

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Erakorralise Meditsiini Arstide Selts</i>
Postiaadress	<i>Puusepa 8, 51014, TARTU</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>372 7318</i>
E-posti aadress	<i>eemas.juhatus@lists.ut.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Ago Kõrgvee ago.korgvee@kliinikum.ee</i> <i>Vassili Novak vassili.novak@regionaalhaigla.ee</i> <i>Merike Rahkema merike.rahkema@regionaalhaigla.ee</i>

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Inimese protrombiini kompleks 500 toimeühikut</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	<i>4093</i>
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>Täiendada kohaldamistingimusi järgnevalt: teenust osutatakse omandatud hüübimisteguri vaegusega patsiendile (RHK 10 kood D68.4) RHK 10 seisundite I60, I61, I62, S06, H43.1 korral või omandatud hüübimisteguri vaegusega patsientide (RHK 10 kood D68.4) hüübivuse kiireks taastamiseks erakorralise kirurgia või eluohtliku massiivse verejooksuga kulgevate RHK 10 seisundite K22.6, K22.8, K25.0, K26.0, K27.0, K28.0, K62.5, K92.2, R04.0, R04.1, R04.8, R04.9 korral. Täiendavalt osutatakse teenust omandatud hüübimisteguri vaegusega patsiendile (RHK 10 kood D68.4) elupäästvate protseduuride (tsentraalveeni kanüleerimine, erakorraline hemodialüüs/diafiltratsioon, pleuraõõne punktsioon/dreneerimine, perikardiõõne punktsioon/dreneerimine) teostamiseks.</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmise ² <input checked="" type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmise ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmise ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmise ⁶

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

² 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.

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

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

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

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

	<input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input checked="" 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 <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

3. Tõendus põhisisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Trombemboolsete tüsistuste ärahoidmise eesmärgil teostatav profülaktiline ravi vitamiin K antagonistidega toob kaasa märkimisväärse hemorraagiliste tüsistuste ohu. Vastavalt varfariini kinnitatud ravimi omaduste kokkuvõttele ravimi peamiseks tüsistuseks verejooks, mis esineb kuni 10% patsientidest. Verejookse täheldatakse ligikaudu 8% patsientidest, kes on aasta jooksul varfariini asutanud, 1% juhtudest on verejooks tõsine (intrakraniaalne, retroperitoneaalne, hospitaliseerimist/vereülekannet nõudev), 0,25% fataalne.

Ravimiameti statistika andmetel kasutas varfariini 2013 aastal ca 0,8% Eesti elanikkonnast ehk ca 10 800 inimest. Võttes arvesse tõsiste verejooksude esimese tõenäosust, mida võib esineda ca 1% kasutajatest, siis oleks eeldatav patsientide arv, kes vajaksid inimese protrombiini kompleksi ca 108 patsienti aastas.

Varfariini vitamiin K vastase toime neutraliseerimine sõltub esmaselt vitamiin K taastootmisest ning selle osalusel maksas sünteesitavatest hüübimisfaktoritest (II, VII, IX, X). Praegused ravivalikud on värskeltkülmutatud plasma (FFP), vitamiin K, rekombinantne aktiveeritud faktor VII (FVIIa) ja protrombiinkompleksi kontsentraat (PCC).

Värskeltkülmutatud plasma toime on aeglane. Enne manustamist on vaja plasma soojendada (30...60 min) ja sobitada (AB0). Kui INR-i lähteväärtus on kõrge, võib selle taastamiseks vajamineva plasma maht osutada väga suureks (kuni 2 l), mis põhjustab probleeme südame- (tüüpiline varfariini kasutusnäidustus), kopsu- ja neeruhaigusega patsientidel. Värskeltkülmutatud plasma tõsiseks kõrvaltoimeks on transfusiooniga seotud äge kopsukahjustus (TRALI) ja teised ülekandega seotud reaktsioonid. Parenteraalselt manustatud vitamiin K toime INR-ile (uute hüübimisfaktorite süntees maksas) algab aeglaselt 1...3 tunniga ja saavutab maksimumi ligikaudu 24 tunniga. Ravimi OCTAPLEX (inimese protrombiinkompleks) toime algab koheselt, 10 minuti jooksul.

Vastavad andmed on leitavad ravimi omaduste kokkuvõttest ja uuringupublikatsioonidest/ravijuhistest.

