

## EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

<b>1. Taotluse algataja</b>	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Kardioloogide Selts</i>
Postiaadress	<i>Sütiste tee 19, Tallinn 13419</i>
Telefoni- ja faksinumber	
E-posti aadress	
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Margus Viigimaa, margus.viigimaa@regionaalhaigla.ee, tel. 6171415</i>

<b>2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)</b>	
2.1. Teenuse nimetus	<i>LDL-aferees</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus ( <i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>LDL-afereesi kohaldatakse olukorras, kus patsient vajab LDL taseme langetamist, kuid see ei ole ravimite abil võimalik. Kohaldamise tingimusi kirjeldatakse täpsemalt punktis 3.1.</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse ( <i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine <sup>4</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust <sup>5</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine <sup>6</sup> <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused

<sup>1</sup> Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

<sup>2</sup> Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 2 ning 8.1.

<sup>3</sup> Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

<sup>4</sup> Täidetakse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

<sup>5</sup> Täidetakse taotluse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

<sup>6</sup> Täidetakse punktid 1-2, 4.6, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

### 3. Tõendus põhisis ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

1. Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia patsientidel alates 7 eluaastast kolesterooli tasemega  $>350$  mg/dl (9.0 mmol/l); kui ravimite abil saavutatav kolesterooli taseme langus jääb alla 50%; kui on vastunäidustused lipiide langetavatele ravimitele.

2. Heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia, mille puhul soovitud LDL-C taset ei saavutata lipiide langetavate ravimitega (2 või enam ravimit 6 või enama kuu vältel, või vastunäidustused lipiide langetavatele ravimitele), LDL-C tasemega  $\geq 300$  mg/dL ( $\geq 7.76$  mmol/L, või LDL-C tasemega  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 5.2$  mmol/L) koos dokumenteeritud ateroskleroosiga.

3. Progressiivne südamehaigus (koronaarangioplastika, koronaarshunteerimise (AKŠ) anamnees) koos LDL kolesterooli kontsentratsiooniga üle 120–130 mg/dl (3.1–3.4 mmol/l) vaatamata LDL-C langetavatele ravimitele või vastunäidustused lipiide langetavatele ravimitele.

4. LDL kolesterooli kontsentratsioonist sõltumatult, kuvamistehnikaga tuvastatud progressiivne südamehaigus koos lipoproteiin a (Lp(a)) kontsentratsiooniga  $> 60$  mg/dl.

LDL-kolesterooli taseme tõus on südame-veresoonkonna haiguste tekke peamine põhjus. Perekondliku hüperkolesteroleemia (HK) puhul põhjustab seda LDL-retseptorite täielik (homosügootne vorm) või osaline (heterosügootne vorm) puudumine. Lisaks eksisteerib terve rida teisi pärilikke hüperlipideemiaid, mille korral võib samuti esineda väljendunud HK.

Perekondliku HK kulg sõltub vormist, homosügootse vormi puhul tõuseb kolesterool tasemeni 650–1,000 mg/dL, 4 eluaastaks tekib ksantomatoos ja haigus võib lõppeda surmaga juba 20-aastaselt; heterosügootse vormi puhul on kolesterool vahemikus 250–550 mg/dL, ksantomatoos tekib 20-aastaselt ja ateroskleroos 30-aastaselt [1].

HK ravi algab alati dieedi ja elustiili muutustega, millele lisatakse lipiide langetav ravi. Tänapäeva ravimid (statiinid, vajadusel koos esetimiibiga) on väga efektiivsed, langetades LDL-kolesterooli taset rohkem kui 50%. Siiski ei piisa raskete hüperlipideemiate korral kolesterooli eesmärkväärtuste saavutamiseks ka sellest ja ainsaks võimaluseks jääb LDL-aferees.

3.2. teenuse tõendus põhisis avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;  
 Otsiti ajavahemikul 1994 kuni 2014 Medline ja PubMed andmebaasides avaldatud uuringuid, kasutades märksõnu „low density lipoprotein apheresis“, „LDL apheresis“, „lipid apheresis“, „familial hypercholesterolemia“. Leitud publikatsioonidest valiti kõige suurema patsientide arvuga uuringud.

