

## Tervishoiuteenuste loetelu muutmise algatamiseks vajalikud andmed

| 1. Taotluse algataja  |  |
|---|--|
| 1.1. Nimi   | <i>Eesti Anestesioloogide Selts</i>  |
| 1.2. Postiaadress   | <i>Puusepa 8, Tartu 51014</i>  |
| 1.3. Telefoni- ja faksinumber   | <i>Tel: 7318322<br/>Faks: 7318106</i>  |
| 1.4. E-posti aadress  | <a href="mailto:agnes@leh.ee">agnes@leh.ee</a>   |
| 1.5. Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed  | <i>INDREK RÄTSEP,<br/><a href="mailto:Indrek.ratsep@regionaalhaigla.ee">Indrek.ratsep@regionaalhaigla.ee</a>;<br/>Tel 6971426<br/>GSM: 5106123</i>   |
| 2. Tervishoiuteenuse nimetus  |  |
| 2.1. Teenuse nimetus  | <i>Viirus-inaktiveeritud, standardiseeritud koostisega inimvereplasma, 1 doos</i>  |
| 2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus ( <i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral |  |
| 2.3. Kohaldamise tingimus(ed)   |  |
| 2.4. Ettepaneku eesmärk   | <input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse ( <i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu <sup>1</sup><br><input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine <sup>2</sup><br><input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine <sup>3</sup><br><input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine <sup>4</sup><br><input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust <sup>5</sup><br><input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine <sup>6</sup><br><input type="checkbox"/> Muu (selgitada)   |
| 2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma   | <input type="checkbox"/> Üldarstiabi<br><input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi<br><input type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid<br><input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi<br><input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid<br><input type="checkbox"/> Operatsioonid<br><input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid<br><input checked="" type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega<br><input type="checkbox"/> Hambaravi<br><input type="checkbox"/> Kompleksteenused<br><input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada) |

<sup>1</sup> Täidetakse kõik taotluse väljad või tuakse 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 tuakse 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 tuakse 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, 5.1, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

### 3. Tõendus põhisis

#### 3.1. teenuse meditsiiniline tõendus põhisis Euroopa riikides aktsepteeritud standardite järgi;

Käesoleva taotluse sisuks on praegu Eestis kasutatava värskelt külmutatud doonorvereplasma osaline või täielik järk-järguline asendamine ravimina turustatava, standardiseeritud koostisega ja viirusinaktivatsiooni protseduurid läbinud inimvereplasmaga ohutuse ja efektiivsuse parandamise eesmärgil. Vastavalt sellele käsitleb taotlus võrdlevalt vereteenistustes valmistatava värskelt külmutatud plasma ja standardiseeritud, viirus-inaktiveeritud plasma kasutamise võimalikke mõjusid Eesti tervishoiule. Ravim OCTAPLAS registreeriti Euroopas esimesena Saksamaal 1992 aastal ja on praeguseks registreeritud ja kasutusel üle 30 eri riigis. Plaanipäraselt registreeritakse Eestis 2012. aastal ravim OCTAPLAS LG. Seda toodetakse inimdoonoritelt kogutud vereplasma kogumist (*pooled plasma*), mille suhtes rakendatakse viirusinaktivatsioonimeetodeid (*solvent-detergent*). Lisaks eelnevale läbib OCTAPLAS LG tootmisprotsessis vaheetapi, mis on teadaolevalt efektiivne Creutzfeld-Jakobi tõbe põhjustavate haigusetekitajate (priionite) eemaldamisel. Doonorplasma koondamine kogumiks (tavaliselt 3500 liitrit) annab 2 olulist eelist üksikannetuste ja väikeste ühendkoguste viirusinaktivatsiooni ees:

- standardiseeritud koostis (st oluliste toimeainete – hüübimisfaktorite, immuunglobuliinide – sisaldus kindlas deklareeritud vahemikus, vastavalt ravimiomaduste kokkuvõttele), mistõttu ravitulemus on paremini prognoositav, kui teadmata koostisega tavapärase doonorplasma kasutamisel:

| Parameter  | octaplasLG®<br>Mean ± standard deviation<br>(n = 5) | Reference range* |
|--|---|------------------|
| Activated partial thromboplastin time [sec]                | 30 ± 1  | 28-41            |
| Prothrombin time [sec]                                     | 11 ± 0  | 10-14**          |
| Fibrinogen [mg/mL]   | 2.6 ± 0.1   | 1.5-4.0**        |
| Coagulation factor II [IU/mL]                              | 1.01 ± 0.07   | 0.65-1.54        |
| Coagulation factor V [IU/mL]                               | 0.76 ± 0.05   | 0.54-1.45        |
| Coagulation factor VII [IU/mL]                             | 1.09 ± 0.05   | 0.62-1.65        |
| Coagulation factor VIII [IU/mL]                            | 0.80 ± 0.07   | 0.45-1.68        |
| Coagulation factor IX [IU/mL]                              | 0.88 ± 0.10   | 0.45-1.48        |
| Coagulation factor X [IU/mL]                               | 0.99 ± 0.05   | 0.68-1.48        |
| Coagulation factor XI [IU/mL]                              | 0.88 ± 0.04   | 0.42-1.44        |
| Coagulation factor XII [IU/mL]                             | 1.04 ± 0.08   | 0.40-1.52        |
| Coagulation factor XIII [IU/mL]                            | 1.03 ± 0.06   | 0.65-1.65        |
| Antithrombin [IU/mL]                                       | 0.86 ± 0.11   | 0.72-1.45        |
| Heparin cofactor II [IU/mL]                                | 1.12 ± 0.05   | 0.65-1.35        |
| Protein C [IU/mL]  | 0.86 ± 0.08   | 0.58-1.64        |
| Protein S [IU/mL]  | 0.63 ± 0.08   | 0.56-1.68        |
| Von Willebrand factor ristocetin cofactor activity [IU/mL] | 0.93 ± 0.08   | 0.45-1.75        |
| ADAMTS13 <sup>a</sup> activity [IU/mL]                     | 1.13 ± 0.17   | 0.50-1.10**      |
| Plasminogen [IU/mL]  | 0.84 ± 0.06   | 0.68-1.44        |
| Plasmin inhibitor <sup>am</sup> [IU/mL]                    | 0.61 ± 0.04   | 0.72-1.32        |

