



Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts
Estonian Society for Dermatovenereologists

Raja 31, 50417 Tartu, Estonia
Tel. +372 617 29 61; Fax +372 617 29 81
www.ensas.ee

Tanel Ross
Eesti haigekassa

Tartus, 23. märtsil 2017

Austatud Tanel Ross,

Esitame Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Seltsi (ENSAS) vastused teie kirjale (veebuar 2017.a nr 3-15/5-2; 3-15/171-2) küsimustega lisaandmete kohta tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepanekute osas.

Taotlus nr 1063 „Dermatoskoopia“:

Alates 2017. aastal kehtima hakanud tervishoiuteenuste loeteluga on dermatoskoopia arvestatud ambulatoorse eriarsti vastuvõtu sisse. Mis on need tegelikult tööst tulenevad ja kulutõhususest lähtuvad põhjused dermatoskoopia eraldi teenusena kehtestamiseks?

Vastavalt ENSASi poolt varem haigekassale esitatud dokumentidele ja kuluarvestusele maksab moodne dermatoskoop üle 1500 euro ja selle kasutusaeg on keskmiselt 5 aastat. Et dermatoskoopiast tõeliselt kasu oleks, nõuab see ka põhjalikku diplomijärgset väljaõpet. Ilmselgelt teeb see kokku märkimisväärse hinna, mis tuleks õiglaselt arstiabi osutajale kompenseerida.

Nagu oleme varem korduvalt viidanud, suurendab dermatoskoopia väljaõppinud arsti poolt kasutatuna oluliselt pahaloomuliste nahakasvajate, sh melanoomi diagnoosimise sensitiivsust ja spetsiifilisust. Lisaks on see ka kuluefektiivne (Tromme 2016, [http://www.ejcancer.com/article/S0959-8049\(16\)32345-0/abstract](http://www.ejcancer.com/article/S0959-8049(16)32345-0/abstract)).

ENSAS ei saa nõustuda haigekassa teatega, et dermatoskoopia arvestatakse lihtsalt vastuvõtu sisse. Haigekassa ei ole esitanud eriarsti visiidi kulude arvutuskäiku, mis sisaldaks dermatoskoopiat. Eriarsti visiitide hinnad on haigekassa tervishoiuteenuste loetelus kõigil erialadel (v.a psühhiaatria) ühesugused. Ei ole tõsiseltvõetav arvata, et kõigi arstide visiitide hinna sees on ka dermatoskoopia, isegi kõik dermatoveneroloogid ei kasuta dermatoskoopiat.

Analoogselt teiste organeid ja kudesid visualiseerivate instrumentaalsete uuringutega (nt ultraheli- või röntgenuuring), pakub dermatoskoopia selget lisaväärtust. Võrdluseks: EKG aparaat jääb dermatoskoobiga samasse hinnaklassi. EKG teostamist ja hindamist õpetatakse põhjalikult diplomieelses õppes kõigile arstidele. Ometi ei ole mõistlik müokardi infarkti kahtlusel valida pulsi

katsumise ja EKG teostamise vahel (eriarsti visiidi sees), vaid EKG on teenuste hinnakirjas eraldi väärtustatud.

Melanoomi haigestumus suureneb Eestis 4% aastas (Zimmermann 2016, <http://eestiart.ee/vahihaigestumus-2009-2013-ja-20-aasta-trendid-eestis/>) ning kauglearenenud melanoomi ravi kulud on märkimisväärsed.

Täna kehtiva hinnakirja järgi rahastab haigekassa eelistatult ressursimahukaid kirurgilisi protseduure nahavähi diagnostikas. Kui võtta eesmärgiks kulude optimeerimine, siis tuleks fookus suunata mitteinvasiivsele ja kuluefektiivsele teenusele, nagu seda dermatoskoopia on, ning kehtestada sellele kulupõhine hind.

Taotlus nr 1234 „Digitaalne dermatoskoopia“:

Taotluse punktis 10.3 toote välja, et digitaalne dermatoskoopia asendab suuresti ekstsisiooniga seotud teenuseid (kirurgi visiidid, operatsioonid, histoloogilised uuringud), kuid teenuste koode ning selgitusi asendamise osakaalude osas puuduvad. Palume nimetatud punkti täpsustada.

