. 1987;316(6):297-303.
37. McGirt LY, Thoburn C, Hess A, et al. Predictors of response to extracorporeal photopheresis in advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2010;26(4):182-91.
38. Stevens SR, Baron ED, Masten S, et al. Circulating CD4+CD7- lymphocyte burden and rapidity of response: predictors of outcome in the treatment of Sézary syndrome and erythrodermic mycosis fungoides with extracorporeal photopheresis. *Arch Dermatol*. 2002;138(10):1347-50.
39. Bisaccia E, Gonzalez J, Palangio M, et al. Extracorporeal photochemotherapy alone or with adjuvant therapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: a 9-year retrospective study at a single institution. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(2 Pt 1):263-71.
40. Crovetti G, Carabelli A, Berti E, et al. Photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma: five-year experience. *Int J Artif Organs*. 2000;23(1):55-62.
41. Zouboulis CC, Schmuth M, Doepfmer S, et al. Extracorporeal photopheresis of cutaneous T-cell lymphoma is associated with reduction of peripheral CD4+ T lymphocytes. *Dermatology*. 1998;196(3):305-8.
42. Russell-Jones R, Fraser-Andrews E, Spittle M, et al. Extracorporeal photopheresis in Sézary syndrome. *Lancet*. 1997;350(9081).

43. Gottlieb SL, Wolfe JT, Fox FE, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photopheresis monotherapy and in combination with recombinant interferon alfa: a 10-year experience at a single institution. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(6):946-57.
44. Duvic M, Hester JP, Lemak NA. Photopheresis therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(4):573-9.
45. Heald PW, Perez MI, Christensen I, et al. Photopheresis therapy of cutaneous T-cell lymphoma: the Yale-New Haven Hospital experience. *Yale J Biol Med*. 1989;62(6):629-38.
46. Di Raimondo C, Vaccarini S, Nunzi A, et al. Continuous low-dose gemcitabine in primary cutaneous T cell lymphoma: a retrospective study. *Dermatol Ther*. 2022;35(6).
47. Blazejak C, Stranzenbach R, Gosman J, et al. Clinical outcomes of advanced-stage cutaneous lymphoma under low-dose gemcitabine treatment: real-life data from the German Cutaneous Lymphoma Network. *Dermatology*. 2022;238(3):498-506.
48. Pellegrini C, Stefoni V, Casadei B, et al. Long-term outcome of patients with advanced-stage cutaneous T cell lymphoma treated with gemcitabine. *Ann Hematol*. 2014;93(11):1853-7.
49. Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. *Ann Oncol*. 2010;21(4):860-3.
50. Duvic M, Talpur R, Wen S, et al. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006;7(1):51-8.
51. Marchi E, Alinari L, Tani M, et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. *Cancer*. 2005;104(11):2437-41.
52. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol*. 2000;18(13):2603-6.
53. Nikolaou V, Panou E, Tsimpidakis A, et al. Effectiveness and safety of methotrexate in the treatment of mycosis fungoides: real-world data from a multicentre study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025;39(8):1442-8.
54. Polgárová K, Polívka J, Kodet O, et al. Retrospective analysis of 118 patients with cutaneous T-cell lymphomas: a single-center experience. *Front Oncol*. 2022;12.
55. Chmielowska E, Sokołowska-Wojdyło M, Olszewska B, et al. Efficacy, quality of life, and safety of methotrexate versus interferon in head-to-head treatment in advanced stages of mycosis fungoides and Sézary syndrome. Prospective trial (NCT02323659). *Postepy Dermatol Alergol*. 2021;38(2):295-301.
56. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Hwang ST. Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(4):626-31.
57. Zackheim HS, Epstein EH, Jr. Low-dose methotrexate for the Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21(4 Pt 1):757-62.
58. Christensen RE, Stuver R, Dusza S, et al. Skin response to mogamulizumab in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a retrospective, real world cohort. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2025;25(12).
59. Beylot-Barry M, Quereux G, Nardin C, et al. Effectiveness of mogamulizumab in patients with mycosis fungoides or Sézary syndrome: a multicentre, retrospective, real-world French study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(9):1777-84.

60. Roelens M, de Masson A, Andrillon A, et al. Mogamulizumab induces long-term immune restoration and reshapes tumour heterogeneity in Sézary syndrome. *Br J Dermatol.* 2022;186(6):1010-25.
61. Jouandet M, Nakouri I, Nadin L, et al. Impact of mogamulizumab in real-life advanced cutaneous T-cell lymphomas: a multicentric retrospective cohort study. *Cancers (Basel).* 2022;14(7).
62. Trum NA, Zain J, Martinez XU, et al. Mogamulizumab efficacy is underscored by its associated rash that mimics cutaneous T-cell lymphoma: a retrospective single-centre case series. *Br J Dermatol.* 2022;186(1):153-66.
63. Molloy K, Vico C, Ortiz-Romero PL, et al. Real-world experience of using mogamulizumab in relapsed/refractory mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Br J Dermatol.* 2021;184(5):978-81.
64. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(9):1192-204.
65. Duvic M, Pinter-Brown LC, Foss FM, et al. Phase 1/2 study of mogamulizumab, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* 2015;125(12):1883-9.
66. Muniesa C, Gallardo F, García-Doval I, et al. Brentuximab vedotin in the treatment of cutaneous T-cell lymphomas: data from the Spanish Primary Cutaneous Lymphoma Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(1):57-64.
67. Henderson Berg MH, Davison K, Popradi G. Real-world effectiveness of brentuximab vedotin in the treatment of CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma: a single-centre retrospective review. *Br J Dermatol.* 2022;186(2):379-81.
68. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet.* 2017;390(10094):555-66.
69. Horwitz SM, Scarisbrick JJ, Dummer R, et al. Randomized phase 3 ALCANZA study of brentuximab vedotin vs physician's choice in cutaneous T-cell lymphoma: final data. *Blood Adv.* 2021;5(23):5098-106.
70. Papadavid E, Kapniari E, Pappa V, et al. Multicentric EORTC retrospective study shows efficacy of brentuximab vedotin in patients who have mycosis fungoides and Sézary syndrome with variable CD30 positivity. *Br J Dermatol.* 2021;185(5):1035-44.
71. Lewis DJ, Haun PL, Samimi SS, et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory Sézary syndrome. *JAMA Dermatol.* 2021;157(3):317-21.
72. Kim YH, Tavallae M, Sundram U, et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sézary syndrome with variable CD30 wxpression level: a multi-institution collaborative project. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3750-8.
73. Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. *Dermatol Ther.* 2003;16(4):337-46.
74. Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, et al. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol.* 2008;158(4):659-78.

