

✓

Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

| | |
|------------------------|------------------------------------|
| Teenuse nimetus | Neeruarterite denervatsioon |
| Taotluse number | 933 |

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Käesoleva teenuse, neeruarterite denervatsioon, näidustuseks on taotluse algatajal toodud järgmine seisund: ravimresistentse hüpertensiooniga patsientidel vererõhu (VR) languse saavutamine. Ravimresistentseks hüpertensiooniks on toodud seisund, mille korral vaatamata vähemalt 3 erinevasse klassi kuuluva antihüpertensiivse ravimi adekvaatsetes doosides kooskasutamisel jääb VR kõrgemale eesmärkväärtustest.

Hinnang: Toodud näidustus on õige, kuid lisamata on jäänud, et lisaks 3 erineva antihüpertensiivse ravimi kasutusele peab ka olema välja lülitatud või elimineeritud kõik võimalikud ravitavad sekundaarse kõrge VR põhjused (Menne, Persu), mis põhjustavad pseudoresistentsust (Calhoun).

Taotleja on ära toonud ka resistentse hüpertensiooni leviku 5-30%, kuid palju autorid siiski on leidnud, et tõeline „resistentne hüpertensioon“ esineb ~10% haigetest (Laurent). Eestis ei ole epidemioloogilisi uuringuid resistentse hüpertensiooni kohta tehtud.

Hüpertensioon on üks olulisi kardiovaskulaarhaiguse riskitegureid diabeedi, ebatervisliku dieedi, suitsetamise ja füüsilise inaktiivsuse kõrval. Arvestuslikult on leitud, et globaalselt esineb kõrge VR ~34%-l täiskasvanutest ja esinemissagedus tõuseb (Kearney) eriti seoses elanikkonna vananemisega. Hiljuti Euroopa Komisjoni poolt korraldatud esimesel krooniliste haigustega tegelevate huvigruppide tippkohtumisel pöörati erilist tähelepanu kardiovaskulaarhaiguste riskiteguritele, mis avaldavad tohutut mõju elanikkonna tervisele ja kogu piirkonna majanduslikule arengule. Tõdeti, et palju rohkem on vaja ressursse preventioonialastele tegevustele, mis võimaldaksid vähendada krooniliste haiguste teket ja aeglustada nende progresseerumist (Chronic Diseases Summit. Conclusions).

Kõrgvererõhktõve korral, kuigi tänapäeval on kasutusel laialdane valik antihüpertensiivseid ravimeid, jääb paljudel haigetel VR eesmärkväärtused saavutamata. Osaliselt võib olla see seotud haigete halva ravisoostumusega, riskiteguritele tähelepanu osutamiset ja kõrvaldamata jätmisega või hoopis sekundaarne hüpertensiooni esinemisega, millega on arstil alati vaja diferentsiaaldiagnostiliselt arvestada. Resistentse hüpertensiooniga haigetel on kolm korda suurem risk kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkeks võrreldes hästi kontrollitud hüpertensiooniga haigetega (Doumas). American Heart Association on 2008 a. avaldanud resistentse hüpertensiooni diagnoosimise ja käsitlemise teadusliku seisukoha ajakirjas „Circulation“ (Calhoun) ning hiljuti on taas kerkinud päevakorra resistentse hüpertensiooni puhul sümpaatilise närvisüsteemi mõjutamise võimalustega eksperimenteerimine (Menne). Samas, ravijuhendid selleks veel puuduvad!

2. Tõendus põhisis

2.1. kliiniliste uuringute järgi

Taotluses on toodud ära kokkuvõtte ainult kahe kliinilise uuringu kohta, mis on läbi viidud hiljuti: Symplicity HTN-1 ja Symplicity HTN-2. Lisaks on Symplicity HTN-1 uurijad esitanud neeruarterite denervatsioonijärgselt 1-aasta kokkuvõttele ka pikendatud jälgimisuuringu andmed 2-aasta tulemuste kohta, milles leiti, et denervatsioonijärgne VR langus püsis ka 24 kuu pärast.

Hinnang:

Neeruarterite denervatsiooni kohta on läbi viidud praeguseks juba 3 suuremat kliinilist uuringut, milles kahes esimeses (Symplicity HTN-1 ja HTN-2) on leitud selle ravimeetodi positiivne efekt VR langusele, mis püsib ~2 aastat, kuid pikema jälgimis perioodiga uuringud puuduvad veel. Hiljuti ajakirjas New England of Journal of Medicine avaldatud Symplicity HTN-3 uuringu tulemustes ei leitud neeruarterite denervatsiooni saanutel usutavalt erinevat VR langust võrreldes sham-opereeritute haigetega.

