

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Lokaalne põiesisene ravi GAG kihi kahjustusega seotud interstitsiaalse tsüstiidi/kusepõie valusündroomi ja kiirgustsüstiidi korral
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1445
Kuupäev	12.04.2021

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Meditsiinilised näidustused on korrektsed.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Interstitsiaalne tsüstiit.

Kirjeldatud interstitsiaalse tsüstiidi sümptomaatika ning etioloogia on adekvaatne. Levimus on naiste hulgas kõrgem. Üldlevimuseks peetakse 10,6 juhtu 100 000 kohta, 45 naistel ja 8 meestel. (4)

Kiirgustsüstiit.

Taotluses on välja toodud, et kiiritustsüstiiti esineb 5-10% väikevaagna kiiritusravi patsientidest. Vastavalt taotluses lisatud viitele esineb 5-10% eeskätt hemorraagilist kiiritustsüstiiti. Üldiselt peetakse kiiritustsüstiidi esinemist, olenevalt definitsioonist, sagedasemaks – 23-80% (1), millest enamus ei ole siiski kliiniliselt oluline (N: ilma olulise sümptomaatikata mikrohematuria või intermitteeruv makrohaturia). Arvestades, et tegemist võib olla ajas progresseeruva seisundiga, on kliiniliselt mitteolulise hematuria korral oluline hinnata patsiendi eeldatavat elulemust ravinäidustuse hindamiseks.

Lisaks loetletud paigetele on ka kusepõievähi kiiritusravi kõrge kiiritustsüstiidi riskiga. Arvestades viimaste ravijuhiste soovistega on valitud patsientidel trimodaalne ravi (so maksimaalne TURB + kiiritus + keemiaravi) pikaajalise elulemuse osas võrreldav tsüstektomiaga.(3) Seetõttu näeme ilmselt tulevikus kiiritusravi osakaalu tõusu kusepõievähi ravis ning ka kiiritustsüstiidi esinemise tõusu.

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

Uuringute otsingul keskenduti kondroitiinsulfaadi (CS-i) tulemustele. Lisaks viimasele kasutatakse GAG kihi intravesikaalses ravis hüaluroonhapet, hepariini ning pentosan polüfosfaati (PPS) (5). Kui võtta aluseks Euroopa uroloogide assotsiatsiooni vastav ravijuhend, siis võiks antud metoodikas olla aktuaalsed CS, hüaluroonhape ja hepariin (6).

Hepariini tõendus põhisis on siiski küsitav, enamasti uuringuid ning viited ravijuhendites jäävad 90-ndatesse, 2000ndatesse aastatesse, mistõttu ei ole need enam ajakohased (6,7). Väljatoodud uuringud ei olnud randomiseeritud kontrollitud uuringud ega omanud kontrollgruppi platseebo raviga.

Esimeses väljatoodud uuringus on näidatud ära nii kondroitiinsulfaadi kui hüaluroonhappe tulemuslikkus GAG kihi ravis, küll on CS tulemused interstitsiaalse tsüstiidi kaebuste vähendamisel paremad ning tulemus on statistiliselt oluline ($p < 0,05$).

Ülejäänud esiletoodud uuringud keskendusid CS-i tulemuslikkusele.

Kolmandana väljatoodud uuring oli rahastatud Gepan instill'i tootva firma G. Pohl-Boskamp GmbH & Co ning ei ole sõltumatu uuring. Samuti on valim – 16 patsienti tagasihoidlik.

Randomiseeritud topeltpimedate uuringute puudumist GAG kihi ravis on välja toonud mitmed autorid ning ka Euroopa uroloogia assotsiatsiooni ravijuhises (6). Toon järgnevalt välja ühe, küll üsna eaka, topeltpimedate Randomiseeritud uuringu kondroitiinsulfaadi kohta, mis viitab, et kondroitiinsulfaat võiks anda interstitsiaalse tsüstiidi ravis efekti, kuid antud uuringus ei ole tegemist statistiliselt olulise vahega.

J. Curtis Nickel et al. Second Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group Evaluation of Effectiveness and Safety of Intravesical Sodium Chondroitin Sulfate Compared With Inactive Vehicle Control in Subjects With Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome, Urology, Volume 79, Issue 6, 2012, 1220-1225

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	Uuringusse kaasati IC/BPS 98 naist, kellel viimase 2 aasta jooksul on IC/BPS diagnoositud ning ei ole saanud eelnevalt GAG kihi ravi või intravesikaalset IC ravi. Randomiseeriti patsiendid 1:1-le. Uuringu lõpetas CS-i grupis 41 patsienti, kontrollgrupis 40 patsienti.
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	20ml 2% kondroitiinsulfaat, nädalaste vahedega 8 korda. Peale paigaldamist pidi ravim pöies püsima 30-60min
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Inaktiivne puhverdatud soolalahus 20ml.
Uuringu pikkus	11 nädalat
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Global Response Assessment (GRA) 11ndal nädalal (4 nädalat peale viimast installatsiooni)
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Kondroitiinsulfaadi grupis märkis positiivset efekti 38% patsientidest, mida on veid enam kui kontrollgrupis 31%. $p=0,4823$
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	ICSI (interstitial cystitis symptom index) 11ndal nädalal. VAS val
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Kondroitiinsulfaadi grupis oli ICSI-s positiivne efekt 46% patsientidest vs 37,5% kontrollgrupis. $P=0,3938$

