

Vastused teie kirjas 03.03.2014 nr 4-22/581 esitatud küsimustele leiate alljärgnevalt.

Vastused taotluse „Tsütomegaloviirusinfektsiooni ennetav ravi ja ravi foskarnetiga 6000mg“ osas esitatud järelpärimisele on järgmised:

- 1. Taotluse tõendus põhise osas on kajastatud vaid uuringuid, mis keskenduvad foskarneti CMV ennetava ravi ja ravi efektiivsusele vereloome tüvirakkude siirdamise järgselt, kuid CMV ravi teostatakse kõigi organsiirdamiste korral. Esitada täiendavad andmed kokkuvõtliku ülevaate kujul koos viidetega allikatele foskarneti efektiivsuse kohta organsiirdamiste järgses CMV ennetavas ravis ja ravis.*

Täiendavad viited foskarneti kasutamise kohta organsiirdamise järgselt saadatud elektroonselt. Foskarneti kasutamine teise valik ravina on eelkõige kasutuses vereloome tüvirakkude siirdamise korral, kus siirdatavaks elundiks on vereloome, mis on seetõttu hästi tundlik gantsikloviiri ja valgantsikloviiri müelosupressiivsele toimele. Elundite siirdamise korral kasutatakse foskarnetti vähemal määral, elektroonselt saatsime mõned publitseeritud artiklid foskarneti kasutamise kohta kopsusiirdamise ja maksasiirdamise korral.

- 2. Millised on gantsikloviiri ja valgantsikloviiri ennetava ravi ja ravi annused erinevate siirdamiste lõikes?*

CMV käsitluses siirdamistega seoses peab selgelt eristama profülaktika, ennetava ravi ning juba väljakujunenud haiguse ravi ning erinevate siirdamiste puhul on see käsitlus erinev.

Aleksander Lõhmus ja neerusiirdamine: Meie kasutame CMV profülaktikaks vaid valgantsükloviiri annuses 450 mg 2 korda. Ägeda CMV infektsiooni ravis aga annuses 900mg x 2 3 kuud ja rohkem. Raske infektsiooni korral kasutame alguses gantsükloviiri i/v-lt sõltuvalt kehakaalust ja GFR-st ja siis lähme üle valgantsükloviirile p/o.

Toomas Väli ja maksasiirdamine: 1. Kõigi maksa siirdamiste korral kasutame 14 päevast profülaktikat/ ravi Cymevene 5 mg /per kg 2x päevas. Kõigi CMV+/- siirdamiste korral 100 päevast profülaktilat Valcyte 450 mg x 2 Kõigil CMV aktiveerumise juhtudel kasutame 14 päevast ravi Cymevene 5 mg /per kg 2x päevas

Marget Savisaar ja kopsusiirdamine:

Meie ravijuhis näeb ette järgmist ravimite kasutust:

12.3.2.1. Tsütomegaloviiruse (CMV) vastane profülaktika

- Gantsükloviir 5 mg/kg/dosi i/v 2 korda päevas (10 mg/kg/päevas) 2 nädalat , edasi Valgantsükloviiriga 900 mg 1 kord päevas p/o. Juhul, kui suukaudsele ravimile minnakse üle varem, kui 2 -3 nädalat, on suukaudse ravimi annus ravidoosis (900 mg x 2).

- Kõrge riskiga patsientidel (D+/R-) profülaktika kestvus 1 aasta; teistel juhtudel (D-/R+ või D+/R+ või D-/R-) 3 kuud

- Tsütomegaloviiruse immuunoglobuliin (Cytotect). Doos 1 ml/kg kehakaalu kohta i/v 0., 7., 14. ja 21. päeval (viaal 10,0 ja 50,0 ml)

- Doosi redutseerimine vajalik neerufunktsiooni alanemise korral

Kreatiniin kliirens (ml/min)	Profülaktika ja ennetav ravi	Ravidoos
≥ 60	900 mg 1 kord ööpäevas	900 mg 2 korda ööpäevas
40-59	450 mg 1 kord ööpäevas	450 mg 2 korda ööpäevas
25-39	450 mg ülepäeviti	450 mg ööpäevas
10-24	450 mg 2 korda nädalas	450 mg ülepäeviti
<10	Hemodialüüsi patsientidel ei ole soovitatav kasutada.	