Neeruarterite denervatsioonil on VR alanemise kõrval leitud ka muid lisaefekte (Egan), mis on seotud sümpaatikuse toonuse langusega nagu näiteks südamepuudulikkuse, uneapnoe sündroomi või insuliini resistentsuse teke. Kõik need tulemused on esialgsed ning jääme ootama suuremate haigete hulkadega, randomiseeritud, pikaajaseid kontrolluuringuid. Praegu on teada läbiviidud ja käimasolevate uuringute kohta järgmist ning uusi tulemusi on oodata eelolevatel aastatel. Kõige suurema haigete arvuga uuring on hiljuti lõppenud USA-s (535 haiget) ning väiksemate haigete arvuga uuringud on käimas Belgias (DEPART uuring, 120 pt), Venemaal (MIRT uuring 150 pt), Prantsusmaal (DENER-HTN, 120 pt), Tšehhis (PRAGUE-15, 150 pt), Euroopa mitmed keskused (INSPIRED, 230 pt) ja Taanis (ReSET, 70 pt).

Alljärgnevalt kolme ülalnimetatud Symplicity HTN-1, -2 ja -3 tulemused:

| <i>Jrk nr.</i> | <i>Uuringu autori(te) nimed</i> | <i>Uuringu kvaliteet</i> | <i>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloostumus</i> | <i>Uuritava teenuse kirjeldus</i> | <i>Esmane tulemus, mida hinnati, tulemusnäitaja</i> | <i>Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati, ning tulemusnäitaja</i> | <i>Alternatiiv(id) millega võrreldi, tulemusnäitaja</i> | <i>Jälgimise periood</i> |
|----------------|---------------------------------|--------------------------|--|-----------------------------------|---|--|---|--------------------------|
| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> | <i>5</i> | <i>6</i> | <i>7</i> | <i>8</i> | <i>9</i> |
| 1 | Krum H, Schlaich | C, kohort uuring, | 50 resistentse hüpertensiooni | 50-st haigest | Keskmine VR oli | Antihüpertensiivsete | Kontrollgruppi kuulusid | 1 aasta |

| | | | | | | | | |
|----|---|--|--|---|--|--|--|---------------|
| | <i>M et al.</i> (SYMPPLICITY Hypertension-1) | <i>mitterandomiseeritud uuring</i> | <i>ga haiget. Haiged kasutasid keskmiselt 4,5 antihüpertensii vset ravimit</i> | <i>45-l teostati neeruarterite denervatsioon.</i> | <i>177/101 mmHg ja 1 aasta pärast oli VR alanenud 27/17 mmHg võrra</i> | <i>ravimite hulka oli võimalik vähendada 10 pt/49-st, kui kontrollgrupil vaid 3 pt-1/51-st</i> | <i>haiged, kes said vaid medikamentosa ravi</i> | |
| 2. | <i>Symlicity HTN-2 Investigators, Esler MD et al.</i> | <i>B, randomiseeritud, multitsenter uuring</i> | <i>Skriiniti 190 pt 24 keskuses, nendest 106 randomiseeriti (55.8%)</i> | <i>Pt jaotati 2 gruppi: neeruarterite denervatsioon plus tavaravi grupp (n=52) ja kontrollgrupp (n=54)t</i> | <i>Keskmine VR oli 178/96 mmHg ja 6 kuu pärast oli VR alanenud 32/12 mmHg võrra (P<0.0001)</i> <i>Kontrollgrupil VR langust ei esinenud.</i> | <i>Antihüpertensiivsete ravimite hulka oli võimalik vähendada 20.4% versus 5.9%; P=0.04, kuid kontrollgrupis: 8.2% versus 11.8%; P=0.74.</i> | <i>Kontrollgrupi kuulusid haiged, kes said vaid medikamentosa ravi</i> | <i>6 kuud</i> |
| 3 | <i>Symlicity HTN-3 (Bhatt et.al., NEJM, 2014)</i> | <i>Prospektiivne, randomiseeritud, kontrollitud, multitsenter uuring</i> | <i>535 pt, 87 USA keskust</i> | <i>Neeruarterite denervatsioon ja Sham-operatsioon teostati</i> | <i>24t SVR muutus mõlemas uuritavate gruppis</i> | <i>24t SVR muutuse erinevust ei esinenud uuritavate gruppides peale jälgimisper</i> | <i>Sham-opereeritud haiged</i> | <i>6 kuud</i> |

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|------------------|--|--------------|--|--|
| | | | | <i>suhtes2:1</i> | | <i>ioodi</i> | | |
|--|--|--|--|------------------|--|--------------|--|--|

2.2. ravijuhiste järgi;

Taotleja on vaid viidanud tulevikus (2013 a.) Euroopa Hüpertensiooni Ühingu poolt avaldamisele tulevale ravijuhisele neeruarterite denervatsiooni kohta punktis 3.3, kuid praeguseks on need ravijuhised juba ilmunud ajakirjas European Heart Journal 34, 2159-2819 ning ka veebis kättesaadavad. Antud ravijuhise konstanteerib lk. 2205, et neeruarterite denervatsioon on lootustandev meetod, kuid puudub tõendus põhjus praegu selle rakendamiseks resistentse hüpertensiooni ravis.