Need teenused koos koodidega on toodud sealsamas, taotluse punkti 10.2 all:

- i) kirurgi esmane ja kordusvisiit, koodid - 3002 ja 3004;*
- ii) operatsioon – iga eemaldatud leiooni kohta: 7114, 0Q2101, 0Q2102 või 0Q2103;*
- iii) histoloogilised uuringud (66801, 66823, 66804 või 66805) iga leiooni kohta;*
- iv) õe vastuvõtt haavaõmblusniitide eemaldamiseks (3035).*

Lisaks sellele tuleb mõnikord teha nahaplastikat (kood 7126) ning arvestama peab ka operatsiooni võimalike tüsistuste raviga seotud kulusid.

Digitaalne dermatoskoopia võimaldab vähendada n-õ ilma asjata eemaldatud pigmentlesioonide hulka vähemalt 4 korda, st 75-80% (Tromme 2012, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2012.11042.x/abstract;jsessionid=FE3C7202D31607378C2C0A7A452D92C2.f03t01>).

Taotlus nr 1152 „Bioloogiline ravi adalimumabiga supuratiivse hidradeniidi korral“:

1. Palume täpsustada, mis on bioloogilise ravi eesmärk supuratiivse hidradeniidi (HS) korral kliinilises praktikas ning milline on bioloogilise ravi eelis operatiivse ravi ees, kui ühel hetkel vajavad patsiendid ikkagi kirurgilist ravi. Hetkel ei ole haigekassale teadaolevalt tõendust, et üksnes bioloogilisest ravist piisab haiguse pikaajaliseks käsitlemiseks või tervistumiseks ning bioloogilise ravi ja kirurgilise ravi kombinatsiooni uuringuid pole läbi viidud. Mistõttu palume selgitada, mis on bioloogilise ravi eesmärk ning lisandväärtus HS ravis.

HS on teadmata põhjusega krooniline põletikuline nahahaigus, mida iseloomustavad valusad, väljanägemist moonutavad põletikulised sõlmed ja sõlmekesed, halvalõhnalised mädakolded ja mädaeritise fistulid ning armistumised kehavoltides – kaenlaalustes, rindade all, kubemes, tuharatel, lahklihal. Sealjuures võivad põletikuliste vahel esineda ulatuslikud anastomoseerivad siinused. Keskmise raskusega ja rasketel haigusjuhtudel lisandub naha normaalse ehituse

hävimisele märkimisväärne süsteemne põletikuline komponent, mida saab ohjata üksnes medikamentoosselt (Jemec 2012, <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1014163#>).

Oma olemuselt on HS seega sandistav haigus, mõjutades olulisel määral patsientide füüsilist ja psühhosotsiaalset eksistentsi – häiritud on nende lähedussuhted ja pereelu, töövõime, meeleolu ning elutahe.

Esimene HS ravijuhis maailmas avaldati alles 2015. aastal (Zouboulis 2015, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.12966/abstract>).

Kuni 2016. aastani puudus HS litsentseeritud ravi täiesti. Peamisteks kasutatud ravimiteks on olnud paiksed ja süsteemsed antibiootikumid ning retinoidid, ent – nagu on nii taotluses kui ka selle meditsiinilises eksperthinnangus ka välja toodud – mitte kõigi puhul pole kliiniliste uuringutega üheselt tõestatud nende efektiivsus ning ükski neist ei paku pikaajalist kontrolli haiguse üle. Reaalses elus tähendab see lihtsalt patsientide vaevlemist ebaefektiivse ravi käes.

Täna on adalimumab ainus ravim, mille registreeritud näidustuseks on HS. Kliiniliste uuringute põhjal saab väita, et adalimumab vähendab oluliselt põletikuliste kollete arvu ning parandab patsientide tervisega seotud elukvaliteeti (Kimball 2016, <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504370>). Ravijuhises positsioneerub adalimumab n-ö konventsionaalsetest süsteemsetest ravimitest tagapool pelgalt selle kõrge hinna tõttu.

Süsteemse põletikuvastase ravi eesmärk on ka uute haiguskollete ennetamine ning laiaulatusliku ja agressiivse kirurgilise sekkumise vältimine (Danby 2015, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S019096221501991X>; Margesson 2014, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693414001369>). Sellegipoolest läheb lisaks farmakoteraapiale tavaliselt elu jooksul korduvalt tarvis erineva keerukuse ja ulatusega kirurgiat, mis viib sageli valusate armistumiste ja elundite funktsioonide häirimiseni.

