



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 134/2012 z dnia 18 grudnia 2012 r.
w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej
„Zewnętrzna i wewnątrznaczyniowa hipotermia lecznicza po nagłym
zatrzymaniu krążenia z przywróceniem funkcji hemodynamicznej
układu krążenia”, jako świadczenia gwarantowanego

Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych jako świadczenia gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej „Zewnętrzna i wewnątrznaczyniowa hipotermia lecznicza po nagłym zatrzymaniu krążenia z przywróceniem funkcji hemodynamicznej układu krążenia”, pod warunkiem dokonania jego wyceny.

Uzasadnienie

Hipotermia lecznicza jest bezpieczną procedurą, która stosowana szpitalnie, poprawia rokowanie chorych po nagłym zatrzymaniu krążenia (NZK). Zmniejsza śmiertelność u nieprzytomnych pacjentów i poprawia ich stan neurologiczny, co u pacjentów po resuscytacji zwiększa szansę na powrót do normalnej aktywności. Rada zwraca uwagę na bardzo duże różnice kosztów w zależności od zastosowanej metody hipotermii.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Zewnętrzna i wewnątrznaczyniowa hipotermia lecznicza”, jako świadczenia gwarantowanego w zakresie leczenia szpitalnego. Świadczenie miałyby być udzielane chorym nieprzytomnym, po nagłym zatrzymaniu krążenia (NZK) z przywróconą hemodynamiczną funkcją układu krążenia. Identyfikacja ocenianego świadczenia miałyby następować poprzez procedurę medyczną: 99.81 Hipotermia (centralna) (miejscowa), rozpoznanie zasadnicze: I49.0 Migotanie i trzepotanie komór oraz rozpoznanie współistniejące: I46.0 Zatrzymanie krążenia ze skuteczną resuscytacją.

Z uwagi na krótki czas przeznaczony na proces analityczny, przygotowano raport skrócony, zawierający uproszczone analizy efektywności klinicznej i wpływu na budżet, bez modelowania efektywności kosztów terapii.

Problem zdrowotny

Zgodnie z przedstawionym opisem świadczenia, docelowa populacja pacjentów obejmuje osoby po nagłym zatrzymaniu krążenia (NZK), które pomimo przywrócenia własnego krążenia pozostają nieprzytomne (≤ 8 punktów w Skali Śpiączki Glasgow - GCS). Stan rozwijający się po udanej resuscytacji, określany mianem zespołu poresuscytacyjnego, obejmuje uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego, dysfunkcję serca związaną z zatrzymaniem krążenia, odpowiedź organizmu na niedokrwienie i reperfuzję. Zresuscytowani pacjenci po NZK stanowią niejednorodną grupę chorych; ze względu na odmienne rokowanie, można wyodrębnić subpopulacje chorych



po pozaszpitalnym i wewnątrzszpitalnym zatrzymaniu krążenia oraz, ze względu na mechanizm zatrzymania krążenia: chorych, u których do zatrzymania krążenia doszło w mechanizmie migotania komór (VF – *ventricular fibrillation*) lub częstoskurczu komorowego bez tętna (VT – *ventricular tachycardia*) albo w mechanizmach asystolii lub czynności elektrycznej bez tętna (PEA - *czynność elektryczna bez tętna*). Ze względu na przyczynę wyróżnia się zatrzymanie krążenia pierwotne - spowodowane chorobą serca oraz wtórne - spowodowane przyczyną pozasercową, np. zatrzymaniem oddechu, urazem. Najczęstszą przyczyną pierwotnego zatrzymania krążenia są ostre zespoły wieńcowe, a najpowszechniejszym mechanizmem – VF.

NZK jest odpowiedzialne za ponad 60% zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca – będącej główną przyczyną zgonów dorosłych osób na świecie. Rokowanie jest szczególnie złe w pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia. Większość chorych umiera w szpitalu z powodu ciężkiego uszkodzenia OUN, tylko 5-10% pacjentów, u których podjęto resuscytację, dożywa wypisu. Przyczyną dwóch trzecich zgonów pacjentów z pozaszpitalnym zatrzymaniem krążenia, przyjętych na OiT oraz jednej czwartej zgonów pacjentów z wewnątrzszpitalnym zatrzymaniem krążenia jest uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego.

Z danych przekazanych przez NFZ wynika, że rocznie do szpitali w Polsce trafia ok. 10 tys. pacjentów z rozpoznaniem I46.0 (Zatrzymanie krążenia ze skuteczną resuscytacją). Tylko część z nich spełnia kryteria do zastosowania leczniczej hipotermii (w tym GCS ≤ 8 punktów, brak innych przyczyn zaburzeń świadomości niż zatrzymanie krążenia, upływ nie więcej niż 4-6 godzin od przywrócenia krążenia).

Opis ocenianego świadczenia

Lecznicza hipotermia definiowana jest jako kontrolowane obniżenie ciepłoty ciała pacjenta, w celu zapobiegnięcia uszkodzeniu tkanek i narządów. Obecnie za terapeutyczny przedział temperatur, który należy uzyskać, uważa się zakres 32-34°C, a zalecany czas podtrzymywania hipotermii wynosi 12-24 godz. W leczeniu hipotermią wyróżnia się fazy: indukcji, podtrzymania, ogrzewania oraz normotermii po leczeniu hipotermią. Dąży się do jak najszybszego schłodzenia pacjenta po przywróceniu krążenia, natomiast ogrzewanie musi następować stopniowo. We wszystkich fazach leczenia konieczna jest ścisła kontrola ciepłoty ciała, zwykle za pomocą termistora, umieszczonego w pęcherzu moczowym lub przełyku. Stosuje się leki zwiotczające i sedację. Znane przeciwwskazania do stosowania hipotermii terapeutycznej, wymieniane w wytycznych praktyki klinicznej, obejmują: ciężkie zakażenia układowe, potwierdzoną niewydolność wielonarządową oraz istniejącą wyjściowo koagulopatię (terapia fibrynolityczna nie jest przeciwwskazaniem). Zgodnie z wytycznymi, przeciwwskazania te nie mają uniwersalnego zastosowania.