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Kõrvaltoimed ja nende ravi on kirjeldatud võimaluste piires, SAE-d ei ole kirjeldatud. Metaanalüüs, mis hõlmas 450 erineva intravesikaalse GAG ravi patsienti, tõi peamiste intravesikaalse ravi kõrvaltoimena välja põie sümptomaatikaid, nahalööbeid, iiveldust, gastointestinaaltrakti kaebusi, infektsioone, reproduktiivsüsteemi häireid. Antud metaanalüüs viitab kondroitiinsulfaadile kui kõige vähemate kõrvaltoimetega intravesikaalsele ravile, kuid samas tõdetakse, et väiksemahuliste uuringute tõttu on lõplikku hinnangut raske anda. Antud metaanalüüsis kasutatud kondroitiinsulfaadiga uuringutes viimasel kõrvaltoimeid ei kirjeldatud (2).

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Ei ole kohaldatav.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses välja toodud alternatiivsed ravimeetodid on kohased. Ravijuhendites väljatoodud alternatiivsete ravivõimaluste rohkus peegeldab kuldse standardi puudumist ja vajadust patsiendipõhisemalt läheneda.

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

Taotluses on ära toodud Euroopa uroloogide assotsiatsiooni ning Saksamaa ravijuhendi soovitusel, mis toetavad antud teenuse kasutamist GAG kihi ravis.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Esineb kirjaviga ning sisuline viga (Tsüstokoopia protseduur Gepani instilleerimiseks kusepõide).

Tsüstoskoopiat ei ole vaja antud protseduuri käigus teostada.

Puudub patsiendi ravimi manustamisjärgne käsitusjuhend – kas peale protseduuri peab patsient olema 30 minutit voodis ning vajab eraldi palatit?

Muus osas on protseduuri kirjeldus korrektne, tavapärane uroloogias toimuv põiesiseses ravimi manustamine.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

- Vastus ammendav, kõik haiglad

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

- Vastus ammendav, ambulatoorne

9.3. Raviarve eriala

Uroloogia ja onkoloogia. Soovitan lisada androloogia, kuna viimased tegelevad väikevaagna valusündroomiga meespatsientidel.

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Kirjeldatud on CS-i (kondroitiinsulfaadi) manustamisskeem, ei ole lisatud põhjendust, mille alusel on minimaalne kordade arv saadud. Taotluses väljatoodud uuringutes oli ravimi manustamiskordade arv 8, 15, 6, 6-8.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

- Vastus ammendav, ei ole vajalik

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

- Ei ole avalduses kirjeldatud. Lisaseadmeid ei vaja, seetõttu on valmisolek koheselt olemas.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Antud teenuse osutamist Eestis ei kirjeldatud.

Antud teenust osutatakse Eestis tasuliselt, kui väheminvasiivsemad ravialternatiivid on patsiendil ära proovitud. Kuna teenuse hind ületab sageli patsiendi majandusliku võimekuse piiri, siis on kasutamine olnud marginaalne, mille tõttu üksikute kordade kohta tulemuste statistika ei kohaldu.

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

9.1 ja 9.2.3 on omavahel konfliktis. Oleneb haiglate raviarvete esitamise praktikast, kuid ilmselt peaks olema 1 ravijuht 1 isiku kohta aastas ning vastavalt punktile 9.1 12 teenuse osutamise korda ravijuhu kohta.

Antud prognoos võib olla tõene, kuid tundub veidi utreeritud. Peab arvestadama, et uue teenuse tulekuga alternatiivsed ravimeetodid antud juhul ei devalveeru ning jäävad paralleelselt kasutusse. Seetõttu võiks eeldada alguses taotletava teenuse suuremat kasutamist tingituna patsientidest, kellele praegused ravivõimalused ei ole soovitud tulemust andnud, kuid edaspidi peaks kasutamine jääma vähemaks.

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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

- Korrektne

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

- Alternatiivse teenuse kasutamisel võib lisanduda arstivastuvõttudele (3002,3004) kaugvastuvõtt 3201

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

- Nõus, ei asenda

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

- Tõesti, patsient peab tulema ravimi manustamiseks iga kord arsti või õe vastuvõtule, kuid see peaks piirduma ühe ravijuhuga.

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

- Puuduvad

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

- Puuduvad

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Ei ole kirjeldatud

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuta ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Antud punkt on kirjeldamata.

1) Alternatiivne medikamentoosne ravi on sümptomaatiline, mis ei kätke endas sama eesmärki kui GAG kihi intravesikaalne ravi.

