

SVEIKATOS PRIEŽIŪROS TECHNOLOGIJOS VERTINIMAS

BESIREZORBUOJANTYS KRAUJAGYSLIŲ STENTAI ŠIRDIES IŠEMINIŲ LIGŲ GYDYMUI

SANTRAUKA

Vertinimo metodika. Šis sveikatos priežiūros technologijos vertinimas (SPTV) yra Austrijos Liudviko Boltzmano instituto (LBI-HTA) atlikto vertinimo (angl. “Fully bioresorbable scaffolds for coronary artery disease“) atnaujinimas ir adaptavimas Lietuvos kontekstui pagal Europos sveikatos technologijų vertinimo tinklo (EUnetHTA) metodikas. Europos Komisija inicijuoja ir remia EUnetHTA narių (institucijų) atliktų SPTV naudojimą ir adaptavimą nacionaliniams Europos šalių poreikiams.

LBI-HTA vertinimas buvo atliktas, naudojantis 2015 m. sausio mėn. mokslinių straipsnių duomenų bazėmis Ovid MEDLINE, Embase, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination, klinikinių tyrimų registras ir gamintojų pateiktais dokumentais. Akreditavimo tarnyba 2016 m. rugsėjo mėn. atnaujino LBI-HTA vertinimą, papildydama naujausiais (2015 m. vasario – 2016 m. rugsėjo mėn.) mokslinių straipsnių duomenimis, atsiradusiais po LBI-HTA vertinimo publikavimo 2015 m. kovo mėn. SPTV atnaujintas ir papildytas, išanalizavus naujausius klinikinius atsitiktinių imčių tyrimus (n=4), prospektyvinius palyginamuosius ir stebimuosius klinikinius tyrimus (n=5) bei sisteminę literatūros apžvalgą.

Sveikatos technologijos vertinimo pagrindimas. Išeminės širdies ligos (IŠL) – tai vainikinių arterijų aterosklerozės pasireiškimas. Ligai progresuojant, gali būti pažeidžiamas širdies raumuo ir sukiamas širdies nepakankamumas, širdies ritmo sutrikimai, taip pat didėja miokardo infarkto (MI) ir priešlaikinio mirštamumo rizika. Sergamumas IŠL Lietuvoje kasmet auga, vidutiniškai per metus diagnozuojama 900 naujų ligos atvejų (100 000 gyv.). Lietuvoje IŠL yra pagrindinė mirties priežastis, 2011–2015 metais mirštamumas dėl IŠL vidutiniškai siekė 600 atvejų (100 000 gyv.) kasmet. IŠL taip pat susijusios su pasikartojančiu diskomfortu, pablogėjusia gyvenimo kokybe, sumažėjusiu fiziniu pajėgumu, depresija bei dažna hospitalizacija. Pasaulio Sveikatos Organizacijos duomenimis, 2012 m., IŠL buvo pagrindinė negalios priežastis, dėl kurios prarandama daugiausiai sveiko gyvenimo metų (angl. DALYs) – vidutiniškai 2,3 tūkst. metų (100 000 gyv.) pasaulio mastu, 69 metai (1000 gyv.) – Lietuvoje. IŠL taip pat kelia didelę finansinę našta, 2009 m. IŠL ligų gydymui Lietuvoje buvo skiriama 3 % (58,4 mln. €) visų sveikatos priežiūros išlaidų, didžioji dalis (43 %) – ambulatoriniam gydymui (25,1 mln. €).

Tikslinė pacientų grupė. Šio SPTV subjektais buvo suaugusieji (pilnamečiai) pacientai, sergantys išeminėmis širdies ligomis (pagal TLK-10-AM: I20–I25), išsivysčiusiomis dėl naujai atsiradusių pažeidimų širdies vainikinėse arterijose, kuriems gali būti indikuojama miokardo revaskuliarizacija ir implantuojami besirezorbuojantys kraujagyslių stentai (BKS). Remiantis įvairių Europos šalių patirtimi, BKS gali būti implantuojami maždaug 10–15 % visų perkutaninės koronarinės angioplastikos atvejų, Lietuvoje tai galėtų sudaryti apie 590–890 procedūrų per metus.