Mechanizm neuroprotektynowego działania hipotermii jest złożony i nie został w pełni poznany; w wyniku obniżenia ciepłoty ciała dochodzi m. in. do zmniejszenia metabolizmu komórek nerwowych, zahamowania procesów apoptozy i zahamowania reakcji syntezy wolnych rodników. Oceniana technologia medyczna nie jest metodą nową. W praktyce klinicznej, u pacjentów po zatrzymaniu krążenia, lecznicza hipotermia jest stosowana od blisko 10 lat (od czasu publikacji 2 dużych badań z randomizacją/quasi-randomizacją w 2002 oraz publikacji pozytywnej rekomendacji ILCOR w 2003 r.).

Hipotermia może być uzyskiwana różnymi metodami, które można podzielić na: wewnętrzne (inwazyjne, w tym wewnątrznaczyniowe, np. szybki wlew schłodzonej soli fizjologicznej, metody z pompowaniem płynów w obiegu zamkniętym, wykorzystujące cewnik endokawitarny, chłodzenie donosowe) i zewnętrzne (powierzchniowe, nieinwazyjne, np. okładziny z obiegiem zimnej wody lub powietrza). Można również dokonać innego podziału, wyróżniając metody schładzania z zastosowaniem złożonych systemów do kontrolowania ciepłoty ciała pacjenta, wykorzystujące mechanizm sprzężenia zwrotnego (sterowane w ten sposób może być zarówno chłodzenie wewnętrzne jak i zewnętrzne), atestowane metody schładzania powierzchniowego (koce chłodzące, skafandry, opaski itp.) oraz proste metody zewnętrzne (np. przy użyciu woreczków z lodem).

Obecnie w Polsce lecznicza hipotermia nie jest uwzględniana w wycenie świadczeń w rodzaju leczenia szpitalnego i jest wykonywana w nielicznych ośrodkach. Dane otrzymane od jednego

z ośrodków szpitalnych wskazują na ujemną rentowność leczenia hipotermią pacjentów po NZK na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii, przy obecnych zasadach wyceny świadczeń.

Alternatywne świadczenia

Hipotermia lecznicza jest obecnie jedyną terapią, zalecaną w rutynowym postępowaniu, stosowaną w celu poprawy rokowania neurologicznego u pacjentów po skutecznej resuscytacji krążeniowo-oddechowej. W przedstawionych na potrzeby Agencji opiniach, eksperci kliniczni zgodnie stwierdzają, że nie można obecnie wskazać jakichkolwiek procedur medycznych mogących stanowić alternatywę dla zastosowania hipotermii leczniczej w celu neuroprotekcji po NZK. Upowszechnienie procedury hipotermii w praktyce klinicznej nie spowoduje również wyparcia jakiejkolwiek innej technologii medycznej. Jedyny adekwatny komparator dla hipotermii leczniczej po NZK stanowi obecnie standardowe postępowanie poresuscytacyjne, bez hipotermii leczniczej.

Skuteczność kliniczna

Zasadniczym celem oceny klinicznej była ocena skuteczności leczniczej hipotermii u pacjentów po NZK, względem standardowego postępowania po skutecznej resuscytacji. Zakres analizy nie obejmował porównywania licznych metod prowadzenia hipotermii, ale wszelkie informacje, dotyczące tego typu porównań, uwzględniono w przeglądzie rekomendacji klinicznych. Ze względu na przyjęty skrócony tryb oceny, analizę efektywności klinicznej stosowania leczniczej hipotermii u zresuscytowanych pacjentów po NZK oparto na przeglądzie opracowań wtórnych: aktualnych wytycznych praktyki klinicznej, opartych na przeglądzie badań naukowych (patrz niżej: rekomendacje kliniczne) i aktualnych (2011-2012) przeglądów systematycznych. Przeprowadzono również aktualizację wyszukiwania badań z randomizacją. Przyjęte kryteria selekcji spełniło 5 opublikowanych przeglądów systematycznych (Arrich 2010 - Cochrane Review, Kim 2012, Xiao 2012, Walters 2011 i Nielsen 2011), w tym 4 obejmujące ilościową metaanalizę wyników. Nie odnaleziono nowych badań z randomizacją, nieuwzględnionych w odnalezionych opracowaniach wtórnych. Odnalezione opracowania wtórne zawierają informacje w szerokim spektrum klinicznym (różne subpopulacje pacjentów) i metodologicznym (badania eksperymentalne i obserwacyjne, analityczne i opisowe).

Kluczowe dla oceny skuteczności leczniczej hipotermii u pacjentów po NZK jest badanie z randomizacją *HACA 2002*. Trzy pozostałe RCT, porównujące leczenie hipotermią z postępowaniem bez hipotermii (*Hachimi-Idrissi 2001, Laurent 2005, Mori 2000*), cechują się znacznymi ograniczeniami, takimi jak bardzo mała liczebność próby, czy też brak formalnej publikacji wyników. Do badań o najwyższym poziomie wiarygodności zaliczono również jedno badanie z quasi-randomizacją (*Bernard 2002*). Łącznie w badaniach z randomizacją lub quasi-randomizacją uwzględniono 481 pacjentów, przy zdecydowanej przewadze liczebnej pacjentów po pozaszpitalnym NZK z rytmem początkowym VF lub VT bez tętna. Dane dotyczące skuteczności hipotermii u pacjentów z PEA/asystolią pochodzą głównie z badań obserwacyjnych (12 porównawczych badań obserwacyjnych, 1 małe RCT i podgrupa pacjentów w drugim RCT).