Hinnang: Momendil ravijuhised Euroopas ja Eestis puuduvad. PubMed otsingu tulemusena on Euroopa erinevates maades (Itaalia, Prantsusmaa, Saksamaa) publitseeritud regionaalselt aktsepteeritud ekspertide konsensusdokumente (Pathak, Prantsusmaa, 2012, Persu, 2013), avaldatud mitmeid nn. „*position paper*“ (Schmieder, Saksamaa, 2012 ja Volpe, Itaalia, 2012) ja soovitusi resistentse hüpertensiooni patsientide valiku kohta (Muller, Sveits, 2012). Näiteks Muller jt. soovivad patsientide valikul kasutada koostööd erinevate spetsialistide vahel, et ära hoida võimalikku protseduuri väär- või liigkasutust.

2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega;

Taotleja on toonud oodatavaks tulemuseks neeruarterite denervatsiooni järgselt 10-35/10/15 mmHg 3-24 kuu jooksul ning sekundaarseks tulemuseks hüpertensiooniravimite kasutuse vähenemine 10-20% patsientidest.

Hinnang: taotleja on esitanud hiljutiste lühiaegsete uuringute tulemused, kuid kahjuks ei ole teada neeruarterite denervatsiooni kaugtulemused ning pealegi hiljutine Bhatti jt poolt 2013 a. lõppenud sham-kontrollgrupiga uuring ei toeta taotleja arvamust neeruarterite denervatsiooni kasutamise efektiivsuse kohta.

Neeruarterite denervatsiooni kontseptsioon ei ole uus (Smithwick, 1953), kuid kaasajal on muidugi paremad võimalused sümpaatikuse aktiivsuse vähendamiseks perkutaanse kateetri abil, mille abil saab mõjutada selektiivselt ainult neeru sümpaatilisi närve, erinevalt ajaloolisest mitteselektiivsest sümpatolüütilisest operatiivsest ravist, mida praktiseeriti 60-80-ndatel. Hüpertensioon ei ole üks haigus nagu postuleeris Platt 1959 a. (Platt) vaid viimase 50 aasta jooksul on selgunud, et hüpertensioon on mosaiik erinevatel põhjustel tekkinud VR kõrgenemisest (Page), kus on isegi sageli raske eristada milline on normaalse ja abnormaalse VR piir. Erinevatel põhjustel tekkinud kõrge VR põhjuseks on erinevad patofüsioloogilised protsessid: näiteks kui essentsiaalse hüpertensiooni põhjuseks peetakse generaliseerunud membraanide abnormsust, siis vanemas eas tekkinud isoleeritud süstoolse VR kõrgenemise põhjuseks on suurte arterite jäikuse suurenemine ning sekundaarse VR kõrgenemise põhjus on seotud olemasoleva põhihaigusega. Resistentse hüpertensiooni definitsioon peab olema väga

selge ja haigete valik laitmatu, et saada ühesugust kohorti hindamaks neeruarterite denervatsiooni tulemusi ja kaugtulemusi. Persu jt. rõhutavad seda väga oma ülevaateartiklis ja möönavad, et tegelikult Symplicity HTN-1 uuringus ei olnud patsientide valik „resistentse hüpertensiooni“ definitsiooni osas karm. Lisaks ei olnud ka haigete antihüpertensiivne ravi kohati optimaalne ja autorid ei esitanud andmeid selle kohta, kas ikka kõigil patsientidest oli kasutusele võetud elustiili maksimaalne kohandamine. Läbiviidud uuringute limitatsioonide ja puuduste valgusel on Persu jt. on arvamusel, et renalse denervatsiooni tulemuste ja kaugtulemuste hindamisel peab esiteks termin „resistentne hüpertensioon“ redefinierima kusjuures arvesse peab võtma kindlasti standardiseeritud sekundaarse hüpertensiooni uuringud, tõestatud elustiili muutuste kasutus, ravisoostumuse hindamine, edaspidi ka uute biomarkerite kasutus (Persu). Kokkuvõtteks, praegu kaugtulemuste kohta andmed puuduvad ja taotleja poolt toodud arvandmed VR väärtuste languse osas peale protseduuri ja protsendid VR alandavate ravimite vähendamise osas on väga esialgsete lühiaegsete uuringute tulemused.

2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Taotleja poolt on esitatud tüsistused, mis on läbiviidud Symplicity uuringutes esinenud.

Hinnang: Neeruarterite denervatsiooni protseduuri ohutus on kõige tähtsam faktor üldse sellise uue protseduuri juurutamisel ja kaugtulemuste hindamisel. Läbiviidud kliinilistest uuringutest on teada, et kateetreid kasutades võib protseduuri käigus tekkida erinevaid tüsistusi (seljavalu, neeruarteri stenoosi, neeruarteri dissektsiooni, hemotoomi), kuid õnneks esineb tüsistusi harva, alla 3% (Krum, Esler, Polimeni) ja üldiselt peetakse neeruarterite denervatsiooni küllaltki ohutuks protseduuriks (Polimeni). Vaatamata sellele, on need tulemused ikka esialgsed ja käimasolevate uuringute tulemuste avaldamisel järgnevatel aastatel saame täpsemat informatsiooni erinevate tüsistuste esinemissageduse kohta, lisaks ka selle kohta, millised on kaugtulemused VR languse püsimise osas, kaasnevate mõjude osas, potentsiaalse reinnervatsiooni tekke jm. hinnatavate parameetrite osas. Neerufunktsioon ei halvene akuutselt peale denervatsiooni, kuid kaugtulemuste kohta andmed puuduvad (Laurent). Peale selle, kasutusel on erinevate firmade kateetrid ning nende instrumentide kasutus on siiani eksperimentaalses faasis ja kliiniline kasutus limiteeritud (Volpe).