Technologijos aprašymas. Sveikatos priežiūros technologijos vertinimo objektas – perkutaninė koronarinė intervencija, implantuojant besirezorbuojančius kraujagyslių stentus. Šiuo metu Europos rinkoje yra keturių gamintojų BKS, gavę CE ženklus (*ABSORB®*, *DESolve®*, *ART Pure Bioresorbable Scaffold* bei *Magmaris*), tačiau populiariausi ir vieninteliai BKS, kurių saugumo ir klinikinio efektyvumo rezultatai vertinami šiame SPTV (kitų gamintojų

BKS nepateko tarp atliktos paieškos rezultatų yra ABSORB® (Abbott Vascular). ABSORB® prieinami daugiau nei 60 šalių ir yra implantuoti daugiau nei 60 000 pacientų. BKS implantacijai reikalinga tokia pati infrastruktūra, personalas bei įranga, kaip ir implantuojant kitų tipų vainikinių kraujagyslių stentus. Kai kuriose šalyse perkutaninė koronarinė intervencija (PKI), implantuojant BKS, yra kompensuojama taip pat, kaip ir implantuojant vaistus išskiriančius stentus (VIS). Šalyse, kuriose kompensavimo mechanizmas yra paremtas DRG (giminingų diagnozių grupių) metodu, BKS skiriamas tas pats intervencijos kodas kaip ir VIS. Apie dabartinį BKS taikymą Lietuvoje nebuvo rasta oficialių ir viešai prieinamų duomenų.

Alternatyvios technologijos. Kraujotakai užblokuotoje kraujagyslėje atkurti yra taikomos įvairios revaskuliarizacijos technologijos, dažniausiai – perkutaninė koronarinė intervencija, kurios metu yra praplečiamos stenotinės arterijos ir implantuojami stentai, palaikantys atvertą kraujagyslės spindį. BKS alternatyva yra laikomi pastovūs/nesuyrantys VIS. Vietoje PKI taip pat gali būti atliekama atvira vainikinių arterijų apeinamųjų jungčių suformavimo operacija, lyginant su šia operacija, stento implantacija yra mažiau invazinė ir manoma, kad susijusi su mažesne, procedūros metu atsirandančių, nepageidaujamų įvykių rizika. Su nesuyrančiais stentais susijusias problemas apima tai, jog jie gali sukelti kraujagyslės neointimos hiperplaziją stente, dėl kurios gali įvykti pakartotina stenozė ir atsirasti antrinės PKI poreikis. Teigiama, kad BKS sumažina vėlyvos stento trombozės riziką, nes kraujagyslei išgijus, stentas visiškai rezorbuojasi.

Technologijos saugumas. Trumpalaikiai (12 mėnesių) klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų duomenys rodo, kad stento trombozė įvyksta ne daugiau kaip 1,5 % BKS grupės pacientų; statistiškai reikšmingo skirtumo tarp BKS ir VIS nėra. Tačiau yra pavienių įrodymų, jog poūmiu periodu (2–30 dienų) trombozė po BKS įvyksta reikšmingai didesnei pacientų daliai nei po VIS. Procedūros metu MI pasireiškia ≤ 5 % BKS pacientų ir $\leq 3,2$ % VIS pacientų; statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nėra (žr. 1 lentelė).

BKS ir VIS grupėse mirštamumas procedūros metu taip pat nesiskiria ir yra ne didesnis nei 1 %. Bendras komplikacijų dažnis po BKS implantacijos varijuoja nuo 3 % iki 6 %, o sunkių nepageidaujamų įvykių dažnis tarp 1–12 %.