Ogółem, poziom dostępnych dowodów naukowych, dokumentujących korzyści kliniczne ze stosowania leczniczej hipotermii jest najwyższy dla populacji pacjentów w śpiączce po pozaszpitalnym NZK z rytmem VF lub VT bez tętna, niższy dla pacjentów po pozaszpitalnym NZK z rytmem PEA lub asystolią, a najniższy dla pacjentów po wewnątrzszpitalnym NZK. Jakość przeprowadzonych badań RCT oceniana jest przez niektórych autorów badań wtórnych jako niska (wśród poważnych ograniczeń wymieniano przedwczesne ukończenie dwóch badań, brak informacji o sposobie podejmowania decyzji o wycofaniu intensywnego leczenia, brak równowagi lub brak informacji o poziomie czynników zakłócających w porównywanych grupach, bardzo restrykcyjne kryteria włączenia, skutkujące niską reprezentatywnością prób dla rzeczywistej populacji pacjentów – np. do badania *HACA* włączono tylko 8% wstępnie rozpatrywanych chorych oraz brak lub nieskuteczne utrzymywanie normotermii w większości grup kontrolnych); inni autorzy wysoko ocenili jakość 3 na 5 przeprowadzonych badań RCT/quasi-RCT, mając na uwadze przede wszystkim poprawny proces losowej alokacji do grup, zaślepienie osób oceniających wyniki i kompletność obserwacji.

We wszystkich porównaniach śmiertelność (szpitalna, do 1 miesiąca i do 6 miesiąca obserwacji) oraz ryzyko złego stanu neurologicznego (przy wypisie lub w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, nie dłuższym niż 6 mies.) były wyższe w grupach kontrolnych, jednak nie we wszystkich wariantach metaanaliz różnice spełniły kryteria istotności statystycznej. Wyniki metaanaliz były zależne od przyjętego zakresu źródeł danych (typów badań i subpopulacji pacjentów) oraz modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych). Częściej istotne statystycznie wyniki uzyskiwano w modelu efektów losowych i przy wykorzystaniu danych z mniej wiarygodnych badań.

Przeżycie/śmiertelność Wyniki potwierdzające skuteczność hipotermii w poprawie przeżycia uzyskano w przeglądach Arrich 2012 [przeżycie do wypisu dla schładzania metodami konwencjonalnymi: RR=1,35 (95% CI: 1,10; 1,65)] i Xiao 2012 [zgon w 6. mies.: RR=0,73 (95% CI: 0,61; 0,88)]. Z kolei w przeglądzie Nielsen 2011 meta-analiza badań RCT obciążonych najmniejszym ryzykiem błędu dała wynik nieistotny statystycznie [zgon w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji: RR=0,92 (95% CI: 0,56; 1,51)]. W przeglądach Xiao 2012 i Kim 2012 istotne statystycznie wyniki meta-analiz, potwierdzające skuteczność hipotermii w redukcji śmiertelności, uzyskiwano również w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na rytm początkowy (VF/VT bez tętna albo PEA/asystolia), jednak były to meta-analizy z udziałem badań bez randomizacji, obciążone znacznym ryzykiem uzyskania fałszywego wyniku. Przybliżone wartości NNT dla przeżycia (oszacowania własne, na podstawie danych zawartych w opracowaniach wtórnych) kształtują się w zakresie 2-24, przy czym wartości skrajne uzyskuje się biorąc pod uwagę wyłącznie najmniej wiarygodne badania bez randomizacji.

Stan neurologiczny Wynik 1 lub 2 punkty w skali CPC kategoryzowano jako „dobry”, a 3-5 punktów – jako „zły” wynik neurologiczny. W większości wariantów meta-analiz, przeprowadzonych w przeglądach Arrich 2012 i Nielsen 2011, uzyskano istotne statystycznie wyniki, świadczące o skuteczności hipotermii w poprawie stanu neurologicznego, w tym w meta-analizie badań RCT z poprawną randomizacją, w których testowano schładzanie metodami konwencjonalnymi w modelu efektów stałych [dobry wynik neurologiczny: RR=1,50 (95% CI: 1,16; 1,93)] oraz w meta-analizie RCT w modelu efektów losowych [zły wynik neurologiczny w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji: RR=0,78 (95% CI: 0,64; 0,95)]. Jednak w meta-analizie wyników RCT obciążonych najmniejszym ryzykiem błędów, wykonanej w modelu efektów losowych, uzyskano wynik statystycznie nieistotny [zły wynik neurologiczny w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji: RR=0,92 (95% CI: 0,56; 1,50)]. Istotny statystycznie wynik w podgrupie pacjentów z PEA/asystolią uzyskano jedynie w wariancie uwzględniającym badania bez randomizacji. Przybliżone wartości NNT kształtowały się w zakresie 5-9.

Skuteczność praktyczna

Na praktyczną skuteczność wdrażania rekomendacji resuscytacji i opieki poresuscytacyjnej, w tym dotyczących stosowania hipotermii, mogą wskazywać wyniki badań pre/post (przytoczone w wytycznych praktyki klinicznej), opisujące wzrost przeżywalności pacjentów w śpiączce w okresie po wdrożeniu nowych, kompleksowych protokołów postępowania, w porównaniu z danymi z lat wcześniejszych. Badania tego typu nie umożliwiają jednak określenia niezależnego wpływu poszczególnych interwencji (hipotermii, kontroli glikemii, wykonywania przezskórnej interwencji wieńcowej i in.) na obserwowane zmiany. W odniesieniu do oceny praktycznej skuteczności hipotermii należy zauważyć, że poza badaniami z randomizacją, przeprowadzonymi w homogenicznej populacji pacjentów odbiegających charakterystyką od populacji „rzeczywistej”, na skuteczność tej metody u pacjentów po NZK wskazują również wyniki badań obserwacyjnych, o większej wiarygodności zewnętrznej niż RCT.