Kirurgilise ravi eelduseks on preoperatiivne HS põletikulise aktiivsuse vähendamine haiguskollete piiride tuvastamiseks; selleks kasutatakse nii paikseid kui ka süsteemseid (sh bioloogilisi) ravimeid (Danby 2015; Martorell 2015, <http://www.actasdermo.org/en/update-on-hidradenitis-suppurative-part/articulo/S1578219015002449/>).

Kirurgiline ravi ei ole sugugi alati edukas. Selle põhjused on eeskätt haiguse põletikuline iseloom, pealtnäha märkamatuks jäävad anastomoseerivad siinused ning liiga säästev või liiga agressiivne lõikus (Mehdizadeh 2015, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962215019921>; Jemec 2016, <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3111/13696998.2016.1161636?journalCode=ijme20>).

Esitame lisamaterjalina plastikakirurgi dr Märtsoni visiooni HS kirurgilisest ravist ühe patsiendi näitel.

Süsteemne (sh bioloogiline) ravi ei ole seega kirurgilise ravi konkurent; paljuski sõltub ravivalik iga konkreetse patsiendi puhul haiguse avaldumisest ning parima efekti annab medikamentoosse ja kirurgilise ravi kombineerimine. Seda printsiipi toetab ka Euroopa ravijuhis (Zouboulis 2015):

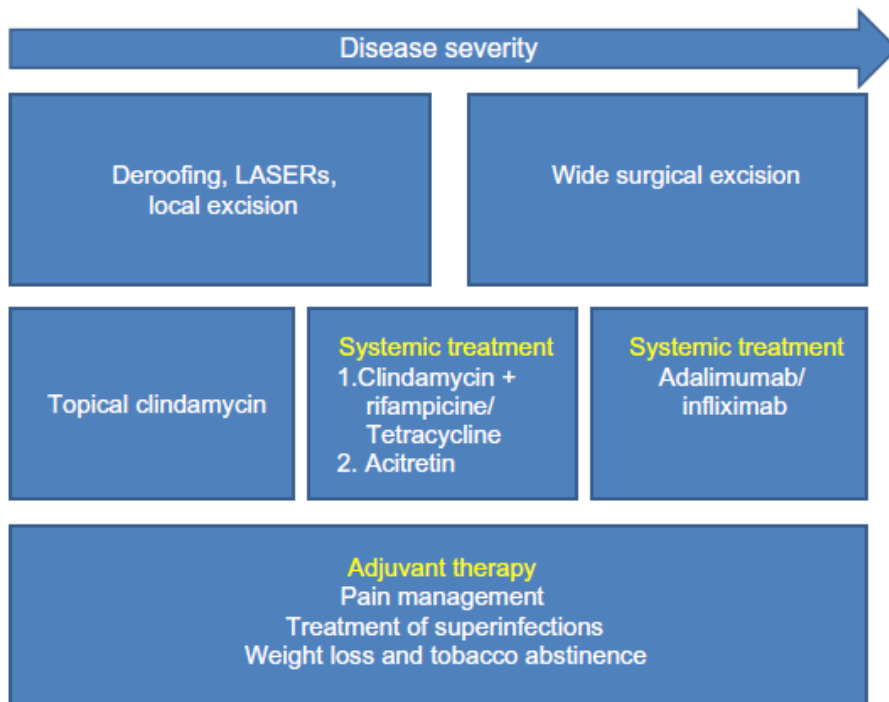


Figure 1 The HS treatment choices.

2016. aastal käivitati rahvusvaheline uuring SHARPS hindamaks adalimumabi ja kirurgilise ravi kombinatsioone:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02808975?term=%22adalimumab%22+AND+%22hidradenitis%22&rank=1>

2. Võttes arvesse asjaolu, et bioloogilise ravi optimaalne kestus HS korral ei ole selge (nt Suurbritannia ekspertide, NICE hinnangul võib ravi adalimumabiga kesta aastaid) ning ei ole teada, kui kaua püsib bioloogilise raviga saavutatud ravitulemus (erialaselt on tähelepanu juhtinud, et adalimumabiga 12. nädalaks raviefekti saanutel hakkab peale 12. ravinädalat raviefekt tasapisi vähenema), on bioloogilise ravi optimaalse kasutamise tagamiseks vajalik lisaks ravi alustamise tingimustele sätestada ka ravi jätkamise kriteeriumid.