<b>Jrk nr.</b>	<b>Uuringu autori(te) nimed</b>	<b>Uuringu kvaliteet<sup>7</sup></b>	<b>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloostus</b>	<b>Uuritava teenuse kirjeldus</b>	<b>Esmane tulemus, mida hinnati</b>	<b>Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati</b>	<b>Alternatiiv(id) millega võrreldi</b>	<b>Jälgimise periood</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
1	Nishimura, S., Sekiguchi, M. et al. [2]	D - Prospektiivne uuring	36 patsienti perekondliku HK ja angiograafiliselt dokumenteeritud koronaarhaigusega	LDL-aferees ja lipiide alandavad ravimid	Angiograafiline koronaarse ateroskleroosi progression/regressioon		Ainult lipiide alandavad ravimid	2,3 aastat
2	Matsuzaki, M., Hiramori, K., et al. [3]	D - Prospektiivne kontrollitud uuring	18 patsienti perekondliku heterosügootse HK-ga, 20 kuni 70 aastat vanad, LDL kolesterool 130 kuni 230 mg/dl, vaatamata lipiide alandavale dieedile ja ravimitele	LDL-aferees ja lipiide alandavad ravimid	Koronaarse kahjustuse (plaque area) muutus; muutused LDL kolesterooli tasemetes		Ainult lipiide alandavad ravimid	1 aasta
3	Aengevaeren, W. R., Kroon, A. A., et al. [4]	B	42 patsienti raskekujulise HK ja ulatusliku koronaarhaigusega	LDL-aferees ja simvastatiin	Regionaalne müokardi perfusioon; LDL kolesterooli tase		Ainult lipiide alandavad ravimid	2 aastat
4	Leebmann et al. [5]	D - Prospektiivne,	170 patsienti Lp(a)-hüperlipoproteineemia ning	LDL-aferees ja lipiide	Koronaaratakkide arv 2 aastat enne ja 2 aastat pärast lipiid-		Ainult lipiide alandavad	2 aastat enne

<sup>7</sup> Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõendus põhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõendus põhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõendus põhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõendus põhine on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

		observatoorne, mitut keskust hõlmav uuring	progresseeruva koronaarhaigusega	alandavad ravimid	afereesi algust		ravimid	afereesi ja 2 aastat pärast afereesi, uuring kestab
5	von Dryander, M. et al. [6]	D - Prospektiivne, mitut keskust hõlmav uuring	87 patsienti jagati 3 rühma: rühm 1 (LDL-C $\geq$ 3.4 mmol/l ja Lp(a) $\leq$ 600 mg/l; n = 35), rühm 2 (LDL-C $\leq$ 3.4 mmol/l ja Lp(a) $\geq$ 600 mg/l n = 37) ning rühm 3 (LDL-C $\geq$ 3.4 mmol/l ja Lp(a) $\geq$ 600 mg/l; n = 15)	LDL-aferees ja lipiide alandavad ravimid	Kardiovaskulaarsete sündmuste määr (% patsientidest) kahe esimese afereesi-aasta jooksul		Ainult lipiide alandavad ravimid	1998 - 2011
6	Jaeger, B. R. et al. [7]	D – pikaajaline, mitut keskust hõlmav kohortuuring	120 patsienti koronaarhaigusegaja Lp(a) tasemega $\geq$ 2.14 $\mu$ mol/l. Kõik patsiendid said lipiide alandavaid ravimeid kuni maksimaalselt tolereeritavate doosid ei olnud enam tõhusad.	LDL-aferees (keskmine kestus 5.0 $\pm$ 3.6 aastat)	Oluliste koronaarsete sündmuste (major adverse coronary events - MACE) arv patsiendi kohta; Lp(a) tase		Ainult lipiide alandavad ravimid (keskmine kestus 5.6 $\pm$ 5.8 aastat).	Keskmine jälgimise aeg 10.9 $\pm$ 6.6 aastat
7	Mabuchi, H. et al. [8]	D – observatoorne uuring	130 patsienti heterosügootse perekondliku HK-ga, kellel on koronaarangiograafia abil tuvastatud koronaarhaigus	LDL-aferees koos kolesterooli alandavate ravimitega (n=43)	Olulised koronaarsed sündmused (sh mittesurmav müokardi infarkt, perkutaanne transluminaalne koronaarangioplastika, aorto-koronaarne šunteerimine ja surm südamehaiguse tõttu); LDL kolesterooli tase		Ainult kolesterooli alandavad ravimid (n=87)	6 aastat
8	Koziolk M. et al. [9]	D – retrospektiivne uuring	38 patsienti, kellest kolmel perekondlik homosügootne HK, ülejäänutel raske hüperlipoproteineemia koos sellega seotud südamekahjustusega ning LDL-C (>130 mg/dL) ja/või Lp (a) (>0.6 g/L) vaatamata dieedile ja	LDL-aferees ja lipiide alandavad ravimid	Oluliste koronaarsete sündmus (MACE) esinemis-sagedus; müokardi revaskularisatsioon	Elundikahjustuse süvenemine, plasma lipiidide ja lipoproteiinide vähenemise määr ja ravi kõrvalnähtude	Ainult lipiide alandavad ravimid	Jaanuar 1985 kuni detsember 2005