Bezpieczeństwo stosowania

Do analizy bezpieczeństwa włączono przegląd systematyczny, poświęcony ocenie bezpieczeństwa stosowania hipotermii leczniczej po NZK (Xiao 2012). W przeglądzie uwzględniono badania wszystkich typów (do poziomu opisu przypadków). W celu poszerzenia zakresu informacji, dotyczących bezpieczeństwa wyrobów medycznych, stosowanych w leczeniu hipotermią, dokonano przeglądu zgłoszeń do bazy FDA MAUDE (2010-2012).

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego Xiao 2012, w grupach pacjentów leczonych po NZK najczęściej (>20% pacjentów) odnotowywano hiperglikemię, zapalenie płuc, hipokaliemię, podwyższony poziom amylazy, dreszcze, podwyższony poziom kreatyniny i hipotensję. U 10-20% leczonych występowała arytmia, insulinooporność, hipofosfatemia, hipomagnezemia, konieczność przetoczenia płytek, drgawki, konieczność zastosowania terapii nerkozastępczej i krwawienie. Z mniejszą częstością (u <10%) obserwowano niewydolność nerek, obrzęk płuc, posocznicę, kwasicę mleczanową, zakrzepicę żył głębokich, konieczność zastosowania hemodializy, odleżyny, małopłytkowość i zapalenie trzustki.

W badaniach porównawczych, następujące zdarzenia niepożądane obserwowano z większą częstością w grupach pacjentów, w których zastosowano leczniczą hipotermię niż w grupach leczonych standardowo: zapalenie płuc, posocznica, arytmia, krwawienie, hipokaliemia, niewydolność nerek, obrzęk płuc, obniżona wrażliwość na insulinę, wzrost poziomu amylazy i zmniejszenie liczby płytek krwi. Względne współczynniki ryzyka były istotnie statystycznie wyłącznie w odniesieniu do arytmii [RR=1,25 (95% CI: 1,00; 1,55)] i hipokaliemii [RR=2,35 (95% CI: 1,35; 4,11)], a w przypadku zapalenia płuc wynik był na granicy istotności statystycznej [RR=1,10 (95% CI: 0,99; 1,40)]. Najmniejsze, tj. wskazujące na największy bezwzględny wzrost ryzyka, przybliżone wartości NNT, uzyskano dla hipokaliemii (3), insulinooporności (5), wzrostu stężenia amylazy (12) oraz arytmii (14) i zapalenia płuc (14). U leczonych hipotermią stwierdzono ponadto istotnie częstsze stosowanie wazopresorów [RR=1,23 (1,09; 1,40); NNT≈7]. U pacjentów leczonych hipotermią odnotowano jeden przypadek pleksopatii splotu ramiennego i 2 przypadki rabdomiolizy.

W odniesieniu do niepożądanych zdarzeń związanych ze stosowaniem wyrobów medycznych, w przypadkach stosowania urządzeń donosowych odnotowywano zdarzenia takie jak: odbarwienie nosa, krwawienie z nosa, odma okołoooczodołowa, krwawienie okołoustne, obecność chłodziwa w zatoce i uszkodzenie tkanki. Przy stosowaniu metod zewnętrznych, takich jak maty/podkłady chłodzące, odnotowywano przypadki powierzchniowych odmrożeń, odwarstwień skóry i podbiegnięć krwawych. Zgłoszono przypadek wytworzenia tętniaka rzekomego w związku z zastosowaniem metody wewnątrznaczyniowej. Usterki urządzeń automatycznie kontrolujących temperaturę z wykorzystaniem sprzężenia zwrotnego, mogą powodować nadmierne schłodzenie lub brak obniżenia temperatury do poziomu docelowego.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z przyjętą metodologią raportu skróconego, ocenę ekonomiczną hipotermii u pacjentów po NZK ograniczono do przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych i rekomendacji refundacyjnych. Odnaleziono tylko jedną opublikowaną analizę ekonomiczną, oceniającą efektywność kosztów stosowania leczniczej hipotermii, w porównaniu ze standardową opieką bez hipotermii, u pacjentów po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia, do którego doszło przy świadkach, z rytmem początkowym VF z perspektywy płatnika w warunkach USA w 2008 r. (Merchant 2009). Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania tej procedury.

Zgodnie z wynikami analizy Merchant 2009, zastosowanie leczniczej hipotermii po NZK z rytmem początkowym VF/VT bez tętna pozwala na uzyskanie dodatkowego 0,66 roku w pełnym zdrowiu (QALY) w dożywotnim horyzoncie czasowym (w przeliczeniu na 1 pacjenta). Koszt uzyskania dodatkowego efektu (ICUR) oszacowano na 47 tys. USD, co przy przyjętym arbitralnie (na podstawie innych opublikowanych analiz) progu opłacalności terapii w wysokości 100 tys. USD, świadczyło o opłacalności analizowanej technologii medycznej dla płatnika w USA w 2008 roku.

Nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, pozwalającej ocenić efektywność kosztów hipotermii w warunkach polskiej opieki zdrowotnej. Wyniki analizy przeprowadzonej w warunkach USA mogą sugerować, że stosunek kosztów do efektów ocenianej technologii jest prawdopodobnie akceptowalny w wyselekcjonowanej populacji pacjentów po NZK z rytmem VF/VT bez tętna, przy zastosowaniu zewnętrznych metod chłodzenia. Brak jest jakichkolwiek opublikowanych danych dotyczących efektywności kosztowej stosowania leczniczej hipotermii u pacjentów po NZK z rytmem początkowym innym niż VF/VT bez tętna oraz stosowania innych metod schładzania.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Liczebność populacji docelowej Na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów hospitalizowanych z rozpoznaniem I46.0 oraz oszacowanych, na podstawie dotychczasowych doświadczeń ekspertów, odsetkach pacjentów, spełniających kryteria kwalifikacji do wykonania procedury, liczebność docelowej populacji oszacowano na ok. 3,3 tys. pacjentów (1,6 – 7,3 tys. w wariantach skrajnych). Przyjmując za punkt wyjścia szacunki ekspertów dotyczące liczby obecnie leczonych pacjentów oraz na podstawie przewidywanego wg doświadczeń innych krajów tempa upowszechniania procedury w oddziałach AIT, przewidziano, że liczba pacjentów, u których procedura zostanie wykonana w pierwszych latach finansowania, ukształtuje się na poziomie od ok. 500 pacjentów w 2013 do ok. 1 600 pacjentów w 2015 roku (warianty skrajne: od ok. 100 do 3 600 osób w 2013 r. i od ok. 600 do ok. 5 600 w 2015 r.).

Wyniki Dodatkowe wydatki NFZ, wynikające z finansowania procedury leczniczej hipotermii w analizowanej populacji pacjentów, oszacowano na ok. 3 mln (470 tys. – 22,7 mln), 5,9 mln (1 mln – 34 mln) i 9,6 mln zł (2,5 mln – 35,4 mln), odpowiednio w 2013, 2014 i 2015 roku. Koszt inkrementalny oszacowany w podstawowym wariantcie analizy na lata 2013-2015 stanowi 4-13% całkowitych kosztów świadczeń szpitalnych, oszacowanych w scenariuszu istniejącym.

Dyskusja wyników i ograniczenia Wyniki niniejszej analizy wskazują, że koszt inkrementalny NFZ powinien być niższy niż wydatki rządu 12-56 mln zł przewidywane przez MZ, czy też wielkości 36-56,5 mln zł, oszacowane przy uproszczonych założeniach przez NFZ. Zasadniczą różnicą pomiędzy wspomnianymi kalkulacjami a oszacowaniem Agencji jest przyjęcie w niniejszej analizie założenia, wynikającego z większości otrzymanych opinii eksperckich, że tylko określona podgrupa pacjentów z przywróconym krążeniem po NZK będzie poddawana procedurze hipotermii, jak również założenia, że wdrażanie przedmiotowej procedury do postępowania w polskich ośrodkach, będzie – podobnie jak w innych krajach europejskich – stopniowe. Do istotnych ograniczeń wiarygodności wyników przeprowadzonej analizy należą: oparcie wielu założeń na opiniach ekspertów i pojedynczych pozycjach piśmiennictwa (bez systematycznego przeglądu piśmiennictwa) oraz niepewność kosztu procedury hipotermii, wynikająca z braku wyceny świadczenia przez NFZ i znaczne zróżnicowanie kosztocłonności poszczególnych metod leczenia hipotermią. W analizie uwzględniono wyłącznie koszty świadczeń leczenia szpitalnego. Ze względu na skrócony tryb oceny nie modelowano ewentualnych dodatkowych kosztów i oszczędności związanych z wynikami klinicznymi leczniczej hipotermii, tj. zmniejszeniem śmiertelności i poprawą stanu neurologicznego pacjentów. Ze względu na liczne parametry niepewne, horyzont czasowy analizy ograniczono do 3 lat, pomimo przewidywanego dłuższego czasu upowszechniania się procedury.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

W ramach przeglądu rekomendacji klinicznych wydanych w latach 2010-2012 odnaleziono dokumenty wydane przez 8. organizacji/instytucji: International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR 2010); Europejska Rada Resuscytacji (ERC 2010); Brytyjska Rada Resuscytacji (RC-UK 2010); American Heart Association (AHA 2010); Australijska i Nowozelandzka Rada Resuscytacji (ARC&NZRC 2010); komisja złożona z przedstawicieli 5 towarzystw naukowych (Nunnally 2011) - American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) i Society of Critical Care Medicine (SCCM); National Institute for Clinical Health and Excellence (NICE 2011) oraz Olson 2011 (zespół ekspertów z Uniwersytetu Medycznego w Karolinie Północnej, USA – rekomendacje dotyczące opieki pielęgniarskiej). W większości zgromadzone dokumenty stanowiły fragmenty kompleksowych wytycznych resuscytacji i opieki poresuscytacyjnej, z wyjątkiem opracowań Nunnally 2011, NICE 2010 i Olson 2011, poświęconych wyłącznie stosowaniu leczniczej hipotermii. Włączone do przeglądu, kompleksowe wytyczne resuscytacji krążeniowo-oddechowej powstały w oparciu o wspólny, międzynarodowy konsensus w zakresie dostępnych dowodów naukowych, przeanalizowanych w ramach serii przeglądów systematycznych, których wykonanie koordynowane było przez ILCOR.

Dorośli pacjenci po pozaszpitalnym NZK z rytmem VF lub VT bez tętna.