75. European Medicines Agency. Gemzar - referral. 2025 [15.10.2025]: (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/gemzar>).
76. Stewart JR, Desai N, Rizvi S, et al. Alemtuzumab is an effective third-line treatment versus single-agent gemcitabine or pralatrexate for refractory Sézary syndrome: a systematic review. *Eur J Dermatol*. 2018;28(6):764-74.
77. Jidar K, Ingen-Housz-Oro S, Beylot-Barry M, et al. Gemcitabine treatment in cutaneous T-cell lymphoma: a multicentre study of 23 cases. *Br J Dermatol*. 2009;161(3):660-3.
78. European Medicines Agency. Jylamvo, methotrexate. 2024 [15.10.2025]: (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jylamvo>).
79. European Medicines Agency. Poteligeo, mogamulizumab. 2025 [15.10.2025]: (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/poteligeo>).
80. European Medicines Agency. Adcetris, brentuximab vedotin. 2025 [15.10.2025]: (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adcetris>).
81. Michallet M, Sobh M, Deloire A, et al. Second line extracorporeal photopheresis for cortico-resistant acute and chronic GVHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological malignancies: long-term results from a real-life study. *Transfus Apher Sci*. 2024;63(3).
82. Winther-Jørgensen S, Nygaard M, Heilmann C, et al. Feasibility of extracorporeal photopheresis in pediatric patients with graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2019;23(4).
83. Nygaard M, Karlsmark T, Andersen NS, et al. Extracorporeal photopheresis is a valuable treatment option in steroid-refractory or steroid-dependent acute graft versus host disease-experience with three different approaches. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(1):150-4.
84. Jagasia M, Greinix H, Robin M, et al. Extracorporeal photopheresis versus anticytokine therapy as a second-line treatment for steroid-refractory acute GVHD: a multicenter comparative analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(7):1129-33.
85. Berger M, Pessolano R, Albiani R, et al. Extracorporeal photopheresis for steroid resistant graft versus host disease in pediatric patients: a pilot single institution report. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(10):678-87.
86. Greinix HT, Knobler RM, Worel N, et al. The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2006;91(3):405-8.
87. Garban F, Drillat P, Makowski C, et al. Extracorporeal chemophototherapy for the treatment of graft-versus-host disease: hematologic consequences of short-term, intensive courses. *Haematologica*. 2005;90(8):1096-101.
88. Salvaneschi L, Perotti C, Zecca M, et al. Extracorporeal photochemotherapy for treatment of acute and chronic GVHD in childhood. *Transfusion*. 2001;41(10):1299-305.
89. Greinix HT, Volc-Platzer B, Kalhs P, et al. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a pilot study. *Blood*. 2000;96(7):2426-31.
90. Axt L, Naumann A, Toennies J, et al. Retrospective single center analysis of outcome, risk factors and therapy in steroid refractory graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(11):1805-14.

91. Kawashima N, Iida M, Suzuki R, et al. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. *Int J Hematol*. 2019;109(4):491-8.
92. Inagaki J, Kodama Y, Fukano R, et al. Mycophenolate mofetil for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2015;19(6):652-8.
93. Alousi AM, Weisdorf DJ, Logan BR, et al. Etanercept, mycophenolate, denileukin, or pentostatin plus corticosteroids for acute graft-versus-host disease: a randomized phase 2 trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Blood*. 2009;114(3):511-7.
94. Pidala J, Kim J, Perkins J, et al. Mycophenolate mofetil for the management of steroid-refractory acute graft vs host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(5):919-24.
95. Furlong T, Martin P, Flowers ME, et al. Therapy with mycophenolate mofetil for refractory acute and chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(11):739-48.
96. Kim JG, Sohn SK, Kim DH, et al. Different efficacy of mycophenolate mofetil as salvage treatment for acute and chronic GVHD after allogeneic stem cell transplant. *Eur J Haematol*. 2004;73(1):56-61.
97. Basara N, Blau WI, Römer E, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD in bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22(1):61-5.
98. Nygaard M, Andersen NS, Moser CE, et al. Evaluation of infliximab as second-line treatment of acute graft versus host disease -validating response on day 7 and 28 as predictors of survival. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(7):844-51.
99. Yang J, Cheuk DK, Ha SY, et al. Infliximab for steroid refractory or dependent gastrointestinal acute graft-versus-host disease in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2012;16(7):771-8.
100. Pidala J, Kim J, Field T, et al. Infliximab for managing steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(9):1116-21.
101. Sleight BS, Chan KW, Braun TM, et al. Infliximab for GVHD therapy in children. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(5):473-80.
102. Patriarca F, Sperotto A, Damiani D, et al. Infliximab treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2004;89(11):1352-9.
103. Couriel D, Saliba R, Hicks K, et al. Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood*. 2004;104(3):649-54.
104. Jacobsohn DA, Hallick J, Anders V, et al. Infliximab for steroid-refractory acute GVHD: a case series. *Am J Hematol*. 2003;74(2):119-24.
105. Zu Y, Gui R, Li Z, et al. Vedolizumab for second-line treatment of steroid-refractory gastrointestinal late acute graft-versus-host disease. *Ther Adv Hematol*. 2024;15.
106. Fløisand Y, Schroeder MA, Chevallier P, et al. A phase 2a randomized clinical trial of intravenous vedolizumab for the treatment of steroid-refractory intestinal acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(10):2477-88.
107. Mehta RS, Saliba RM, Jan A, et al. Vedolizumab for steroid refractory lower gastrointestinal tract graft-versus-host disease. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(3).