Kasuta i/v gantsükloviiri

- Trombotsütopeeniaga patsientidel ja CMV ravimresistentsuse (Gantsükloviir) korral on valikravimiks foskarnet (Foscavir)

*Neerupuudlikkuse korral jälgida kreatiniinkliirensit:

> 70 ml/min 5,0 mg/kg x 2 (preventsiooniannusena jagatuna kahele korrale)

50-69 ml/min 2,5 mg/kg x 2 (preventsiooniannusena jagatuna kahele korrale)

25-49 ml/min 2,5 mg/kg x 1 (preventsiooniannusena 1,25 mg/kg x 1)

10-24 ml/min 1,25 mg/kg x 1 (preventsiooniannusena 0,6 mg/kg x 1)

<10 ml/min 1,25 mg/kg x 1 (preventsiooniannusena 0,6 mg/kg x 1) pärast dialüüsi

12.6.2. Viirusinfektsioonid

Tsütomegaloviirus

- lisadiagnostika – bronhioalveolaarne lavaaz + biopsia (histoloogia, PCR)

- Ennetava ravi doose kasutada kui CMV koopiate arv > 400 ja patsient asümptoomne ning ravidoose kasutada, kui koopiate arv > 400 ja patsient sümptomaatiline.

- Alustada gantsükloviiriga 5 mg/kg i/v 2 korda päevas 2-3 nädalat, edasi valgantsükloviir p/o (vt. doose tabelist) kuni viiruskoopiate arvu normaliseerumiseni.

Vereloometüvirakkude siirdamine:

Profülaktikat reeglina ei kasuta.

Ennetav ravi: gantsükloviir 5 mg/kg x 2 kaks nädalat ja siis 6 mg/kg x 1 kaks nädalat või valgantsükloviir 900 mg x 2 kaks nädalat ja siis 900 mg x 1 kaks nädalat. Ravi käigus jälgitakse CMV koopiate arvu, vajadusel on ravi pikem. Kõrvaltoimete tekkimisel doose redutseeritakse. Resistentsuse või õrvaltoimete tekkimisel kasutame foskarnetti.

3. Esitada viidatud artiklite täistekstid elektroonselt või paberkandjal.

Saadetud elektroonselt.

4. *Tuginedes varasemate aastate kogemusele, kui mitu patsienti on vajanud ravi foskarnetiga aasta jooksul (kõigi siirdamiste korral)? Milliseid ravimiannuseid neil kasutati ning kui kaua ravi kestis?*

Ravi foskarnetiga on vajanud ligikaudu 50% patsientidest, kellel on teostatud allogeenne siirdamine. Foskarneti annus on 60 mg/kg x 2 esimesel kahel nädalal ja edasi 90 mg/kg x 1 kahel järgneval nädalal. Vastavalt neerufunktsioonile tuleb annuseid modifitseerida. Ravi kestvus sõltu CMV koopiaste arvust ning võib olla pikem kui 4 nädalat. Ühel patsiendil võib olla ajas mitu CMV aktiveerumise episoodi ning seetõttu võib vajada ravi mitmel korral.

5. *Kuidas toimuks teenuse kodeerimine raviarvele – kas raviarve esitatakse ühe ravipäeva või episoodi kohta (nt 1 kuu ravi)?*

Kuna annused ravipäevadel võivad olla erinevad ning ka ravi kestvus võib olla erineva pikkusega, siis taotluses oleme välja pakkunud, et raviarvele kantakse ravi viaali (6000 mg) kaupa. Ehk siis teenuse piirhind x 1 = 6000 mg foskarnetti.

6. *Üks viaal sisaldab 6000 mg foskarneti. Kas viaali on võimalik säilitada (nt 24h), et kasutada ära kogu ravimi lahus või peab arvestama ravimi kaoga? Nt 80 kg patsiendile tuleb ühe ravipäeva jooksul manustada 9600 mg foskarneti ehk 1,6 viaali.*

Avatuna säilib foskarnet temperatuuril 2-8 °C 24 tundi

Vastused taotluse „Elundisiirdamise ootelehele võtmise otsustamine või otsuse ülevaatamine multidistsiplinaarse ekspertkomisjoni poolt“ osas esitatud järelepärimisele on järgmised:

