

Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

Teenuse nimetus	Amnioni membraani käitlemine ja säilitamine
Taotluse number	1109

- 1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;** Teenuse osutamise näidustused on taotluses hästi välja toodud. Põhilisem nendest on amnionimembraani (AM) kättesaadavus igal ajal. Kuna pooltel haigusjuhtudel on vajalik erakorraline AM siirdamine, siis tagavara olemasolu külmutatud AM näol on väga teretulnud. Taotluses on ka välja toodud AM erinevad võimalikud ravitoimed. Samuti on kirjeldatud mitmeid raviviise selle materjaliga. AM käitlemine pole varem olnud Haigekassa teenuste loetelus. Samas on aga siirdamine Haigekassa teenuste loetelus (040915) ja leiab järjest laialdasemat kasutust.

Igati põhjendatud on uue säilitusviisi kasutuselevõtt ka seetõttu, et Silma kudede säilituslahuse sisseostmine Eestisse on praegusel hetkel raskendatud.

- 2. Tõenduspõhisus ; tõenduspõhine**

2.1. kliiniliste uuringute järgi: Taotluses on esitatud 10 kliinilist uuringut, mis annavad suurepärase ülevaate kõigest amnionimembraaniga (AM) seonduvast alates AM kasutusvõimalustest, aga ka säilimisajast ja AM elulemusest. Mitmes uuringus on võrreldud ka erinevaid säilitusviise, mis näitavad, et külmutatud AM on kindlalt mitmeid eeliseid. Vajadus ja kasutusvõimalused on toodud välja 7 uuringus. Alternatiivsetest meetoditest on Eestis kasutusel ka värske AM säilitamine ja siirdamine kuni 2 nädala jooksul.

2.2. ravijuhiste järgi; Taotluses kirjeldatud AM säilitamise meetod (-80° C juures) on Euroopa Sarvkesta Pankade Liidu (EEBA) poolt tunnustatud säilitusmeetod (1).

2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega; Ravi tulemust mõjutab uus säilitusviis kaudselt. Külmutatuna suuremas koguses on AM alati kättesaadav patsiendi erakorralise seisundi raviks. Seega paraneb oluliselt ravi kättesaadavus patsiendile. See omakorda parandab patsiendi elukvaliteeti ja vähendab võimalike tüsistuste arvu.

2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed; potentsiaalselt on võimalik verega ülekantavate nakkuste edasikandmine või AM tüki kontaminatsioon, kuid nende välistamiseks tehakse AM valmistamise järgselt vastavad uuringud.

2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus; pole vajalik

- 3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;**

AM säilitamiseks värskest kasutame siiani säilitamist +4°C juures Optisol GS lahuses (korneate säilituslahus). Sellel meetodil on võimalik säilitada ühte AM tükki ca 2 nädalat. Meetodi puuduseks on materjali puudulik kättesaadavus. Värske amnioni saamiseks tuleb vahel olla ootel 1-2 nädalat, kuna puudub sobiv doonor. Kuna oftalmoloogilise patsiendi haigus nõuab sageli erakorralist operatsiooni, siis nii pikk ooteaeg ei ole lahendus.

Amnioni valmistamine sellel meetodil toimub järgnevalt:

1. Doonorplatsenta pakitakse steriilsesse pakendisse ja toimetatakse silmaosakonda operatsioonituppa.

2. Operatsioonitoas steriilse laua peal separeeritakse amnionimembraan tõmbilt ja lõigatakse sobiva suurusega tükkideks.
3. Tükke loputatakse korduvalt BSS lahuses, millesse on lisatud Gentamycini kuni membraan on täiesti puhas ja loputuslahus selge.
4. AM tükid asetatakse Optisol GS lahusesse (1 tükk 1 purki). Korruga valmistatakse ette 2 - 3 membraani tükki. Selles lahuses säilib materjal 2 nädalat.

Käesoleva aasta alguses on tekkinud probleem Optisol GS lahuse kättesaadavusega, kuna vastaval lahusel puudus CE märgis. Leitud on küll asenduslahus Eusol-C, kuid selle hind on 750 Eurot 12 purgiga karbi kohta. Kuna ühes purgis säilitatakse 1 AM tükk, tähendab see, et ainuüksi ühe AM tüki säilitamiseks vajaliku lahuse hind on 62.5 Eurot. Sellele lisanduvad platsenta käitlemiseks, AM eraldamiseks ning puhastamiseks vajalikud muud tarvikud, mis on sisuliselt samad, mida kasutatakse ka taotluses toodud külmutamismeetodite korral. Lisandub veel ka töötajate töötasu ning muud kulud. Seega on AM +4°C juures säilitamisega seotud olulised kulud, mida hetkel kehtiv Haigekassa hind AM siirdamisele ei kata. Praegusel hetkel ei ole ka alternatiivne AM säilitusviis Haigekassa teenuste loetelus.

4. Tõenduspõhisus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Euroopa silmakliinikutes kasutatakse sagedamini külmutatuna säilitatud AM, mis on pärit kudede pangast.

