

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Surnud doonori pankrease käitlus (sh eemaldamine); pankrease siirdamine; pankrease siirdamise järgne ravimikomplekt
<b>Taotluse number</b>	1342
<b>Kuupäev</b>	13.03.2019

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses toodud teenuse näidustused on õiged, asjakohased ja Eesti oludes põhjendatud.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Näidustuse aluseks oleva haiguse iseloomustus ja tervishoiuteenust vajavate patsientide tervise seisundi kirjeldus on taotluses adekvaatne ja ajakohane.

Pankreast on plaanis siirdada lõppstaadiumis neerupuudulikkusega I tüüpi diabeedi haigetele, kes vajavad neerusiirikut, kas samaaegselt neeru siirdamisega (SPT) või pärast neeru siirdamist teises etapis (PAK).

### 3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Randomiseeritud uuringud pankrease siirdamise efektiivsuse ja ohutuse kohta puuduvad, sest kontrollgrupi koostamist ei peeta eetiliseks lubatavaks.

Maailmas on pankreast siirdatud 52 aastat, tehtud ~50 000 protseduuri, suurem osa USA-s. Registrianalüüsidele toetudes võib väita, et pankrease siirdamise tulemused on maailmas head. USA organtransplantatsiooni registri andmetel 5-aasta suremus samaaegse neeru ja pankrease (SPT) siirdamise järgselt 8,8% ja pankrease pärast neeru siirdamise (PAK) järgselt 8,1% ((OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report. HHS/HRSA). Rahvusvahelise pankrease siirdamise registri (IPTR) andmete analüüs (>35 000 juhtu, neist 12 000 väljaspool USA-d) leidis, et 1 aasta elulemus pankrease siirdamise järgselt on tõusnud 95%-ni ja 5 aasta elulemus 83%-ni (Gruessner 2011).

Leitud retrospektiivsed uuringud, mis võrdlevad pankrease siiriku saanud patsientide elulemust siirdamise ootelehel olevate patsientide elulemusega.

1. Ojo kaasautoritega näitas suures registriuuringus (13 467 täiskasvanud I tüüpi diabeediga neeru või pankrease-neeru siirdamise ootelehel olevat patsienti) SPT patsientide paremat pikaajalist elulemust võrreldes transplantatsiooni ootelehel olevate patsientidega: kohaldatud 5 aasta suremusrisk (RR) 0,4;  $p < 0,001$  (Ojo 2001). Elulemus ei olnud parem >50 aastaste alagrupis (RR 1,38,  $p = 0,81$ ) (Ojo 2001).
2. Retrospektiivses kohortuuringus (11 572 patsienti) leiti madalam SPT järgne 4 aasta suhteline suremusrisk võrreldes SPT ootelehel olevate patsientidega [0.43 (95% CI, 0.39-0.48)], kuid kõrgem suhteline suremusrisk PAK grupis [1.42 (95% CI, 1.03-1.94)], võrdlus sama protseduuri ootelehel olevate patsientidega (Venström 2003).

3. Ühe keskuse andmete analüüsis, kus võrreldi siirdamise ootelehel olevate patsientide (N=120) suhtelist suuremust võrreldes pankrease siiriku saanud patsientidega (N=193) leiti mitte siirdatutel 1 aasta suhteline suuremuse risk 2.67 (95% CI 0.81–3.51; P = 0.19) ja rohkem kui 1 aasta elanud mitte siirdatud patsientidel suhteline risk 5.89 (95% CI 1.70–3.20; P < 0.0005) võrreldes pankrease siiriku saanud patsientidega (jälgimisperiood oli erineva pikkusega sõltuvalt siirdamise ajast) (Van Dellen 2013).
4. Ühe keskuse andmete analüüsis, kus võrreldi pankrease siiriku saanud patsientide (SPK:n = 155; PAK:n = 36) suhtelist suuremust vastava siiriku ootelehel olevate patsientidega (SPK:n = 303; PAK:n = 84) leiti SPT grupis suhteline suuremuse risk 0.361 (p = 0.012) ja PAK grupis 0.688 (p = 0.735) (Choi 2017). Jälgimisperiood oli erineva pikkusega sõltuvalt siirdamise ajast).

Retrospektiivsed uuringud, mis võrdlevad neeru koos pankreasega siirdamise tulemusi isoleeritud neeru siirdamise (KTA) tulemustega diabeedihaigetel.