1. *Täpsustada iga elundi lõikes (sh nt kops+süda jm) konsiiliumisse kuuluvate arstide koosseisud. Kas iga elundi konsiiliumi puhul on alati viie arsti nõue või erineb see sõltuvalt elundist?*

Nii nagu on märgitud taotluse p.6.3., siis üldreeglina osalevad ekspertkomisjoni töös järgmised arstid:

- patsiendi raviarst suunavast haiglast (neerusiirdamise ootelehele võtmisel on selleks üldjuhul nefroloog, harvem uroloog või pediaater; maksasiirdamise korral gastroenteroloog, harvem üldkirurg, nakkushaiguste arst, intensiivravi arst või pediaater; kopsusiirdamise korral pulmonoloog, harvem torakaalkirurg, intensiivravi arst või pediaater; südamesiirdamise korral kardioloog, harvem kardiokirurg, intensiivravi arst või pediaater);

- vähemalt üks vastava paikme pädevusega kirurg siirdamisi teostavast haiglast (neer – uroloog, maks – üld(abdominaal)kirurg, kops – torakaalkirurg, süda - kardiokirurg);

- vähemalt üks vastava paikme pädevusega sisehaiguste arst siirdamisi teostavast haiglast (neer – nefroloog, maks – gastroenteroloog, kops – pulmonoloog, süda - kardioloog);

- teiste erialade arstide osalemisvajadus sõltub konkreetse elundkonna eripäradest ja/või konkreetse patsiendi haiguse anamneesist, tervislikust seisundist ja kaasuvatest haigustest (neer – üldjuhul laboriarst/ immunoloog ja patoloog, vajadusel lisaks intensiivravi arst/anestesioloog ja radioloog; maks – üldjuhul radioloog ja patoloog, vajadusel lisaks intensiivravi arst/anestesioloog ja

nakkushaiguste arst; kops – üldjuhul radioloog ja intensiivravi arst/anestesioloog, vajadusel lisaks kardiokirurg ja kardioloog).

Vajadusel siirata mitu elundit korraga peavad konsiiliumi töös osalema nii mõlema paikme pädevusega kirurgid kui mõlema paikme pädevusega sisehaiguste arstid.

2. *Millest tuleneb viie arsti nõue konsiiliumis – kas see on toodud õigusaktides, ravijuhendites või on lihtsalt tavapraktika?*

See on tavapraktika, mis lähtub vajadusest saada samaaegselt detailne ülevaade patsiendi senisest anamneesist ja haiguskulust, hinnata elundisiirdamise näidustatust/ vastunäidustatust ja analüüsida nii prognoosi kui võimalikke siirdamisega seotud riske konkreetse patsiendi osas. Esitatud arstide arv (5) on minimaalne, mis vastab komisjoni kokkukutsumise eesmärgile. Tavaliselt osaleb ekspertkomisjoni koosolekul oluliselt rohkem inimesi.

3. *Kas täna on kasutusel konsiiliumi vorm? Kui jah, palume esitada selle näidis(ed).*

Ilmselt olete pidanud silmas konsiiliumi otsuse vormi? Seni ei ole otsuse vorm olnud rangelt reglementeeritud, sõltuvalt konkreetse koosoleku läbiviimise ruumist ja konsiiliumi juhatava arsti otsusest on kasutatud kas Kliinikumi konsiiliumi protokoll (VKL-116; näidis lisatud) või sissekannet elektroonse haigusloo päevikuosas või koosoleku protokoll vormi Kliinikumi dokumendihaldussüsteemis.

4. *Taotluses on toodud, et uue teenuse lisandumisel väheneb eriarsti esmaste vastuvõttude arv. Palume hinnangut, kui palju nimetatud teenuse kasutus väheneb uue teenuse lisandumisel?*

Praegu näidatakse raviteenuste arvel iga konsiiliumi toimumise kohta üks eriarsti esmane vastuvõtt. Seega väheneb eriarsti esmaste vastuvõttude arv täpselt sama arvu võrra, mis on prognoositud ekspertkomisjoni otsuste tegemise vajadus taotluse p.5.1.

