

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut



Südametööd toetava seadme efektiivsus ja kulutõhusus kaugelearenenud südamepuudulikkuse korral

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH02

Tartu 2012

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut

**Südametööd toetava
seadme efektiivsus ja
kulutõhusus kaugelearenenud
südamepuudulikkuse korral**

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH02

Tartu 2012

Autorid:

Gerli Paat-Ahi, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik

Märt Elmet, TÜ Kliinikumi kardioloogia osakonna juhataja

Arno Ruusalepp, TÜ Kliinikumi südamekliiniku vanemarst-õppejõud,
kardiovaskulaarkirurg

Raul Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

Viide raportile:

Paat-Ahi G, Elmet M, Ruusalepp A, Kiivet R-A. Südametööd toetava seadme efektiivsus ja kulutõhusus kaugelearenenud südamepuudulikkuse korral. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2012.

Südametööd toetava seadme efektiivsus ja kulutõhusus kaugelearenenud südamepuudulikkuse korral: ISBN 978-9985-4-0758-5

Käesolev raport on koostatud tervishoiuteaduste võimekuse edendamise programmi TerVE tegevuse 4 „Tervisetehnoloogiate hindamine“ raames Euroopa Liidu toel.



TerVE



Sisukord

Lühendid ja mõisted.....	2
Kokkuvõte.....	3
1. Analüüsi eesmärk, uurimisküsimused ja ülesehitus	6
2. Sihtrühma kirjeldus ja ravivajaduse hinnang	7
2.1. Kaugelearenenud südamepuudulikkus.....	7
2.2. Ravivajadus.....	8
2.3. VADi kasutamine ja südame siirdamine.....	9
3. VADide tüübid	13
3.1. VADide tööpõhimõte	13
3.2. VADi paigaldamine ja jälgimine.....	15
4. VADi ja südame siirdamise näidustused ja riskid.....	17
4.1. VAD paigaldamise näidustused ja vastunäidustused	17
4.2. VADi paigaldamise tüsistused	20
4.3. Südame siirdamise näidustused ja vastunäidustused	21
4.4. Südame siirdamise tüsistused	22
5. Ravitulemused ja kliiniline efektiivsus	25
6.1. VADide kliiniline efektiivsus ja ohutus	25
5.2. Südame siirdamise ravitulemused	27
6. Kokkuvõtted kulutõhususe uuringutest	30
6.1. Dayton 2006	30
7.2. Sharples 2006	31
6.3. Clegg 2007	31
6.4. Mahle 2008	31
6.5. Moreno 2012.....	32
6.6. Rogers 2012.....	32
6.7. Kokkuvõtte kulutõhususe uuringutest	33
7. VAD seadme ja südamesiirdamise kulude ülevaade.....	35
7.1. VAD paigaldamisega seotud kulud teaduskirjanduses	35
7.2. Südame siirdamisega seotud kulud teaduskirjanduses.....	39
8. VAD paigaldamise maksumuse prognoos Eestis	41
9. Järeldused ja soovitused	44
Kasutatud kirjandus	47
LISA 1. Euroopas ja USAs tunnustatud ja arendatavad südametööd toetavad seadmed.....	56
LISA 2. Kliinilist efektiivsust käsitlevate uuringute valik	59
LISA 3. Kulutõhususe uuringute kaasamise meetodika.....	60
LISA 4. VAD seadmega seotud jälgimine ja soovitused	61
Summary.....	65

Lühendid ja mõisted

- VAD** – ingl *ventricular assist device* – südametööd toetav seade
- DALY** – ingl *disability adjusted life years* – summaarse tervisekaotuse ehk haiguskoormuse näitaja, mis ühendab haigestumusest ja suremusest tingitud tervisekaod, enneaegse surma tõttu kaotatud eluaastad ja aastad, mida inimene pole elanud täie tervise juures
- ECMO** – ingl *extracorporeal membrane oxygenation* – mehhaaniline vereringe aparaat, mis varustab verd hapnikuga ja mida kasutatakse kopsude ja südame raske kahjustuse korral
- INTERMACS** – *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* – vereringe mehhaanilise toetamise seadmete rahvusvaheline register
- ISHLT** – *International Society for Heart and Lung Transplantation* – rahvusvahelise südame- ja kopsutransplantatsiooni ühing
- LYG** – ingl *life year gained* – sekkumise tulemusena suremuse arvelt võidetud eluaasta
- VAD** – ingl *ventricular assist device* – südame vatsakest toetav seade (SVTS)
- QALY** – ingl *quality adjusted life year* – kvaliteediga kohandatud eluaasta; suurus, mis näitab, kui terve on inimene ühe aasta jooksul võrreldes hea tervise standardiga. Tervislikku seisundit hinnatakse skaalal 0–1 (näiteks, kui hea tervisega inimene elab 1 aasta, annab see 1 QALY; veidi halvema tervisega inimese 1 eluaasta annab 0,9 QALY)

Kokkuvõte

Käesolevas raportis esitatakse ülevaade kauglearenenud südamepuudulikkuse ravitulemustest südametööd toetava seadmega (VAD) ja selle meetodi kulutõhususest võrdluses südame siirdamisega. Samuti esitatakse nende raviviiside kuluprognosis juhiks, kui võetakse kaalumisele selle rahastamine Eesti ravikindlustuse vahenditest.