- parem ohutus, sest lisaks tootmisprotsessis rakendatavatele füüsikalis-keemilistele viirusinaktivatsioonimeetoditele leiab suures ühendkoguses aset viirusosakeste bioloogiline eliminatsioon, st eri doonoritelt pärinevad antikehad neutraliseerivad plasmakogusesse potentsiaalselt sattunud avastamata viirusosakesed

Ootuspäraselt ei ole antud valdkonnas kõikidele tõendus põhise meditsiini nõuetele vastavaid suuremahulisi prospektiivseid randomiseeritud kontrollitud uuringuid. Käesoleva taotluse objektiks oleva standardiseeritud, viirusinaktiveeritud plasma kasutamise tõendus põhisis tugineb riiklike vereteenistuste ohutusseire aruannetele ja üksikutele väikesemahulistel uuringutele, mida eri riikide pädevad ametkonnad on pidanud piisavaks kasutusse lubamisel ja riikliku rahastuse üle otsustamisel. Arvestades olemaolevaid andmeid ohutuse kvalitatiivse paranemise kohta värskelt külmutatud vereplasmaga võrreldes on randomiseeritud kontrollitud prospektiivsete uuringute korraldamine mittevajalik ja eetilisi-moraalsetel põhjustel võimatu.

Ajavahemikus 1992 kuni 2011, mil viirusinaktiveeritud standardiseeritud inimvereplasmal on registreeritud ravimina manustatud üle 12 miljoni ühiku enam kui 4 miljonile patsiendile, ei ole registreeritud ühtki viirusinfektsiooni ülekannet ega TRALI (*transfusion-related acute lung injury*) juhtu.

On oluline arvestada Eesti eripäraga värskelt külmutatud doonorplasma kasutamise kontekstis. Eesti on teadaolevalt HIV infektsiooni endemiline piirkond, kus nakatunute ja viirus kandjate arv ületab oluliselt arenenud lääneriikide vastavaid näitajaid.

Terviseameti andmetel nakatus Eestis (ametlikult) HI-viirusega 2010. aastal 372 inimest ja käesoleval aastal 358 inimest. Kokku on aastate jooksul Eestis HI-viirus diagnoositud 7692 inimesel ja

AIDS 315 inimesel. Samuti ohustavad patsiente teised viirusinfektsioonid, nt 2011. a. kontrollimatult levinud A-hepatiidi viirusinfektsiooni puhang. Terviseameti kodulehel andmetel 28.12.2011 seisuga oli olukord alljärgnev:

*Detsembris on lisandunud Eestis 18 uut A-viirushepatiidi haigusjuhtu, neist 14 Viljandimaal ja neli Pärnumaal, mis ei ole seotud Viljandimaalt alguse saanud puhanguga. Viljandiga seotud haigusjuhte on alates augustist 2011 registreeritud kokku 134. Maakonniti on Viljandist alguse saanud kollatõppe haigestumisi Viljandimaal 115, Tallinnas 9, Raplamaal 5, Harjumaal 2, Pärnumaal, Tartumaal ja Valgamaal üks. Pühade eelse seisuga on Eestis aasta algusest registreeritud kokku 154 A-viirushepatiidi haigusjuhtu. Neist 116 Viljandimaal, 15 Tallinnas, kaheksa haigestumist Pärnumaal, seitse Raplamaal, Harjumaal neli, Lääne-Virumaal kaks, Tartu- ja Valgamaal üks haigestumine. Varasematel aastatel on Terviseamet registreerinud vaid üksikuid A-viirushepatiidi haigusjuhte, mis on olnud valdavalt reisidelt saadud nakkused: 2007. a - 10 nakatunut, 2008. a - 13 nakatunut, 2009. a - 19 nakatunut ja 2010. a vaid kuus nakatunut.*

Tänu rutiinselt rakendatavatele ohutusmeetmetele doonorite valikul ja annetuste laboratoorsele kontrollile viiruste suhtes, ei ole viimastel aastatel Eestis ametlikult dokumenteeritud ühtki viirusinfektsiooni ülekannet verekomponentide transfusiooniga seoses. Siiski, 2007.a. nakatus verekomponendi ülekande tulemusel C-hepatiiti 3 patsienti. On oluline mõista, et värskelt külmutatud vereplasma täielikku ohutust haigusetekitajate potentsiaalse ülekande suhtes ei ole võimalik tagada. Kesksel kohal on siin nn peiteperiood, mil inimene (doonor) on küll nakatunud, kuid viirus ei ole laboratoorsete analüüsidega veel avastatav. Just see oli põhjuseks viidatud C-hepatiidi viiruse ülekandejuhtudele.

