

Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

Teenuse nimetus	Immunoadsorptsioon
Taotluse number	987

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Avalduses toodud meditsiinilised näidustused on asjakohased:

1. Neerusiirdamisega seotud näidustused

- Sensibiliseeritud patsiendile (positiivse HLA-ristsobivustestiga) neeru siirdamine
- Siiriku akuutne humoraalne äratõuge
- ABO-mittesobiva neeru siirdamine

2. Dilatatiivne kardiomiopaatia

Lisaks kasutatakse immunoadsorptsiooni meetodit:

3. LDL-kolesterooli ja lipoproteiin (a) eemaldamisel vereplasmast.

Immunoadsorptsioon on vajalik antikehade eemaldamiseks patsiendi vereplasmast, et alla suruda immuunvastust või ravida antikehade poolt esile kutsutud haigust. Antikehade eemaldamine võimaldab elundite siirdamist patsientidele kellele pole võimalik leida negatiivse HLA või ABO ristsobivustestiga doonor-organit. Samuti on võimalik immunoadsorptsiooni abil ravida siiriku humoraalset äratõuget.

Ka Eestis on see teema aktuaalne, kuna doonorite populatsioon on väike ja siirdamise ootejärjekorras on järjest rohkem patsiente, kes on juba varem siirdatud, ning seetõttu sensibiliseeritud, ega sobitu enam kergesti uue doonor-neeruga.

Immunoadsorptsiooni kasutades oleks võimalik suurele osale sellistest patsientidest neer siirdada, parandades oluliselt nende elulemust ja elukvaliteeti, samal ajal kokku hoides dialüüsravile kuluvat raha.

Oluline immunoadsorptsiooni rakendus on dilatatiivse kardiomiopaatia ravi, mille puhul on samuti kättesaadavad vaid küllaltki väikese patsientide arvuga (≤ 100) uuringud, kuid mille seni ainus alternatiiv on südame siirdamine.

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

Humoraalse äratõuke ja dilatatiivse kardiomiopaatia uuringutes esitatakse alternatiivina standardravi ilma immunoadsorptsioonita. Humoraalse äratõuke diagnostika on olnud Eestis käesoleva aastani raskendatud seoses vajalike meetodite (doonospetsiifiliste antikehade

määramine, neerubiopsias spetsiifiliste muutuste hindamine) kättesaamatuse tõttu. Immunoadsorptsioon-ravile alluva dilatatiivse kardiomiopaatia diagnoosiks potentsiaalselt kasulikku β 1-adrenergilise retseptori vastaste antikehade määramist Eestis veel ei teostata, patsientide valiku kriteeriume täpsustakse pidevalt.

Positiivse ristsobivustestiga neerusiirdamise uuringutes alternatiive ei käsitleta.

2. Tõendus põhisisus

2.1. kliiniliste uuringute järgi

1. Böhmig GA, Wahrmann M, Regele H, Exner M, Robl B, Derfler K, Soliman T, Bauer P, Müllner M, Druml W. Immunoabsorption in severe C4d-positive acute kidney allograft rejection: a randomized controlled trial. *Am J Transplant.* 2007 Jan;7(1):117-21.

Uuring peatati enneaegselt, kuna kõigi immunoadsorptsiooniga ravitud patsientide siirikud hakkasid stabiilselt funktsioneerima, kontrollgrupis aga ainult ühel patsiendil viiest (see patsient ei vajanud dialüüsi ka uuringu alguses), mistõttu patsientide arvu suurendamine poleks olnud eetiline.

2. Bartel G, Wahrmann M, Regele H, Kikid Z, Fischer G, Druml W, Mühlbacher F, Böhmig GA. Peritransplant immunoabsorption for positive crossmatch deceased donor kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2010 Sep;10(9):2033-42.

Immunoabsorptsioonil põhinev kiire desensibilisatsioon võimaldas edukat siirdamist positiivse komplemendist sõltuva tsütotoksilisuse ristsobivustesti korral.

3. Morath C, Becker LE, Leo A, Beimler J, Klein K, Seckinger J, Kihm LP, Schemmer P, Macher-Goeppinger S, Wahrmann M, Böhmig GA, Opelz G, Süsal C, Zeier M, Schwenger V. ABO-incompatible kidney transplantation enabled by non-antigen-specific immunoabsorption. *Transplantation.* 2012 Apr 27;93(8):827-34

Pikaajalised ABO-mittesobiva neerusiirdamise tulemused. Antud uuring näitab, et mittespetsiifilise immunoglobuliine eemaldava kolonniga on võimalik saada samaväärseid tulemusi tunduvalt odavamalt, kusjuures eemaldatakse ka potentsiaalselt kahjulikke HLA-antikehi.