108. Danylesko I, Bukauskas A, Paulson M, et al. Anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin monoclonal antibody (vedolizumab) for the treatment of steroid-resistant severe intestinal acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(7):987-93.
109. Abu-Dalle I, Reljic T, Nishihori T, et al. Extracorporeal photopheresis in steroid-refractory acute or chronic graft-versus-host disease: results of a systematic review of prospective studies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(11):1677-86.
110. Zhang H, Chen R, Cheng J, et al. Systematic review and meta-analysis of prospective studies for ECP treatment in patients with steroid-refractory acute GVHD. *Patient Prefer Adherence.* 2015;9:105-11.
111. Muhanna ZM, Issa A, Yasin J, et al. Two decades of extracorporeal photopheresis for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host-disease: a meta-analysis. *Transplant Cell Ther.* 2025;31(2):S301-2.
112. European Medicines Agency. CellCept, mycophenolate mofetil. 2024 [15.10.2025]: (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cellcept>).
113. European Medicines Agency. Entyvio, vedolizumab. 2025 [15.10.2025]: (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entyvio>).
114. Li AC, Dong C, Tay ST, et al. Vedolizumab for acute gastrointestinal graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2022;13.
115. Tervisekassa. Ravimikomisjoni koosolekute päevakorrad ja protokollid. 2025 [7.02.2026]: (<https://tervisekassa.ee/ravimikomisjoni-koosolekute-paevakorrad-ja-protokollid>).
116. Del Fante C, Scudeller L, Viarengo G, et al. Response and survival of patients with chronic graft-versus-host disease treated by extracorporeal photochemotherapy: a retrospective study according to classical and National Institutes of Health classifications. *Transfusion.* 2012;52(9):2007-15.
117. Greinix HT, van Besien K, Elmaagacli AH, et al. Progressive improvement in cutaneous and extracutaneous chronic graft-versus-host disease after a 24-week course of extracorporeal photopheresis - results of a crossover randomized study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(12):1775-82.
118. Flowers ME, Apperley JF, van Besien K, et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2008;112(7):2667-74.
119. Couriel DR, Hosing C, Saliba R, et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood.* 2006;107(8):3074-80.
120. Halle P, Paillard C, D'Incan M, et al. Successful extracorporeal photochemotherapy for chronic graft-versus-host disease in pediatric patients. *J Hematother Stem Cell Res.* 2002;11(3):501-12.
121. Lopez F, Parker P, Nademanee A, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(4):307-13.
122. Busca A, Locatelli F, Marmont F, et al. Response to mycophenolate mofetil therapy in refractory chronic graft-versus-host disease. *Haematologica.* 2003;88(7):837-9.
123. Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: best practice recommendations from an Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIdEM) and

- Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) consensus process. *Transfusion*. 2013;53(10):2340-52.
124. DeFilipp Z, Fox L, Holderried TAW, et al. Systematic review and meta-analysis of extracorporeal photopheresis for the treatment of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Transplant Cell Ther*. 2025;31(2).
125. Malik MI, Litzow M, Hogan W, et al. Extracorporeal photopheresis for chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood Res*. 2014;49(2):100-6.
126. European Central Bank. Euro foreign exchange reference rates. 2025 [19.08.2025]: (https://www.ecb.europa.eu/stats/policy_and_exchange_rates/euro_reference_exchange_rates/html/index.en.html).
127. Peacock A, Dehle F, Mesa Zapata OA, et al. Cost-effectiveness of extracorporeal photopheresis for the treatment of patients with erythrodermic (stage T(4), M(0)) cutaneous T-cell lymphoma in the Australian setting. *Value Health*. 2022;25(6):965-74.
128. Peacock A, Dehle FC, Mesa Zapata OA, et al. Cost-effectiveness of extracorporeal photopheresis in patients with chronic graft-vs-host disease. *J Health Econ Outcomes Res*. 2024;11(1):23-31.
129. de Waure C, Capri S, Veneziano MA, et al. Extracorporeal photopheresis for second-line treatment of chronic graft-versus-host diseases: results from a health technology assessment in Italy. *Value Health*. 2015;18(4):457-66.
130. Crespo C, Pérez-Simón JA, Rodríguez JM, et al. Development of a population-based cost-effectiveness model of chronic graft-versus-host disease in Spain. *Clin Ther*. 2012;34(8):1774-87.
131. Ong JCM, Than H, Tripathi S, et al. A cost-effectiveness analysis of ruxolitinib versus best alternative therapy for patients with steroid-refractory chronic graft-versus-host disease aged > 12 years in Singapore. *Cost Eff Resour Alloc*. 2023;21(1).
132. Yalniz FF, Murad MH, Lee SJ, et al. Steroid refractory chronic graft-versus-host disease: cost-effectiveness analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(9):1920-7.
133. Geskin L, Malone DC. An exploratory cost-effectiveness analysis of systemic treatments for cutaneous T-cell lymphoma. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(5):522-30.
134. Tervisekassa. Statistika: kõik teenused. 2025 [18.12.2025]: (<https://tervisekassa.ee/koik-teenused>).
135. Olivieri A, Mancini G. Current approaches for the prevention and treatment of acute and chronic GVHD. *Cells*. 2024;13(18).
136. Wolff D, Fatobene G, Rocha V, et al. Steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: treatment options and patient management. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(9):2079-87.
137. Amanam I, Otoukesh S, Al Malki MM, et al. Chronic GVHD: review advances in prevention, novel endpoints, and targeted strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023;2023(1):164-70.
138. National Health Service: Blood and transplant. Rejection of a transplanted lung: find out about rejection, the risk of getting it and how it's treated. 2025 [30.01.2026]: (<https://www.nhsbt.nhs.uk/organ-transplantation/lung/benefits-and-risks-of-a-lung-transplant/risks-of-a-lung-transplant/rejection-of-a-transplanted-lung/>).