Südametööd toetavaid seadmeid on olenevalt kasutamise eesmärgist ja sihtrühmast välja töötatud erinevaid. Tavapäraselt eristatakse kehaväliseid ja kehasiseid seadmeid. Kehavälised on kasutatavad peamiselt haiglatingimustes ja nende kasutamise eesmärk on hoida haigeid elus südame siirdamiseni. Olenevalt südame kahjustuse ulatusest kasutatakse kehaväliseid seadmeid, mis toetavad ainult vasakut vatsakest (LVAD), ainult paremat vatsakest (RVAD) või mõlemaid (BiVAD). Kehaväliseid seadmeid saab kasutada ka väga raske südamekahjustuse korral, mil haige ei ole võimeline ise liikuma ega pruugi olla täie teadvuse juures.

Käesoleval ajal kasutatakse valdavalt kehasiseid seadmeid, mis on mõeldud ainult südame vasaku vatsakese toetamiseks, kuid on välja töötatud ka uue põlvkonna kehasised seadmed, mis toetavad mõlemat vatsakest. Kehasisese seadme kasutamine on võimalik suurema südame jõudluse korral kui kehavälise seadme puhul. Samuti on oluline, et haige oleks suuteline seadme kasutamisega füüsiliselt ja psühholoogiliselt kohanema ning tal oleks hea koostöövõime meditsiinipersonaliga. Seega ei ole kehavälised ja -sised seadmed üksteisele alternatiiviks, kuid mõlemat tüüpi seadmete valik on eelduseks südame siirdamise programmi edukuse tagamisel.

Kauglearenenud südamepuudulikkuse korral paranevad südame siirdamise läbiteinud haigete elulemus ja elukvaliteet väga oluliselt. Doonorsüdame puuduse tõttu on alternatiivseks ravivõimaluseks VADi kasutamine. Aastaid on nende seadmete puhul probleemiks olnud ebapiisav töökindlus ja tüsistused. Uuema põlvkonna seadmete puhul on töökindlus märgatavalt suurenenud ja tüsistuste tekkimise tõenäosus oluliselt väiksem.

Kauglearenenud südamepuudulikkusega patsiente, kes vajaksid südame siirdamist või VADi paigaldamist, on Eestis hinnanguliselt igal aastal kuni 10. Praegu ei rakendata Eestis kumbagi ravimeetodit ning ainsaks võimaluseks nende patsientide aitamisel on medikamentoosne ravi, mille puhul aastane elulemus on 20–30% ja kahe aasta elulemus 5–10%. Südame siirdamise korral on registrite andmetel elulemus aasta pärast 85–90% ja kahe aasta elulemus 80–85%. VAD seadmete paigaldamisel on kliinilistes uuringutes saadud ühe aasta elulemus 70–85%

ja kahe aasta elulemus 60–70%. Õige näidustusega patsientidele annab seade juurde 2–6 eluaastat.

Üldiselt peetakse esmast südamesiirdamist kulutõhusamaks kui VADi paigaldamist. Seda põhjusel, et valdavalt kasutatakse VADi *sillana siirdamisele*, mistõttu kokkuvõttes lisanduvad VADiga seotud kulud südame siirdamise kuludele. Mõlema ravimeetodi puhul tekivad osadel patsientidel tõsised komplikatsioonid, mis nõuavad sekkumist ja sellest lisanduvad täiendavad kulud. VADi paigaldamise järgselt on tüsistusi tavaliselt rohkem kui südame siirdamise korral. Täiendava täiskvaliteetse eluaasta maksumused VADi saanud patsientidel on seni teostatud uuringute alusel suurusjärgus 100 000–400 000 eurot. Tulemuste suure variatsiooni peamiseks põhjuseks on riigiti suuresti erinevad ravikulud, mistõttu kulutõhususe analüüsi koostamisel on vaja kasutada konkreetse riigi ravitavade ja ravikulude andmeid.

Siirdamise ootajate kõrval on teine VADi sihtrühm patsiendid, kellele ei ole võimalik südame siirdamist teha. Mõistagi saavutatakse VADi abil sellel sihtrühmal parem elulemus ja elukvaliteet, võrreldes medikamentoosse raviga. Saavutatud täiendava täiskvaliteetse eluaasta maksumus nendel patsientidel on seni teostatud uuringute alusel vahemikus 57 000–214 000 eurot.