			<i>ravimitele</i>			<i>sagedus.</i>		
9	<i>Rosada A, et al. [10]</i>	<i>D - retrospektiivne, mitut keskust hõlmav uuring</i>	<i>37 hüperlipoproteineemiaga patsienti</i>	<i>LDL-aferees</i>	<i>Tüsistustevaba elulemus enne afereesi (ravi lipiide alandavate ravimitega) ja afereesi ajal, 1 ja 5 aastat pärast afereesi algust</i>		<i>Ainult lipiide alandavad ravimid (afereesi-eelne periood)</i>	<i>6.8±3.9 aastat (1.6–16.5 aastat)</i>

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

1. *HEART-UK LDL Apheresis Working Group guidelines: Thompson GR, Group H-ULAW: Recommendations for the use of LDL apheresis. Atherosclerosis 2008, 198:247-255.*
2. *German Federal Committee of Physicians and Health Insurance Funds guidelines: Forms of therapeutic hemopheresis. Summary Report of the Working Party on Medical Treatment of the Federal Committee of Physicians and Health Insurance Companies on the Deliberations Pursuant to § 135 para 1 of the Code of Social Law, vol V (SGB V). 2003.*
3. *Schettler V, Neumann CL, Hulpke-Wette M, Hagenah GC, Schulz EG, Wieland E, German Apheresis Working Group: Current view: indications for extracorporeal lipid apheresis treatment. Clinical research in cardiology supplements 2012, 7:15-19.*
4. *The International Panel on the Management of Familial Hypercholesterolaemia guidelines: Civeira F, International Panel on Management of Familial H: Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2004, 173:55-68.*

Ülaltoodud juhistes soovitatakse LDL-afereesi nii homosügootse kui ka heterosügootse perekondliku HK ravis. Saksamaa ravijuhise 2012. aasta redaktsioonis soovitatakse LDL-afereesi ka kõrgeks Lp(a) puhul (>60 mg/dl). Sarnased soovitused leiduvad ka USA (ASFA) juhises: homosügootse vormi puhul soovitatakse LDL-afereesi esimese valikuna, heterosügootse vormi puhul teise valikuna, viidates mõlemal juhul tugevale tõendusmateriale ("IA - strong recommendation, high-quality evidence") [1].