139. National Health Service: Blood and transplant. Early risks of a heart transplant: this looks at problems that could occur in the days or weeks following a heart transplant. 2025 [30.01.2026]: (<https://www.nhsbt.nhs.uk/organ-transplantation/heart/benefits-and-risks-of-a-heart-transplant/risks-of-a-heart-transplant/early-risks-of-a-heart-transplant/>).
140. Song Q, Nasri U, Zeng D. Steroid-refractory gut graft-versus-host disease: what we have learned from basic immunology and experimental mouse model. *Front Immunol.* 2022;13.
141. Asensi Cantó P, Sanz Caballer J, Sopeña Pell-Ilderton C, et al. Real-world experience in extracorporeal photopheresis for adults with graft-versus-host disease. *Transplant Cell Ther.* 2023;29(12).
142. Afram G, Watz E, Remberger M, et al. Higher response rates in patients with severe chronic skin graft-versus-host disease treated with extracorporeal photopheresis. *Cent Eur J Immunol.* 2019;44(1):84-91.
143. Australian Government Medical Services Advisory Committee. Public summary document: Application 1651 – Integrated, closed-system, extracorporeal photopheresis systems for the treatment of chronic graft-versus-host disease. 2021 [1.12.2025]: (https://www.msac.gov.au/sites/default/files/2024-12/1651_final_psd_-_july_2021_redacted.pdf).
144. Boluda B, Solana-Altabella A, Cano I, et al. Extracorporeal photopheresis vs standard therapies for steroid-refractory chronic graft-vs-host disease: pharmacoeconomic assessment of hospital resource use in Spain. *J Clin Apher.* 2021;36(4):612-20.
145. Solh MM, Farnham C, Solomon SR, et al. Extracorporeal photopheresis (ECP) improves overall survival in the treatment of steroid refractory acute graft-versus-host disease (SR aGvHD). *Bone Marrow Transplant.* 2023;58(2):168-74.
146. National Institute for Health and Care Excellence. Ruxolitinib for treating acute graft versus host disease refractory to corticosteroids in people aged 12 and over (review of TA839) [ID6377]. 2024 [1.12.2025]: (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta1054/evidence/draft-guidance-consultation-committee-papers-pdf-15304903310>).
147. Rashidi A, DeFor TE, Holtan SG, et al. Outcomes and predictors of response in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(11):2297-302.
148. Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, et al. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial. *Blood.* 2020;135(20):1739-49.
149. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas: RV046 Suremustõenäosus ja ellujääjad sünnipõlvkonna hulgast soo ja vanuse järgi. [12.12.2025]: (https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik__rahvastikunaitajad-ja-koosseis__demograafilised-pehinaitajad/RV046).
150. Berger M, Albiani R, Sini B, et al. Extracorporeal photopheresis for graft-versus-host disease: the role of patient, transplant, and classification criteria and hematologic values on outcome-results from a large single-center study. *Transfusion.* 2015;55(4):736-47.
151. Leeneman B, Blommestein HM, van Dongen-Leunis A, et al. Health-related quality of life in patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Eur J Haematol.* 2023;111(2):240-6.
152. Lachance S, Hamad N, de Courcy J, et al. Impact of chronic GVHD severity and steroid response on the quality of life in patients following allogeneic stem cell transplantation:

findings from a real-world study. The 47th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation: Physicians - Oral Sessions. Bone Marrow Transplant. 2021;56(Suppl 1):21-183.

153. Williams E, Skinner L, Hudson R, et al. A vignette study to derive health-related quality-of-life weights for individuals with steroid refractory chronic graft-versus-host disease receiving third-line therapy in the United Kingdom. J Health Econ Outcomes Res. 2025;12(1):58-65.

154. Peeters Y, Stiggelbout AM. Health state valuations of patients and the general public analytically compared: a meta-analytical comparison of patient and population health state utilities. Value Health. 2010;13(2):306-9.

155. Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu muutmine 2013-2026. [5.02.2026]: (<https://tervisekassa.ee/partnerile/raviasutusele/tervishoiuteenuste-loetelu/loetelu-muutmine-2013-2026#tab-2024>).

156. Sotsiaalministeerium. Sotsiaalministri 19. jaanuari 2007. aasta määrus nr 9 „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Tervisekassa poolt ülevõtmise kord“ Lisa 3 (jõustus 8.12.2025). [5.02.2026]: (<https://www.riigiteataja.ee/akt/128032025012>).

157. Raviminfo. [1.12.2025]: (<https://www.raviminfo.ee/>).

158. Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu, kehtiv alates 1.04.2025. [18.12.2025]: (<https://www.riigiteataja.ee/akt/126032025011>).

159. Tervisekassa. Statistika: ajutine töövõimetus. 2025 [18.12.2025]: (<https://tervisekassa.ee/ajutine-toovoimetus>).

160. Tervisekassa. Ajutise töövõimetus hüvitis. 2025 [18.12.2025]: (<https://tervisekassa.ee/tooandjale/ajutise-toovoimetus-huvitis>).

161. Holler E, Greinix H, Zeiser R. Acute graft-versus-host disease. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, et al., editors. The EBMT handbook: Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies. Cham (CH): Springer; 2024. p. 385-93.

Lisa 1. Lähteülesanne

TTH82

Ekstrakorporaalne fotoferees

Eesmärk

Raporti eesmärk on hinnata ekstrakorporaalse fotofereesi (ingl *extracorporeal photopheresis*, ECP) tervisekasu ning kulutõhusust ja eelarve mõju.

Taust

ECP ehk fotokemoteraapia või fotoimmunoteraapia on immuunmoduleeriv ravi, mis mõjutab eelkõige T-rakke, põhjustades nende apoptoosi ja vähendades põletikku. ECP võeti esmalt kasutusele naha T-rakulise nahalümfoomi (Sezary sündroomi) ravis. Praegusel ajal on ECP eeskätt kasutusel kutaanse T-rakulise lümfoomi (Sezary sündroom, *mycosis fungoides*) ravis, ägeda ja kroonilise GVHD (*graft-versus-host disease*, siiriku reaktsioon peremehe vastu) ravis ja tüvirakkude transplantatsioonil. ECP-d tehakse spetsialiseeritud keskustes.