Technologijos klinikinis veiksmingumas. 12 mėn. trukmės stebimojo laikotarpio tyrimai rodo, jog pacientų mirštamumo (kardialinio) rodikliai po BKS ($\leq 1,3$ %) ir VIS (≤ 1 %) implantacijos yra žemi ir reikšmingai nesiskiria. Mirštamumo dėl įvairių priežasčių (angl. all-cause mortality) dažnis yra didesnis (žr. 1 lentelė), tačiau reikšmingas skirtumas tarp technologijų užfiksuotas tik viename tyrime, kuriame mirštamumas po VIS implantacijos buvo dažnesnis.

Po 12 mėn. nuo BKS ir VIS implantacijos, stebimas panašus MI dažnis (mažiau nei 6,9 % vs. 5,6 %, atitinkamai), taip pat statistiškai vienodai daliai pacientų nepasireiškia krūtinės angina (74 %). Vis dėlto, analizuojant sukauptajį krūtinės anginos pasireiškimo dažnį, rezultatai kontraversiški: vieno tyrimo rezultatai parodė, jog po BKS implantacijos fiksuojami statistiškai reikšmingai mažesni rodikliai (22 %) lyginant su VIS (30 %); tačiau kitas tyrimas neatskleidė statistiškai patikimo skirtumo BKS (18,3 %) ir VIS (18,4 %) grupėse (žr. 1 lentelė).

Pakartotinė revaskuliarizacija atliekama statistiškai vienodai pacientų daliai po BKS (4–9,1 %) implantacijos lyginant su VIS (6,8–8,1 %) (žr. 1 lentelė). Turimi duomenys rodo, kad statistiškai reikšmingo gyvenimo kokybės pokyčio skirtumo tarp BKS ir VIS nėra, tačiau šie rodikliai įtrauktuose tyrimuose buvo pateikti dalinai.

1 lentelė. BKS ir VIS efektyvumas ir saugumas, remiantis klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų 12 mėnesių stebėjimo rezultatais.

Vertinami rezultatai	Poveikio dydžio svyravimai		
	BKS	VIS	Statistinis skirtumas
Saugumas (%)			
Stento trombozė*	0,4–1,5	0–1,5	Nereikšmingas
Periprocedūrinis MI	1,1–5,0	0,9–3,2	Nereikšmingas
Mirštamumas (%)			
Bendrasis (įvairios priežastys)	0–1,1	0–2,1	Reikšmingas 1/4 KAIT
Kardialinis	0–0,6	0–1,3	Nereikšmingas
Sergamumas (%)			
Bendrasis MI dažnis	2,1–6,9	1,0–5,6	Nereikšmingas
Tikslinės kraujagyslės MI	1,7–6,0	0,8–4,6	Nereikšmingas
Krūtinės anginos dažnis	18,3–22,0	18,4–30,0	Reikšmingas 1/2 KAIT
Bendras revaskuliarizacijos dažnis	4,0–9,1	6,8–8,1	Nereikšmingas
Tikslinės kraujagyslės revaskuliarizacija	2,0–4,9	4,5–5,1	Nereikšmingas
Tikslinio pažeidimo revaskuliarizacija	1,0–2,6	2,0–3,8	Nereikšmingas

Santrumpos: BKS – besirezorbuojantys kraujagyslių stentai; KAIT – klinikiniai atsitiktinių imčių tyrimai; MI – miokardo infarktas; VIS – vaistus išskiriantys stentai;

Paiškinimai: * – bendrai skaičiuojant – įvykusią ir tikėtiną trombozę.

Technologijos funkcinė vertė. Vadovaujantis Ligu, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. 159 „Dėl Ligu, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ priedo 6 punktu, įvertinta šios sveikatos priežiūros technologijos funkcinė vertė pagal medicinos pagalbos priemonėms (MPP), siūlomoms įrašyti į Centralizuotai apmokamų vaistinių preparatų ir medicinos priemonių sąrašą, taikomus kriterijus (žr. 2 lentelė). Akreditavimo tarnyba nustatė, kad šios MPP funkcinė vertė – 6 balai (iš 17 galimų).

2 lentelė. Besirezorbuojančių kraujagyslių stentų, išeminių širdies ligų gydymui, funkcinės vertės nustatymas.