On selge, et VAD aitab elus hoida haigeid, kelle prognoos medikamentoosse raviga on halb, kuid veelgi parema ravitulemuse annab südame siirdamine. Kuigi VADi ja siirdamise sihtrühmad ei ole identsed, on ühisosa suurem kui erinevused. VAD seadmete arendamine on täies hoos ja ravitulemused on lootusrikkad, kuid seni kogutud tõendusmaterjali põhjal ei ole kaugtulemused siiski nii head kui siirdamise puhul.

VADe paigaldavad kardiokirurgia keskused, kus on juba aastakümneid tegeletud südame siirdamisega. Nii VAD paigaldamise kui südame siirdamise heade ravitulemuste saavutamiseks ja säilitamiseks on vajalik piisav erialane kogemus nii haigete täpse valiku kui ravimeetodi optimaalse rakendamise aspektist. Seega on piisavad ravimahud oluliseks teguriks mõistlike kuludega kvaliteetse teenuse tagamisel.

Kokkuvõttes võib öelda, et kauglearenenud südamepuudulikkuse ravikompleksi kuuluvad tänapäeval nii südame siirdamine, kehavälised ja -sisesed südametööd toetavad seadmed, ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) ja samuti kaasaegne medikamentoosne ravi. Neist ühtegi ravimeetodit ei saa välistada, sest siis jäävad abita osad haigetest, kellele teised ravimeetodid ei toimi või on vastunäidustatud.

Seetõttu tuleb loota, et käesolev raport aitab kaasa *road-mapi* koostamisele, kuidas jõuda Eestis kauglearenenud südamepuudulikkusega haigete tervikliku ravistrateegia juurutamiseni, mille eelduseks on kuulumine *Scandiatransplant* võrgustikku ja koostöö Soome raviasutustega, kus on olemas aastatepikkune südamesiirdamise ja VAD paigaldamise kogemus. Tegevuskava peaks olema vähemalt viie aasta perspektiivis ja hindama, kui palju rahalist ja inimressurssi on vaja Eestis kauglearenenud südamepuudulikkusega haigetele jätkusuutliku ja tasakaalustatud ravisüsteemi loomiseks.

1. Analüüsi eesmärk, uurimisküsimused ja ülesehitus

Käesoleva analüüsi eesmärk on esitada tõenduspõhised andmed kehavälise ja -sisese südame töö toetavate seadmete (VAD) ravitulemuste ja kulutõhususe kohta võrdluses südame siirdamisega ning hinnata nende ravimeetodite rakendamise võimalikku kulu Eestis.

Uurimisküsimused, millele otsiti vastuseid teaduskirjanduse süstemaatilise läbitöötamise abil:

1. Millised on VAD kasutamise näidustused ja kas need erinevad olenevalt seadme tüübist ?
2. Kui suur on kriteeriumitele vastavate haigete arv Eestis ehk ravivajadus?
3. Milline on VAD kasutamisel oodatav elulemus ja elukvaliteet?
4. Millised on VAD alternatiivid ja alternatiivide kasutamise tervisetulemid?
5. Millised on erinevused eri tüüpi seadmete efektiivsuses ja kasutamise kuludes?
6. Millised on alternatiivide kulutõhususe määrad?
7. Kui suured on kulud VAD kasutuselevõtuks Eestis?

Käesolevas raportis kirjeldatakse kõigepealt VADi vajavate patsientide sihtrühma ja seadme kasutamise näidustusi, mis kattuvad sisuliselt südamesiirdamise sihtrühma ja näidustustega. Neljandas peatükis kirjeldatakse VAD erinevaid tüüpe ja viiendas antakse ülevaade südame siirdamise ja VAD paigaldamise vastunäidustustest ja võimalikest komplikatsioonidest. Kuuendas peatükis esitatakse lühiülevaated kliinilistest ja epidemioloogilistest uuringutest, mis käsitlevad südame siirdamise ja VAD seadme ravitulemusi ning seitsmendas tutvustatakse vastavate kulutõhususe uuringute tulemusi. Viimases peatükis hinnatakse tõenäolisi kulusid, mis tekiks Eestis seoses VAD ja/või südamesiirdamise kasutuselevõtmisega.

2. Sihtrühma kirjeldus ja ravivajaduse hinnang

2.1. Kaugelearenenud südamepuudulikkus

Südamepuudulikkuse korral väheneb südame võime efektiivselt töötada – tavaliselt tekib südamepuudulikkus pika aja jooksul ning kulgeb krooniliselt [1]. Hinnanguliselt põeb kroonilist südamepuudulikkus nii USAs kui Euroopas 1–2% elanikest [2–4]. Äge südamepuudulikkus seevastu tekib kiiresti, näiteks südamelihase infarkti korral, kuid võib tekkida ka kroonilise südamepuudulikkusega patsientide seisundi järsul halvenemisel, näiteks viirushaiguste foonil [5]. Käesolevas raportis kasutatakse mõistet kaugelearenenud südamepuudulikkus, mis on tulnud kasutusele viimase kahe aastakümne jooksul.