ECP käigus eraldatakse spetsiaalselt selleks ettenähtud aparatuuriga verest leukotsüüdid (vahekiht), eraldatud vahekihile lisatakse fotosensitiivsust suurendavat 8-metoksüsporaleeni (8-MOP) ning rakud eksponeeritakse ultraviolettkiirgusele (UVA). UVA-le eksponeeritud vahekiht kantakse intravenoosselt tagasi patsiendile. Kõik need kolm etappi (vahekihi aferees, 8-MOP lisamine ning UVA-le eksponeerimine) toimuvad ühe protseduuri käigus funktsionaalselt kinnises süsteemis.

ECP toimemehhanism on seletatav eelkõige immunomoduleeriva efekti kaudu – moduleeritakse dentriitrakkude, tsütokiinide profiili, T-rakkude subpopulatsioonide omavahelist vahekorda.

Meetodit on kasutatud erinevate haiguste ravis (lisaks eespool mainitule leukeemia, müeloom, sklerodermia, atoopiline dermatiit, *epidermolysis bullosa*, *lichen planus*, luupus, pemfigus, Crohni tõbi, polüskleroos ja T1D), kuid tõendus ECP efektiivsuse kohta on piiratud, kuna enamus on harvikaigused, mistõttu juhuslikustatud kontrolluuringute läbiviimine on keeruline. ECP-d rakendatakse olukordades, kus muud raviviisid on ammendunud. Kliinilistes uuringutes puuduvad seetõttu sageli võrdlused ja see omakorda raskendab ECP efektiivsuse kohta järelduste tegemist. Ravijuhendite soovitusel ECP kohta põhinevad ekspertide arvamusel.

Teema olulisus

Eesti kudede ja organite transplantatsiooni ühing on teinud ettepaneku lisada ekstrakorporaalne fotoferees Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu. Raport annab sisendi taotluse menetlemisse.

Tehnoloogiad

ECP vs tavapraktika.

Sihtrühm

Seisundid, mille puhul ECP võib olla näidustatud: *mycosis fungoides*, Sezary sündroom, äge GVHD, krooniline GVHD, kopsusiirdamisjärgne äratõukereaktsioon, südamesiirdamisejärgne äratõukereaktsioon, süsteemne sklerosis, pemfigus, bulloosne epidermiolüüs, atoopiline dermatiit.

Uurimisküsimused

1. Milline on tõendus ECP kasu kohta?
Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade.
2. Milline on tõendus ECP kulutõhususe kohta?
Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade.
3. Milline on ECP soovituslik korraldus Eestis sh teenuse sihtrühm?
Lahendus: ekspertarvamus.
4. Milline on ECP eelarve mõju?
Lahendus: eelarve mõju analüüs Eesti andmetel.

Võimalusel tehakse Eesti andmetel põhinev kulutõhususe analüüs.

Lisa 2. Raporti metoodika

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*, HTA) eesmärk on toetada põhjendatud otsuseid ohutu, efektiivse ja patsiendikeskse tervisepoliitika elluviimisel, mis taotleks parimat väärtust ühiskonnale. TTH käigus kogutakse ja analüüsitakse süstemaatiliselt ja erapooletult tõenduspõhist informatsiooni huvipakkuva tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, sotsiaalsete, majanduslike ja eetiliste aspektide kohta. Samuti uuritakse tervisetehnoloogia rakendamise eeldusi ja tagajärgi. Raportites käsitletakse teaduskirjandusele ja majanduslikule analüüsile tuginedes tervisetehnoloogia rakendamisega seotud põhimõtteid ning antakse üldiseid soovitusi. Rakendamisotsused teeb tervisetehnoloogia rahastaja ja rakendamise korraldus töötatakse eri osapooli kaasates välja tervisetehnoloogia rakendamise ettevalmistamisel. Raportis tehtud arvutused on indikatiivsed ja sõltuvad autorite parimatest teadmistest, raportis tehtud soovitused ei ole otsustajale siduvad.

Efektiivsuse ja ohutuse uuringute otsing

Materjalide täiendamiseks viidi 6. septembril 2025 läbi päring andmebaasis.

Mycosis fungoidese ja Sezary sündroomi puhul sisuga: (*"extracorporeal photopheresis" [MeSH Terms] OR "extracorporeal photopheresis" [Title/Abstract] OR "ECP" [Title/Abstract]*) AND (*"Lymphoma, T-Cell, Cutaneous" [MeSH Terms] OR "cutaneous T-cell lymphoma" [Title/Abstract] OR "CTCL" [Title/Abstract] OR "Mycosis fungoides" [Title/Abstract] OR "Sezary syndrome" [Title/Abstract]*)

Päringu kitsendamiseks uuriti ainult 2015. aastast kuni raporti kirjutamise seisuni avaldatud artikleid, kuivõrd Alfred jt 2017 süstemaatilises ülevaates [15] olid esitatud kõik kuni 2015. aastani avaldatud uuringud (37). Päring andis kokku 144 vastet, millest pealkirjade ja kokkuvõtete sõelumisel tuvastati kaheksa asjakohast artiklit. Seejärel sõeluti välja uuringud, milles:

- Uuriti ekstrakorporaalset fotofereesi valdavalt (> 50% patsientide puhul) erütrodermilise (III–IV) staadiumi MF-i ja SS-i ravis.
- Kasutati ekstrakorporaalset fotofereesi monoterapiiana või kombinatsioonis Eestis käesolevalt MF-i ja SS-i ravis kasutatavate preparaatidega (metotreksaat, gemtsitabiin, mogamulizumab, brentuksimab) või kasutati uuringus Eesti kontekstis mitte-asjakohaseid sekkumisi alla 10% uuringupopulatsioonist või oli uuringus kirjeldatud tulemusi eraldi fotofereesi monoterapiiana või kombineerituna Eestis asjakohaste sekkumistega ravitud patsientide populatsioonis.
- Tulemused olid esitatud vähemalt seitsme asjakohase patsiendi kohta.

Kriteeriumite rakendamise järel jäi sõelale 13 uuringut, mida on kirjeldatud tabelis 3.1.