---

Alljärgnevalt on refereeritud kirjandusotsingu käigus saadud väheseid tulemusi (PubMed, otsingusõnad: solvent, detergent, plasma ja eraldi otsinguna virus inactivated plasma väljades Title, Abstract; piirangud clinical trial, guideline, meta-analysis, humans, english) tulemusi ning ravimitootja edastatud Soome vereteenistuse tulemuste aruannet pärast täielikku üleminekut viirusinaktiveeritud plasmale ja mõningaid täiendavaid uuringupublikatsioone. Lisaks eelnevale on taotlusele lisatud äsjane Ameerika Ühendriikide jaoks teostatud tervisetehnoloogia hinnangu aruanne.

| <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</i>  | <i>Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati</i>  | <i>Alternatiiv(id) millega võrreldi</i>                               | <i>Jälgimise periood</i>     |
|----------------|--|--|---|--|--|--|---|------------------------------|
| <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.             | Santagostino E, Mancuso ME, Morfini M jt | Avatud mitmekeskuseline uuring   | 17 patsienti erinevate pärilike hüübimishäiretega.  | Solvent-detergent meetodil viirusinaktiveeritud plasma ülekanne hüübivuse taastamise eesmärgil | In vivo hüübivuse taastumine (hüübimisfaktori tase ja poolväärtusaeg) ning veritsus pärast invasiivset ravitoimingut | -  | -   | Ei teatatud                  |
| 2.             | Cherkizova V, Murphy WG                  | Jälgimisuuring 3 haigla patsientide ravitulemuste osas pärast S/D meetodil käsitletud vereplasma juurutamist | 41 vastsündinut kes said 67 ülekanne; 38 günekoloogilist ja sünnitusabi patsienti, üks said 57 plasmaülekanne; 15 lapspatsienti maksahaigusega, kes said 33 plasmaülekanne; 17 terminaalse maksapuudulikkusega a täiskasvanud patsienti | Solvent-detergent meetodil viirusinaktiveeritud plasma ülekanne hüübivuse taastamise eesmärgil | Hüübivuse laboratoorsed näitajad, ohutus   | -  | -   | Ei teatatud                  |
| 3.             | Haubelt H, Blome M, Kiessling AH jt      | Prospektiivne avatud võrdlusuuring   | 67  | Solvent-detergent meetodil käsitletud plasma (600 ml) ülekanne 36 patsiendile 30 ml/min        | Mõju hemostaasile ja fibrinolüüsile pärast avatud südamekirurgiat  | Laboratoorsed hüübivusparameetrid PT, APTT, fibrinogeen VIII faktor, antirombiin, proteiin C, PS aktiivsus, protrombiini fragmendid, D-dimeerid, fibrinogeeni laguproduktid, PPI, plasminogeen ja alfa 1 antitripsiin. | Värskelt külmutatud plasma (600 ml) ülekanne 31 patsiendile 30 ml/min | 60 min pärast plasmaülekanne |
| 4.             | Lerner RG, Nelson J, Sorcia E jt         | Randomiseeritud topelt-pime võrdlusuuring  | 45  | 22 patsiendile manustati solvent-detergent meetodil käsitletud plasmat                         | Mõju laboratoorsetele hüübivusnäitajatele (protrombiini aeg) iatogeense hüübivushäire korral                         | -  | 23 patsiendile manustati värskeltkülmutatud plasmat                   | Ei teatatud                  |
| 5.             | Williamson LM.                           | Randomiseeritud  | 49 hüübivushäirega  | Solvent-detergent  | Hüübivuse  |  | Värskeltkülmutatud  | Hüübivuse                    |

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.

|    |  |   |   |  |   |  |  |  |
|----|--|---|---|--|---|--|--|--|
|    | Llewelyn CA, Fisher NC jt                    | uuring                                      | patsienti maksahaiguse tagajärjel   | meetodil käsitletud plasma                             | korrektsioon, kõrvaltoimed ja serokonversioon viiruste suhtes           |  | plasma                                       | korrektsioon 24 tunni pärast, serokonverioon viiruse suhtes 6 ja 18 kuu pärast |
| 6. | Freeman JW, Williamson JM, Llewelyn C jt     | Rndomiseeritud uuring                       | 28 hüübivushäirega patsienti, hüübivuse korrektsioon seoses maksasiirdamisega | Solvent-detergent meetodil käsitletud plasma           | Hüübivuse korrektsioon, kõrvaltoimed ja serokonversioon viiruste suhtes |  | Värskeltkülmutatud plasma                    | Ei teatatud  |
| 7. | Jilma-Stochlawetz P, Kursten FW, Wlasek C jt | Randomiseeritud topelt-pime uuring (I faas) | 30 täiskasvanud tervet vabatahtlikku  | Universaalplasma (veregrupi suhtes mittespetsiifiline) | Ohutus ja efektiivsus (erinevad laboratoorsed näitajad)                 |  | Solvent-detergent meetodil käsitletud plasma | 7 päeva  |

Ravimitootjalt saadud materjalid

| <b>Jrk nr.</b> | <b>Uuringu autori(te) nimed</b>       | <b>Uuringu kvaliteet<sup>B</sup></b>  | <b>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloostumus</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.             | Solheim BG, Rollag H, Svennevig JL jt | Avatud jälgimisuuring   | 343 patsienti seoses 349 eraldiseisva kardiokirurgilise protseduuriga | Solvent-detergent meetodil käsitletud plasma  | Serokonversioon patoloogiliste viiruste suhtes     | -   | -   | 6 kuud, 12 kuud ja 2 aastat |
| 2.             | Vaara I., Nilsson CD                  | Avatud jälgimisuuring   |   | 2621 doosi solvent-detergent meetodil käsitletud vereplasma ülekanne 861 bpatsiendile | Transfusioonireaktsioonide teke ülekanne tulemusel |   | 1116 doosi värskeltkülmutatud plasma ülekanne 461 patsiendile | 2 aastat                    |
| 3.             | Krusius T, Auvinen MK, Nikkinen L     | Retrospektiivne registriuuriting pärast üleminekut värskeltkülmutatud plasmalt solvent-detergent meetodil käsitletud plasmale |   |   |  |   |   | 2005....2008                |

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.