2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

Taotleja on rõhutanud neeruarterite denervatsiooni väärkasutuse võimalikkust, kui esineb patsientide vale valik ning lisab erialaspetsialistide loetelu, kes peaksid kuuluma töögruppis, mis otsustab patsientide valiku protseduuri läbiviimiseks: kardioloogid, nefroloog, endokrinoloog, menelusradioloog. Haigekassa lisaküsimuste vastamisel räägib taotleja ka konsiiliumi kokkukutsumisest.

Hinnang: Neeruarterite denervatsiooni meetodi kohaldamise tingimuste vajalikkuse on taotleja esitanud, kuid ei ole selgitanud täpsemalt kuidas toimub tegelik haigete suunamine protseduurile: kes teeb diagnoosi, lülitab välja sekundaarse hüpertensiooni võimalused ja kas kõik haiged peavad käima konsiiliumil, kus otsustatakse lõplikult denervatsiooni läbiviimine. Tekib ka küsimus, et kes juhib diagnostilisi

uuringuid ja kes juhib ravi (kohalik haige raviarst/perearst, kardioloog, nefroloog, endokrinoloog vm). Arvestades hüpertensiooni laialdast levikut ja kohalikke tingimusi peaks meie arstkonna hulgas olema uue meetodi kohta laialdasem arutelu ja diskussioon – eriti otseselt hüpertensioonihaigetega igapäevaselt kokkupuutuvate spetsialistide seas: kardioloogid, nefroloogid, sisearstid, perearstid, endokrinoloogid. Sellist arutelu/ümarlauda/konsensuskoosolekut pole seni tehtud ning taotleja poolt umbmääraselt toodud väide, et „patsientide õige valik tuleb teha hüpertensioonikeskustes vastavate erialaspetsialistide poolt“ ei ole usaldusväärne kooslus sellise uue, praegu veel eksperimentaalse ja kontrollitud uuringutes mitteefektiivse ravimeetodi rakendamiseks.

Arvestades teiste Euroopa maade kliinilist praktikat, kus neeruarterite denervatsiooni on rakendatud, on haigete valikukriteeriumide sätestamise kõrval tõsiselt tegeletud ka kohalike konsensusdokumentide ja ravijuhiste loomisega (Pathak, Persu, Shmieder, Volpe) ning patsientide lülitamisega koheselt ka denervatsiooniregistritesse, mis võimaldab pidevat ja pikaajalist järelvalvet, kaugtulemuste hindamist. Eestis ei ole ravijuhendit koostatud ja patsientide andmebaasi/registri peale veel üldse mõeldudki. Registri olemasolu võimaldaks hinnata erinevate keskuste tegevust, vajadust, ravi efektiivsust, ravikvaliteeti, tüsistusi.

Ettepanek, enne neeruarterite denervatsiooni rakendamist on vajalik kõigi asjaosalistega läbirääkida, protseduurile tulijate valikukriteeriumid standardiseerida, protseduuri läbiviimine ühtlustada ning haigete edasine jälgimissüsteem ja register luua.

Kordaksin siinjuures uuesti ka juba punkt 2.3 hinnangus toodud Persu jt. autorite arvamust, et renaalse denervatsiooni tulemuste ja kaugtulemuste hindamisel peab esiteks enne protseduuri tegemist termin „resistentne hüpertensioon“ väga täpselt olema haigel diagnoositud ning kaasajal peaks definitsiooni isegi ümber- ehk redefineerima, sest arvesse peaks võtma kindlasti ka standardiseeritud sekundaarse hüpertensiooni uuringud (teiste sõnadega, et sekundaarne hüpertensioon välja lülitada kõigil kindlate kriteeriumide alusel), tõestatud peab olema elustiili muutuste kasutuselevõtt ja ravisoostumus peab olema rangelt hinnatud (Persu).

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Taotleja on märkinud antud küsimuse kohta järgmist: andmed puuduvad, protseduuril ei ole alternatiivi.

Hinnang: sellise vastuse puhul jääb mulje, et Eestis praegu kõrge VR puhul haiged ravi ei saa. Tavaliselt ringlevad resistentse hüpertensiooniga haiged erinevate arstide vahel ning rakendatakse erinevaid raviskeeme, nii mõnikord tuleb ka välja, et haigel on hoopis sekundaarne hüpertensioon! Kõrge VR haigetel on loomulikult praegu peamiseks alternatiiviks ikka medikamentoosne ravi, kusjuures väga oluline osa on teatavasti ka mitte-medikamentoosel ravil (kehakaalu normaliseerimine, suitsetamisest loobumine, sobiv keheline aktiivsus, soolavane dieet jne). Ka uuemates ülevaateartiklites resistentse hüpertensiooni käsitlemise kohta pööratakse suurt tähelepanu medikamentoosse ja mittemedikamentoosse ravi tähtsuse kohta (Calhoun, Persu), kusjuures lisaks on tulemas ka uued medikamentoosse ravi (vasopeptiidide inhibiitorid, aldosterooni süntaasi inhibiitorid, endoteliini antagonistid jm.) võimalused, mille kohta kaugtulemused ei ole teada (Laurent). Lisaks,

väga hästi on teada kõigile ka asjaolu, et arenenud maades oleks vaja ka riiklikul tasemel palju enam tegeleda krooniliste haiguste s.h. hüpertensiooni preventsiiooniga selle asemel, et kulutada peamine raha ravile ja haiguste tüsistustele (EU Chronic Diseases Summit 2014).