Teaduskirjanduse leidmiseks Eestis MF-i ja SS-i ravis kasutatavate teiste preparaatide kohta viidi läbi päring andmebaasis Pubmed sisuga: „(*"Gemcitabine" OR "Methotrexate" OR*

"Mogamulizumab" OR "Brentuximab") AND ("Mycosis Fungoides" OR "Sezary Syndrome" OR "Cutaneous T-cell Lymphoma" OR "CTCL")“

Päring andis 693 vastet, mille pealkirjade ja kokkuvõtete läbi töötamise käigus tuvastati eelnevalt mainitud kaasamiskriteeriumite rakendamisel seitse asjakohast artiklit gemtsitabiini, viis artiklit metotreksaadi, kaheksa mogamulizumabi ja kuus brentuksimabvedotiini kohta, mis on leitavad tabelis 3.1.

Täiendavate uuringute leidmiseks GVHD efektiivsuse ja ohutuse kohta viidi 6. augustil 2025 andmebaasis PubMed läbi päring sisuga („GVHD“ AND „Extracorporeal photopheresis“). Päringu tulemuste kitsendamiseks kasutati ajalist akent 2018. aastast kuni raporti kirjutamise seisuni, Nygaard jt 2020. aasta süstemaatilisse ülevaatesse [26] kaasati kõik kuni 2018. aasta juunini avaldatud vähemalt seitsme patsiendiga GVHD teemalised uuringud (24 ägeda ja 33 kroonilise GVHD kohta). Päring andis kokku 330 vastet, mille seast tuvastati 14 kroonilist ja 10 ägedat GVHD käsitlevat artiklit. Seejärel sõeluti välja uuringud, milles:

- Kasutati ekstrakorporaalset fotofereesi monoterapiana või kombinatsioonis Eestis käesolevalt GVHD ravis kasutatavate preparaatidega (glükokortikosteroidhormoonid, kaltsineuriini inhibiitorid, mükofenolaat, infliksimab, vedolizumab) või milles Eestis kasutusluba mitte-omavate sekkumistega patsientide osakaal ei ületa 10% uuringu-populatsioonist või oli uuringus kirjeldatud tulemusi eraldi fotofereesi monoterapiana või kombineerituna Eestis asjakohaste sekkumistega ravitud patsientide populatsioonist.
- Tulemused olid esitatud vähemalt 7 asjakohase patsiendi kohta.

Kriteeriumite rakendamise järel jäi sõelale nii ägeda kui kroonilise GVHD puhul üheksa uuringut, mida on kirjeldatud vastavalt tabelites 3.2 ja 3.3.

Teaduskirjanduse leidmiseks Eestis GVHD ravis kasutatavate teiste preparaatide kohta viidi läbi päringud andmebaasis PubMed sisuga: „(“Infliximab” [Mesh] OR “Infliximab” [Title/Abstract]) AND (“Graft vs Host Disease” [Mesh] OR “GVHD” [Title/Abstract] OR “Graft-versus-host disease” [Title/Abstract])“; „(“Vedolizumab” [Mesh] OR “Vedolizumab” [Title/Abstract]) AND (“Graft vs Host Disease” [Mesh] OR “GVHD” [Title/Abstract] OR “Graft-versus-host disease” [Title/Abstract])“ ja „(“Mycophenolate” [Title/Abstract] OR “Mycophenolate Mofetil” [Title/Abstract] OR “MMF” [Title/Abstract]) AND (“GVHD” [Title/Abstract] OR “Graft-versus-host disease” [Title/Abstract])“

Infliksimabi puhul andis päring 94 vastet, mille seast tuvastati seitsme asjakohase kliinilise uuringu tulemusi käsitlevat artiklit, mis on esitatud tabelis 3.2.

Vedolizumabi päring andis 35 vastet, mille seast tuvastati nelja kliinilise uuringu tulemusi käsitlevat artiklit, mis on esitatud tabelis 3.2.

Mükofenolaadi päring andis kokku 1037 vastet, mistõttu kitsendati päringut rakendades filtreid „Clinical Trial“, „Meta-Analysis“, „Randomized Controlled Trial“, „Systematic Review“.

Seejärel tutvuti järelejäänud 219 artikli pealkirjade ja sisu kokkuvõtetega, mille tulemusena tuvastati kaheksa asjakohast uuringut ägeda ja seitse kroonilise GVHD kohta, mis on leitavad vastavalt tabelites 3.2 ja 3.3.

Kulutõhususe uuringute otsing

Augustis 2025 tehti süstemaatiline otsing andmebaasis PubMed, et leida kulutõhususe uuringuid, kus ECP kulutõhusust hinnatakse s/r GVHD ja erüthrodermilise CTCL-i sihtrühmas tervisekasu ja kulude alusel. Päring oli järgmine: *(photopheresis [Title/Abstract] OR photochemotherapy [Title/Abstract]) AND ((cost [Title/Abstract] AND (effectiv* [Title/Abstract] OR utility [Title/Abstract])) OR economic [Title/Abstract] OR pharmacoeconomic [Title/Abstract]).*

Päring andis 46 vastet, millest 30 jäeti pealkirja või lühikokkuvõtte põhjal kõrvale. Ülejäänud 16 artikli puhul tutvuti täistekstiga. Sobivaks osutus kuus artiklit. Lisaks leiti Google otsinguga veel üks uuring, mille tundlikkuse analüüsi üks stsenaarium vastas kaasamiskriteeriumitele. Kordusotsinguga oktoobris 2025 uusi uuringuid ei leitud. Kokku kaasati ülevaatesse seitse uuringut.