Kaugelearenenud südamepuudulikkus tekib 60–70%-l patsientidest südame isheemiatõve tagajärjel, eriti vanemaelialistel. Noorematel on kaugelearenenud südamepuudulikkus põhjustatud ulatuslikust müokardi funktsiooni halvenemisest rütmihäirete või kaasasündinud südamerikete tagajärjel. Kaugelearenenud südamepuudulikkus võib tekkida erinevate südamehaiguste tulemusena, mistõttu pikka aega puudusid selle haiguse üldtunnustatud diagnostilised kriteeriumid [6–9] ja seda tõlgendati kui kroonilise südamepuudulikkuse lõppfaasi [10]. Rasket südamepuudulikkust esineb igas vanuses ja haiged on väga erinevad kaasuvate haiguste poolest [1, 7, 8, 11, 12].

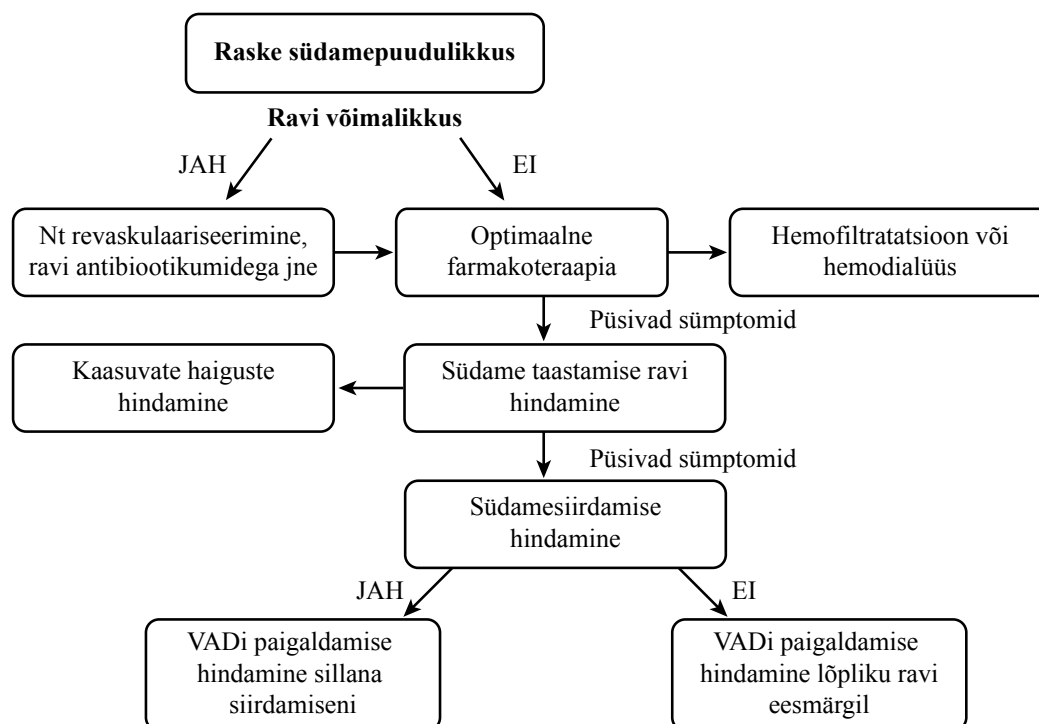
Tänapäeval käsitletakse kaugelearenenud südamepuudulikkusega haigetena inimesi kellel:

- esinevad kaugelearenenud südamepuudulikkuse tunnused ja kaebused, mis vastavad NYHA III või IV staadiumile vaatamata optimaalsele medikamentoossele ravile;
- südame kirurgiline ravi on perspektiivitu;
- südame väljutusvõime (EF) on väiksem kui 20% ja CI < 2 l/min/m²
- maksimaalne hapniku tarbimise võime spiroergomeetrial on väiksem kui 12 ml/kg/min
- esineb eluohtlik südame rütmihäire vaatamata optimaalsele ravile [13].

Kaugelearenenud südamepuudulikkus langetab oluliselt haigete elukvaliteeti ja haiged vajavad sageli haiglaravi. Kaugele arenenud südamepuudulikkusega haigetest sureb 50% ühe aasta jooksul [14]. Seisundis, kus abi ei ole optimaalsest

medikamentoosesse ravist ja kirurgiline korrigeerimine on võimatu, on parimaks lahenduseks südame siirdamine [15].

Joonisel 1 on kirjeldatud kaugelearenenud südamepuudulikkuse ravi algoritm. Patsiendid, kes ei allu medikamentoosle ravile, saavad reeglina suurimat kasu südamesiirdamisest.