Lisaks, ravimresistentse hüpertensiooni patofüsioloogilised mehhanismid ei ole väga selged veel, kuid üheks oluliseks mehhanismiks nagu eelnevalt korduvalt mainitud, on sümpaatikuse aktiivsuse oluline suurenemine, mistõttu kaasajal otsitakse võimalusi sümpaatikuse aktiivsuse üle kontrolli saavutamiseks järgmiste meetodite abil: elektriline karotiid baroretseptorite stimulatsioon, neeruarterite denervatsioon (Laurent, Menne). Kui neeruarterite denervatsiooni on eksperimentaalselt Eestis püütud läbi viia, siis minu teada baroretseptorite stimulatsiooni ei ole Eestis tehtud.

4. Tõenduspõhisus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Taotleja on vaid viidanud tulevikus avaldamisele tulevale ravijuhisele neeruarterite denervatsiooni kohta.

Hinnang: kuna taotleja ei ole välja toonud konkreetseid Euroopas aktsepteeritud ravijuhiseid, siis ei saa hinnata teenuse kasutamist ravijuhenditele vastavalt taotletaval näidustusel. Eelnevalt olen punkt 2.2 all juba kirjeldanud neeruarterite denervatsiooni ravijuhiste kohta otsingutulemusi: momendil ravijuhised Euroopas ja Eestis puuduvad. Euroopa erinevates maades on aga publitseeritud regionaalselt aktsepteeritud ekspertide konsensusdokumente (Pathak, Prantsusmaa, 2012, Persu, 2013) ja on avaldatud mitmeid nn. „*position paper*“ (Schmieder, Saksamaa, 2012 ja Volpe, Itaalia, 2012). Kuna tõenduspõhisus on veel nõrk seoses sellega, et läbi on viidud vaid üksikud, väheste haigete arvuga ja lühiaegsed kliinilised uuringud, siis hinnangu andmine on piiratud.

Ettepanek: protseduuri Eestis kasutuselevõtuks on vajalik luua kohalik ravijuhis. Euroopa ravijuhendi ilmumisel on alternatiiviks selle tunnustamine Eestis.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Taotleja toob välja, et Eestis on neeruarterite denervatsiooni kogemus ca 1 aasta.

Hinnang: Neeruarterite denervatsioon on uus lootustandev ravimeetod (resistentse) hüpertensiooni raviks ja on võimalik, et edaspidi kasutatakse seda ilmselt ka teiste seisundite puhul, mis on seotud sümpaatikuse aktiivsuse tõusuga. Praeguseks on firmad arendanud mitmeid vahendeid, millega denervatsiooni läbi viia, kuid alles pikaajased tulemused näitavad nende vahendite otstarbekust, ohutust ning ravivõimalusi ka teiste seisundite (kui ainult kõrge VR) puhul kasutamiseks. Praeguste kateetrite kasutusega on protseduuri suhteliselt lühikest aega läbi viidud ja seetõttu ei ole võimalik eelistada ühe või teise firma vahendeid. Ülalpool toodud punktide all (punkt 2) on põhjalikult kirjeldatud denervatsiooni kogemust ja kliinilisi uuringuid erinevates Euroopa maades ning selle kogemuse alusel hüpertensiooniühingud alles koostavad ravijuhendeid.

Olemasolevas, hiljuti (2013) avaldatud ravijuhendis ei ole neeruarterite denervatsioon veel laialdaselt soovitatav meetod kaugtulemuste puudumise ja ohutuse kohta teave puudumise tõttu. Eestis on eksperimentaalselt neeruarterite denervatsiooni püütud läbi viia, kuid tulemusi pole näidatud, puudub ka veel kohalik hüpertensioonihaigetega kokkupuutuvate spetsialistide konsensusdokument või ravijuhend, millest lähtuda diganoosimisel, haigete valikul, raviprotseduuri läbiviimisel ja hilisemal jälgimisel.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Taotluses on toodud neeruarterite denervatsiooni läbiviimise kohaks interventsionaalse angiograafia kabinet ning kirjeldatud otsest protseduuri läbiviimist.