Valmistamisjuhist ei ole vaja koostada ei uuele külmutatult säilitatavale AM ega ka varasemale värskelt säilitatavale AM-le, need on meil juba olemas seoses meetodi kasutuselevõttuga vastavalt 2013. a ja 2010.a.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Amnioni membraani kasutati silma konjunktiivide taastamiseks esmakordselt 1940.a (2). Külmutatult säilitatud AM kasutamine silmakirurgias muutus populaarseks pärast 1995.a avaldatud edukaid loomkatseid (3). Pärast seda on -80°C juures säilitatud AM kasutatud silmakirurgias erinevatel näidustustel: sarvkesta rasked infektsioonid, mitteinfektsioossed sarvkesta haavandid, silma pinna söövitus, silma pinna kasvujate eemaldamise järel tekkinud defektide katmine, sarvkesta epiteeli tüvirakkude defitsiit, pterüügiumi operatsioonide juures, glaukoomikirurgias ja laugude plastika korral jm. (4-9). Vastavate tööde tulemused on avaldatud kümnete artiklitena ning külmutatult säilitatud AM siirdamisest on saanud laialt tunnustatud ravimeetod, mida käsitletakse kõigis silmakirurgia käsiraamatutes.

Suuremates keskustes säilitatakse AM külmutatult -80°C kuni 6 kuud. Viimaste uuringute andmetel sobib -80°C säilitatud AM kasutamiseks isegi kuni 2 aastat (10) (Bio-Tissue, Ameerika Food and Drug Administration andmed). Paljudes keskustes säilitatakse AM külmutatult -20°C kuni 6 nädalat (aparatuur lihtsam).

Varasematest meetoditest on kasutuses olnud veel külm-kuivatamine, glütseroolis säilitamine ja gamma kiirtega steriliseerimine. Neist 2 esimest ei ole enam kasutusel AM elulemuse tõsise vähenemise tõttu (11).

Eestis pole AM külmutamise kogemus kuigi suur. Meie kasutame külmutamise meetodit alates 2013. aastast. Süsteem töötab suurepäraselt: vaid ühest doonorplatsentast saab teha hulga tükke ja säilitada -80°C juures ning kasutada koheselt vastavalt patsiendi vajadustele. Taoline säilitusviis on ka väga optimaalne kadude suhtes. Kui varasemalt tuli

igaks juhaks valmistehtud ja säilitamisaja ületanud amnionitükid hävitada, siis nüüd lähevad kõik tükid praktiliselt kasutusse.

Juhend AM käitlemiseks ja säilitamiseks nii värskelt kui külmutatult on meil olemas ja kinnitatud TÜK juhtkonna poolt.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Platsenta saadakse plaanilise keisrilõikuse käigus eelnevalt testitud doonorilt. Doonorit testitakse HIV, hepatiit B ja C ning süüfilise suhtes vahetult enne sünnitust (tavaliselt eelmisel päeval). Selle eelduseks on osakondadevaheline kokkulepe sünnitusosakonna ja silmakliiniku vahel. Kõik doonoriga tehtavad uuringud ja protseduurid teostab sünnitusosakond. Samuti pakendab ta platsenta steriilsesse materjali ja edasine materjali valmistamine toimub silmakliiniku personali poolt.

Silmakliinikus valmistab materjali kolmeliikmeline brigaad. Brigaad valmistab ka kõik vajalikud lahused platsenta käitlemiseks ja amnionimembraani eraldamiseks ja loputamiseks ning ka säilitamiseks. Ette valmistatakse ka steriilsed purgid AM tükkide hoiustamiseks. Ettenägelikult tehakse mitmes eri suuruses tükke. Ühes purgis säilitatakse vaid 1 tükk. Seejärel purgid märgistatakse unikaalse koodiga ja koodid kantakse andmebaasi.

Aktsepteeritud tegevusviis oleks (1):

1. Operatsioonitoa tingimustes valmistatakse lahused AM käitlemiseks: Amphotericin B lahus loputamiseks, mis koosneb BSS lahusest ja Amfotericin B-st ning spetsiaalne külmutuslahus, mis koosneb glütseroolist, DMEM, Amphotericin B ja Gentamycinist.

2. Igasse steriilsesse purki mõõdetakse 35 ml külmutuslahust.

3. Platsentast separeeritakse tõmbilt amnionimembraan, loputatakse korduvalt loputuslahuses

4. AM fikseeritakse nailonmembraanile ja lõigatakse sobiva suurusega tükkideks

5. Tükid pannakse ükshaaval purkidesse, purgid märgistatakse unikaalse koodiga ja koodid kantakse andmebaasi.

6. Purgid pannakse sügavkülmkappi ja hoitakse -80°C juures (6kuud-1aasta)

Seega on taotluses esitatud valmistamise viis igati nõuetekohane.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Eestis oleme kasutanud AM siirdamist alates 2000 aastate algusest. Iga aastaga patsientide arv tõuseb. Viimastel aastatel oleme siirdanud Tartus AM üle 30 juhtu aastas. Tallinnas on see ca 60 juhtu aastas. Paljude raskete põletike või söövituste korral on vajalik korduv siirdamine. Prognoos patsientide kasvule on ca 15 pt. aastas.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele; puudub

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

9.1. **teenuse osutaja;** Seda teenust pakuvad ITK Silmakliinik ja TÜK Silmakliinik. Mõlemal on olemas rakkude, kudede ja elundite käitlemise ja siirdamise seaduse alusel antud tegevusluba.

