

Meditsiiniseadme meditsiinilise tõendus põhise hinnang

Taotluse nimetus	Nebulisaatorsüsteem Aerogen (USB)
MSA kood	14278
Aasta	2020

Lühikokkuvõtte taotlusest

Taotluse Aerogen USB nebulisaatori ja Aerogen Solo patsiendipõhise kulutarviku lisamiseks Eesti Haigekassa meditsiiniseadmete loetellu tegi AS Meditsiinigrupp.

Haigekassa soodustust taotletakse kõikide diagnooside ja sündroomide puhul, kus on tarvidus manustada inhaleeritavaid ravimeid nebulisaatoriga. Muude meditsiiniliste näidustuste all tuuakse välja, et Aerogen nebulisaator ühildub koduse ventilaatorravi seadmetega. Taotluse järgi ei ole alternatiivseid koduse ventilaatorraviseadmega ühilduvaid nebulisaatorsüsteeme Eesti turul saadaval ning puudub ka varasem meditsiiniseadme- ja piirhinnarühm, kuhu seade lisanduks. On esitatud Tallinna Lastehaigla prognoos 8-10 seadme kasutamisele aastas lähtuvalt kodusel ventilaatorravigil patsientide arvust, kulutarvikuid kuluks 12-14 tükki aastas patsiendi kohta.

Meditsiiniliselt põhjendatud näidustuse olemasolu meditsiiniseadme tavakasutamiseks (kodus kasutamiseks)

Taotluse esitaja taotleb Aerogeni ja Aeronebi kasutamist kõikide diagnooside ja sündroomide puhul, kus on tarvidus manustada inhaleeritavaid ravimeid nebulisaatoriga. Muude meditsiiniliste näidustuste all on toodud välja, et Aerogen nebulisaator ühildub koduse ventilaatorravi seadmetega.

Taotleja on toonud välja meditsiiniseadet vajavate patsientide hulga prognoosi juures Tallinna Lastehaigla statistika, samas on jäetud täpsustamata, kas taotlus on tehtud vaid pediatrilistele patsientidele.

Põhjenduses on mainitud diagnoose astma, bronhospasm, KOK, ARDS, IRDS - nendest diagnoosidest on kodus ravitavad vaid kontrolli all olevad bronhiaalastma ja KOK, ülejäänud diagnoosid vajavad alati haiglaravi ning on taotluses irrelevantsed.

Ka taotleja poolt väljatoodud tõendusmaterjalist suur osa on haiglaravile spetsiifiline.

Kodust ventilaatorravi saab jaotada mitteinvasiivseks ja invasiivseks – mitteinvasiivsel ventilaatorravigil on kasutusel näomask ning invasiivne ventilaatorravi toimub kunstliku hingamistee (trahheostoomi) abil.

Mõlemal juhul saab eristada patsiente, kes vajavad pidevat kodust ventilaatorravi ja patsiente, kes kasutavad kodust ventilaatorravi vahelduvalt, näiteks öösiti. Reeglina ei ole mitteinvasiivne kodune ventilaatorravi pidev [1]. Erinevalt invasiivsest ventilatsioonist vajab mitteinvasiivne ventilatsioon maskiga ruumiõhust hermeetiliselt isoleeritud ninaneelu ning näiteks söömiseks tuleb ventilatsioon katkestada.

Inhaleeritavaid ravimeid kasutatakse peamiselt obstruktiivsete kopsuhaiguste raviks, näiteks bronhodilataatoritele puudub kaasuvate toimete tõttu süsteemsel manustamisel alternatiiv. Ka kehtiv kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) Eesti ravijuhend [2] ja tänaseks aegunud bronhiaalastma Eesti ravijuhend [3] soovitavad inhaleeritavate ravimite kasutamist. Inhaleeritavaid ravimeid manustatakse tavaliselt inhalaatori abil, kuid elusõltuval kodusel ventilaatorravigil haigetel ei ole võimalik inhalaatori kasutamiseks ventilatsiooni katkestada. Lisaks ei ühildu inhalaatorid trahheostoomidega. Aerogen nebulisaatori kasutamise eesmärk

kodusel ventilaatorravigil olevatel patsientidel on ravimite inhalatsiooniks nebuliseerimine ilma ventilaatorravi katkestamata, kuna süsteem on võimalik ühendada otse hingamiskontuuri.