4. Staudt A, Herda LR, Trimpert C, Lubenow L, Landsberger M, Dörr M, Hummel A, Eckerle LG, Beug D, Müller C, Hoffmann W, Weitmann K, Klingel K, Kandolf R, Kroemer HK, Greinacher A, Felix SB. Fc γ 2b-receptor IIa polymorphism and the role of immunoabsorption in cardiac dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Pharmacol Ther.* 2010 Apr;87(4):452-8.

Seni kõige suurema patsientide arvuga dilatatiivse kardiomiopaatia IA-ga ravimise uuring.

5. Müller J, Wallukat G, Dandel M, Bieda H, Brandes K, Spiegelsberger S, Nissen E, Kunze R, Hetzer R. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2000 Feb 1;101(4):385-91.

Kontrollgrupiga uuring, kus näidatakse, et immunoabsorptsioonravi võib südame siirdamise vajadust edasi lükata või ära hoida.

2.2. Ravijuhiste järgi

British Transplantation Society neeru siirdamise juhised: soovitus nii ABO- kui ka HLA-positiivse ristsoobivustestiga siirdamisel.

European Renal Best Practice ravijuhised: neerusiirdamist doonori-spetsiifiliste antikehadega tohib teha retsiipiendile ainult juhul, kui parema sobivusega doonorit ei ole võimalik leida.

American Society for Apheresis (ASFA) 2013 aasta ravijuhised: immunoabsorptsioon on dilatatiivse kardiomiopaatia korral teise valiku ravimeetod

Lisaks on immunoabsorptsiooni soovitatud The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients juhistes: IIA soovitus südmesiirdamise antikehadest põhjustatud äratõuke raviks

2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega.

- Siirdatud neeru funktsioon taastub pärast ravi immunoabsorptsiooniga üheksal patsiendil kümnest.
- Südame vasaku vatsakese pumbafunktsiooni (LVEF) oluline tõus dilatatiivse kardiomiopaatia haigetel.

Positiivse ristsoobivustestiga neerusiirdamisel sellele meetodile alternatiive ei ole.

Dilatatiivse kardiomiopaatia raviks on alternatiiviks standardravi ilma immunoabsorptsioonita.

2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed.

Iiveldus, urtikaaria, hüpotensioon ja bakteriaalsed infektsioonid on sagedasemad kõrvaltoimed. Neid esineb suhteliselt harva ja eluohtlikkuse aste on väga madal.

2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus.

Immunoabsorptsiooni kohaldatakse olukorras, kus patsient vajab antikehade eemaldamist neeru siirdamise võimaldamiseks või siirdatud neeru äratõuke raviks, samuti dilatatiivse kardiomiopaatia raviks. Seadmed on olemas SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla Nefroloogiakeskuses, kus on ka meditsiinipersonalil (arstid, õed) väljaõpe läbitud ja valmisolek teenuse osutamiseks olemas.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid

Positiivse ristsoobivustestiga neerusiirdamisel sellele meetodile alternatiive ei ole.

Humoraalse äratõuke ja dilatatiivse kardiomiopaatia uuringutes esitatakse alternatiivina standardravi ilma immunoabsorptsioonita. Humoraalse äratõuke diagnostika on olnud Eestis käesoleva aastani sisuliselt kättesaamatu.

Immunoabsorptsioon-ravile alluva dilatatiivse kardiomiopaatia diagnoosiks potentsiaalselt kasulikku β 1-adrenergilise retseptori vastaste antikehade määramist Eestis veel ei teostata, patsientide valiku kriteeriume täpsustakse pidevalt.

4. Tõendus põhisis Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel.

British Transplantation Society neeru siirdamise juhised: soovitus nii ABO- kui ka HLA-positiivse ristsobivustestiga siirdamisel.

European Renal Best Practice ravijuhised: neerusiirdamist doonori-spetsiifiliste antikehadega tohib teha retsiipiendile ainult juhul, kui parema sobivusega doonorit ei ole võimalik leida.