Wszystkie wytyczne kliniczne włączone do przeglądu rekomendują stosowanie leczniczej hipotermii (utrzymywanie temperatury ciała 32-34°C przez 12-24 godzin) u dorosłych pacjentów z przywróconym krążeniem własnym, pozostających w śpiączce (rozumianej jako brak zrozumiałej odpowiedzi na polecenia słowne) po pozaszpitalnym NZK z rytmem początkowym VF lub VT bez tętna. Autorzy rekomendacji zgodnie uznają, że dowody naukowe pochodzące z badań z randomizacją oraz badań niższej jakości wskazują, że stosowanie leczniczej hipotermii w tej subpopulacji pacjentów, zamiast standardowej opieki bez hipotermii, poprawia przeżywalność i wyniki neurologiczne. Wszystkie rekomendacje stosowania leczniczej hipotermii u pacjentów po NZK w mechanizmie VF/VT bez tętna klasyfikowano jako „silne”, pomimo różnic w ogólnej ocenie jakości dostępnych dowodów naukowych. Jako istotne ograniczenie wskazywano m.in. niepewność co do możliwości uogólniania wyników RCT na oczekiwane wyniki w rzeczywistej populacji pacjentów po NZK, wynikającą z bardzo restrykcyjnych kryteriów włączenia do dotychczas przeprowadzonych badań.

Dorośli pacjenci po NZK z PEA lub asystolią i po wewnątrzszpitalnym NZK.

Rekomendacje są mniej jednoznaczne w odniesieniu do stosowania leczniczej hipotermii u pacjentów z przywróconym krążeniem własnym, pozostających w śpiączce po NZK z rytmem niedefibrylacyjnym, czyli PEA lub asystolią, oraz u pacjentów po wewnątrzszpitalnym NZK. W ramach konsensusu naukowego ILCOR uznano, że zastosowanie leczniczej hipotermii może być korzystne również w tych subpopulacjach pacjentów. Opierając się na ILCOR, stosowanie leczniczej hipotermii zarekomendowano u pacjentów po pozaszpitalnym NZK z rytmem początkowym PEA lub asystolią oraz pacjentów po wewnątrzszpitalnym NZK w wytycznych ERC, AHA, RC-UK oraz ARC&NZRC. Siła rekomendacji jest w przypadku tych grup pacjentów słabsza, ze względu na niższą jakość dostępnych dowodów naukowych. Pozytywna, wobec stosowania hipotermii u pacjentów z rytmem początkowym PEA lub asystolią, była również rekomendacja NICE, podkreślając jednocześnie, że dane dotyczące efektywności klinicznej są dla tej populacji ograniczone (w rekomendacji NICE nie rozpatrywano odrębnie efektywności klinicznej po poza- i wewnątrzszpitalnym NZK). Autorzy wspólnych wytycznych 5 innych towarzystw naukowych (Nunnally 2011) wstrzymali się od wydania rekomendacji w odniesieniu do stosowania leczniczej hipotermii u pacjentów po NZK z rytmem początkowym innym niż VF oraz pacjentów po wewnątrzszpitalnym NZK, ze względu na niewystarczające dane z wiarygodnych badań naukowych. Brak rekomendacji nie oznacza rekomendacji negatywnej, lecz ma wskazywać na potrzebę dalszych badań.

Bezpieczeństwo Wg wytycznych ogólnie znane przeciwwskazania do stosowania leczniczej hipotermii, niemające jednak znaczenia uniwersalnego, obejmują: ciężkie zakażenia układowe, potwierdzoną niewydolność wielonarządową i istniejącą wyjściowo koagulopatię. Przeciwwskazania do stosowania hipotermii terapeutycznej nie stanowi leczenie fibrynolityczne. Wśród dobrze poznanych powikłań związanych z hipotermią wymieniono zaburzenia rytmu serca (zwykle bradykardia), zaburzenia stężenia elektrolitów (hipofosfatemia, hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia), zmniejszoną wrażliwość na insulinę, zaburzenia procesu krzepnięcia mogące prowadzić do krwawień oraz zaburzenia czynności układu odpornościowego prowadzące do zwiększonej częstości zakażeń.

Parametry schładzania i metody

Obecnie rekomenduje się schładzanie do temperatury w zakresie 32-34°C, podtrzymywanie hipotermii przez 12-24 godzin, a następnie powolne ogrzewanie w tempie ok. 0,25-0,5°C na godzinę. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej włączonymi do przeglądu, indukcja i podtrzymywanie hipotermii może być uzyskiwane z zastosowaniem różnorodnych metod i technik oraz ich określonych kombinacji. Preferowane są metody umożliwiające skuteczną kontrolę temperatury, przy unikaniu zmienności jej poziomu, co można osiągnąć technikami zewnętrznymi i wewnętrznymi. Istnieją dane wskazujące, że stosowanie urządzeń do hipotermii wewnątrzszpitalnej umożliwi bardziej precyzyjną kontrolę temperatury w porównaniu z technikami zewnętrznymi, jak również dane wskazujące na szybsze i częstsze uzyskiwanie docelowej ciepłoty ciała przy stosowaniu urządzeń z obiegiem powietrza w porównaniu z urządzeniami z obiegiem płynów, jednak do tej pory nie opublikowano danych wykazujących przewagę którejkolwiek grupy metod lub pojedynczej techniki w wynikach klinicznych (przeżycie, wyniki neurologiczne). W niektórych wytycznych (AHA, Olson

2011) zauważa się, że metody tanie i łatwodostępne, jak koce chłodzące i worki z lodem, wymagają ściślejszego monitorowania i są bardziej czasochłonne od metod opartych na wykorzystaniu urządzeń automatycznie kontrolujących temperaturę na zasadzie mechanizmu sprzężenia zwrotnego. W wytycznych wskazuje się, że wdrażanie leczniczej hipotermii wymaga opracowania i przestrzegania ścisłego, kompleksowego protokołu.