Mitte-elusõltuvat mitteinvasiivset ventilaatorravi on võimalik katkestada ning ravimeid saab manustada standardse inhalaatori või nebulisaatori abil.

Aerogen USB nebulisaatori ja Aerogen Solo kulutarviku kasutamine kodusel tingimustes on tootja poolt lubatud ventilaatorravigil patsientidel vahelduvas režiimis (30 minutit); omahingamisel patsientidel ei ole kodukasutus lubatud [4].

Kõik kodusel ventilaatorravi saavad patsiendid ei vaja inhaleeritavate ravimite kasutamist. Inhaleeritavatest ravimitest kasutatakse peamiselt bronhodilataatoreid ja kortikosteroide, mis lõõgastavad bronhide silelihaseid ja vähendavad alumiste hingamisteede reaktiivsust, omades raviefekti alumiste hingamisteede (bronhide) obstruktiivsete haiguste korral. Näiteks kesknärvisüsteemi haiguste, neuromuskulaarsete haiguste ja ülemiste hingamisteede mehaanilise obstruktsiooni puhul ei ole inhaleeritavate ravimite kasutamine näidustatud.

Teadaolevalt ei ole Eestis avaldatud andmeid koduse ventilaatorravi kasutamise põhjuste kohta.

Kanada 12 aastat hõlmavas täiskasvanute kohortuuringus [5] leiti, et koduse ventilaatorravi põhjuseks oli 44,7% patsientidest neuromuskulaarne haigus või rindkere restriktiivne haigus (peamiselt ülekaal), 18,8% krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) ja 36,2% teadmata põhjus. Toodi välja, et Kanadas kehtivad juhendid ei soovita KOKi raviks kodusel ventilaatorravi kasutada puuduliku tõendusmaterjali tõttu. Alumiste hingamisteede obstruktiivsetest haigustest esines kohordis KOK 31,3% patsientidest ja astma 13,0% patsientidest – nendel patsientidel võib inhalatsioonivaba või minna sõltumata koduse ventilaatorravi näidustusest. Kohordis vajas 2011. aastal valdav osa patsientidest (93,7%) mitteinvasiivset kodusel ventilaatorravi.

Itaalia 2020. aastal avaldatud uuringus [6] uuriti koduse ventilaatorravi kasutust lastel. 72,9% patsientidest kasutati mitteinvasiivset ja 27,1% invasiivset ventilatsiooni. 30,6% juhtudest oli koduse ventilaatorravi näidustuseks neuromuskulaarne haigus, 24,8% ülemiste hingamisteede patoloogia, 22,7% kesknärvisüsteemi haigus, 10,5% alumiste hingamisteede patoloogia ja 4,2% ventilatsioonikontrolli patoloogia. Ülemiste hingamisteede patoloogiatest olid levinumad ülekaal, näokolju deformatsioonid ja Prader-Willi sündroom. Alumiste hingamisteede patoloogiatest olid levinumad tsüstiline fibroos, trahheobronhomalaatsia ja bronhopulmonaarne düsplaasia. Loetletud haigusseisundite hulgas võib kasu olla inhalatsioonivabade ravimite kasutamisest reaktiivsete hingamisteede tõttu alumiste hingamisteede patoloogiate korral, ülejäänud juhtudel ei ole üldiselt ravimite inhalatsioonid näidustatud.

Soovituslik on paluda taotlejal täpsustada, millistele patsientidele kodusel Aerogeni kasutamist taotletakse.

Seadmest oleks kõige rohkem kasu hingamisaparaadi kasutamisest sõltumatel haigetel, kellel on inhaleeritava ravimi kasutamist vajav haigusseisund. Aprillist 2020 on kasutusel haigekassa teenuskood 7070 elusõltuva ventilaatorravi kasutamiseks. Aerogeni lisamise Haigekassa poolt kompenseeritavate seadmete hulka saab siduda elusõltuva ventilaatorraviga ning lisada, et vajalik on inhaleeritava ravimi kasutamist vajav haigusseisund.