Inimese protrombiinikompleksi kontsentraadi kasutamine on juba Eesti Haigekassa poolt rahastuse saanud omandatud hüübimisteguri vaegusega patsientide (RHK 10 kood D68.4) RHK 10 seisundite I60, I61, I62, S06, H43.1 korral või omandatud hüübimisteguri vaegusega patsientide (RHK 10 kood D68.4) hüübivuse kiireks taastamiseks kohese erakorralise kirurgia teostamiseks. Kuid lisaks eelpool mainitule, tuleb kliinilises praktikas ette ka teisi ägeda veristusega kulgevaid kriitilisi seisundeid, mille korral inimese protrombiinikompleksi

konsentraadi manustamisega oleks võimalik omandatud hüübimishäirega patsiendi hüübimine kiirelt taastada ning seeläbi hoida ära erakorralise kirurgia vajadus (näiteks äge jätkuv seedetraktiverjooks, massiivne verejooks hingamisteedest, mille korral on aeg, mille jooksul vere hüübivus taastatakse kriitiline, sest jätkuv verejooks on kestvaks ohuks patsiendi elule. Kui eluohtlikus pärsitud hüübimisega seisundis patsiendil õnnestub vere hüübivus minutitega taastada ning seeläbi seisata verejooks, siis sellel võib olla elupäästev tähendus. Samuti võimaldab hüübimise kiire korrektsioon teostada elupäästvaid protseduure (nt hemodialüüs kriitilise hüperkaleemia või mürgistusega patsiendil, pleuradrenaazi rajamine massiivse (pingelise)hemo/-pneumotooraksiga patsiendil).

3.2. teenuse tõenduspõhisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

1. Recommendations for use of prothrombin complex concentrates in Canada.
2. Use and effectiveness of prothrombin complex concentrates vs fresh frozen plasma in gastrointestinal hemorrhage due to warfarin usage in the ED.
3. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy.
4. Prothrombin complex concentrates: an update.
5. Reversal of Vitamin K Antagonist (VKA) effect in patients with severe bleeding: a French multicenter observational study (Optiplex) assessing the use of Prothrombin Complex Concentrate (PCC) in current clinical practice.

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

Inimese protrombiinikompleksi konsentraadi kasutamine kliinilises praktikas on nii Euroopas kui maailmas laialt kasutuses ning selle edasist laialdasemat kasutust toetavad ka hiljutised ülevaateartiklid.

1. Prothrombin complex concentrates: an update Blood Transfus. 2010 Jul.
2. Use and effectiveness of prothrombin complex concentrates vs fresh frozen plasma in gastrointestinal hemorrhage due to warfarin usage in the ED. Am J Emerg Med. 2014 Jun.
3. Thibaut Desmettre, Emilie Dehours, Charles-Marc Samama, Suchin Jhundoo, Frédéric Pujeau, Christian Guillaudin, Claudine Hecquart, Pierre Clerson, Jean Charles Crave and Roland Jaussaud; Reversal of Vitamin K Antagonist (VKA) effect in patients with severe bleeding: a French multicenter observational study (Optiplex) assessing the use of Prothrombin Complex Concentrate (PCC) in current clinical practice.

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

Inimese protrombiinikompleksi konsentraadi kasutamine antikoaguleeritud haigetel verejooksu korral on maailmas meditsiinipraktikas laialt kasutuses olev ravivõte, mille efektiivsust toetavad mitmed uuringud.

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

Inimese protrombiinikompleksi konsentraat on antud ajahetkel kiireim viis pärsitud hüübivuse taastamiseks kliinilistes situatsioonides, mille korral normaalse hüübimise taastamine on elupäästev või võimaldab elupäästvate protseduuride teostamist.

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

Täiendada kohaldamistingimusi järgnevalt: teenust osutatakse omandatud hüübimisteguri

vaegusega patsiendile (RHK 10 kood D68.4) RHK 10 seisundite I60, I61, I62, S06, H43.1 korral või omandatud hüübimisteguri vaegusega patsientide (RHK 10 kood D68.4) hüübivuse kiireks taastamiseks erakorralise kirurgia või eluohtliku massiivse verejooksuga kulgevate RHK 10 seisundite K22.6, K22.8, K25.0, K26.0, K27.0, K28.0, K62.5, K92.2, R04.0, R04.1, R04.8, R04.9 korral. Täiendavalt osutatakse teenust omandatud hüübimisteguri vaegusega patsiendile (RHK 10 kood D68.4) elupäästvate protseduuride (tsentraalveeni kanüleerimine, erakorraline hemodialüüs/diafiltratsioon, pleuraõõne punktsioon/dreneerimine, perikardiõõne punktsioon/dreneerimine) teostamiseks.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Kõik kirurgilised erialad, erakorraline meditsiin, anestesioloogia ja intensiivravi, neuroloogia.

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):

Verejooksu ravi ja perioperatiivse verejooksu profülaktika protrombiinkompleksi hüübimisfaktorite omandatud vaeguse korral, nt põhjustatuna ravist K vitamiini antagonistidega või K vitamiini antagonistide üleannustamise tagajärjel, kui on vajalik vaeguse kiire korrigeerimine.

Inimese protrombiinikompleksi manustamisega õnnestub pärsitud hüübivusega patsiendi hemostaas saavutada oluliselt kiiremini kui see on võimalik värskeltkülmutatud plasma või K vitamiini manustamisega (vastavalt 10 vs >60min). Kuid ägeda verejooksu korral on kõige kriitilisem just verejooksu peatumise kiirus. Samuti ei pruugi kopsu-, südame- ja/või neerupatoloogiaga patsiendid taluda suurt mahukoormust, mis tingitud värskeltkülmutatud plasma kogusest, mis vajalik hüübivuse taastamiseks üle kanda.