Ravimi omaduste kokkuvõttes on toodud suunis, kui patsiendi seisund 12 nädala jooksul ei parane, tuleb ravi jätkamist adalimumabiga hoolikalt kaaluda. Erinevad rahvusvahelised eksperdid on oma hinnangutes seadnud ravimile ravi lõpetamise kriteeriumid lähtuvalt ravivastusest 12. nädalal: ravi tuleb lõpetada peale 12. nädalat, kui ei ole saavutatud ravivastust st. peab olema tõendatud vähemalt 50% vähenemine abstsesside ja põletikuliste sõlmede arvus, samal ajal ei tohi olla suurenenud abstsesside arv ning eritisega fistulite hulk algtasemega võrreldes. Eesti meditsiiniline ekspert leidis, et ravi jätkamise kriteeriumina võiks kaaluda ravivastuse (HiSCR) saavutamist vähemalt 25% ulatuses 16. ravinädalaks

Milliste bioloogilise ravi jätkamise tingimuste sätestamine oleks Teie hinnangul Eesti konteksti arvestades kliiniliselt põhjendatud ja praktikas rakendatav?

NICE HS adalimumabravi juhises soovitatakse hinnata ravivastust 12. nädalal ning jätkata adalimumabiga üksnes siis, kui põletikuliste elementide arv on selleks ajaks vähenenud vähemalt 25% ning uusi abstsesse ja dreneerivaid fistleid pole tekkinud (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta392>).

See tuleks võtta ka Eestis ravi jätkamise kriteeriumiks.

3. Kulutõhususe analüüsid on haigekassa lähtunud ravijuhendis (Zouboulis CC et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa 2015) toodud juhistest infliksimabi pikaajalise annustamiskseemi osas: *for long-term therapy: infliximab 5 mg / kg body weight on day zero, two, six and then regularly every eight weeks.*

Kohtumisel haigekassaga juhtis ENSAS tähelepanu, et infliksimabi kasutatakse hidradeniidi näidustusel kõrgemas doosis kui EHK oma kulutõhususe hinnangus on arvestanud. Samuti juhtis tähelepanu, et lisaks infliksimabi annustamiskeemi küsitavustele ei ole ka adalimumabi optimaalne annustamiskeem peale 12. ravinädalat päris selge. Palume täpsustada, millise infliksimabi ja adalimumabi annustamiskeemiga pikaajalises ravis peaks haigekassa kulutõhususe analüüsis ja positiivse rahastamisotsuse korral teenuse hinnakujunduses arvestama. Palume lisaks esitada viited väiteid toetavatele teaduskirjanduse allikatele.

HS Euroopa ravijuhis on koostatud juba 3 aastat tagasi. Selle bioloogilist ravi käsitlevad soovitused põhinevad suuresti ekspertide arvamustel ja vähem tõenditel, mida selleks ajaks polnud veel piisavalt kogunenud. Ravijuhises positsioneerub adalimumab n-ö konventsionaalsetest süsteemsetest ravimitest tagapool ja infliksimabist eespool.

NICE Single Technology Appraisal raportis peeti adalimumabravile ainsaks sobivaks võrdluseks üksnes toetavat ravi just infliksimabravi efektiivsuse vähese tõendatuse tõttu (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta392>).

Erinevalt adalimumabist pole infliksimabi erinevate annuste võrdlusuuringuid läbi viidud.

Infliksimabiga on ülaltoodud, psoriaasi ravis kasutatavat skeemi järgides HS puhul läbi viidud vaid üks väike (33 patsienti hõlmanud) lühiajaline (10 nädalat kestnud) randomiseeritud kontrollitud uuring, milles infliksimabravi tulemus ei erinenud oluliselt platseeboravimi tulemustest (Grant 2010, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962209007828>).

Nii nagu adalimumabiga, on ka infliksimabiga parimaid tulemusi saadud tugevama ravirežiimi korral kui on kasutusel psoriaasi ravis, st 5 mg/kg nädalatel 0, 2 ja 6 ning seejärel iga 4 nädala tagant (Moriarty 2014, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.12713/full>).