Meditsiiniseadme kasutamisest oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos

Ravitulemus sõltub inhaleeritavate ravimite manustamise näidustusest. Obstruktiivse hingamisteede haiguse ägenemise korral võib bronhodilataatorite kasutamine olla elupäästva toimega.

Lastel on bronhopulmonaalse düsplaasia (P27.1) korral näidatud, et inhaleeritavad bronhodilataatorid ja kortikosteroidid parandavad vähendavad hingamisteede obstruktsiooni, kuid ei oma olulist pikaajalist toimet. Uuringud on väikese patsientide arvuga ja pikaajalise toime osas heterogeensete tulemustega [7].

Patsiendi isikupära ja tema teadlike valikute võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära ei mõjuta nebulisaatori kasutamist ja ravitulemust.

Eestis meditsiiniseadet vajavate patsientide arvu 4 aasta prognoos

Taotluses on välja toodud Tallinna Lastehaigla kodust ventilaatorravi vajavate haigete arv: 4 aasta jooksul prognoositakse 8-10 haiget aasta kohta. Ei ole täpsustatud, kas tegemist on uute juhtudega igal aastal või kodusel ventilaatorravigil olevate patsientide koguarvuga. Ei ole selge, kas kõik haiged on elusõltuval kodusel ventilaatorravigil ja kas nad vajavad inhaleeritavate ravimite manustamist.

Taotluses pole välja toodud statistikat täiskasvanud kodusel ventilaatorravigil patsientide kohta, keda taotleja välistanud ei ole.

Aprillist 2020 on kasutusel Eesti Haigekassa tervishoiuteenuse kood 7070 invasiivse koduse ventilaatorravi tähistamiseks. Haigekassa võtab koduse ventilaatorravi eest tasu maksmise kohustuse üle patsiendilt, kellel on trahheostoom või kes on ventilaatorravigil elusõltuv. Kuna värskest kasutusele võetud koodi kohta puudub statistika, ei ole veel võimalik prognoosida invasiivse koduse ventilaatorravi vajadust [8].

Varem on kasutatud koduse respiraatorravi teenuse kodeerimiseks koodi 7034 sõltumata invasiivsusest. 2019. aastal osutati teenust 7034 kokku 651 isikule 139424 korda, ühe isiku kohta keskmiselt 214 päeva aastas. Invasiivne respiraatorravi vajab aspiraatori kasutamist kodus – teenust 7035 osutati 2019. aastal kokku 19 isikule 3625 korda, ühe isiku kohta keskmiselt 191 päeva aastas [9].

Kuna kõik invasiivsel või elusõltuval respiraatorravigil olevad haiged ei vaja inhaleeritavate ravimite manustamist, on nebulisaatorit vajavate haigete hulk väiksem kui 19.

Teiste riikide statistika ülevõtmist takistab suur varieeruvus koduse ventilaatorravi kättesaadavuse, kasutamise põhjuse ja invasiivsuse osas. Euroopas on kirjeldatud koduse (invasiivse ja mitteinvasiivse) ventilaatorravi rakendamist 0,1-9,6 patsiendil 100000 elaniku kohta [10].

Meditsiiniseadme kasutamise võimalikud kõrvaltoimed

Aerogen ei põhjusta teadaolevalt kõrvaltoimeid. Kõrvaltoimed võivad olla tingitud seadmega nebuliseeritavatest ravimitest.

Võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete raviviisidega, sealhulgas meditsiiniseadmete, ravimite ja tervishoiuteenustega. Uue seadme asendatavus või täiendav mõju kehtivale meditsiiniseadmete loetelule

Nebulisaatorid jaotatakse tööprintsibi alusel kolme gruppi: suruõhunebulisaatorid (*jet nebulizer*), ultrahelinebulisaatorid ja võrknebulisaatorid (*mesh nebulizer*). Inhaleeritavaid ravimeid saab manustada ka inhalaatori (*metered dose inhaler*, MDI) ja hingamiskontuuri sobiva vahekambri abil. Aeronex kuulub võrknebulisaatorite hulka.