Joonis 1. Kaugelearenenud südamepuudulikkuse ravi algoritm [16]

2.2. Ravivajadus

Südame siirdamine on võimalik, kui on üles ehitatud vastav südamesiirdamise teenistus, mis valib välja haiged, valmistab nad ette ning tagab siirdamiseks sobilike südame kiire jõudmise haigeteeni. Ka sellise teenistuse olemasolu korral on siirdamiseks sobilikke südameid vähem, kui raskekujulist südamepuudulikkust, mistõttu osa haiged sureb uut südant oodates [17, 18]. Neid haiged saab aidata VADi abil [19, 20] ja VAD on sel juhul kasutusel eeskätt südamesiirdamist ootavate haigete elushoidmiseks ja siirdamiseks ettevalmistamiseks. ISHLT andmetel vajavad 20% haigetest enne südamesiirdamist südant toetavat seadet, et taastada organite funktsioon enne siirdamist [21].

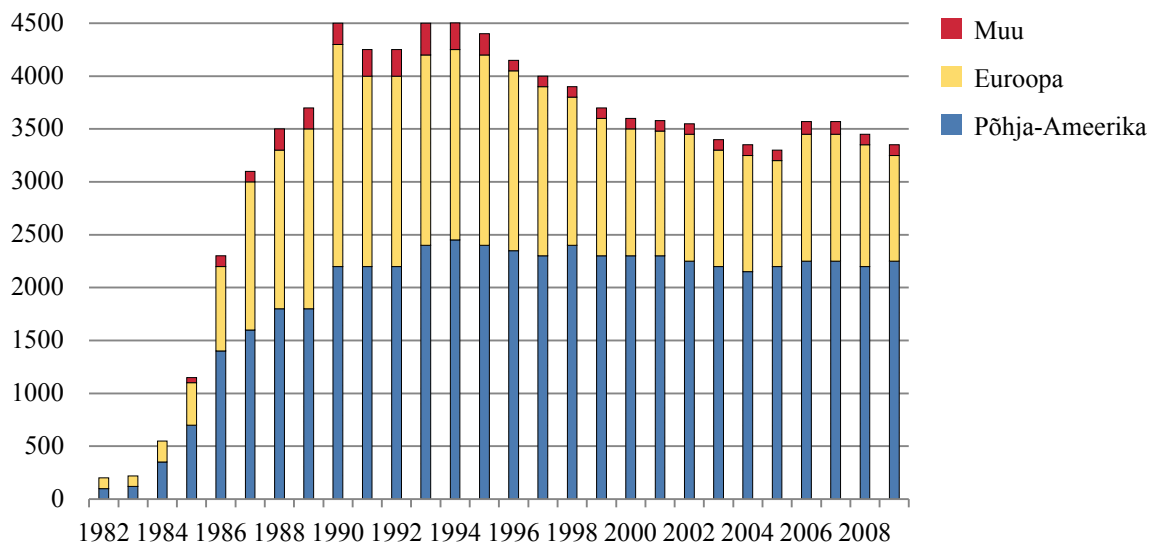
Põhjamaades teostatakse aastas viis südamesiirdamist ühe miljoni elaniku kohta [22], mille alusel Eestis vajaks aastas südamesiirdamist 7 inimest. Teistest Põhjamaadest vähem tehakse südamesiirdamisi Soomes (Helsingi Ülikoolihaiglas), kus viimaste aastate keskmine on 15–20 siirdamist aastas ehk 3–4 siirdamist ühe miljoni elaniku kohta ja uue südame saanud haigete 7 aasta elulemus on 85% [23]. Soomes on südamesiirdamise peamiseks põhjuseks (70%) kaugelearenenud kardiomüopaatia. Täheledatakse, et siirdamisele jõudvad haiged on üldseisundi poolest kehvemad kui eelmistel aastakümnetel ja selle põhjuseks on medikamentoosse ravi edusammud ja võimaluste arenemine, mis hoiab küll haigeid kauem elus, kuid nende üldseisund on kehvem. Helsingi Ülikoolihaiglas on aastate jooksul paigaldatud 27 VADi ja 2011. aastal oli Soomes 4 patsienti VADiga kodus südamesiirdamist ootamas. Kanadas teostati 2010.a 167 südame siirdamist ja aasta lõpuks oli ootejärjekorras 135 haiget [24].

Juunis 2010 paigaldati Põhja-Eesti Regionaalhaiglas koostöös Helsingi kolleegidega esimene vasakut südamevatsakest asendav seade Eestis (Berlin Heart, EXCOR, LVAD), et pikemas perspektiivis teostada südamesiirdamine Helsingis. 2012. aasta alguses paigaldati Helsingis eesti patsiendile HeartWare seade. Kahjuks surid mõlemad patsiendid mõni kuu pärast seadme paigaldamist.