- 9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;** olemas on osakondadevahelised kokkulepped, operatsioonitoad ja säilitamiseks vajalik sügavkülmkapp
- 9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;** väljaõpe AM valmistamiseks ja siirdamiseks on olemas pädevatel arstidel ja vajaliku keskmed. personali väljaõpe toimub kohapeal.
- 9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;** teenuse osutamise maht ei ole piiratud.
- 9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;** külmutatud AM säilitamise korral saab teenuse osutaja tagada, et vajalik materjali varu oleks alati olemas.

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

Teemaga haakuvalt on olemas Haigekassa teenuste loetelus Amnionimembraani siirdamine (teenuse kood 040915)

Senini ei ole Haigekassa teenuste loetelus AM käitlemist ja säilitamist ei värskel meetodil, ega ka külmutult. Uuem külmutatult säilitamise meetod võiks asendada varasemat värskelt säilitamise meetodit. Värskelt säilitamise meetodit ei saa siiski kõrvale jätta, meetodid hakkaksid täiendama teineteist. Teatud olukordades on vajalik valmistada siirdamiseks värsket AM.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Taotluses esitatud andmed uue teenuse kohta on õiged ja väga asjakohased. Teenuse osutamine on täiesti konkreetselt ära põhjendatud ja kirjeldatud etappide kaupa, samuti kirjeldatakse kõiki vajaminevaid materjale ja lahuseid. Teenus oleks teostatav TÜK Silmakliinikus ja ITK Silmakliinikus. Nendes kliinikutes tehakse ka AM siirdamist kas päevakirurgiana või stats. ravi vajavatel patsientidel. Kuna AM käitlemisega kaasneb teatud hulk kulusid, siis on igati sobiv võtta see Haigekassa hinnakirja.

12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Amnioni membraani käitlemine ja säilitamine	<i>Nimetust muuta ei ole vaja</i>
Ettepaneku esitaja	Eesti Oftalmoloogide Selts	
Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	Tõenduspõhine, AM kättesaadavus võrreldes alternatiivse meetodiga on parem.	<i>Puuduvad suured randomiseeritud uuringud, samas kliinilises praktikas on ennast hästi tõestanud.</i>
Senine praktika Eestis	1,5 aastat AM külmutamist TÜK Silmakliinikus. Varem oleme säilitanud AM värskelt kui 2 nädalat cda 15 aasta jooksul. ITK Silmakliinikus säilitatakse praegugi värskelt kuni 2 nädalat.	<i>Probleeme pole olnud</i>

Vajadus	Aastane vajadus Eestis võiks on ca 100 tükki AM. Prognoosida võib u ka 15% juurdekasvu igal aastal.	<i>Siirdamise näidustused laienevad</i>
Muud asjaolud	Puuduvad	
Kohaldamise tingimuste lisamine	Pole vajalik	

13. Kasutatud kirjandus

1. EEBA technical guidelines for ocular tissue, revision 7, january 2015; <http://eeba.eu/article/Downloads/16>
2. de Roth A Plastic repair of conjunctival defects with fetal membrane. *Arch Ophthalmol.* 1940;23: 522–525
3. Kim JC, Tseng SC. Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. *Cornea.* 1995;14: 473-484
4. Lee S-H, Tseng °SCG. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. *Am J Ophthalmol* 1997;123:303-312
5. Tseng SCG, Prabhasawat P, Barton K et al. Amniotic membrane transplantation with or without limbal allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 431-441
6. J.A.P.Gomes, M.S. dos Santos, M.C.Cunha, V.L.D.Mascaro, J.de Nadai Barros, and L.B.de Sousa, Amniotic membrane transplantation for partial and total limbal stem cell deficiency secondary to chemical burn. *Ophthalmology* 2003; 110: 466-473.
7. Prabhasawat P, Tesavibul N. Preserved amniotic membrane transplantation for conjunctival surface reconstruction. *Cell Tissue Bank* 2001;2:31–9.
8. Anderson DF, Ellies P, Pires RT, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for partial limbal stem cell deficiency. *Br.J. Ophthalmol* 2001;85:567
9. Tseng SC, Prabhasawat P, Lee SH. Amniotic membrane transplantation for conjunctival surface reconstruction. *Am J Ophthalmol* 1997;124:765
10. Thomasen H, Pauklin M, Noelle B, Geerling G, Vetter J, Steven P, Steuhl KP, Meller D. The effect of long-term storage on the biological and historical properties of cryopreserved amniotic membrane. *Curr Eye Res.* 2011 Mar;36(3):247-255
11. Thomasen H., Pauklin M., Steuhl K.-P, Meller D. Comparison of cryopreserved and air-dried human amniotic membrane for ophthalmologic applications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009 Dec;247:1691-1700.