Võrknebulisaatorite tööprintsip seisneb ravimilahuse surumises läbi peene vibreeriva võrgu, mille tagajärjel tekib aerosool. Vastavalt võrgu vibreerimise mehhanismile eristatakse aktiivseid (Aeronex, eFlow) ja passiivseid (Omron Microair) võrknebulisaatoreid. Võrknebulisaatori headeks külgedeks nimetakse kompaktsust ja portatiivsust, optimaalset aerosooliosakeste suurust, efektiivsust ja kasutuslihtsust. Probleemideks peetakse kõrgemat hinda, keerukat puhastamist, ravimi doosi korrigeerimise vajadust suruõhunebulisaatorilt üle minnes ning sobimatust viskoossete või kuivamisel kristalliseeruvate lahustega [11].

Teadaolevalt ei ole Eestis saadaval teisi seadmeid, millega oleks võimalik ravimeid nebuliseerida kodusel juhitalval hingamisel patsientidel. Haiglate intensiivraviosakondades on levinud hingamisaparaatidesse sissehitatud suruõhunebulisaatorid, mis sünkroniseerivad ravimi aurustamise inspiiriumiga; see võimalus puudub Eestis kasutusel olevatel kodustel hingamisaparaatidel.

Puuduvad uuringud, kus võrreldakse kodusel ventilatsioonil olevatel haigetel erinevaid ravimite inhalatsioonina manustamise viise.

2005. aasta uuringus leiti loomkatses makaakidega (vastsündinu kopsu mudel), et Aeronex toimetab kopsu oluliselt rohkem radioaktiivset märkainet, kui suruõhunebulisaator. Leiti, et sünkroniseeritult inspiiriumiga oli märkaine kontsentratsioon kopsudes kõige kõrgem (14,0% märkainest), kuid ka sünkroniseerimisetata toimus oluliselt parem märkaine imendumine (12,6% märkainest) kui suruõhunebulisaatorit kasutates (0,5% märkainest) [12].

2017. aasta uuringus manustati 72 astma ägenemise tõttu kopsude juhitalval hingamisel olevale haiglapatsiendile bronhodilaatoreid, võrreldi kolme manustamise viisi - võrknebulisaatoriga (Aerogen Solo), suruõhunebulisaatoriga ja inhalaatoriga. Iga variandi juures uuriti omakorda niisuti kasutamise efekti. Manustamisviis ei mõjutanud kliinilisi näitajaid või kopsude juhitalva hingamise pikkust. Esines statistiliselt mitteoluline trend lühenenud intensiivravi pikkusele Aerogeni kasutamisel. Niisutuse rakendamine aerosooli manustamise ajaks ei mõjutanud tulemeid mitte ühegi manustamisviisi korral [13].

2017. aasta uuringus võrreldi 60 KOKi ägenemisega ja juhitalval hingamisel patsiendil 3 võrknebulisaatorit (Aerogen Pro, Aerogen Solo, NIVO), suruõhunebulisaatorit ja inhalaatorit. Manustati salbutamooli ning mõõdeti ravimi kontsentratsiooni filtris ning patsiendi uriinis. Leiti, et ravimi kontsentratsioonides ei olnud võrknebulisaatoritel omavahel vahet (keskmiselt 10,6% ravimist oli poole tunni järel imendunud uriini), kuid kõik olid paremad kui suruõhunebulisaator (4,2% ravimist uriinis) ning halvemad kui inhalaator (34,8% ravimist uriinis). Inhalaatori kasutamine tagas võrknebulisaatoritest oluliselt parema ravimi imendumise, kuid tulemus oli operatoorsõltuv [14].

2017. aasta uuringus uuriti 38 astmahaigel salbutamooli kontsentratsiooni uriinis pärast aerosooli manustamist inhalaatori või nebulisaatoriga ning niisutiga või ilma niisutusega.