2.3. VADi kasutamine ja südame siirdamine

Maailmas ja Euroopas on mitu organisatsiooni, kes tegelevad organiseeritult siirdamise ja VAD registreerimise ja haldamisega. Üks suurimaid ja olulisemaid registreid on ISHLT (*International Society for Heart and Lung Transplantation*), kuhu 2012. aasta seisuga kuulub enam kui 2500 raviasutust 45-st riigist ja see register kogub südame- ja kopsusiirdamisega seotud statistikat [21]. ISHLT andmetel oli 2003.a 10% ja 2007.a 20% siirdatud südame saanud patsientidest eelnevalt kasutanud südant toetava seadme abi [21].

ISHLT kogub ja avaldab iga-aastast statistikat südamesiirdamiste arvu, komplikatsioonide, elulemuse ja üldise tulemlikkuse kohta, mida kahjuks ei avaldata riikide lõikes, vaid summaarsena. Joonisel 2 on esitatud südamesiirdamiste arv Euroopas, Põhja-Ameerikas ja teistes riikides. Jooniselt nähtub, et viimasel kahekümnel aastal on koguarv püsunud suhteliselt stabiilsena, olles üheksakümnendatel oluliselt suurem just Euroopas [21]. Tuleb muidugi arvestada, et esitatud numbrid kajastavad ainult registreisse teatatud ravijuhte ning ISHLT register ei kata mitte kõiki riike, kus südameid siirdatakse.



Joonis 2. Südamesiirdamiste arv Põhja-Ameerikas ja Euroopas 1980–2009

Eurotransplant (*Eurotransplant International Foundation*) on mittetulunduslik organisatsioon, mille eesmärgiks on optimeerida doonorelundite kasutamist. Sellesse organisatsiooni kuuluvad Austria, Belgia, Horvaatia, Saksamaa, Holland, Luksemburg ja Sloveenia [25].

Scandiatransplant on Põhjamaade doonorelundite vahetusega tegelev organisatsioon, mis hõlmab 24,5 miljonit elanikku viiest riigist (Taani, Soome, Island, Norra ja Rootsi). 2012. aasta seisuga käivad Eestil läbirääkimised liitumaks Scandiatransplant võrgustikuga [26].

Tabel 1. Südamedoonorite, siirdamiste ja järjekorras olijate arv Euroopa riikides ISHLT registri andmete põhjal 2011.a, aasta kohta [21].

	Südamedoonorite arv	Südamesiirdamiste arv	Ootejärjekorras olijate arv
Eurotransplant			
Austria	55	47	65
Belgia	71	67	53
Horvaatia	38	38	21
Saksamaa	362	341	992
Luksemburg	4		
Holland	38	44	57
Sloveenia	14	14	34
Muud riigid	10	2	
Kokku	592	553	1222

	Südamedoonorite arv	Südamesiirdamiste arv	Ootejärjekorras olijate arv
Scandiatransplant			
Taani	29		18
Rootsi	51		24
Norra	29		19
Soome	18		22
Kokku	127		83
Inglismaa	44		167

INTERMACS (*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*) on üks maailma suurim VAD paigaldamisega seotud andmebaas, kuhu kogutakse andmeid nii seadmete paigaldamise arvu kui ka eesmärgi kohta [27]. Järgmises tabelis on INTERMACSi andmetel VAD paigaldamiste arv aastate ja strateegiate lõikes.

Tabel 2. VAD seadme paigaldamise strateegia 2006–2011 [28]