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

*LDL-afereesi teenust on maailmas osutatud alates 1967. aastast. Praeguseks on Euroopas tegutsemas ca 200 keskust, kus ravitakse hinnanguliselt 1500 patsienti. Ravitavate inimeste arv varieerub riigiti ja on ligikaudu alljärgnev (miljoni elaniku kohta): Saksamaa - 12, Rootsi - 3, Itaalia - 2, Prantsusmaa - 2 ja Suurbritannia 0.6 [11]. Samas on perekondliku HK esinemissagedus neis maades sarnane ja erinevused on tingitud pigem erinevast kliinilisest praktikast ja riikliku hüvitise määrast [12]. USA-s saab LDL-afereesi umbes 400 väga kõrge LDL tasemega patsienti [12].*

*Eestis on antud taotluses kirjeldatud meetodiga ravitud üht patsienti mõne kuu vältel Põhja-Eesti Regionaalhaiglas, lisaks sellele on varasemalt (2003) DALI meetodiga ravitud 3 haiget 10 korral Tartu Ülikooli Kliinikumis.*

3.5. Meditsiinilise tõendusmateriale võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,

*Teenusele ei ole alternatiive.*

Uuringu nimetus	Teenusest saadav tulemus	Alternatiiv 1 -	Alternatiiv 2 -
1	2	4	5

Uuringu nimetus	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Alternatiiv 1 -	Alternatiiv 2 -

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale

loetelule;

Teenus täiendab olemasolevat loetelu.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Kardioloogia

#### 4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1. teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

LDL-aferees võimaldab aeglustada ateroskleroosi progressiooni, vähendab või stabiliseerib ateroskleroosilisi muutusi. Pikaajalised uuringud on näiduanud olulist koronaaratakkide vähenemist võrreldes ravieelse perioodiga [1] ning oluliselt paremat haigusvaba elulemust LDL-afereesiga ravitavatel patsientidel [6-10]. Enamikus uuringutes hinnatakse LDL-afereesi efektiivsust, mis väljendub LDL kontsentratsiooni languses, erinevate ateroskleroosi nähtude vähenemises ning haigusvabas elulemuses. Osades uuringutes ei võrrelda LDL-afereesi alternatiivsete ravimeetoditega, kuna need puuduvad (LDL-afereesi saavad patsiendid, kellele lipiide langetavad ravimid (piisavalt) ei mõju). Võrdluseks saab kasutada ravivaba perioodi kas enne või pärast ravi, ning LDL-afereesi koos ravimitega saab võrrelda raviga ainult ravimitega.

<b>P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.</b>	<b>Teenusest saadav tulemus</b>	<b>Taotletav teenus</b>	<b>Alternatiiv 1 -</b>	<b>Alternatiiv 2 -</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
1	Angiograafiline koronaarse ateroskleroosi progression/regressioon, defineeritud kui minimaalse valendiku diameetri muutus $\pm 0.67$ mm	2 (8%) patsientidel progressioon, 19 (76%) püüsid muutumatuna ja 4 (16%) regressioon,	7 (64%) patsientidel progressioon ja 4 (36%) püüsid muutumatuna	
2	Koronaarse kahjustuse (plaque area, PA) muutus; muutused LDL kolesterooli tasemetes	PA: väärtuselt $8.45 \pm 4.22$ mm <sup>2</sup> väärtuseni $7.76 \pm 4.34$ mm <sup>2</sup> ; 28.4% üldkolesterooli langus ( $275 \pm 27$ mg/dl => $197 \pm 19$ mg/dl) ja 34.3% LDL kolesterooli langus ( $213 \pm 25$ mg/dl => $140 \pm 27$ mg/dl)	PA: väärtuselt $7.19 \pm 2.88$ mm <sup>2</sup> väärtuseni $8.08 \pm 3.14$ mm <sup>2</sup> (suurenes); kolesterooli tasemes muutusi ei leitud	
3	Regionaalne müokardi perfusiooni aeg (hyperemic mean transit time (HMTT) of contrast medium); LDL kolesterooli tase	HMTT vähenes kahe aastaga $3.35 \pm 1.18$ sekundilt (keskmine $\pm$ standardhälve) to $2.87 \pm 0.82$ sekundini (-14%, $p = 0.001$ ); LDL kolesterool vähenes 63% (väärtuseni 3.0 mmol/l)	HMTT ei muutunud: $2.95 \pm 1.06$ => $2.96 \pm 0.90$ s ( $p = NS$ ); LDL kolesterool vähenes 47% (väärtuseni 4.1 mmol/l)	
4	Koronaaratakkide arv 2 aastat enne ja 2 aastat pärast lipiid-afereesi algust	0,09	0,41 (2 aastat enne lipiid-afereesi, farmakoloogiline ravi)	
5	Kardiovaskulaarsete sündmuste määr (% patsientidest) kahe esimese afereesi-aasta jooksul	rühm 1 - 11% rühm 2 - 5.6% rühm 3 - 3.3%. (kahe esimese afereesi-	rühm 1 - 24,2% rühm 2 - 32.4% rühm 3 - 20% (kahe aasta jooksul	