2) Antud teenus on suunatud eeskätt haiguse ravimisele ja kergendamisele, kuid on tihedalt seotud patsiendi elukvaliteediga. Pikemas perspektiivis aitab antud tervishoiuteenus ära hoida tulevikus patsiendi ravi eskaleerimise invasiivsematele ravimeetoditele ning vältida sellest tulevaid kõrvaltoimeid ja tüsistusi.

3) Eestis on GAG kihi intravesikaalne ravi olnud hinna tõttu marginaalne. Ilmselt on kiiritustsüstiidi haiged hinna suhtes tundlikumad, kuna kiiritusravihaiged on pigem vanemaalised.

Interstitsiaalse tsüstiidi patsiendid on üldiselt tööealised ja ilmselt maksevõimelisemad, kuid IC esinemissagedus on ka oluliselt harvem.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

IC puhul kirjeldatud peamised sümptomid – sage urineerimine, tung, valu alakõhus on sagedased kaebused uroloogias, mistõttu diagnostika võib olla problemaatiline ning väärdiagnoos võib esineda kuni 61% patsientidest (8). Vale diagnoos võib põhjustada vale ravi.

Antud teenuse kohta liigkasutamist ei ole publitseeritud.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

- Patsiendist lähtuv käsitlus – vastavalt haiguse prevaleeruvale sümptomaatikale võib ideaalseim ravialternatiiv olla patsiendile erinev.
- Geograafilistel põhjustel võib olla ravi ebajärjepidev. (Kaugemal elavatel inimestel võib olla ravile tuleku logistika keeruline)

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Kuna sümptomaatika on üsnagi mittespetsiifiline, siis on oht, et antud teenust hakatakse kasutama ka mitte avalduses ettenähtud näidustustel.

Kohaldamise tingimused võiks olla:

- Väikevaagna kiiritusravi anamneesis

- Või diagnoositud interstitsiaalne tsüstiit (N30.1)
- Kasutada teise rea ravimina, kui käitumuslikud ja medikamentoossed ravimeetodid on olnud ebaefektiivsed ja/või enne invasiivseid ravimeetodeid

17. Kokkuvõte

Käsitatud teenuse hüvitamist taodeltakse näidustusega kiiritustsüstiidi või interstitsiaalse tsüstiidi/kusepõie valusündroomi raviks.

Vastavalt esitatud uuringutele võiks eeldatav ravi tulemuslikkus olla 80-90%, st kaebused taanduvad. Täielikku ravivastust antud haiguste puhul üldiselt ei eeldata. Samas ei ole antud ravi efektiivuse tõendamiseks häid topeltpimedaid randomiseeritud uuringuid.

Ohutus on teostatud uuringute põhjal kõrge, olulisi kõrvaltoimeid ei esine.

Interstitsiaalse tsüstiidi ja kiiritustsüstiidi erinevaid ravialteratiive on ravijuhistes reeglina >10, kuna ühtegi hästi ja kõigile toimivat ravi ei ole. (6) Standardravi puudub, oluline on patsiendipõhine käsitlus.

Antud teenuse puhul on välja toodud platseeboga võrdlevate uuringute vähesus/puudus. Sellele vaatamata on mõjukamates ravijuhistes GAG kihi ravi kirjeldatud.

Et tagada optimaalne kasutus, peaks olema kehtestatud kohaldamistingimused:

- Teise rea ravim, kui käitumuslikud ja medikamentoossed ravimeetodid on olnud ebaefektiivsed ja/või enne invasiivseid ravimeetodeid
- Väikevaagna kiiritusravi anamneesis või diagnoositud interstitsiaalne tsüstiit (N30.1)

18. Kasutatud kirjandus

1. C. Browne et al A Narrative Review on the Pathophysiology and Management for Radiation Cystitis", *Advances in Urology*, vol. 2015, Article 7. <https://doi.org/10.1155/2015/346812>
2. Liu, S., Zhang, C., Peng, L. et al. Comparative effectiveness and safety of intravesical instillation treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urogynecol J* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00192-020-04490-3>
3. J.A.Witjes et al EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer; 2021; 45-47 <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2021.pdf>
4. S.S.Patnaik et al. Etiology, pathophysiology and biomarkers of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics* Apr 2017, 1341-1359 <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00404-017-4364-2.pdf>

5. J.J. Wyndaele et al. GAG replenishment therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis Dec 2018 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/nau.23900>
6. D.Engeler et al. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain; 2021; 45-46
<https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Chronic-Pelvic-Pain-2021.pdf>
7. Tanya H et al; *Transl Androl Urol.* 2017 Jul; 6(Suppl 2): S171–S179
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5522791/#r31>
8. Skove, Stephanie L et al. “The misdiagnosis of interstitial cystitis/bladder pain syndrome in a VA population.” *Neurourology and urodynamics* vol. 38,7 (2019): 1966-1972. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7169430/>
9. J. Curtis Nickel et al. *Second Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group Evaluation of Effectiveness and Safety of Intravesical Sodium Chondroitin Sulfate Compared With Inactive Vehicle Control in Subjects With Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome, Urology, Volume 79, Issue 6, 2012, 1220-1225*
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009042951200194X?via%3Dihub>