American Society for Apheresis (ASFA) 2013 aasta ravijuhised: immunoabsorptsioon on dilatatiivse kardiomiopaatia korral teise valiku ravimeetod

Lisaks on immunoabsorptsiooni soovitatud The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients juhistes: IIa soovitus südmesiirdamise antikehadest põhjustatud äratõuke ravis.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Eestis ei ole immunoabsorptsiooni seni kasutatud. Oleme kasutanud üksikutel haigetel LDL-afereesi meetodit väljendunud düslipideemia ravis.

Taotluses on toodud olulised maailmapraktika riigid ja keskused, mis on seda protseduuri juurutanud ja kasutavad aktiivselt praktikas. Austria, Suurbritannia, Norra, Saksamaa on selles valdkonnas olulised riigid Euroopas. Heidelbergis ja Greifswaldi haiglas on juhtivad keskused.

Lisaks ADA-sorb seadmele on kasutuses ka alternatiivseid seadmeid.

Nest olulisemad on Miltenyi Biotec, Life 18, Kaneka, MA, Fresenius, AsahiKASEI, Plasauto Sigma.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus.

Patsient ühendatakse kas tsentraalse veeni kateetri või võimalusel perifeersete veenikanüülide ja vereliinide kaudu aparaadiga, mille abil plasma eraldatakse ja suunatakse teiste liinide kaudu läbi immunoabsorptsiooniseadme, milles paiknevad spetsiaalsed kolonnid, mis eemaldavad vajalikud immunoglobuliinid. Plasma ringleb süsteemis 2-4 tundi vastavalt patsiendi vere mahule ja eemaldatavate antikehade kontsentratsioonile. Kolonnid on korduvkasutatavad, peale protseduuri aparaat loputab kolonnid ja täidab spetsiaalse konserveeriva lahusega. Kolonnid säilitatakse külmkapis, kasutatavad korduvalt ainult samale patsiendile.

Plasmaeraldust tehakse kas afereesiseadme (vereseparaator, läbivoolu tsentrifuug) või filtreerimisel põhineva seadme abil (nt. pideva dialüüsi seade). Plasmaeraldus (7730, 7731) on vajalik immunoabsorptsiooniks kasutatava plasma eraldamiseks. Plasmaeraldus ei ole arvestatud immunoabsorptsiooni hinna sisse, lisandub sellele. Üksikutel juhtudel - akuutse

humoraalse äratõukereaktsiooni korral võib terapeutiline plasmavahetus (TPV- koodid 7730 või 7731) olla ka kui võimalik alternatiiv, kuid mitte nii spetsiifiline ja seetõttu mitte nii efektiivne.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Diagnoosid T86.1-siirikneeru puudulikkus ja hülgamine, Z94.0-neerusiiriku seisund: patsientide arv 10 (2015) ja 16 (2018). See on realistlik ja mitte ülepakutud prognoos.

Diagnoosi I42.0- Dilateeruv kardiomiopaatia näidustusel on patsientide arv 7 (2015) ja selle suurenemine 10-ni (2018) on veidi alaprognoositud. Siiski parandab ka selline patsientide arvu dilatatiivse kardiomiopaatia haigete ravikvaliteeti.

Keskmiselt prognoositakse 7 protseduuri, kuna erinevatel näidustustel on erinev protseduuri arv. See on realistlik prognoos. Dilatatiivse kardiomiopaatia korral näeb enamus protokolle ette 5 protseduuri, kuid neerusiirdamisega seotud, eriti akuutse humoraalse äratõukereaktsiooni tõttu tehtavate protseduuride arv on suurem ja varieerub rohkem.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele.

Ei ületa teisi meditsiinis esinevaid patsiendi isikupäraga seotud mõjusid.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;

9.1. teenuse osutaja;

Nefroloogia osakond, kardioloogia osakond, transplantoloogia palatid, võib esineda vajadus osutada teenust intensiivravi osakonnas.

9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus.

Seadmed on olemas SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla Nefroloogiakeskuses, kus on ka meditsiinipersonalil (arstid, õed) väljaõppe läbitud ja valmisolek teenuse osutamiseks olemas.

9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus.

SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla Nefroloogiakeskuses, kus on ka meditsiinipersonalil (arstid, õed) väljaõppe läbitud ja valmisolek teenuse osutamiseks olemas.

9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks. Minimaalselt 140 protseduuri aastas.

9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla Nefroloogiakeskuses, kus on valmisolek teenuse osutamiseks.