### 3.2. kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Eestis ei ole viirusinaktiveeritud, standardiseeritud koostisega vereplasmat tänini kasutatud.  
Norra – läks täielikult üle viirusinaktiveeritud, standardiseeritud vereplasm kasutamisele 2003. aastal  
Soome – läks täielikult üle viirusinaktiveeritud, standardiseeritud vereplasma kasutamisele 2007. aastal.

### 3.3. viited rahvusvahelisele teaduskirjandusele;

Vt p12.

### 3.4. võrdlus kasutatavate alternatiivsete meetoditega (ja ravimitega) Eestis ja mujal maailmas;

Kõikides p 3.1 refereeritud väikesemahulistes uuringutes tõdeti solvent-detergent meetodil käsitletud plasma samaväärsust värskeltkülmutatud plasmaga ohutuse ja efektiivsuse osas. Kõikide riikide vereteenistuste ametlikud ohutusseire andmed näitavad kõrvaltoimete olulist vähenemist pärast üleminekut solvent-detergent meetodil käsitletud plasmale või võrreldes tavapärase värskeltkülmutatud plasmaga, samuti TRALI juhtude ja viirusülekande juhtude puudumist.

## 4. Näidustused

### 4.1. meditsiinilised näidustused teenuse osutamiseks;

Näidustused vereplasma ülekandmiseks on alljärgnevad:

- koagulopaatia (hüübimishäire), tingituna hüübimisfaktorite üldisest defitsiidist organismis, nt raske maksapuudulikkus või iatrogeensetel põhjustel;
- hüübimisfaktori defitsiidi (asendus-)ravi olukorras, kus spetsiifilist hüübimisfaktori kontsentrati ei ole saadaval või meditsiinilises hädaolukorras, kus täpne laboridiagnostika ei ole kiirkorras võimalik;
- antikoagulantravi tulemusel pärsitud hüübivuse taastamine, kui protrombiinkompleksi ei ole saadaval või K-vitamiin jääb ebaefektiivseks puuduliku maksatalitluse tõttu või erakorralises situatsioonis;
- potentsiaalselt eluohtlik hemorraagia fibrinolüütilise ravi tüsistusena;
- vereplasma vahetusprotseduurid terapeutilisel näidustusel nt trombootiline trombotsütopeeniline purpur.

### 4.2. keskmised oodatavad ravitulemused (lüh- ja pikaajaline prognoos);

Samaväärne kliiniline efektiivsus praegu kasutatava värskeltkülmutatud doonorvereplasmaga koos täieliku ohutusega pataoloogiliste viiruste võimaliku ülekande ja transfusiooniga seotud eluohtliku kopsukahjustuse (TRALI – *transfusion-related acute lung injury*) suhtes.

### 4.3. ravi võimalikud kõrvaltoimed

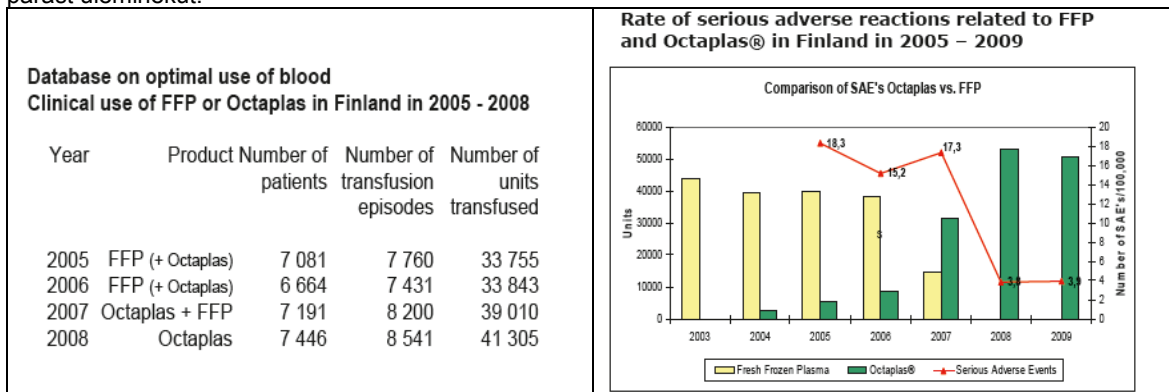
Viirusinaktiveeritud, standardiseeritud vereplasma Octaplas LG kliinilise arendusprogrammi (uuringute) käigus manustati seda 1385 patsiendile kokku 4350 ühikut (doosi). Kõrvaltoimeid täheldati väga vähe ja tegemist oli allergiliste reaktsioonidega. Ühtki viirusülekannet või trombembooliajuhtu ei täheldatud. Pärast esmakordset registreerimist Euroopas ravimina 1992. aastal (Saksamaal) on viirusinaktiveeritud standardiseeritud koostisega vereplasmat manustatud ligikaudu 4 miljonile patsiendile kokku ligikaudu 12 miljonit ühikut, sellest Octaplas LG-d 7,3 miljonit ühikut ligikaudu 2,5 miljonile patsiendile (61%). Turustusjärgse kogemuse põhjal on viirusinaktiveeritud, standardiseeritud vereplasma (Octaplas) ainsaks teadaolevaks kõrvaltoimeks allergilised reaktsioonid, mida esineb 40 juhtu miljoni patsiendi kohta.