Lisa 3. Ägeda ja kroonilise GVHD raskusastmete määratluskriteeriumid

Tabel L3.1. Ägeda GVHD raskusastme määratluskriteeriumid täiskasvanutel [161]

Aste	Organ				Siirikuga seotud suremus
	Nahk	Maks	Seedetrakti ülaosa	Seedetrakti lõpposa (väljaheide)	
I	Lööve < 25% kehapinnast	Bilirubiin veres 34–51 µmol/L	Püsiv iiveldus, oksendamine, isutus	500–999 ml/päevas või 3–4 korda päevas	28%
II	Lööve 25–50% kehapinnast	Bilirubiin veres 53–103 µmol/L	Püsiv iiveldus, oksendamine, isutus	1000–1500 ml/päevas või 5–7 korda päevas	43%
III	Lööve > 50% kehapinnast	Bilirubiin veres 104–256 µmol/L	Püsiv iiveldus, oksendamine, isutus	> 1500 ml/päevas või > 7 korda päevas	68%
IV	Generaliseerunud erütrodermia (> 50% kehapinnast) koos villide tekke ja ketendusega	Bilirubiin veres > 256 µmol/L	Püsiv iiveldus, oksendamine, isutus	Raske kõhuvalu koos või ilma iivelduseta või roojas nähtav veri (sõltumata väljaheite mahust)	92%

Tabel L3.2. Kroonilise GVHD raskusastme määratluskriteeriumid [18]

Aste	Üldskoor	Organ		
		Nahk	Limaskestad	Seedetrakt/maks/kops
I	≤ 2 elundit skooriga ≤ 1; kopse ei hõlmata	Lööve 1–18% kehapinnast	Kergekujuline silmade kuivus, tilkade vajadus < 3 × päevas. Suu kuivus ja valu.	Kaalulangus < 5%; ALAT < 3 × tõus normivahemiku ülempiirist; FEV1 60–79%
II	≥ 3 elundit skooriga 1 ja/või vähemalt 1 mitte-kopsuline elund skooriga 2 või kopsude haaratus skooriga 1	Lööve 19–50% kehapinnast	Mõõdukas silmade kuivus, tilkade vajadus > 3 × päevas. Suu kuivus ja valu, mõjutab osaliselt söömist.	Kaalulangus 5–15%; ALAT 5 × tõus üle normivahemiku ülempiiri; FEV1 40–59%
III	≥ 1 elund skooriga 3 või kopsude haaratus skooriga 2 või 3	Lööve > 50% kehapinnast	Raskekujuline silmade kuivus koos võimaliku nägemishäirega. Suu kuivus ja valu, piirab oluliselt söömist.	Kaalulangus > 15%; bilirubiini tõus > 51 µmol/L; FEV1 ≤ 39%

ALAT – alaniini aminotransferaas; FEV1 – forseeritud ekspiraatorne tippkiirus ühe sekundi jooksul

Tabel L3.3. 2011. aasta ISCL/USCLC/EORTC juhised [31]

	Nahk	Lümfisõlmed	Siseorganid	Veri
CR	Nahakollete hävimine 100%	Lümfisõlmede või nende kongregaatide taandumine ≤ 1,5 cm	Siseorganite haaratuse puudumine; kõikide haaratud organite suuruse taandumine normaalväärtuseni; normaalne morfoloogia luuüdi biopsial	Voolutsütomeetrial mõõdetud CD4 ⁺ /CD26 ⁻ või CD4 ⁺ /CD7 ⁻ rakke alla 250/µL veres
PR	Nahahaaratuse taandumine 50–99% ulatuses võrreldes alghetkega ilma uute kasvajaliste nahamoodustiste tekketa	Kuni 6 lümfisõlme koondläbimõõdu vähenemine vähemalt 50% võrra ilma suurenemiseta teistes haaratud või uute üle 1,5 cm läbimõõduga lümfisõlmede arenemiseta	Siseorganite kollete koondläbimõõdu vähenemine ≥ 50%; põrna pikkuse vähenemine ≥ 50% võrra; ei ole uusi koldeid	B ₂ verehaaratuse korral rakkude hulga vähenemine ≥ 50% võrra võrreldes algtasemega

Lisa 4. Suremuse seos ravivastuse saavutamise ja GVHD kliinilistes uuringutes

Tabel L4.1 Üldelumus ravivastuse saavutajatel ja mittesaavutajatel GVHD sihtrühmas

	Ravi- viis	Rühm	Üldelumus (aasta)										HR
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
S/r äge GVHD													
Michallet jt 2024 [81]	ECP	CR + PR	1,00	0,68	0,56	0,56	0,56	0,56					
		Muu	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00					
Asensi Canto jt 2023 [141]	ECP	CR + PR	1,00	0,68	0,60	0,60	0,60						
		Muu	1,00	0,26	0,26	0,26	0,26						
Jagasia jt 2013 [84]	ECP	CR + PR											
		Muu											3,1
Rashidi jt 2019 [147]	ATG, MMF, ETA	CR + PR	1,00	0,51	0,41								
		Muu	1,00	0,24	0,22								
Jagasia jt 2020 [148]	RUX	CR + PR	1,00	0,66									0,4
		Muu											
S/r krooniline GVHD													
Michallet jt 2024 [81]	ECP	CR + PR	1,00	0,94	0,83	0,77	0,67	0,67	0,64	0,60	0,56	0,50	0,44
		Muu	1,00	0,63	0,25	0,20	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Afram jt 2018 [142]	ECP	CR + PR	1,00	0,93	0,90	0,86	0,86	0,80					
		Muu	1,00	0,63	0,36	0,27	0,18	0,08					
Del Fante jt 2012 [116]	ECP	CR + PR	1,00	0,93	0,87	0,83	0,73						
		Muu	1,00	0,76	0,62	0,54							
Couriel jt 2006 [119]	ECP	CR + PR											0,2
		Muu											
Berger jt 2015 [150]	ECP	CR + PR											0,73
		Muu											0,20

Tabel L4.2. Esimese kahe aasta keskmine suremus s/r ägeda GVHD sihtrühmas

	Ravi- viis	Ühe aasta suremus	Valimi suurus	Riskisuhe	Valimi suurus
Michallet jt 2024 [81]	ECP	25%	16	3,94	24
Asensi Canto jt 2023 [141]	ECP	23%	17	2,17	28
Jagasia jt 2013 [84]	ECP	–	–	3,09	57
Rashidi jt 2019 [147]	ATG, MMF, ETA	36%	78	1,50	166
Jagasia jt 2020 [148]	RUX	34%	39	2,50	71
KESKMINE		33%	150	2,19	346