1. Eelnevalt viidatud suures registriuringus kirjeldati 10 aasta elulemus SPK grupis 67%, elusdoonorilt neerusiiriku saanud (LKD) patsientide grupis 65% (p<0.19) ja kadaveerse neerusiiriku saanute (CAD) grupis 46% (p<0.001) (Ojo 2001).
2. Suures andmebaasi analüüsis (18 549 I tüüpi diabeedihaiget, kellele siirdati neer või neer koos pankreasega) leiti 8 aasta elulemus SPT patsientidel 72%, elusdoonorilt isoleeritud neerusiiriku saanud patsientidel 72% ja kadaveerse neerusiiriku saanud patsientidel 55% (Reddy 2003). SPT retsipientidel oli esimese 18 siirdamisjärgse kuu jooksul suurem suuremusrisk võrreldes elusdoonorilt neeru saanutega (HR 2,2, p<0,001), kuid hiljem oli risk madalam (HR 0,86, p<0,02) (Reddy 2003).
3. Transplantatsiooniregistri analüüsis (7308 SPK and 4653 KTA patsienti) leiti SPK grupis statistiliselt oluline, kuid kliiniliselt ebaoluline parem elulemus nii patsientide kui siiriku osas: siiriku elulemuse pikenemine 0.18 aastat (p = 0.045) ja patsientide elulemuse pikenemine 0,17 aastat (p= 0.033) (Sung 2015). Uuringus kasutati uusi statistilisi meetodeid ja võrreldi kovariaatidele korrigeeritud SPK ja KTA-spetsiifilisi elulemuse kõveraid ja 10 aasta kõverate aluseid pindalasiid.

Võrdlevaid suuri andmebaaside analüüse SPT ja KTA mõjust diabeedi kardiovaskulaarsetele, silma-, perifeersete närvide jm. tüsistustele ei õnnestunud leida. Olemas on väikese patsientide arvuga jälgimisuuringud, mis ei võimalda teha usaldusväärseid järeldusi.

Retrospektiivsed uuringud pankrease siiriku elulemuse kohta.

1. Andmebaasi analüüsis (18,159 pankrease siirdamise patsienti) leiti pankrease siiriku 5, 10 ja 20 aasta elulemus SPT grupis vastavalt 80, 68 and 45% ja PAK grupis vastavalt 62, 46 and 16% (Gruessner 2012). Uuringus ei olnud kontrollgruppi.

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud andmed pankrease siirdamise tüsistuste ja nende ravi kohta on asjakohased.

#### 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas on korrektsed ja asjakohased.

#### 6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Randomiseeritud uuringuid võrdluses insuliinravi grupiga on maailmas peetud ebaetiliseks ja neid ei ole tehtud. Suurte andmebaaside retrospektiivsete analüüside põhjal võib öelda, et

samaaegse pankrease ja neeru siirdamise korral on patsientide elulemus ja transplantaadi eluiga paremad kui ootelehel olevatel patsientidel või ainult kadaveerse neerusiiriku saanud patsientidel. Uuringute tulemused on vastukäivad võrdluses elusdoonorilt isoleeritud neeru saanud patsientidega. Planeeritud on randomiseeritud uuringud, mis hindavad pankrease-neeru siirdamise tulemusi võrdluses isoleeritud neeru siirdamisega elusdoonorilt, kuid nende tulemused ei ole teada.

Edukas pankrease siirdamine ravib siiriku saanud patsientidel diabeedi, saavutatakse stabiilne vere glükoosisisalduse kontroll ja kaob insuliini süstimise vajadus. Samasugust tulemust võimaldavat alternatiivset ravi ei ole.

## **7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes**

Taotluses kajastatud ravijuhendid on asjakohased ja toetavad teenuse kasutamist taotletavatel näidustustel.

Lisaks leitud Kanada ravijuhend, mis soovib I tüüpi lõppstaadiumis neerupuudulikkusega diabeedihaigetel, kellele kaalutakse neeru siirdamist kaaluda samaaegset neeru ja pankrease siirdamist (soovituse tugevus C, kuna tõenduseks on kohordipõhised uuringud) (Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada).