Funkcinės vertės kriterijai	Balai	Paiškinimas
Ligos įtaka sveikatai	3	IŠL – viena pagrindinių mirties priežasčių Lietuvoje.
Socialinė MPP svarba	1	Mokslinių įrodymų dėl BKS poveikio prarastų kūno funkcijų atkūrimui ir gyvenimo kokybei nepakanka.
MPP inovatyvumas	1	BKS galėtų iš dalies pakeisti šiuo metu naudojamas alternatyvas, kai jos neveiksmingos arba kontraindikuojamos.
Klinikinis efektyvumas	1	Yra mokslinių įrodymų, kad BKS efektyvumas panašus į alternatyvių gydymo metodų.
Ekonominis efektyvumas	-	Nevertintas, nes tai nebuvo šio SPTV objektas.
IŠ VISO:	6	

Santrumpos: BKS – besirezorbuojantys kraujagyslių stentai; IŠL – išeminė širdies liga; MPP – medicinos pagalbos priemonė; SPTV – sveikatos priežiūros technologijos vertinimas.

IŠVADOS:

1. Šiuo metu Europos rinkoje yra keturių rūšių (gamintojų) besirezorbuojantys kraujagyslių stentai (BKS), gavę CE ženklus: ABSORB® (Abbott vascular); DESolve® (Elixir Medical); ART Pure Bioresorbable Scaffold (Arterial Remodelling Technologies) bei Magmaris (Biotronik). Vis dėlto, daugelyje mokslinių tyrimų esantys klinikinio efektyvumo ir saugumo įrodymai leidžia palyginti tik ABSORB® BKS su alternatyvia, vaistus išskiriančių stentų (VIS), technologija (Xience®).
2. Remiantis 12 mėnesių trukmės klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų rezultatais, BKS lyginant su VIS yra vienodai saugios technologijos, vertinant tokius aspektus, kaip miokardo infarkto dažnis procedūros metu (1,1–5 % vs. 0,9–3,2 %, atitinkamai) bei neabejotina ir/ar tikėtina stento trombozė (0,4–1,5 % vs. 0–1,5 %, atitinkamai). Šiuo metu trūksta mokslinių įrodymų, pagrindžiančių ilgalaikį BKS saugumą, kurie yra ypač aktualūs, nes mažas vėlyvos stento trombozės (> 12 mėn.) dažnis yra laikomas pagrindiniu ir svarbiausiu BKS pranašumu prieš senesnės kartos VIS.
3. BKS, lyginant su VIS, pasižymi vienodais klinikinio veiksmingumo rezultatais po 12 mėnesių trukmės stebėjimo periodo, vertinant tokius rodiklius kaip kardialinis mirštamumas (0–0,6 % vs. 0–1,3 %, atitinkamai), miokardo infarkto dažnis (1–6,9 % vs. 1–5,6 %, atitinkamai) bei krūtinės anginos simptomų pasireiškimas (18,3 % vs. 18,4 %, atitinkamai). Vis dėlto, trūksta ilgalaikio stebėjimo rezultatų (>12 mėn.), kurie lygintų BKS klinikinį efektyvumą su alternatyva bei mokslinių įrodymų apie technologijos poveikį gyvenimo kokybei.

REKOMENDACIJA

1. Sveikatos priežiūros paslaugų teikėjams ir pacientams, prieš priimant sprendimus dėl konkretaus atvejo valdymo, rekomenduojama atsižvelgti į tai, jog turimų mokslinių įrodymų nepakanka įvertinti ilgalaikiam BKS saugumui ir efektyvumui, taip pat į tai, jog turimi moksliniai duomenys apima tik vieno gamintojo BKS (ABSORB®, Abbott vascular) rezultatus. Šiuo metu yra užregistruota (vykdoma) 13 didelės apimties klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų, kuriuose naudojami įvairių gamintojų BKS, o stebėjimo laikotarpis yra ilgesnis nei 12 mėnesių, į kurių rezultatus ateityje rekomenduojama atsižvelgti, taikant BKS klinikinėje praktikoje.