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

Trombemboolilised komplikatsioonid, allergilised reaktsioonid ja anafülaksia, palavik, inimese protrombiinikompleksi kontsentraadis sisalduvate hüübimisfaktorite inhibiitorite teke, verega levivate nakkushaiguste võimalik ülekanne (prioovid, rasvkapslita viirused, nt HAV, parvoviirus B1).

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

Ravitüsistuste ravi ei erine tavapraktikas rakendatavast allergiliste reaktsioonide ja trombembooliliste tüsistuste ravist.

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;

Eritingimusi ei ole vaja rakendada.

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

Inimese protrombiinikompleksi kontsentraadi kasutamine ei ole näidustatud suukaudse antikoagulantravi toime selektiivseks vähendamiseks plaaniliste invasiivsete protseduuride teostamiseks, INR liigkõrgete väärtuste korrigeerimiseks mitteveritseval haigel, massiivse transfusiooni ja maksapuudulikkusest tingitud koagulopaatia korral. PCC kasutamist peaks vältima patsientidel, kellel on lähianamneesis trombootiline/-embooliline sündmus, südamelihaseinfarkt või dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon (DIK).

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Pole asjakohane.

5. Vajadus

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

Ravimiameti statistika andmetel kasutas varfariini 2013. aastal ca 0,8% Eesti elanikkonnast ehk ca 10 800 inimest. Võttes arvesse tõsiste verejooksude esimese tõenäosust, mida võib esineda ca 1% kasutajatest, siis oleks eeldatav patsientide arv, kes vajaksid inimese protrombiini kompleksi ca 108 patsienti aastas.

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

Ravimi kasutuskordade arv patsiendi kohta aastas on eeldatavasti üks. Maksimaalne viaalide arv ühe kasutuskorra kohta on 6 viaali. Senine kasutuskogemus näitab, et keskmine viaalide arv kasutuskorra kohta on 3 viaali (1500 RÜ).

Alljärgnevas tabelis on toodud ligikaudsed annused (lahjendatud lahus ml/kg kehakaalu kohta) INR normaliseerimiseks ($\leq 1,2$ ühes tunnis) erinevate INR algväärtuste korral:

INR algväärtus	2...2,5	2,5...3	3...3,5	>3,5
Ligikaudne annus (Octaplex'i ml/kg kehakaalu kohta)*	0,9...1,3	1,3...1,6	1,6...1,9	>1,9

* ühekordne annus ei tohi ületada 3000 RÜ (6 viaali Octaplex'i).

6. Taotletava teenuse kirjeldus

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

Muutusi praktikas ei lisandu.

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

Muutusi praktikas ei lisandu.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Muutusi praktikas ei lisandu.

7. Nõuded teenuse osutajale

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

Muutusi praktikas ei lisandu.

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

Muutusi praktikas ei lisandu.

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

Muutusi praktikas ei lisandu.

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Muutusi praktikas ei lisandu.

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

Muutusi praktikas ei lisandu.

8. Kulutõhusus

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

Muutusi praktikas ei lisandu.

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;

Muutusi praktikas ei lisandu.

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

Muutusi praktikas ei lisandu.

8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega
Muutusi praktikas ei lisandu.

9. Omaosalus

9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult
Patsiendi omaosalus ei ole vajalik ega põhjendatud.

10. Esitamise kuupäev

06.01.2015

11. Esitaja nimi ja allkiri

Ago Kõrgvee

12. Kasutatud kirjandus

1. The National Advisory Committee on Blood and Blood Products (NAC): RECOMMENDATIONS FOR USE OF PROTHROMBIN COMPLEX CONCENTRATES IN CANADA; Final. May 16, 2014; <http://www.nacblood.ca/resources/guidelines/PCC-Recommendations-Final-2014-05-16.pdf>
2. Karaca MA, Erbil B, Ozmen MM. Use and effectiveness of prothrombin complex concentrates vs fresh frozen plasma in gastrointestinal hemorrhage due to warfarin usage in the ED. *Am J Emerg Med.* 2014 Jun;32(6):660-4. doi: 10.1016/j.ajem.2014.02.016. Epub 2014 Feb 24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24661780>
3. Makris M, Greaves M, Phillips WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston EF. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost.* 1997 Mar; 77(3):477-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9065997>
4. Massimo Franchini and Giuseppe Lippi. Prothrombin complex concentrates: an update *Blood Transfus.* 2010 Jul; 8(3): 149–154. doi: 10.2450/2010.0149-09 PMID: PMC2906185. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2906185/>
5. Thibaut Desmettre, Emilie Dehours, Charles-Marc Samama, Suchin Jhundoo, Frédéric Pujeau, Christian Guillaudin, Claudine Hecquart, Pierre Clerson, Jean Charles Crave and Roland Jaussaud; Reversal of Vitamin K Antagonist (VKA) effect in patients with severe bleeding: a French multicenter observational study (Optiplex) assessing the use of Prothrombin Complex Concentrate (PCC) in current clinical practice. *Critical Care* 2012, 16:R185 doi:10.1186/cc11669; <http://ccforum.com/content/16/5/R185>