Sama ravijuhis soovib 1. tüüpi diabeedihaigetele, kellel esinevad olulised vere glükoosisisalduse kõikumised või rasked hüpoglükeemiad ja kellel on funktsioneeriv neerusiirik, kaaluda pankrease siirdamist (soovituse tugevus C, kuna tõenduseks on kohordipõhised uuringud) (Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada).

## **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus on taotluses hästi läbi mõeldud, asjakohane ja õige.

## **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

Taotluses esitatud andmed on kõigis punktides asjakohased ja ammendavad.

Eestis seni tehtud pankrease siirdamiste edukad tulemused näitavad meeskonna head väljaõpet ja valmisolekut teenuse osutamiseks.

## **10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Teenuse osutamise kogemus Eestis on kirjeldatud korrektselt, detailselt ja asjakohaselt. Senised teenuse osutamise tulemused Eestis on väga head.

## **11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes**

Esitatud andmed on asjakohased.

## **12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele**

Esitatud andmed on kõigi alapunktide osas õiged ja asjakohased.

### **13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

Pankrease eduka siirdamise tulemusena paraneb patsient diabeedist, seega on tegemist haigust raviva sekkumisega. Nõustun taotlejaga, et patsiendi omaosaluse protsent võiks olla 0 nagu ta teiste soliidorganite korral on.

### **14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Nõustun taotlejaga, et teenuse väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline.

### **15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Pankrease siirdamise korral on patsientide valik äärmiselt oluline. Taotlusest on näha, et taotleja on need küsimused läbi mõelnud ja patsientide sobivuse hindamine siirdamiskonsiiliumil peaks tagama optimaalse patsientide valiku.

### **16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Nõustun taotlejaga, et kohaldamise tingimuste lisamine ei ole vajalik.

### **17. Kokkuvõte**

Pankrease siirdamist taotletakse lõppjärgus neerupuudulikkusega I tüüpi diabeedihaigetele, kes vajavad neeru siirdamist. Pankrease siirdamine on plaanis samaaegselt neeru siirdamisega või teises etapis, vähemalt pool aastat pärast neeru siirdamist. Edukas pankrease siirdamine tagab neil patsientidel pikaks ajaks stabiilse vere glükoosisalduse kontrolli ja vabastab nad insuliini süstimise vajadusest, samuti võib pikendada nende elulemust, parandada elukvaliteeti ja vähendada organismi jätkuvat diabeetilist kahjustust.

Pankrease siirdamise tulemused maailmas on head: postoperatiivne suremus väike, raskeid tüsistusi vähe ja transplantaadi 5 aasta elulemus >70%.

Siirdamise järgselt on vajalik eluaegne immuunsupressiivne ravi. Siin aga pankrease siirdamine patsiendile lisakoormust ei too, sest pankreast on plaanis siirdada ainult patsientidele, kellele siirdatakse või on juba siirdatud neer ja nad vajavad nagunii immuunsupressiivset ravi.

Teenuse osutamiseks on Eestis kompetents ja valmisolek olemas, mida tõendavad seni teostatud siirdamiste (N=7) head tulemused.

### **18. Kasutatud kirjandus**

- Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration; 2018
- Gruessner AC et al. 2011 Update on Pancreas Transplantation: Comprehensive Trend Analysis of 25,000 Cases Followed Up Over the Course of Twenty-Four Years at the

International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud.* 2011, Spring; 8(1): 6–16.

- Ojo AO et al. The impact of simultaneous kidney-pancreas transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 2001, 71, 82-90.
- Venstrom JM et al. Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. *JAMA.* 2003 Dec 3;290(21):2817-23.
- Van Dellen D et al. Mortality in diabetes: pancreas transplantation is Associated with significant survival benefit. *Nephrol Dial Transplant* 2013, 28: 1315–1322.
- Choi JY et al. Association between the pancreas transplantation and survival of patients with diabetes: A single center experience. *PLoS ONE* 2017, 2 (11): e0186827. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186827>
- Reddy KS et al. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2003, Feb;41(2):464-70.
- Sung RS et al. A Reassessment of the Survival Advantage of Simultaneous Kidney-Pancreas Versus Kidney-Alone Transplantation. *Transplantation* 2015, 99: 1900–1906.
- Gruessner AC et al. Long-term outcome after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012 Feb;17(1):100-5.
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 42 (2018) S1–S5. <http://guidelines.diabetes.ca/cpg>