Obszary niepewności

Pomimo pozytywnych rekomendacji, w wytycznych wskazywano, że szereg zagadnień związanych z optymalnym stosowaniem leczniczej hipotermii po NZK wymaga dalszych badań. Aktualnie za udokumentowaną uznaje się skuteczność i bezpieczeństwo schładzania pacjenta do temperatury w zakresie 32-34°C na 12-24 godzin, jednak uważa się, że ustalenie optymalnej temperatury docelowej, jak również optimum w zakresie pozostałych parametrów tej interwencji (jak tempo i czas schładzania i ogrzewania oraz optymalny moment rozpoczynania schładzania, w tym zasadność indukcji hipotermii przed przywróceniem krążenia), wymaga dalszych badań. Nie można obecnie również wskazać optymalnej metody indukcji i podtrzymywania hipotermii. Autorzy rekomendacji NICE odnotowali, że jakkolwiek procedura hipotermii jest skuteczna u niektórych chorych, jej wyniki są zmienne i nieprzewidywalne.

Dzieci i noworodki Powyższe podsumowanie dotyczy rekomendacji wydanych w odniesieniu do stosowania hipotermii u dorosłych pacjentów. Na podstawie wytycznych ILCOR i ERC można stwierdzić, że stosowanie hipotermii leczniczej u dzieci (z wyłączeniem noworodków) jest bardzo słabo udokumentowane. Badania z randomizacją przeprowadzono wyłącznie w populacji dorosłych po NZK i noworodków z zamartwicą urodzeniową, a wyniki badania obserwacyjnego są niejednoznaczne. Mimo tego rekomenduje się stosowanie hipotermii u nastolatków w śpiączce, z krążeniem przywróconym po pozaszpitalnym NZK z rytmem VF, które nastąpiło w obecności świadków; zastosowanie hipotermii można również rozważyć u pozostających w śpiączce, zresuscytowanych niemowląt i dzieci. Rekomendacje te wydano na podstawie pozytywnych wyników hipotermii wykazanych w badaniach na dorosłych i noworodkach. Badania w populacji pediatrycznej są obecnie w toku, a ich zakończenie jest planowane na drugą połowę 2015 roku. Za dobrze udokumentowane uważa się natomiast korzyści ze stosowania hipotermii u noworodków z rozwijającą się encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwienną (przeprowadzono 5 RCT, wykazano istotną statystycznie redukcję śmiertelności i upośledzenia neurologicznego). W wytycznych rekomenduje się stosowanie leczniczej hipotermii – 33,5-34,5°C przez 72 godz., ogrzewanie trwające co najmniej 4 godz. – u noworodków donoszonych lub blisko terminu, z rozwijającą się, umiarkowaną do ciężkiej, encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwienną.

Aspekty organizacyjne, społeczne i etyczne

W zakresie aspektów organizacyjnych, wdrażanie przedmiotowej procedury może wymagać zmian postępowania w szpitalu, obejmujących protokoły integrujące postępowanie w pogotowiu i Izbie Przyjęć z postępowaniem w OAiIT i w zakładzie kardiologii inwazyjnej, w sposób zapewniający bardzo szybki transport chorych po NZK do wytypowanych ośrodków (opinia eksperta). W wytycznych praktyki klinicznej wskazuje się, że wdrażanie leczniczej hipotermii wymaga opracowania i przestrzegania ścisłego, kompleksowego protokołu.

W odniesieniu do aspektów społecznych, eksperci kliniczni podkreślają, że do oczekiwanych, pozytywnych długofalowych skutków stosowania hipotermii klinicznej u chorych po NZK należy zwiększenie częstości powrotu do pracy zawodowej, zmniejszenie zapotrzebowania na świadczenia społeczne związane z niesprawnością i niezdolnością do pracy (renty, opieka całodobowa), wskutek poprawy stanu neurologicznego wypisywanych pacjentów.

Rozpatrując ewentualne problemy etyczne, związane w upowszechnianiem stosowania hipotermii można zauważyć, że związane ze stosowaniem tej procedury zmniejszenie wiarygodności powszechnie stosowanych wskaźników rokowniczych niekorzystnego wyniku leczenia może w niektórych przypadkach wpływać na decyzje dotyczące wycofania terapii podtrzymującej życie i pobierania organów do transplantacji.

Stan finansowania poza Polską

Nie zidentyfikowano szczegółowych informacji pozwalających opisać stan finansowania hipotermii leczniczej po NZK w innych krajach. Odnaleziono jedynie następujące, fragmentaryczne informacje: w Wielkiej Brytanii decyzje o finansowaniu procedur medycznych są podejmowane przez lokalne oddziały NHS; rekomendacja NICE z 2011 r. wobec stosowania leczniczej hipotermii u pacjentów po NZK jest pozytywna, jednak nie jest to rekomendacja dotycząca finansowania; procedura leczniczej hipotermii znajduje się w wykazie świadczeń finansowanych przez Ministerstwo Zdrowia i Opieki Długoterminowej kanadyjskiej prowincji Ontario z kwietnia 2012 r.; w USA procedura hipotermii nie jest bezpośrednio finansowana w planie ubezpieczeniowym Medicare, a częściowy zwrot kosztów leczenia hipotermią następuje poprzez rozliczenie czasu poświęcanego na intensywną opiekę nad pacjentem w stanie krytycznym.

Opinie ekspertów

Z prośbami o opinie wystąpiono do kardiologów oraz specjalistów w zakresie anestezjologii i intensywnej terapii, wskazanych przez właściwych konsultantów krajowych jako specjaliści posiadający doświadczenie w prowadzeniu leczniczej hipotermii oraz do samych konsultantów. Otrzymano opinie od 9 na 10 ankietowanych ekspertów klinicznych, w tym 7 specjalistów w dziedzinie kardiologii i 2 – anestezjologii i intensywnej terapii. Żaden z ekspertów nie zadeklarował konfliktu interesów. Wszyscy eksperci kliniczni, którzy wydali opinie w sprawie finansowania leczniczej hipotermii u chorych po NZK, poparli finansowanie tego świadczenia ze środków publicznych. W uzasadnieniach własnych stanowisk eksperci powołują się na wytyczne praktyki klinicznej i udowodnioną, wysoką skuteczność (zmniejszenie śmiertelności, poprawa stanu neurologicznego wypisywanych pacjentów) i bezpieczeństwo tej procedury, jak również na poważne konsekwencje przedmiotowego stanu zdrowotnego, w postaci znacznej liczby przedwczesnych zgonów oraz przypadków dożywotniego kalectwa z powodu trwałych uszkodzeń neurologicznych.