Ravimist oli poole tunni järel eritunud inhalaatoriga manustades 2,3%, võrknebulisaatoriga manustades 1,7% ja suruõhunebulisaatoriga manustades 0,8%; samas oli 24 tunni möödumisel uriinis enim ravimit võrknebulisaatoriga manustades (10,3% ravimist). Autorid pakkusid välja, et erinevuse põhjuseks on inhalaatoriga tekkivad peenemad aerosooli osakesed, kuid esineb suur ravimi kadu sadenemise tõttu inhalaatori kambris [15].

2017. aasta 228 intubeeritud ja kopsude juhitalval hingamisel haige retrospektiivses uuringus leiti, et võrreldes inhalaatori kasutamisega ei mõjutanud Aeroneb Solo kasutamine juhitalva hingamise pikkust, haiglasuremust või ventilaatorpneumoonia esinemissagedust [16].

2017. aasta *in vitro* uuringus 20 seadmega leiti, et 25-30% juhtudest jäi Aerogen Solo kasutamisel osa ravimit (keskmiselt 21,3% ravimi mahust) nebuliseerimata, kuna aparaat lõpetas teadmata põhjusel töötamise enneaegselt. Autorid pakkusid välja, et kuna seade vajab toimimiseks head gravitatsioonilist kontakti ravimilahuse ja vibreeriva võrgu vahel, võis esineda probleem lahuse pealevooluga [17].

Meditatsiooniseadme optimaalne kogus lähtuvalt diagnoosist, haiguse raskusastmest või muudest ravi kulgu mõjutavatest asjaoludest, võrdlus rahvusvahelise kogemusega ja olemasolevate ravijuhenditega

Vahelduval kasutamisel (kuni 4 korda päevas) on tootjainfo järgi ühe Aerogen Solo kulutarviku kasutamisega 28 päeva [18]. Ka taotluses on pakutud Tallinna Lastehaigla kogemuse põhjal optimaalseks ühekordsete tarvikute hulgaks 12-14 tükki aastas ühe kasutaja kohta.

Meditatsiooniseadme optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste

Meditatsiooniseadme optimaalset kasutamist ei ole võimalik tagada läbi kohaldamise tingimuste

Meditatsiooniseadme väär- ja liigkasutamise võimalikkus

Seadme kasutusjuhiste rikkumisel võib soovitud terapeutiline efekt jääda puudulikuks.

Kokkuvõte

Aerogen USB koos kulutarvikuga Aerogen Solo on seade, mis võimaldab kodusel juhitalval hingamisel olevatele haigetele manustada inhaleeritavaid ravimeid otse hingamiskontuuri katkestamata juhitalvat hingamist. Hetkel ei ole Eestis saadaval alternatiivset seadet. Puuduvad uuringud seadme kasutamise kohta kodutingimustes, kuid haiglatingimustes ja eksperimentaalsetes uuringutes on seade alternatiividega võrreldes sama hea või parem.

Taotleja on esitanud taotluse kõigile patsientidele, kes on kodusel ventilaatorravigil. Suur osa kodusel ventilaatorravigil patsientidest saab ravi vahelduvalt ning võimalik on ventilaatorravi inhalaatori kasutamiseks katkestada. Lisaks ei vaja kõik kodusel ventilaatorravigil patsiendid ravimite inhalatsioonina manustamist.

Soovituslik on kompenseerida Aerogen USB ning Aerogen Solo kasutamine patsientidele, kes saavad elusõltuvat ventilaatorravi (Haigekassa teenuskood 7070) ja vajavad haiguse tõttu inhaleeritavate ravimite manustamist.