5. *Kes konsiiliumi puhul esitab patsiendi ootelehele? (EKSS § 34 lg 6 ütleb, et raviarsti ettepanekul esitatakse ootelehele)?*

Patsiendi raviarst suunavast tervishoiuasutusest (vt ka vastus p.1)

6. *Millised raviasutused Eestis on täna ootelehe pidajad?*

Hetkeseisuga teostatakse elundisiirdamisi ainult Tartu Ülikooli Kliinikum, seega üldtunnustatud definitsiooni alusel on 'ootelehe pidajaks' ainult Kliinikum.

Erandina tuleks siin käsitleda südamesiirdamisi. Kuna südamesiirdamiste ettevalmistusperioodiks on kokku lepitud koostöö Helsingi Ülikooli Keskhaiglaga (kes on praegu Eesti haigete jaoks 'ootelehe pidaja'), siis on vaja selleks, et otsustada, kas patsient vajab suunamist Soome hindamisele või mitte, läbi viia eelnev konsiilium Eestis. Praegu on kokku lepitud, et selle nn. eelkonsiiliumi läbiviijaks võib olla nii Kliinikum kui Põhja-Eesti Regionaalhaigla, sõltuvalt sellest kumb raviasutus konkreetse patsiendiga tegeleb.

7. *Teenusele suunatakse koos saatedokumentidega – palume täpsustada, mis need dokumendid on.*

Saatedokumendid on erialaspetsiifilised. Alusdokumendid miinimumandmete kohta, mis peaksid saatedokumentides kajastuma, on lisatud.

8. *Taotluse punktis 5.1. on esitatud elundite põhiselt teenust vajavate patsientide arvud? Kas sinna on arvestatud ka patsiendid, kes vajavad kahe elundi siirdamist? Kui ei, palume esitada lisaandmed nende patsientide kohta.*

Kahe erineva elundi samaaegne siirdamine on reaalses praktikas kõige sagedasem neeru ja kõhunäärme samaaegse siirdamise korral. Kuigi ettevalmistused kõhunäärme siirdamiseks Eestis käivad, siis ei ole veel hetkel teada täpne aeg, mil on võimalik nende siirdamisega alustada. Hetkel on need haiged, kes võiksid potentsiaalselt mõlema elundi siirdamist vajada, arvestatud neerusiirdamise ootajate alla.

Teiste elundite samaaegne siirdamine on üsna harva ette tulev situatsioon, moodustades <1% kõigist elundisiirdamistest ning nende eelnev prognoosimine ei ole võimalik.

9. *Esitada teenuse mahu prognoos, arvestades seda, et osadel patsientidel vajalik ka kordushindamine teatud perioodi jooksul.*

Kordushindamine on üldjuhul mõistlik ja vajalik nende patsientide puhul, kes on olnud aktiivsel elundisiirdamise ootelehel pikemalt kui 1 aasta ning üksikjuhtudel ka siis, kui patsient suunatakse ootelehele 'liiga vara', mil tema elundipuudulikkust on veel võimalik ravida muude ravimeetoditega. Need patsiendid on taotluse p.5.1. esitatud prognoosi puhul sisse arvestatud.

10. *Esitada info, kas konsiiliumi rahastatakse ootelehele võtmiseks ka teistes riikides. Kui jah, millistes ja mil määral?*

Erinevates riikides on ootelehele võtmise protseduur lahendatud väga erinevalt. Enamasti kasutatakse patsiendi hindamiseks lühiaegset hospitaliseerimist ning rahastatakse analoogselt teiste statsionaarsete raviteenusega. Arvestades Eesti senist praktikat ei ole me pidanud patsiendi hospitaliseerimist üldjuhul vajalikuks, kuna valdav osa eelnevalt vajalikke uuringuid ja analüüse on võimalik korraldada raviarsti poolt ja viia läbi kas patsiendi elukohajärgses ravisutuses või korraldada Kliinikumis ambulatoorselt konsiiliumi toimumisega samal päeval.