Refereeritud uuringutulemused **Rootsi** Karlskrona Bekinge haiglast, mis läks teatud perioodiks täielikult üle viirusinaktiveeritud vereplasma kasutamisele värskeltkülmutatud plasma asemel näitavad, et nimetatud perioodil transfusioonireaktsioone ei esinenud, samal ajal kui värskeltkülmutatud vereplasma korral esines transfusioonireaktsioone 1,5% ülekannetest, mis vastab Rootsi keskmisele:

**TABELL I.** Reaktionstyper för hela projektet.

|  | Färskfrusen plasma,<br>antal reaktioner (n=1135 enheter) | SD-plasma,<br>antal reaktioner (n=2 621 enheter) |
|--|--|--|
| <i>Lätta reaktioner</i>                                  |  |  |
| Urtikaria  | 5  | 0  |
| Urtikaria och lätt feber                                 | 3  | 0  |
| <i>Medelsvåra reaktioner</i>                             |  |  |
| Urtikaria och petekier                                   | 2  | 0  |
| Klåda, hudutslag och petekier                            | 3  | 0  |
| Urtikaria och skinnsvulster                              | 1  | 0  |
| <i>Svåra reaktioner</i>                                  |  |  |
| Urtikaria, blodtrycksfall och hög puls samt feber >40 °C | 1  | 0  |
| Ödem, anafylaktisk chock och blodtrycksfall              | 2  | 0  |
| Anafylaktisk chock                                       | 1  | 0  |
| Urtikaria, cyanos, blodtrycksfall och arytm              | 1  | 0  |

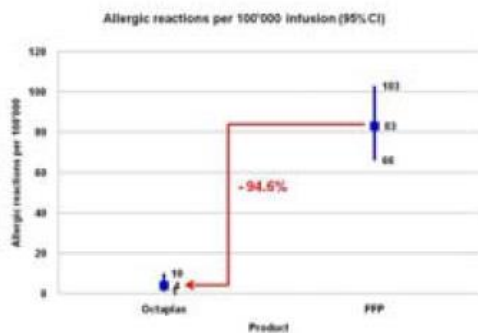
Samuti refereeritud **Soome** vereteenistuse andmed pärast täielikku üleminekut Octoplas LG kasutamisele värskeltkülmutatud vereplasma asemel näitavad tõsiste kõrvaltoimete drastilist vähenemist (84%; p=0,0005) pärast üleminekut:



Pärast üleminekut ei registreeritud Soomes ühtki TRALI (*transfusion-related acute lung injury*) juhtu.

**Austria** ohutusseire andmed aastate 2003...2009 kohta on järgmised:

267000 ühiku Octoplas kohta ei tekkinud ühtki TRALI juhtu (värskeltkülmutatud plasma 1:15300); 100000 ühiku värskeltkülmutatud plasma kohta esines 94 allergilist reaktsiooni, Octoplasi vastav näitaja oli 4:100000 ühiku kohta (langus 94%):

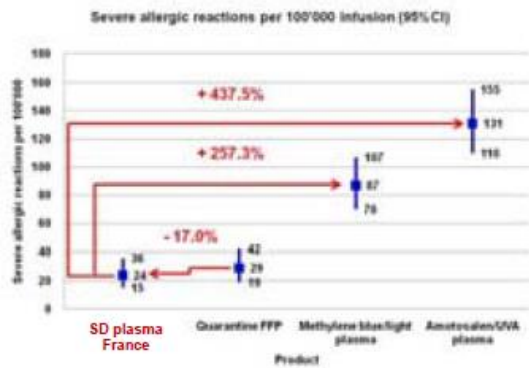


**Prantsuse** ohutusseire andmetel registreeriti ajavahemikus 2007...2010 32 TRALI juhtu, mis jagunesid järgnevalt:

- solvent-detergent meetodil inaktiveeritud plasma: 0 juhtu 959839 infusiooni kohta,
- värskeltkülmutatud vereplasma pärast karantiini 1:39527;
- nn metüleensinise meetodil viirusinaktiveeritud plasma 1:64468;
- intercept meetodil inaktiveeritud plasma: 1:75625;

Samas ajavahemikus registreeriti 778 tõsist allergilist reaktsiooni, mis jagunesid järgnevalt:

- solvent-detergent meetodil inaktiveeritud plasma: 24 juhtu 100000 ühiku kohta,
- värskeltkülmutatud vereplasma pärast karantiini 29:100000;
- nn metüleensinise meetodil viirusinaktiveeritud plasma 87:100000;
- intercept meetodil inaktiveeritud plasma: 131:100000;



B.G.Solheim ja kaasautorite uuringus, milles keskenduti solvent-detergent meetodil inaktiveeritud plasma ohutusele rasvkapslita viiruste (parvoviirus B19, HAV) võimaliku ülekande suhtes 343 kardiokirurgilisel patsiendil, ei tuvastatud uuringu käigus erinevust üldpopulatsiooniga (transfusiooni mittesaanud patsiendid) ning järeldati, et plasma koondamine (pooling) enne solvent-detergent käsitlemist tagab vajaliku ohutuse ka rasvkapslita viiruste ülekande suhtes, sest plasmas sisalduvad antikehad neutraliseerivad võimalikud viirusosakesed.

Hematoloogilise ohutusseire tulemuste ülevaatepublikatsiooni põhjal ei registreeritud **Norras**, kus on täielikult üle mindud Octoplas-ile, ajavahemikus 1999.....2003 ühtki TRALI juhtu.