			aasta jooksul; vähenemise määr on selgelt suurem kõrgema Lp(a) tasemega rühmades)	enne afereesi algust, ainult farmakoloogiline ravi)	
6	Oluliste koronaarsete sündmuste (major adverse coronary events - MACE) arv patsiendi kohta; Lp(a) tase	0,144 (MACE) 1,07 µmol/l (mediaan Lp(a))	1,056 (MACE) 4 µmol/l (mediaan Lp(a))		
7	Olulised koronaarsed sündmused (sh mittesurmav müokardi infarkt, perkutaanne transluminaalne koronaarangioplastika, aorto- koronaarne šunteerimine ja surm südamehaiguse tõttu); LDL kolesterooli tase	10% (kõik sündmused kokku; 72% vähem võrreldes ainult ravimitega ravitava rühmaga); LDL kolesterooli tase langes 7.42 ± 1.73 =>3.13 ± 0.80 mmol/L (58%)	36% (kõik sündmused kokku); LDL kolesterooli tase langes 6.03 ± 1.32 => 4.32 ± 1.53 mmol/L (28%).		
8	Oluliste koronaarsete sündmuste (MACE) esinemis- sagedus; müokardi revaskularisatsioon	1.17% (MACE, patsindi kohta aastas) 3.8% revaskularisatsioon patsiendi kohta aastas	7.02% (MACE, patsindi kohta aastas) 22.8% revaskularisatsioon patsiendi kohta aastas		
9	Tüsistustevaba elulemus enne afereesi (ravi lipiide alandavate ravimitega) ja afereesi ajal, 1 ja 5 aastat pärast afereesi algust	Tüsistustevaba elulemus: Pärast 1 aastat - 75% (61–89%, 95% CI) Pärast 5 aastat - 61% (95% CI, 50–72%)	Tüsistustevaba elulemus: Pärast 1 aastat - 38% (22–54%, 95% CI). Pärast 5 aastat - 13% (95% CI, 2– 24%)		

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

LDL-aferees on turvaline protseduur, kõrvaltoimed on haruldased ja kergesti ravitavad. Kõige tavalisemad kõrvaltoimed on veritsus (3,5%), oksendamine (2,5%), hüpotensioon (2,4%), hüpotensioon (2,2%), allergilised reaktsioonid (0,2%) ja šokk (0,1%) [13]. LDL-afereesiga ravitavate patsientide puhul on vastunäidustatud angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kasutamine, kuna see võib põhjustada hüpotensiooni, bradükardiat ja düspneet. Alternatiivina saab kasutada angiotensiini retseptorite blokaatoreid, mis ei põhjusta loetletud reaktsioone. [14,15].

P tabeli uuringu jrk nr.	3.2. Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Taotletav teenus	Alternatiiv 1 -	Alternatiiv 2 -

4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));

4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;



*Plasmavahetus (7730, 7731) on vajalik LDL-afereesiks kasutatava plasma eraldamiseks.*

4.5. teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

Ei vaja spetsiaalseid (hinnakirjas) lisatud lisatingimusi, sest kasutamine ainult haiglates, kus on vajalikud diagnostika võimalused ja lisateenused.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Patsiendi vanus ja sugu ei ole protseduuri tulemust mõjustavateks teguriteks. LDL-afereesi teostatakse ka lastel. Patsient peab olema suuteline vähemalt 2 tundi lamama, regulaarselt protseduurile tulema ja olema koostööaldis.