Hinnang: Taotletava teenuse kirjeldus on taotleja poolt lahti kirjutatud, kuid ei ole märgitud tegevuse toimumise keskmisi aegsid. Taotleja-poolselt ei ole kirjeldatud praktiliselt üldse milline on patsiendi protseduurijärgne hilisem jälgimine, järelravi, rehabilitatsioon ja ravimite vajadus. Kas edaspidi oleks otstarbekas haigel külastada denervatsiooni läbiviinud arsti või jääb haige oma raviarsti jälgimisele? Kas on planeeritud kõikide haigete andmed sisestada ka ühtsesse andmebaasi?

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Taotleja on toonud punkt 5.1. all tabelis neeruarterite denervatsiooni vajadusega patsientide arvu 1 kuni 4 aastal vastavalt 20 kuni 50 patsienti. Teenus osutamise koha kohta toob taotleja p 4.5 all välja arvamuse, et teenust võiksid osutada hüpertensioonikeskused ning p 7.5 all, et „PERH baasil on juba loodud Hüpertensiooni Ekstsellentsi Keskus“

Hinnang: Taotleja ei kommenteeri toodud denervatsiooni vajavate patsientide arvude suurust – kas need on esitatud regionaalse või Eesti vajaduse katmiseks. Jääb mulje, et need on juhuslikult esitatud arvestades võib-olla ühe haigla võimalusi (PERH?). Eestis ei ole resistentse hüpertensiooni epidemioloogiat uuritud ja seega ei oska öelda kui suur on tegelik denervatsiooni protseduuri vajadus aastas.

Ettepanek: kindlasti oleks vaja spetsialistidel koostöös selgitada ligikaudne haigete arv, kes antud teenust üldse vajaksid ja koht(kohad), kus teenust osutatakse.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Taotleja ei ole selle kohta kirjeldust teinud.

Hinnang: Eelnevalt olen maininud, et arvestuslikult esineb kõrge VR ~34%-l täiskasvanutest ja esinemissagedus tõuseb (Kearney). Kuigi tänapäeval on kasutusel laialdane valik antihüpertensiivseid ravimeid, jääb paljudel haigetel VR eesmärkväärtused saavutamata. Osaliselt võib olla see seotud haigete halva ravisoostumusega või sekundaarne hüpertensiooni esinemisega. Seega, patsiendi isikupära ja individuaalsust tuleb alati arvestada ning hinnata kui palju oleks võimalik individuaalsel juhul siiski alandada VR kasutades kõiki olemasolevaid medikamentoosideid ja mittemedikamentoosideid meetodeid. Sest, tsiteerides A. Persut, on neeruarterite denervatsioon „ultima ratio“ s.t. viimane võimalus kõrge VR alandamiseks, kui kõik teised võimalused individuaalsel juhul on ammendatud! Kindlasti peab patsienti ka igakülgset informeerima ja saama informeeritud nõusolek protseduuri tegemiseks.

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

9.1. teenuse osutaja;

Taotleja toob p 7.1. all teenuse osutajana regionaalhaigla ja keskhaigla

Hinnang: Taotleja ei ole sisuliselt hinnanud teenuse osutaja koha olulisust, lubades p 7.1 all denervatsiooni läbi viia nii regionaalhaigla kui ka keskhaigla tasemel.

Ettepanek: Arvestades neeruarterite denervatsioonile kuuluvate haigete valiku kriteeriume, protseduuri tõenäoliselt suhteliselt harva teostamist, protseduuri teostamise iseärasusi ja hilisema patsientide jälgimise vajadust (+registrisse lülitamist), tuleb antud teenuse osutajaks kinnitada vaid regionaalhaigla tasemel raviasutused, kus on tagatud optimaalne diagnostika, protseduuri läbiviimine, tüsistuste käsitlemise kogemus ja hilisem jälgimine ning kus teostatakse ka teadusuuringuid.

9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

Taotleja on näinud infrastruktuuri koosseisus kardioloogia- ja veresoonteosakonda, II astme intensiivravi osakonda.

Hinnang: Vajalik on lisada infrastruktuuri koosseisu ka nefroloogia- ja endokrinoloogia osakonnad.

9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;

Taotleja: denervatsiooni protseduuriga otseselt on seotuks kuulutatud menetlusradioloogia arstid ja kardioloog.

Hinnang: Arvestades Eesti olusid ei ole otstarbekas, et mitte-radioloogid denervatsiooni protseduuriga hakkaksid tegelema. Kuid hüpertensioonihaigete diferentsiaaldiagnoosimise (eriti resistentne hüpertensioon) ja jälgimisega tegelevad mujal maailmas valdavalt nefroloogid ning seetõttu ei ole asjakohane, et Eestis peamiselt kardioloogide haaratusega uue protseduuri juurutamisel arvestatakse. Ravijuhendis peab olema sätestatud ka personaliküsimus.

9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;
Taotleja poolt on toodud 10 protseduuri.

Hinnang: Kuna neeruarterite denervatsiooni teostamine maailmas on suhteliselt uus protseduur ja puuduvad statistilised andmed ning puuduvad ravijuhised, siis ei saa minimaalse teenuse osutamise mahtu hinnata.

9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;
Taotleja rõhutab uuesti, et oluline on haigete õige valik ja töögrupis peaksid olema eelnevalt nimetatud spetsialistid.