Kokkuvõttena esitatakse alljärgnevalt koonddtabel kõrvaltoimete tõenäosusest värskelkõlmutatud plasma ja Octoplas LG puhul, mida kasutati värskeimas kulutõhususe analüüsis Amerika Ühendriikide jaoks (lisatud taotlusele). Konservatiivse lähenemisena on kasutatud ainult meessoost doonorite plasmat, mis välistab HLA sensibilisatsioonist tuleneva võimenduse korduvsünnitajatel):



**Table 1. Risks of complications after FFP (male plasma only) and octaplasLG<sup>®</sup> transfusion.**

| Complication                | Probability of complication per FFP unit (range)                        | Complication probability per octaplasLG <sup>®</sup> unit | Source   |
|-----------------------------|---|---|--|
| TRALI                       | $5.71 \times 10^{-6}$ ( $4.76 \times 10^{-6}$ – $7.14 \times 10^{-6}$ ) | 0   | (Eder et al., 2010; Eder et al., 2007)   |
| HAV                         | $2.69 \times 10^{-7}$ ( $1.92 \times 10^{-7}$ – $4.50 \times 10^{-7}$ ) | 0   | (Tabor & Epstein, 2002; Stramer, 2006, WHO, 2010)  |
| HBV                         | $4.87 \times 10^{-6}$ ( $4.15 \times 10^{-6}$ – $5.90 \times 10^{-6}$ ) | 0   | (Dodd, Notari, & Stramer, 2002; Dodd, 2003; Wasley et al., 2010)                                     |
| HCV                         | $6.02 \times 10^{-7}$ ( $5.17 \times 10^{-7}$ – $7.19 \times 10^{-7}$ ) | 0   | (Dodd et al., 2002; Dodd, 2003)  |
| HIV                         | $5.47 \times 10^{-7}$ ( $4.68 \times 10^{-7}$ – $6.56 \times 10^{-7}$ ) | 0   | (Dodd et al., 2002; Dodd, 2003)  |
| P-B19                       | $1.21 \times 10^{-6}$ ( $8.0 \times 10^{-7}$ – $2.52 \times 10^{-6}$ )  | 0   | (Tabor & Epstein, 2002; Stramer, 2006; Cohen & Buckley, 1988)  |
| Prion disease               | $5.01 \times 10^{-8}$ ( $3.47 \times 10^{-8}$ – $9.06 \times 10^{-8}$ ) | 0   | (Svae et al., 2008)  |
| (Severe) allergic reactions | $1.57 \times 10^{-2}$ ( $1.49 \times 10^{-2}$ – $1.67 \times 10^{-2}$ ) | $1.05 \times 10^{-3}$                                     | (Vaara & Nilsson, 2010; Domen & Hoeltge, 2003; Reutter, Sanders, Brecher, Jones, & Bandarenko, 2001) |
| Bacterial infections        | $3.36 \times 10^{-7}$ ( $1.07 \times 10^{-7}$ – $7.86 \times 10^{-7}$ ) | 0   | (Paul Ehrlich Institut, 1997-2008; Funk et al., 2011)  |
| Unknown WNV-like infection  | $2.86 \times 10^{-5}$ (0 – $8.58 \times 10^{-5}$ )                      | 0   | (Kleinman et al., 2010)  |
| Unknown HIV-like infection  | $1.41 \times 10^{-4}$ (0 – $4.59 \times 10^{-4}$ )                      | 0   | (Kleinman et al., 2010)  |
| No complication             | 0.984   | 0.999   |  |

**Eesti:**

Tartu Ülikooli vereteenistuse registreeritud andmed värskeltkülmutatud vereplasma ülekande järgselt registreeritud kõrvaltoimete kohta on järgmised:

2011: 14 urtikaariat, 3 pürekasiat, 1 TRALI (HLA antikehad doonori plasmas);

2010: 10 urtikaariat, 1 pürekasia

Viirusülekandeid ei ole toimunud.

Põhja-Eesti Regionaalhaigla vereteenistuses on registreeritud:

üks C-hepatiidi viiruse ülekande juhtum (kolmele patsiendile) 2007.a. Doonoril olid seroloogilised uuringud negatiivsed, PCR uuring positiivne. Rutiiniseid C-hepatiidi PCR uuringuid alustati septembris 2007, nakkuse ülekande toimus enne seda. Aastatel 2009-2011 on registreeritud 44 värskeltkülmutatud plasmaga seotud allergilist ja mittehemoüütilist temperatuurireaktsiooni.

Üleeilselt teadaoleva faktina on TRALI aladiagnoositud, mis kehtib suure tõenäosusega ka Eesti kohta (vt M.R. Rooney ja kaasautorite publikatsioon ajakirjas Chest 2004, lisatud taotlusele).

**4.4. isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Ei ole asjakohane

**5. Vajadus**

**5.1. eeldatav patsientide hulk Eestis (lüh- ja pikaajaline prognoos)**

Vastavalt Eesti vereteenistuste andmetele kanti 2010. aastal Eestis patsientidele üle kokku 27393 doosi värskeltkülmutatud vereplasmata.