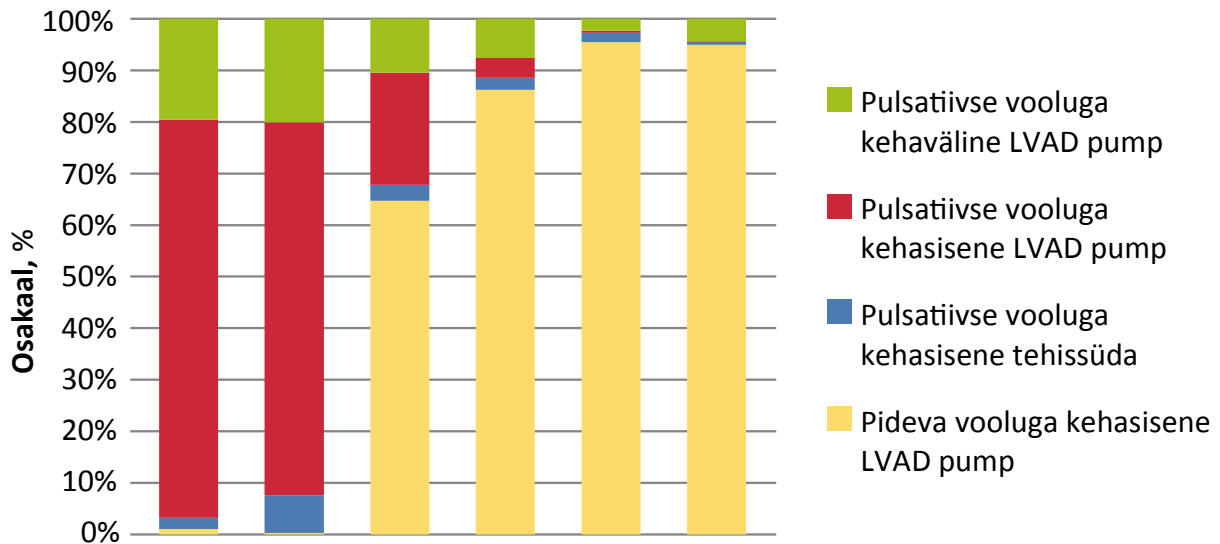
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	
Strateegia	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	Kokku
Sillana taastumiseni	4 (4)	14 (4.1)	15 (2.1)	12 (1.3)	12 (0.8)	6 (0.8)	63
Sillana siirdamiseni ^a	45 (43.7)	148 (43.2)	360 (49.6)	469 (49.4)	442 (29.2)	173 (23.7)	1637
Sillana siirdamise kandidatuurini ^b	36 (34.9)	132 (38.4)	300 (41.2)	421 (44.4)	581 (38.3)	295 (40.5)	1765
Lõplik ravi	16 (15.5)	43 (12.5)	39 (5.4)	37 (3.9)	464 (30.6)	248 (34)	847
Päästev ravi	2 (1.9)	6 (1.8)	12 (1.7)	5 (0.5)	8 (0.5)	0 (0)	33
Muu, spetsiifiline	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (0.5)	9 (0.6)	7 (1)	21
Kokku	103 (100)	343 (100)	726 (100)	949 (100)	1516 (100)	729 (100)	4366

^aSiirdamise kandidaadid

^bEi ole siirdamise kandidaadid

Joonisel 3 on INTERMACSi andmebaasi põhjal kirjeldatud ka erinevate VADide paigaldamist aastatel 2006–2011. Kui 2006–2007 paigaldati pigem pulsatiivse

vooluga seadmeid, siis alates 2008.a domineerivad pideva vooluga kehasised seadmed [24].



Joonis 3. VAD seadmete paigaldamine tüüpide lõikes 2006–2011 [28]

Lisaks toimib Euroopas EUROMACS (*European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support*), kuhu kuulub kümnekond Euroopa riiki ja see kogub statistikat VADide paigaldamise, efektiivsuse ning tulemuslikkuse kohta, kuid need andmed on kättesaadavad vaid registrisse kuuluvatele riikidele [29].

3. VADide tüübid

3.1. VADide tööpõhimõte

Südame vatsakest/vatsakesi toetav mehhaaniline pump (*ventricular assist device, VAD*) on mõeldud südame pumbafunktsiooni pikaajaliseks asendamiseks kaugele arenenud südamepuudulikkusega haigetel [5]. Kasutatakse erinevaid südametööd toetavaid seadmeid, millest enamikul on unikaalne tehniline lahendus ja kasutamise iseärasused. Olulisemate klassifitseerimise parameetritena kirjeldatakse VAD kehasisest või kehavälisest asetust, seadme tekitatava verevoolu omadusi (pulsatiivne või pidev) ning pumba tehnilist lahendust (tsentrifugaalne, aksiaalne, membraanpump). Kliiniliste uuringutega on tõestatud pideva vooluga pumpade paremus pulsatiivsete ees [30].

Esimesed VADid paigaldati kuuekümnendatel aastatel USAs ja peamiselt on seadet kasutatud sillana siirdamisele (*bridge to transplantation*) [31]. Selle eesmärgiks on patsient sobiva organi leidmiseni elus hoida ja anda võimalus teistel elundkondadel siirdamiseni kosuda. Viimase 20 aastaga on seadmed väga kiiresti arenenud, ning üha enam on paigaldatud vasakut vatsakest asendatavat seadet lõpliku ravi eesmärgil, kui südame siirdamine ei ole võimalik või otstarbekas [32]. Viimasel juhul on sisuliselt tegemist otsusega, et teised südame siirdamise ootejärjekorras olevad haiged saaks uuest südamest enam kasu.

VADe on välja töötatud üle 30 erineva tüübi ning nad on erineva kasutusspektriga. Mõned seadmed on kasutamiseks lühiajaliselt (kuni 30 päeva) intensiivravi käigus. Teised seadmed on pikaajalised ja võivad patsiendil olla aastaid. Aastatega on seadmed muutunud töökindlamateks ning vähenenud on kasutamisega seotud komplikatsioonid esinemine [33, 34].

USA Toidu- ja Raviamet (*Food and Drug Administration, FDA*) tunnistas esimeste VADide paigaldamise põhjendatuks sillana siirdamisele 1998.a ja lõpliku ravivõttena 2001.a [35]. Lisas 1 on esitatud FDA poolt heakskiidetud seadmed ja nende näidustused.