9.6. Taotlusest selgub, et Eestis ei ole seni teenust osutatud – selgitada, kas on vajalik eraldi

väljaõpe. Kui jah, kus raviasutustes on väljaõpe läbitud ning valmisolek teenuse osutamiseks olemas?

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;

Teenus täiendab olemasolevat loetelu. Plasmavahetus (7730, 7731) on vajalik immunoadsorptsiooniks kasutatava plasma eraldamiseks.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Immunoadsorptsiooni protseduuriks vajalikud tegevused on taotluses asjakohaselt ja õigesti kirjeldatud. Arsti tööaeg on arvestatud protseduuri hinna sisse.

12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Immunoadsorptsioon	<i>Korrektne</i>
Ettepaneku esitaja	Eesti Nefroloogide Selts Eesti Kardioloogide Selts	<i>Pädevad eriaselaiühingud</i>
Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	Sensibiliseeritud patsiendile (positiivse HLA-ristsobivustestiga) neeru siirdamine, siiriku akuutne humoraalne äratõuge ABO-mittesobiva neeru siirdamine, dilatatiivne kardiomiopaatia tõenduspõhisus on tagatud ravijuhiste ja kõrgetasemeliste artiklitega	<i>Ravijuhiste ja artiklite alusel</i>
Senine praktika Eestis	Puudub, on ravitud üksikud haigeid LDL-afereesiga	<i>Praktiliselt puudub</i>
Vajadus	On olemas selekteeritud haigetele	<i>Seleksioon peab olema täpne</i>
Muud asjaolud		-

13. Kasutatud kirjandus

Costanzo MR¹, Dipchand A, Starling R, Anderson A, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Aug; 29(8):914-56.

Böhmig GA, Wahrmann M, Regele H, Exner M, Robl B, Derfler K, Soliman T, Bauer P, Müllner M, Druml W. Immunoabsorption in severe C4d-positive acute kidney allograft rejection: a randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2007 Jan;7(1):117-21.

Bartel G, Wahrmann M, Regele H, Kikid Z, Fischer G, Druml W, Mühlbacher F, Böhmig GA. Peritransplant immunoabsorption for positive crossmatch deceased donor kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2010 Sep;10(9):2033-42.

Klein K, Süsal C, Schäfer SM, Becker LE, Beimler J, Schwenger V, Zeier M, Schemmer P, Macher-Goeppinger S, Scherer S, Opelz G, Morath C. Living donor kidney transplantation in patients with donor-specific HLA antibodies enabled by anti-CD20 therapy and peritransplant apheresis. *Atheroscler Suppl*. 2013 Jan;14(1):199-202.

Staudt A, Herda LR, Trimpert C, Lubenow L, Landsberger M, Dörr M, Hummel A, Eckerle LG, Beug D, Müller C, Hoffmann W, Weitmann K, Klingel K, Kandolf R, Kroemer HK, Greinacher A, Felix SB. Fcγ-receptor IIa polymorphism and the role of immunoabsorption in cardiac dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Apr;87(4):452-8.

Müller J, Wallukat G, Dandel M, Bieda H, Brandes K, Spiegelsberger S, Nissen E, Kunze R, Hetzer R. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2000 Feb 1;101(4):385-91.

The European Renal Best Practice (ERBP) Transplantation guideline development group. ERBP GUIDELINE ON THE MANAGEMENT AND EVALUATION OF THE KIDNEY DONOR AND RECIPIENT. *Nephrol. Dial. Transplant*. (2013) 28 (suppl 2): ii1-ii71

Joint Working Party of The British Transplantation Society and The Renal Association. UNITED KINGDOM GUIDELINES FOR LIVING DONOR KIDNEY TRANSPLANTATION. Third Edition, May 2011

Andrews PA, Burnapp L, Manas D, Bradley JA, Dudley C; British Transplantation Society; Renal Association. Summary of the British Transplantation Society/Renal Association U.K. guidelines for living donor kidney transplantation. *Transplantation*. 2012 Apr 15;93(7):666-73.

Reisaeter AV, Leivestad T, Albrechtsen D, Holdaas H, Hartmann A, Sødal G, Flatmark A, Fauchald P. Pretransplant plasma exchange or immunoabsorption facilitates renal transplantation in immunized patients. *Transplantation*. 1995 Aug 15;60(3):242-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7645036>