EHK statistika sama perioodi kohta näitab mõnevõrra väiksemat arvu:

### Tervishoiuteenuse kasutus, 2010 aasta

| Eriarst/ Perea | TERVISHOIUTEENUSE TÜÜ | TERVISHOIUTEENUSE LIIK | TERVISHOIUTEENUSE KOOD | TERVISHOIUTEENUSE KOODI NIMETUS        | ARVETE ARV | TERVISHOIUTEENUSE HULK |
|----------------|-----------------------|------------------------|------------------------|--|------------|------------------------|
| Eriarst        | Ambulatoorne          | Veri ja veretooted     | 4011                   | VEREPLASMA                             | 16         | 31                     |
| Eriarst        | Päevastatsionaar      | Veri ja veretooted     | 4011                   | VEREPLASMA                             | 10         | 20                     |
| Eriarst        | Statsionaarne         | Veri ja veretooted     | 4011                   | VEREPLASMA                             | 4 969      | 26 000                 |
| Eriarst        | Statsionaarne         | Veri ja veretooted     | 4013                   | VEREPLASMA, LASTEDOOS (1 DOOS KUNI 120 | 136        | 425                    |

### Tervishoiuteenuse kasutus, 2009 aasta

| TERVISHOIUTEENUSE LIIK   | TERVISHOIUTEENUSE KOOD | TERVISHOIUTEENUSE KOODI NIMETUS          | ARVETE ARV | TERVISHOIUTEENUSE HULK |
|--------------------------|------------------------|--|------------|------------------------|
| Ambulatoorne             | 4011                   | VÄRSKELT KÜLMUTATUD PLASMA               | 22         | 30                     |
| Ambulatoorne             | 4013                   | VÄRSKELT KÜLMUTATUD PLASMA, LASTEDOOS (1 | 1          | 3                      |
| Päevastatsionaar         | 4011                   | VÄRSKELT KÜLMUTATUD PLASMA               | 5          | 15                     |
| Statsionaarne            | 4011                   | VÄRSKELT KÜLMUTATUD PLASMA               | 4 751      | 24 600                 |
| Statsionaarne            | 4011                   | VÄRSKELT KÜLMUTATUD PLASMA               | 195        | 1 313                  |
| Statsionaarne            | 4013                   | VÄRSKELT KÜLMUTATUD PLASMA, LASTEDOOS (1 | 92         | 260                    |
| Taastusravi ambulatoorne | 4011                   | VÄRSKELT KÜLMUTATUD PLASMA               | 1          | 5                      |

Raviarvete arv on viiteline patsientide arvu suhtes. Keskmine dooside arv raviarve (st patsiendi kohta) on 5,2, mis ületab vastavat näitajat teiste maades (nt Soomes 4,35...4,84 transfusiooniepisoodi kohta). Ülaltoodu põhjal on eeldatav kasutusprognoos Eestis eelseisvateks aastateks stabiilselt 26000 ühikut koos väikese langusega seoses protrombiin kompleksi rahastamise algusega alates 2012 aastast uue tervishoiuteenusena, mis vähendab märkimisväärselt vajadust suurte plasmakoguste ülekandmiseks hüübivuse erakorralise taastamise eesmärgil. On eeldatud, et üleminek värskeltkülmutatud plasmalt standardiseeritud viirusinaktiveeritud plasmale leiab aset 2...3 aasta jooksul.

| Teenuse näidustus  | Patsientide arv aastal t* 2013 | Patsientide arv aastal t+1 2014 | Patsientide arv aastal t+2 2015 | Patsientide arv aastal t+3 2016 |
|--|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 1  | 2                              | 3                               | 4                               | 5                               |
| Uus teenus, standardiseeritud, viirusinaktiveeritud plasma; erinevad näidustused | 10400 doosi, 2000 patsienti    | 18200 doosi 3500 patsienti      | 26000 doosi 5000 patsienti      | 26000 doosi 5000 patsienti      |

\*t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

| Teenuse näidustus  | Teenuse maht aastal t 2013 | Teenuse maht aastal t+1 2014 | Teenuse maht aastal t+2 2015 | Teenuse maht aastal t+3 2016 |
|--|----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1  | 2                          | 3                            | 4                            | 5                            |
| Uus teenus, standardiseeritud, viirusinaktiveeritud plasma; erinevad näidustused | 707 000 eurot              | 1 238 000 eurot              | 1 768 000 eurot              | 1 768 000 eurot              |
| Olemasolev teenus, värskeltkülmutatud plasma (kood 4011)                         | 512 000 eurot              | 256 000 eurot                | <50 000 eurot                | <50 000 eurot                |
| Otsene lisakulu praegu kehtiva teenusega võrreldes                               | 365 000 eurot              | 640 000 eurot                | 964 000 eurot                | 964 000 eurot                |

\*t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

## 5.2. andmed Euroopa Liidu riikide või kandidaatriikide avaliku sektori kaudu finantseeritava tervishoiusüsteemi poolt kaetud vajaduste kohta;

Ravimitootja andmetel kompenseerib avalik sektor ravi viirusinaktiveeritud standardiseeritud vereplasmaga (Octaplas) järgmistes riikides:

- Saksamaa, 1992
- Prantsusmaa, 1992
- Norra, 1993
- Belgia, 1994
- Austria, 1995
- Ühendkuningriik, 1995
- Holland, 1995
- Portugal, 1995
- Itaalia, 2000
- Iirimaa, 2001
- Rootsi, 2003
- Sloveenia, 2004
- Soome, 2004
- Luksemburg, 2008

## **6. Tegevuse kirjeldus**

### **6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht: palat, protseduuride tuba, operatsioonituba või muu koht;**

Ravimit manustatakse operatsioonitoas, intensiivravipalatis (erakorralise meditsiini osakonnas) või üldpalatis.

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

Erinõuded ole vajalikud. Jälgitakse intravenoosse infusiooni läbiviimiseks vajalikke aseptika reegleid.

### **6.3. ravitoimingu kirjeldus;**

Intravenoosne infusioon.

### **6.4. patsiendi hilisema jälgimise, järelravi, rehabilitatsiooni, ravimite ja muu vajadus;**

Patsienti jälgitakse infusiooni ajal ja pärast seda vastavalt kehtivale verekomponentide ülekande juhendile.

## **7. Nõuded teenuse osutajale**

### **7.1. teenuse osutaja: regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst või muu;**

Regionaal-, kesk- või üldhaigla.