Tabel L4.3. Keskmine aastane suremus s/r kroonilise GVHD sihtrühmas

	Ravi- viis	Ühe aasta suremus	Valimi suurus	Riskisuhe	Valimi suurus
Michallet jt 2024 [81]	ECP	8%	63	2,19	81
Afram jt 2018 [142]	ECP	4%	23	9,25	34
Del Fante jt 2012 [116]	ECP	7%	54	2,52	102
Couriel jt 2006 [119]	ECP	–	–	5,00	71
Berger jt 2015 [150]	ECP	3%	30	4,80	37
KESKMINE		8%	217	3,52	379

ATG – anti-T-lümfotsüütne immunoglobuliin, CR – täielik ravivastus, ECP – ekstrakorparaalne fotoferees, ETA – etanertsept, GVHD – siirik-peremehe-vastu reaktsioon, HR – riskitiheduse suhe, MMF – mükofenolaat, PR – osaline ravivastus, RUX – ruksolitiin, s/r – steroidrefraktaarne

Lisa 5. Ekstrakorporaalse fotofereesi teenuse kulu komponendid

Tabel L5.1. Korduvkasutusega meditsiiniseade

Seadme nimetus	Soetus-maksumus	Amortisatsioon	Hooldus (aastas)	Protseduuride arv	Kulu protseduuri kohta
Therakos® CELLEX Photopheresis System	96 880 €	5 aastat	2540 €	88	249,05 €

Tabel L5.2. Ühekordse kasutusega meditsiiniseadmed

Seadme nimetus	Maksumus	Kulu protseduuri kohta
Therakos® CELLEX fotofereesi komplekt	1447	1447,00 €
Metoksüpsoraleen 120 mg/ml	203	203,00 €

Tabel L5.3. Standardkulu komponendid

Ressursi nimi	Ressursi keskmine maht	Ühe ühiku hind	Kulu protseduuri kohta
Personal			
Õde	180 minutit	0,48 €	86,40 €
Hematoloog	180 minutit	0,91 €	163,80 €
Hooldustöötaja	30 minutit	0,29 €	8,70 €
Ruumid			
Protseduurituba statsionaaris	0,13 voodipäeva	44,76 €	5,82 €
Tugiteenused			
Jäätmekäitlus	3 kg	1,80 €	5,40 €
Pesupesemine	1 kg		3,22 €

The Health Technology Report Series has been developed by the Institute of Family Medicine and Public Health, University of Tartu.

Extracorporeal photopheresis

Summary

Objective: To evaluate the effectiveness, safety, cost-effectiveness and budget impact of extracorporeal photopheresis in comparison to the current alternative options in Estonia for the treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphomas and steroidrefractory acute and chronic graft versus disease.

Methods: Extracorporeal photopheresis was compared to the alternative treatment options available in Estonia as of 2025 for the treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma (methotrexate, gemcitabine, brentuximab, mogamulizumab) and acute (mycophenolate, infliximab, vedolizumab) and chronic (mycophenolate) GVHD in the second line of treatment after failure of first-line glucocorticoid therapy. A systematic review and meta-analysis of the evidence was performed. A large portion of trials examining extracorporeal photopheresis had to be excluded due to being used in combination with other treatments not available in Estonia.

Results: The pooled overall response rate in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma was similar in patients treated with extracorporeal photopheresis 53% (95% CI 0,40–0,66), methotrexate (61%, 95% CI 0,47–0,73), gemcitabine (61%, 95% CI 0,52–0,69), brentuximab (57%, 95% CI 0,40–0,72) and mogamulizumab (57%, 95% CI 0,39–0,74).

In acute GVHD the pooled overall response rate for extracorporeal photopheresis was also similar (72%, 95% CI 0,65–0,79) compared to mycophenolate (60%, 95% CI 0,44–0,74), infliximab (66%, 95% CI 0,57–0,74) and vedolizumab (62%, 95% CI 0,17–0,93). In chronic GVHD, the pooled overall response rate was also similar for extracorporeal photopheresis (67%, 95% CI 0,50–0,80) and mycophenolate (57%, 95% CI 0,38–0,74).

These results are in line with the conclusions made by the authors of international guidelines, by which the evidence available is insufficient to conclude whether one intervention is more effective in achieving remission compared to others. Compared to the alternatives, extracorporeal photopheresis seems to be associated with a significantly favourable adverse effects profile.

The cost-effectiveness analysis was performed only for the treatment of acute and chronic GVHD as the point value of the overall response rate was lower for extracorporeal photopheresis than for the comparators. The ICER was calculated as 59 500€ and 89 300€ for the treatment of acute and chronic GVHD, respectively. Funding extracorporeal photopheresis for the treatment of acute or chronic GVHD in Estonia would result in an estimated incremental annual cost of 94 300€ and 432 600€ to the National Health Fund, respectively.

Conclusions: The quality of evidence of extracorporeal photopheresis in the treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma and acute and chronic graft-versus-host disease remains poor, based mainly on single-centre uncontrolled observation studies. The current evidence suggests that there is no remarkable difference in achieving a treatment response in erythrodermic cutaneous lymphoma or in acute and chronic GVHD between extracorporeal photopheresis and currently available best treatments in Estonia. The ICER values of 59 500€ and 89 300€ exceed the implicit cost-effectiveness threshold. That being said, extracorporeal photopheresis has been investigated and shown positive results in other immune-mediated illnesses and various rheumatic diseases. While there is a lack of consensus on the role of extracorporeal photopheresis in the treatment of these diseases, it could represent a potential treatment for the patient who has not achieved remission with any other therapies. Further and higher quality research is needed to determine a more comprehensive spectrum of patients likely to benefit treatment with extracorporeal photopheresis.

Citation: Mürsepp M, Alloja J, Koiduaru K, Kaare A, Jürisson M. *Ekstrakorporaalne fotoferees, tervisetehnoloogia hindamise raport TTH82*. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi tervisetehnoloogiaste hindamise keskus; 2026