Muud ootelehe pidamisega seonduvad ülesanded (andmebaasi haldus, andmete monitoring regulaarne uuendamine ootelehel olles jms) kuuluvad tavaliselt kas riikliku siirdamisasutuse või rahvusvahelise elundivahetusorganisatsiooni ülesannete hulka ja neid rahastatakse nende asutuste eelarvest. Näiteks Eurotransplant'i liikmesriigid tasuvad iga ootelehele võetava haige kohta nn 'registreerimistasu', mis oli 2012.a. andmetel 480 -1670 EUR patsiendi kohta (sõltuvalt sellest, kas riik soovis ainult ühise ootelehe andmebaasi kasutamist või ka muid teenuseid nagu andmehaldus, meeldetuletused andmete uuendamiseks, aruanded, päringud jne)

11. *Milliste erialade raviarvetel peaks teenus kajastuma – raviarsti erialaga samal erialal või midagi muud?*

Kõige loogilisem oleks, kui teenus kajastuks kas vastava paikme pädevusega kirurgi või sisehaiguste arsti erialal.

Alternatiivina võiks kõne alla tulla mõne kokkuleppelise eriala kasutamine, analoogselt senise praktikaga, kus kõik surnud doonorite raviarved esitatakse Kliinikumi transplantatsioonikeskuse poolt erialakoodiga V20.

12. *Kas saame õigesti aru, et koordinaatorite ja sekretäri tegevused ühe konsiiliumiga seoses on kokku 3 tundi?*

Jah, arvestades lisaks otsesele koosoleku toimumise ajale ka koosoleku ettevalmistamiseks, andmete kontrollimiseks, analüüside võtmiseks, dokumenteerimiseks, ootelehe andmebaasi kandmiseks jms kuluvat aega.

13. *Kas sõltuvalt elundist, mille siirdamise ootelehele patsient pannakse, sõltub ka konsiiliumi kestvus? Kui jah, milline on keskmine konsiiliumi kestvus erinevate elundite siirdamise ootelehe konsiiliumite puhul?*

Olulist erinevust erinevate elundite lõikes ei ole. Otsene koosoleku toimumisaeg ühe patsiendi kohta on keskmiselt 30 minutit, sellele lisandub pädevate isikute puhul koosolekuks ettevalmistamise ja patsiendi andmetega tutvumise aeg ning koordinaatori ja sekretäri tegevused.

Vastused taotluse „Venooklusiivse haiguse (sinusoidaalse obstruktiivse sündroomi) ravi defibrotiidiga, 200 mg” osas esitatud järelpärimisele on järgmised:

1. Esitada taotluses viidatud uuringute täistekstid elektroonselt või paberkandjal.

Taotluses viidatud uuringud saadetud elektroonselt.

2. Mitu venooklusiivse haiguse episoodi on Eestis esinenud? Milliste ravimitega neid raviti? Milline oli ravi efektiivsus ning palju maksis üks ravijuht?

Meile teadaolevalt on Eestis esinenud vähemalt 6 venooklusiivse haiguse episoodi, neist 5 on seotud allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisega (diagnoositud aastatel 2005-2007) ning üks ägeda müeloidse leukeemia keemiaravi järgselt 2013 aastal (kaasasündinud äge müeloidne leukeemia).

Defibrotiidi kasutati neist kahel juhul 2007 aastal, ühel juhul oli ravi kestvus haiguse (lisaks VOD-le ka mitmed muud komplikatsioonid nagu transplantaat peremehe vastu reaktsioon, infektsioon, hulgiorganpuudulikkus) vaid kaks päeva ning haigusjuht lõppes letaalselt, teisel juhul oli VOD ravi kestvus 15 päeva ning ravi tulemusena VOD nähus taandusid ning ühel juhul 2013 aastal, kus samuti VOD nähud taandusid.

Ravijuhtude maksumust ei anna siin lisainformatsiooni, sest ühel juhul oli ravi kestvus vaid 2 päeva, ühel juhul oli tegemist vastsündinuga, kellel ravimi kogus võrreldes täiskasvanuga oli mitukümmend korda madalam ning lisaks oli ravimi maksumus 2007 aastal oluliselt madalam kui seda praegu (Procyclid inj 200mg/2,5ml N10- hind 38.46 EUR).

3. Kas ravi defibrotiidiga kestab alati 21 päeva või sõltub ravi pikkus patsiendi seisundist (võib seega olla lühem/pikem)?

Ravi kestvus defibrotiidiga sõltub haiguse kliiniliselt kulust ning võib nii positiivse kui negatiivse kulu korral olla lühem kui 21 päeva.

4. Kas teenus on seotud vaid hematoloogia erialaga?

VOD esineb enamasti seoses allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisega.

Ain Kaare

Eesti Kudede ja Organite Ühingu juhatuse liige