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

Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas ning teenuse osutamine ei vaja täiendavaid investeeringuid ega ümberkorraldusi.

### **7.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;**

Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub.

### **7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;**

Ei ole asjakohane

### **7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;**

Ei ole asjakohane

## **8. Kulutõhusus**

### **8.1. teenuse kulud (hind);**

Tootja deklareeritud hind viirusinaktiveeritud standardiseeritud koostisega inimvereplasmale (Octaplas LG infusioonilahus 200 ml, infusioonikott N1) on 68.00 eurot.

## 8.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused, mõju tema sissetulekutele;

Puuduvad

## 8.3. täiendavalt kompenseeritavad ravimid

Puuduvad

## 8.4. sotsiaalabi vajadus töövõimetuse perioodil

Taotletav teenus ei mõjuta patsientide sotsiaalabi vajadust

## 8.5. töövõime taastamise kulu töövõimetuse perioodil;

Ei ole asjakohane

## 8.6. kulude võrdlus alternatiivsete meetodite kuludega, sealhulgas teiste loetelus olevate teenuste kuludega

Haigekassa otsene lisakulu värskeltkülmutatud vereplasma täielikul asendamisel viirusinaktiveeritud standardiseeritud koostisega inimvereplasmaga on ligikaudu 964 000 eurot aastas.

Seda tasakaalustavad ärahoitud kulutused võimalike TRALI juhtude ravile ning viirusinfektsioonide ravile (ennekõike erinevad hepatiidid ja HIV).

Üleminekul viirusinaktiveeritud standardiseeritud vereplasmale hoitakse ootuspäraselt Eestis ära 1...2 TRALI juhtumit aastas (vt tõenäosus ülal, p4.3), kirjanduse andmetel 4 täiendavat intensiivravi päeva, maksumus Eestis 4 x 463,31 eurot = 1853 eurot (THT kood 2046, III astme intensiivravi, sest vajalik on kunstlik ventilatsioon).

Allergilised reaktsioonid vähenevad 80%...90% (ravikulu minimaalne, ei ole arvestatud).

Olulisema erinevusena hoitakse täielikult ära võimalik haigusetikajate ülekande transfusiooni teel. Ehkki tõenäosus selliste juhtumite tekkeks on Eesti ülekandemahtude juures kaduvväike, peab siiski arvestama epidemioloogilise situatsiooni eripärasid (HIV ja hepatiidi levik). Nagu eelnevalt selgitatud, ei ole kõiki praegusi ohutusmeetmeid rakendades võimalik täielikult välistada potentsiaalselt eluohtlike viirusinfektsioonide ülekandmist verekomponentidega.

Viirusinfektsioonide ravikulud Eestis on suhteliselt raske hinnata, mistõttu alljärgnevalt mõned viitelised andmed:

C-hepatiidi ravikuludeks on Eestis hinnatud 300 000 krooni patsiendi kohta aastas. EHK kompenseerimisstatistika näitab, et otsene ravimite kompenseerimise kulu patsiendi kohta aastas on 4640 eurot. Sellele tuleb lisada igakuiste kontrollvisiitide, laboratoorsete ja instrumentaarsete uuringute kulu (kliinilised ja biokeemilised vereanalüüsid, viiruste määramine, maksabiopsia), mistõttu on põhjendatud lisada eelnevale summale veel ligikaudu 500 eurot patsiendi kohta aastas

Uuringufirma PRAXIS on koostanud lühianalüüsi „HIV-epideemia mõju Eesti majandusele ja tööandjatele“ (L. Elmik ja A.Männik, 2010), mille kohaselt 2009. aastal sai ARV-ravi 1263 inimest, mis tähendab aastas **75,8 miljoni krooni** suurust kulu riigile. Kui sellele lisada vajalike uuringute, arstivisiitide, võimalike haiglapäevade, kaasuvate infektsioonide ravimite ja sotsiaalhooldusega seotud kulud (hinnanguliselt veel 10 tuhat krooni patsiendi kohta aastas), siis saame HIV raviga seotud otsesteks kuludeks kokku **88,4 miljonit krooni** aastas. Selle põhjal on ühe patsiendi aastane ravikulu 70000 krooni ehk 4473 eurot.

## 9. Omaosalus

### 9.1 elukvaliteeti parandav toime, võrreldes meditsiinilise vajadusega;

Teenus ei ole otseselt seotud mõjuga elukvaliteedile. On põhjendatud eeldada, et mistahes ärahoitud tõsine transfusioonitüsistus (TRALI, infektsioonid) avaldavad oluliselt mõju patsientide edasisele elukvaliteedile pikas perspektiivis.

Taotluses refereeritud farmakoökonomiliste modelleeringute põhjal annab üleminek viirusinaktiveeritud standardiseeritud koostisega plasmale täiendavalt 0,013 kvaliteedile kohandatud eluaastat ja 0,0014 eluaastat patsiendi kohta (Ühendriikide analüüs 2011, kõiki tüsistusi ja nende kaugmõju arvestades)

**9.2 meditsiinilise probleemi põhjuslik seotus inimese teadlike valikutega;**

Meditsiiniline probleem ei ole seotud inimese teadlike valikutega.

**9.3 hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult;**

Patsientide omaosalus ei ole vajalik ega põhjendatud.

**10. Esitamise kuupäev**

31.12.2011

**11. Esitaja nimi ja allkiri**

Indrek Rätsep

**12. Kasutatud kirjandus**

Vt kirjandusotsingu tulemuste aruanne eraldi nimekirjana, refereeritud uuringupublikatsioonide koopiad on lisatud