## 5. Vajadus

5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on reaalselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

*Perekondliku HK esinemissagedus on umbes 1 juhtum 500 inimese kohta, millest enamused allub lipiidide langetavale medikamentoosle ravile. Homosügootse perekondliku HK esinemissagedus on 1 juhtum miljoni inimese kohta. (Mõnedes soome, liibanoni, aškenazi juutide, afrikaani või prantsuse kanada päritolu populatsioonides võib perekondliku HK sagedus olla suurem.) Näidustuste numeratsioon vastab tabelile 3.1.*

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal $t^*$	Patsientide arv aastal $t+1$	Patsientide arv aastal $t+2$	Patsientide arv aastal $t+3$
1	2	3	4	5
1	$\leq 2$	$\leq 3$	$\leq 3$	$\leq 3$
2	$\leq 4$	$\leq 5$	$\leq 6$	$\leq 6$
3	$\leq 8$	$\leq 9$	$\leq 10$	$\leq 10$
4	$\leq 4$	$\leq 5$	$\leq 6$	$\leq 6$

\* $t$  – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal $t$	Teenuse maht aastal $t+1$	Teenuse maht aastal $t+2$	Teenuse maht aastal $t+3$
1	2	3	4	5
1	$\leq 52$	$\leq 78$	$\leq 78$	$\leq 78$
2	$\leq 104$	$\leq 130$	$\leq 156$	$\leq 156$
3	$\leq 208$	$\leq 234$	$\leq 260$	$\leq 260$
4	$\leq 104$	$\leq 130$	$\leq 156$	$\leq 156$

## 6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);

Teenuse osutamiseks on vajalik protseduurituba - afereesiruum, ressursi kood PIN163009.

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;

Patsiendil mõõdetakse vererõhku, vajadusel tehakse EKG. Arsti vestlus ja läbivaatus. Veenitee loomine kas tsentraalse veeni kateetri paigaldamisega või perifeerse veenikanüüli paigaldamisega või olemasoleva veeniteega ühendamine. Veenitee iseloom sõltub patsiendi veenide seisundist.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Protseuur koosneb plasmavahetusest mille käigus eemaldatud plasma suunatakse läbi immunoabsorbtsiooniseadme ja kantakse seejärel patsiendile tagasi. LDL-afereesi käigus

eemaldatakse vereplasmast LDL kolesterool. Selleks ühendatakse patsient plasmavahetusseadme külge kas perifeersete veenide või tsentraalse kateetri kaudu. Patsiendi veri pumbatakse läbi plasmavahetusseadme mis eraldab rakkudest vereplasma ja suunab selle läbi immunoadsorptsiooniseadme, milles paiknevad kolonnid eemaldavad vereplasmast LDL kolesterooli. Protseduur kestab 2-4 tundi sõltuvalt patsiendi vere mahust ja LDL kolesterooli kontsentratsioonist. Kolonnid on sama patsiendi jaoks korduvalt kasutatavad, need loputatakse ja konserveeritakse pärast protseduuri.

## 7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);

Teenuse osutajaks on regionaalhaigla.

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

Lisaks regionaalhaiglas olevale infrastruktuurile ja osakondadele/teenistustele on vajalik spetsiaalse aparatuuri olemasolu.

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

Teenust osutab plasmavahetuse ja LDL-afereesi koolituse läbinud õde, patsienti jälgib arst (nefroloog, kardioloog või intensiivravi arst). Seadme koolitust viib läbi seadmete müüja. Personal vajab pidevat täiendust kursustel, koolitustel, konverentsidel ja töökohtadel, kus on olemas kogemus protseduuri teostamisel ja kasutamisel. Täiendav koolitus on vajalik ka koos tehnoloogia arenguga (uued seadmed, kolonnid, tarkvara) mida viiakse samuti läbi seadmete müüja poolt.