Hinnang: Väga napisõnaliselt on taotlejal kirjeldatud uuringuid, mis on vajalikud resistentse hüpertensiooniga haigetel teostada, kuigi juba 2008 a.-l on American Heart Association poolt ajakirjas „Circulation“ avaldatud resistentse hüpertensiooni diagnoosimise ja käsitluse teaduslik seisukoht (Calhoun), kus väga üksikasjalikult kirjeldatud haigete valiku kriteeriume. Arvestades asjaolu, et taotlejal on alles plaanis tulevikus luua töögrupid, kes hakkavad haigete valikut denervatsiooni protseduurile otsustama ja asjaolu, et asjasse puutuvate spetsialistide koostöö neeruarterite denervatsiooni osas Eestis puudub, ei ole praeguse seisu juures kindlustunnet, et töökorraldus oleks hoolikalt läbimõeldud ja töötab esimeste haigete saabumisel.

Denervatsiooni ravijuhendis peab olema sätestatud ka teenuse osutaja valmisolek, töögruppi kuuluvad spetsialistid, ravikoht, protseduurijärgne jälgimine.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;

Teenuse seoset kehtiva loeteluga ei ole.

Hinnang: taotleja poolt on teenuse osutamisega seoses olevad erialad ära toodud: kardioloogia, nefroloogia, endokrinoloogia, radioloogia. Vajalik on nenede erialaseltside informeeritus ja koostöö denervatsiooni ravijuhise koostamisel.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Taotleja on toonud ära vajaliku aparatuuri olemasolu vajaduse: digitaalse angiograafi süsteemi ruum ja seade ning tegevuse kirjelduse.

Hinnang: Tegevuste kirjeldus on asjakohane ja õige.

12. Kokkuvõte.

Kuigi tänapäeval on kasutusel laialdane valik antihüpertensiivseid ravimeid, jääb paljudel haigetel vererõhu eesmärkväärtused saavutamata. Osaliselt võib olla see seotud haigete halva ravisoostumusega või sekundaarne hüpertensiooni esinemisega. Neeruarterite denervatsioon on uus lootustandev ravimeetod resistentse hüpertensiooni raviks. American Heart Association on 2008 a. avaldanud resistentse hüpertensiooni diagnoosimise ja käsitluse teadusliku seisukoha ajakirjas „Circulation“ ning hiljuti on taas kerkinud päevakorrale resistentse hüpertensiooni puhul sümpaatilise närvisüsteemi mõjutamise võimalustega eksperimenteerimine. Samas on väga optimistlik loota, et denervatsiooni kasutus hakkab olema laialdane, sest selle ravimeetodi kohta on väga lühiaegne kogemus ja ravijuhendid veel puuduvad. Neeruarterite denervatsiooni kohta on läbi viidud 3 kliinilist uuringut, milles kahes töös on leitud selle ravimeetodi positiivne efekt VR langusele protseduuri järgselt, hiljutises sham-opereeritud võrdlusgrupiga uuringus aga ei olnud erinevusi ning pikema jälgimisperioodiga uuringud puuduvad veel. Praegu on teada veel mitme käimasoleva uuringu kohta vaid baasandmeid ning tulemusi on oodata eelolevatel aastatel. Momendil ravijuhised Eestis puuduvad ja Euroopa uues hüpertensiooni ravijuhises (2013) ei ole neeruarterite denervatsioon veel valikmeetodina aktsepteeritud resistentse hüpertensiooni raviks. Erinevates Euroopa erinevates maades (Itaalia, Prantsusmaa, Saksamaa) on publitseeritud regionaalselt aktsepteeritud ekspertide konsensusdokumente. Läbiviidud kliinilistest uuringutest on teada, et kateetreid kasutades võib protseduuri käigus tekkida erinevaid tüsistusi (seljavalu, neeruarteri stenoosi, neeruarteri dissektsiooni, hemotoomi), kuid õnneks esineb tüsistusi harva alla 3% ja üldiselt peetakse neeruarterite denervatsiooni küllaltki ohutuks protseduuriks. Arvestades hüpertensiooni laialdast levikut ja kohalikke tingimusi peaks ka Eesti arstkonna hulgas olema uue meetodi kohta laialdasem arutelu ja diskussioon – eriti otseselt hüpertensioonihaigetega kokkupuutuvate spetsialistide seas: kardioloogid, nefroloogid, sisearstid, perearstid, endokrinoloogid ning radioloogid, kes protseduuri teostavad. Eestis on eksperimentaalselt neeruarterite denervatsiooni püütud läbi viia, kuid puudub kohalik hüpertensioonihaigetega kokkupuutuvate spetsialistide konsensusdokument või ravijuhend, millest lähtuda diagnoosimisel, haigete valikul, raviprotseduuri läbiviimisel ja hilisemal jälgimisel.