Kasutatud kirjandus

- [1] A. King, „Long-term Home Mechanical Ventilation in the United States,“ *Respir Care*, pp. Jun;57(6):921-30, 2012.
- [2] Ravijuhendite nõukoda, Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse käsitus (RJ-J/42.1-2020), 2020.
- [3] Ravijuhendite nõukoda, Täiskasvanute astma käsitus esmatasandil (RJ-J/3.1-2014), 2014.
- [4] Aerogen, „Aerogen USB kasutusjuhend,“ [Võrgumaterjal]. Available: https://www.aerogen.com/wp-content/uploads/2019/01/30-763-Rev-F-Aerogen-USB-Controller-EN-UK_WEB-compressed.pdf. [Kasutatud 08 06 2020].
- [5] M. Povitz, L. Rose, S. Shariff, S. Leonard, B. Welk, K. Jenkyn, D. Leasa ja A. Gershon, „Home Mechanical Ventilation: A 12-Year Population-Based Retrospective Cohort Study,“ *Respir Care*, pp. Apr;63(4):380-387, 2018.
- [6] M. Pavone, E. Verrillo, A. Onofri, S. Caggiano, M. Beatrice, C. Testa ja R. Cutrera, „Characteristics and Outcomes in Children on Long-Term Mechanical Ventilation: The Experience of a Pediatric Tertiary Center in Rome,“ *Ital J Pediatr*, p. Jan 31;46(1):12, 2020.
- [7] B. Clouse, R. Sudarshan ja J. Slaughter, „Systematic Review of Inhaled Bronchodilator and Corticosteroid Therapies in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia: Implications and Future Directions,“ *PLoS One*, p. 11(2): e0148188, 2016.
- [8] Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu, „Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu,“ 19.03.2020 nr 19. [Võrgumaterjal]. Available: <https://www.riigiteataja.ee/akt/124032020014>.
- [9] Tervishoiuteenuste sh DRG kasutus raviasutustes, „Eesti Haigekassa,“ 2019. [Võrgumaterjal]. Available: https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/statistika/thtstatistika/eriarstiabi_raviteenused_2019.xlsx.
- [10] S. Lloyd-Owen, G. Donaldson, N. Ambrosino, J. Escarabill, R. Farre, B. Fauroux, D. Robert, B. Schoenhofer, A. Simonds ja J. Wedzicha, „Patterns of Home Mechanical Ventilation Use in Europe: Results From the Eurovent Survey,“ *Eur Respir J*, pp. Jun;25(6):1025-31, 2005.
- [11] A. Ari, „Jet, ultrasonic and mesh nebulizers: an evaluation of nebulizers for better clinical outcomes.,“ *Eurasian J. Pulmonol*, pp. 16, 1–7 , 2014.
- [12] J. Dubus, L. Vecellio, M. De Monte, J. Fink, D. Grimbert, J. Montharu, C. Valat, N. Behan ja P. Diot, „Aerosol Deposition in Neonatal Ventilation,“ *Pediatr Res*, pp. 58(1):10-4, 2005.
- [13] I. Moustafa, M. ElHansy, M. Al Hallag, J. Fink, P. Dailey, H. Rabea ja M. Abdelrahim, „Clinical outcome associated with the use of different inhalation method with and without humidification in asthmatic mechanically ventilated patients.,“ *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, pp. 45:40-46, 2017.
- [14] M. ElHansy, M. Boules, A. El Essawy, M. Al-Kholy, M. Abdelrahman, A. Said, R. Hussein ja M. Abdelrahim, „Inhaled salbutamol dose delivered by jet nebulizer, vibrating mesh nebulizer and metered dose inhaler with spacer during invasive mechanical ventilation.,“ *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, pp. 45:159-163, 2017.
- [15] I. Moustafa, M. Ali, M. Al Hallag, H. Rabea, J. Fink, P. Dailey ja M. Abdelrahim, „Lung Deposition and Systemic Bioavailability of Different Aerosol Devices With and Without Humidification in Mechanically Ventilated Patients,“ *Heart Lung*, pp. 46(6):464-467, 2017.
- [16] M. Dubosky, Y. Chen, M. Henriksen ja D. Vines, „Vibrating Mesh Nebulizer Compared With Metered-Dose Inhaler in Mechanically Ventilated Subjects,“ *Respir Care*, pp. Apr;62(4):391-395, 2017.
- [17] A. Gowda, A. Cuccia ja G. Smaldone, „Reliability of Vibrating Mesh Technology,“ *Respir Care*, pp. 62(1):65-69, 2017 .

[18] Aerogen, „Aerogen Solo Set-up Guide.,“ [Võrgumaterjal]. Available:
https://u5i6p3z8.stackpathcdn.com/wp-content/uploads/2016/03/Aerogen-Solo-Set-Up-Guide_2015.pdf. [Kasutatud 08 06 2020].