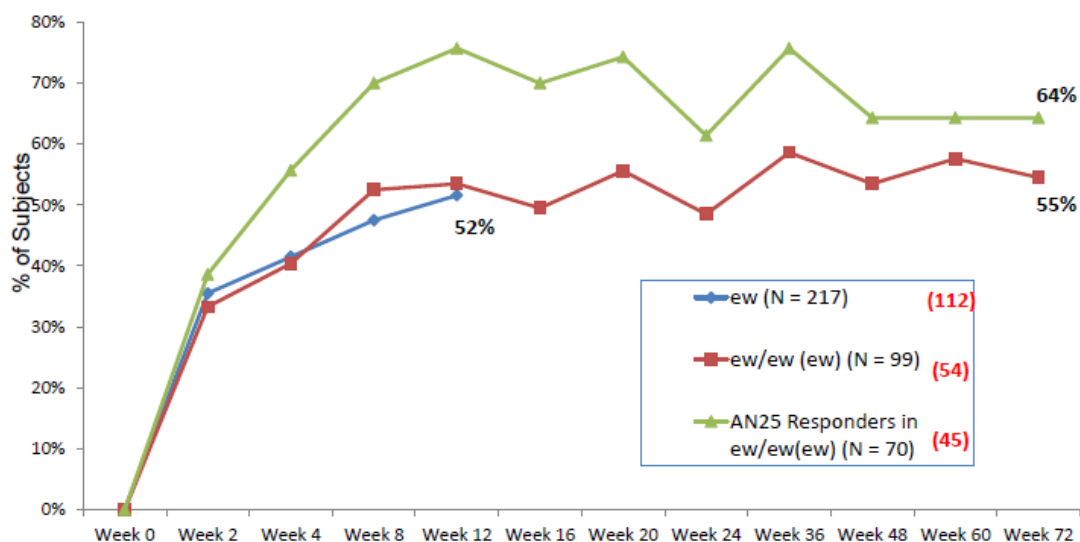
Sealjuures tuleb arvestada, et keskmine HS patsient on ülekaaluline, kaaludes 90-100 kg. Muudel näidustustel läbi viidud kliinilised uuringud on näidanud, et infliksimabile tekib sagedamini kui teiste bioloogiliste puhul ravimivastaseid antikehi, mis viivad ajapikku raviefektiivsuse alanemiseni. Infliksimabravis lisanduvad ravimi hinnale veel kulud infusioonidele päevaravi osakonnas (Martorell 2015, <http://www.actasdermo.org/en/update-on-hidradenitis-suppurative-part/articulo/S1578219015002449/>).

Kokkuvõtteks – tõenduspõhiselt pole võimalik väita, milline on infliksimabravi optimaalne annustamisskeem HS puhul, seda pole lihtsalt uuritud.

Seevastu 2016. aastal avaldati lisaks varasematele veel 2 randomiseeritud platseebokontrollitud uuringu (PIONEER I ja II) tulemused (kokku 633 patsiendiga), milles hinnati adalimumabi annustamist ja efektiivsust HS puhul 12 nädala jooksul (Kimball 2016). PIONEER I ja II uuringute ning avatud jätku-uuringu (open-label extended) esialgsete tulemuste post hoc analüüs näitab efekti püsimist nii osalise kui täieliku ravivastuse saanute seas:

Sustained efficacy observed across the phase 3 studies

Proportion of subjects achieving HiSCR by visit (LOCF)
(EW population, integrated analyses across PIONEER I, II and OLE)



Andmed on 99 patsiendi kohta, kes said 40mg s/c adalimumabi igal nädalal kokku 72 nädalat. Neist 70 (AN25 grupp) olid patsiendid, kes olid saanud vähemalt osalise ravivastuse 12. nädalaks (25% võrra haiguskohtede vähenemine).

Adalimumabi annustamisskeem vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele, mis põhineb adalimumabi randomiseeritud uuringute andmetel, on järgnev:

160 mg algannusena 1. päeval (manustatuna nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), järgnevalt kahe nädala pärast 80 mg 15. päeval (manustatuna kahe 40 mg süstena ühel päeval). Kaks nädalat hiljem (29. päeval) tuleb jätkata annusega 40 mg igal nädalal.

Tänaseks on adalimumab ainus ravim, mille registreeritud näidustuseks on HS. Arvestades vahepeal lisandunud olulist infot on ette võetud Euroopa HS ravijuhise uuendamine (Zouboulis CC, konverentsi ettekanne).

Lisaks soovime veel kinnitada, et patsientidele võrdse ligipääsu tagamiseks tervishoiuteenustele peab ENSAS vajalikuks bioloogilise ravi läbiviimise võimaldamist igale dermatoveneroloogile, kes töötab tervishoiuasutuses, mis on haigekassa lepingupartneriks.

Lisa: plastikakirurg dr Romek Märtsoni kommentaar

Lugupidamisega,

Annika Volke

Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Seltsi president

/digiallkirjastatud/