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Kvalifikatsiooni säilitamiseks ja seega kvaliteetse teenuse osutamiseks tuleks sooritada keskmiselt 1 protseduur nädalas, ehk 50 protseduuri aastas.

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

Lisaks eelpool mainitud infrastruktuurile ja personali väljaõppele ei ole täiendavaid nõudeid protseduuri läbiviimiseks.

## 8. Kulutõhusus

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

742,57 eurot; hind koosneb immunoadsorptsiooniseadme amortisatsioonist/hoolduskulust, kolonnide ja ühekordsete voolikusüsteemide hinnast, arsti ja õe töö ja ruumide hinnast.

8.2. teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;

8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

Vastavaid uuringuid ei leitud.

8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega

Patsiendil ei ole seoses teenusega kulutusi

## 9. Omaosalus

9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Patsiendid ei ole ise võimelised teenuse eest tasuma.

## 10. Esitamise kuupäev

**12. Kasutatud kirjandus**

1. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, 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 sixth special issue. *J Clin Apher.* 2013, Jul;28(3):145-284.
2. Nishimura S, Sekiguchi M, Kano T, Ishiwata S, Nagasaki F, Nishide T, et al. Effects of intensive lipid lowering by low-density lipoprotein apheresis on regression of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: Japan Low-density Lipoprotein Apheresis Coronary Atherosclerosis Prospective Study (L-CAPS). *Atherosclerosis.* 1999 Jun;144(2):409-17.
3. Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, Kitabatake A, Hishida H, Nomura M, et al. Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: the Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART). *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jul 17;40(2):220-7.
4. Aengevaeren WR, Kroon AA, Stalenhoef AF, Uijen GJ, van der Werf T. Low density lipoprotein apheresis improves regional myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia and extensive coronary artery disease. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). *J Am Coll Cardiol.* 1996 Dec;28(7):1696-704.
5. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spitthoever R, Heutling D, et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation.* 2013 Dec 17;128(24):2567-76.
6. von Dryander M, Fischer S, Passauer J, Muller G, Bornstein SR, Julius U. Differences in the atherogenic risk of patients treated by lipoprotein apheresis according to their lipid pattern. *Atherosclerosis Supplements.* 2013 Jan;14(1):39-44.
7. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, Heigl F, Vogt A, Roeseler E, et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine.* 2009 Mar;6(3):229-39.
8. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Kajinami K, Miyamoto S, Ueda K, et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. *Am J Cardiol.* 1998 Dec 15;82(12):1489-95.
9. Koziolok MJ, Hennig U, Zapf A, Bramlage C, Grupp C, Armstrong VW, et al. Retrospective analysis of long-term lipid apheresis at a single center. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy.* 2010 Apr;14(2):143-52.
10. Rosada A, Kassner U, Vogt A, Willhauck M, Parhofer K, Steinhagen-Thiessen E. Does regular lipid apheresis in patients with isolated elevated lipoprotein(a) levels reduce the incidence of cardiovascular events? *Artif Organs.* 2014 Feb;38(2):135-41.
11. Thompson GR, Group H-ULAW. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis.* 2008 Jun;198(2):247-55.
12. Vishwanath R, Hemphill LC. Familial hypercholesterolemia and estimation of US patients eligible for low-density lipoprotein apheresis after maximally tolerated lipid-lowering therapy. *Journal of clinical lipidology.* 2014 Jan-Feb;8(1):18-28.
13. Bambauer R, Schiel R, Latza R. Low-density lipoprotein apheresis: an overview. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy.* 2003 Aug;7(4):382-90.
14. Winters JL. Lipid apheresis, indications, and principles. *J Clin Apher.* 2011;26(5):269-75.
15. Owen HG, Brecher ME. Atypical reactions associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and apheresis. *Transfusion (Paris).* 1994 Oct;34(10):891-4.