| | Vastus | Selgitused |
|--|--|------------|
| Teenuse nimetus | <i>Neeruarterite denervatsioon</i> | |
| Ettepaneku esitaja | <i>Eesti Radioloogia Ühing Eesti Hüpertensiooni Ühing</i> | |
| Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga | <i>D</i> | |
| Mõju/tulemus tervisele | <i>Neeruarterite denervatsiooni haigetel ei esinenud usutavalt suuremat vererõhu</i> | |

| | | |
|--|---|--|
| | <i>alanemist võrreldes sham-opereeritud haigetega (Symplicity HTN-3 uuring , NEJM 2013)</i> | |
| Senine praktika Eestis | <i>Eksperimentaalselt kasutatud Ida-Tallinna Keskhaiglas</i> | |
| Vajadus | <i>Ei ole teada, uuringud puuduvad</i> | |
| Muud asjaolud | <i>Vajalik multidistsiplinaarse meeskonna moodustamine, korralik haigete selektsioon, kellele oleks neeruarterite denervatsioon näidustatud. Vajalik ravijuhendi olemasolu enne teenuse juurutamist kliinilisse praktikasse</i> | |
| Kohaldamise tingimuste lisamine | <i>Enne neeruarterite denervatsiooni rakendamist on vajalik kõigi erialadega läbi rääkida, protseduurile tulijate valikukriteeriumid standardiseerida, protseduuri läbiviimine ühtlustada ning haigete edasine jälgimissüsteemi luua.</i> | |

Kasutatud kirjandus

2013 ESH/ESC guidelines for management of arterial hypertension. <http://www.escardio.org/GUIDELINES-SURVEYS/ESC-GUIDELINES/Pages/arterial-hypertension.aspx?hit=dontm>

EU Chronic Diseases Summit (Brussels, 3-4 April 2014) http://ec.europa.eu/health/major_chronic_diseases/events/ev_20140403_en.htm

Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM; American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008 Jun 24;117(25):e510-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141.

Doumas M, Papademetriou V, Douma S, Faselis C, Tsioufis K, Gkaliagkousi E, Petidis K, Zamboulis C. Benefits from treatment and control of patients with resistant hypertension. *Int J Hypertens*. 2010 Dec 22;2011:318549. doi: 10.4061/2011/318549.

Egan BM. Renal sympathetic denervation: a novel intervention for resistant hypertension, insulin resistance, and sleep apnea. *Hypertension*. 2011 Oct;58(4):542-3. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179101. Epub 2011 Aug 15.

Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005 Jan 15-21;365(9455):217-23.

Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009 Apr 11;373(9671):1275-81. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3. Epub 2009 Mar 28.

Lambert GW, Hering D, Esler MD, Marusic P, Lambert EA, Tanamas SK, Shaw J, Krum H, Dixon JB, Barton DA, Schlaich MP. Health-related quality of life after renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. 2012 Dec;60(6):1479-84. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.200865. Epub 2012 Oct 15.

Laurent S, Schlaich M, Esler M. New drugs, procedures, and devices for hypertension. *Lancet*. 2012 Aug 11;380(9841):591-600. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60825-3.

Menne J, Jordan J, Linnenweber-Held S, Haller H. **Resistant hypertension: baroreflex stimulation as a new tool**. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Feb;28(2):288-95. doi: 10.1093/ndt/gfs504. Epub 2012 Dec 6.

Muller O, Qanadli SD, Waeber B, Wuerzner G.
[Renal denervation in resistant hypertension: proposal for a common multidisciplinary attitude]. *Rev Med Suisse*. 2012 May 30;8(343):1159-60, 1162-3.

Page IH. The mosaic theory 32 years later. *Hypertension* 1982; 4:177

Pathak A, Girerd X, Azizi M, Benamer H, Halimi JM, Lantelme P, Lefèvre T, Sapoval M; French Society of Hypertension; French Society of Cardiology; Working Group on Atheroma, Interventional Cardiology; French Society of Radiology. Expert consensus: renal denervation for the treatment of arterial hypertension. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012 Jun-Jul;105(6-7):386-93.

Persu A, Renkin J, Thijs L, Staessen JA.
Renal denervation: ultima ratio or standard in treatment-resistant hypertension.
Hypertension. 2012 Sep;60(3):596-606. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.195263. Epub 2012 Jul 30.

Platt R. The nature of essential Hypertension. *Lancet* 1959;274:55-57;

Polimeni A, Curcio A, Indolfi C.
Renal sympathetic denervation for treating resistant hypertension.
Circ J. 2013 Mar 25;77(4):857-63. Epub 2013 Mar 19.

Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, Parati G, Ruilope L, van de Borne P, Tsioufis C.

ESH position paper: renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens*. 2012 May;30(5):837-41. doi: 10.1097/HJH.0b013e328352ce78.

Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc*. 1953 Aug 15;152(16):1501-4.

Symlicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symlicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Dec 4;376(9756):1903-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9. Epub 2010 Nov 17.

Volpe M, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Cottone S, Cuspidi C, Borghi C, De Luca N, Fallo F, Ferri C, Mancia G, Morganti A, Muiesan ML, Sarzani R, Sechi L, Tocci G, Virdis A; Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa.

13. [Renal denervation for the treatment of resistant hypertension: definition, patient selection and description of the procedure. 2012 Position paper of the Italian Society of Hypertension]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2012 Dec;13(12):846-52. doi: 10.1714/1188.13169.