Oprócz sformułowania stanowisk względem zasadności finansowania leczniczej hipotermii ze środków publicznych, 4 ekspertów klinicznych zgłosiło liczne uwagi w zakresie proponowanych przez MZ wskazań i przeciwwskazań oraz warunków wykonywania świadczenia, w tym przede wszystkim: wskazania nie powinny być ograniczone do pozaszpitalnego zatrzymania krążenia w mechanizmie VF – świadczenie powinno być dostępne dla pacjentów po zewnątrzszpitalnym i wewnątrzszpitalnym NZK w mechanizmie rytmów defibrylacyjnych i niedefibrylacyjnych (w związku z tym proponuje się również odpowiednie uzupełnienie listy rozpoznań identyfikujących procedurę). Niektórzy eksperci proponują zawężenie populacji docelowej do pacjentów po NZK, do którego doszło przy świadkach; wymagany czas rozpoczęcia hipotermii powinien wynosić do 6 godz. od przywrócenia krążenia (w obecnym opisie świadczenia jest 4 godz., co powodowałoby znaczne ograniczenie dostępności. Proponuje się określenie minimalnego czasu trwania zabiegów resuscytacyjnych na 5 minut i maksymalnego, nie przekraczającego 60 minut, jako kryteria włączenia. Przeciwwskazania do stosowania hipotermii nie mają uniwersalnego zastosowania i nie powinny być stosowane jako bezwzględne kryteria wykluczające (wskazana rewizja i ograniczenie listy kryteriów wykluczenia). Nie jest uzasadnione bezwzględne wykluczanie kobiet w ciąży i pacjentów ze wstrząsem kardiogenym o ciężkim przebiegu; nie są uzasadnione wymagania dostępności bloku operacyjnego ani możliwości przekazania chorego do oddziału kardiochirurgii. Wskazane jest zastąpienie niejasnego wymogu posiadania przez ośrodek doświadczenia w stosowaniu leczniczej hipotermii, koniecznością przeszkolenia personelu medycznego w stosowaniu tej procedury. W odniesieniu do wykonywania świadczenia w oddziale kardiologicznym, proponuje się doprecyzowanie: powinien być to oddział intensywnej opieki/terapii kardiologicznej w szpitalu, w którym znajduje się pracownia hemodynamiki (całodobowy samodzielnie pełniony dyżur w pracowni hemodynamiki przez kardiologa inwazyjnego, zwłaszcza w aspekcie jednoczesowej leczniczej hipotermii i ratunkowej przezskórnej angioplastyki naczyń wieńcowych u chorych z zawałem serca lub samodzielnie całodobowy dyżur pełniony przez anestezjologa). Wystąpienie NZK powinno być udokumentowane i raportowane wg zasad tzw. protokołu z Utstein. Proponuje się uzupełnienie wymogów procesu chłodzenia o udokumentowanie skuteczności chłodzenia, a więc

uzyskania przedziału terapeutycznego temperatur (32-34°C) we właściwym czasie od zatrzymania krążenia i podtrzymanie przez co najmniej 12 godzin.

W związku ze zróżnicowaniem metod prowadzenia leczniczej hipotermii, niektórzy eksperci sugerują wprowadzenie zróżnicowania finansowania, na 2 lub 3 poziomach, w zależności od propozycji. Jeden z ekspertów przestrzega również przed możliwością nadużyć finansowych, przed czym zabezpieczać miałyby zaproponowany 3-poziomowy sposób finansowania (najwyższy poziom finansowania: metody wewnątrznaczyniowe i zewnętrzne, prowadzone pod kontrolą urządzeń działających na zasadzie sprzężenia zwrotnego; średni poziom – nowoczesne metody chłodzenia powierzchniowego, bez udziału urządzeń sterujących; najniższy poziom – najprostsze metody chłodzenia powierzchniowego) oraz proponowane warunki finansowania świadczenia. Kwalifikacja hipotermii leczniczej, jako świadczenia gwarantowanego, powinna wg cytowanego eksperta jednoznacznie obligować świadczeniodawcę do realizowania leczniczej hipotermii w zgodzie ze wskazaniami oraz protokołem. Eksperci widzą konieczność precyzyjnego zdefiniowania wskazań i sposobu prowadzenia leczenia, monitorowania i badań laboratoryjnych, niezależnie od stosowanej metody ochładzania. Od świadczeniodawców należy wymagać udokumentowania, że terapeutyczny przedział temperatury został uzyskany w odpowiednim czasie od wystąpienia zatrzymania krążenia i utrzymany przez właściwy, ściśle określony czas. Ponadto, według ekspertów, rozliczanie leczenia hipotermią powinno się odbywać poprzez sumowanie z innymi świadczeniami, a nie poprzez zmianę wyceny dotychczasowej grupy E 59 czy też leczenia na OAiIT (Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii).

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
[Redacted signature area]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31c ust. z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych, nr AOTM-DS-DKTM-430-23-2012, „Zewnętrzna i wewnętrzznaczyniowa hipotermia lecznicza po nagłym zatrzymaniu krążenia z przywróceniem funkcji hemodynamicznej układu krążenia”, Warszawa grudzień 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperta przedstawione na posiedzeniu 18.12.2012r.