3.1.1. Kehavälised VAD seadmed

Kehavälised vatsakest abistavad seadmed on jäänud pigem haiglasiseseks ajutiseks kasutamiseks eesmärgiga hoida haigeid elus kuni südame siirdamiseni. Olenevalt

haige südame kahjustuse ulatusest kasutatakse kehaväliseid seadmeid, mis toetavad ainult südame vasakut vatsakest (LVAD), ainult südame paremat vatsakest (RVAD) või mõlemaid vatsakesi (BiVAD) [36, 37]. Neid seadmeid saab kasutada ka väga raske südamekahjustuse korral, mil haige ei ole võimeline ise liikuma ega pruugi olla täie teadvuse juures.

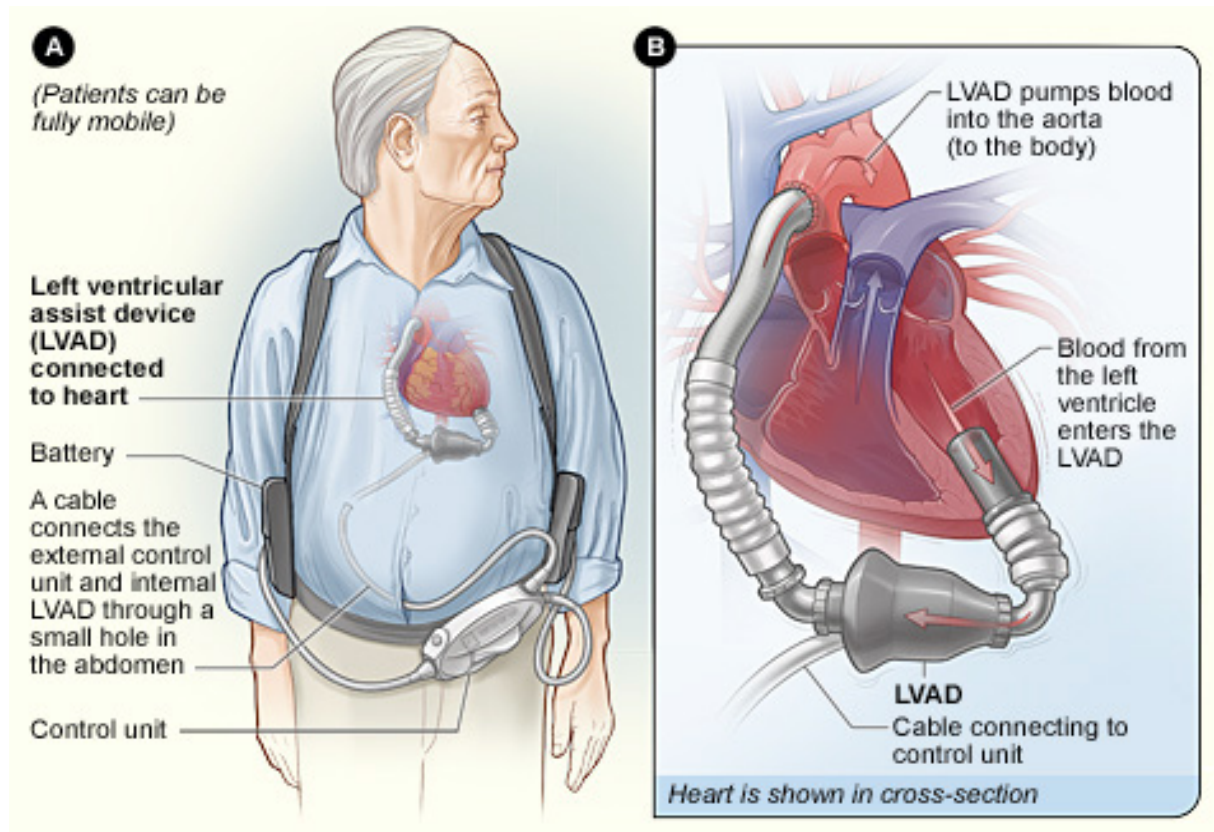
Kehavälised seadmed on enamasti pulsatiivse verevooluga (näiteks Berlin Heart EXCOR), lihtsama ehitusega ja neid saab kasutada lastel. Samuti on lihtsam seadme jälgimine ja vastavad kontrollüksused (statsionaarne ja mobiilne) on taaskasutatavad. Negatiivseks on, et nad on suhteliselt suured ja kohmakad ja teevad rohkem müra. Samuti piirab kehavälise seade patsiendi liikuvust [34, 38, 39].

Kehavälise süsteemi puhul on võimalik lisada paremat vatsakest asendav seade, mis on põhimõtteliselt samasugune pump. Parema poole asendamiseks võtab seade verd südame paremast kojast ja pumpab selle kopsuarterisse. Kahepoolse pumba puhul on kontrollseade üks, s.t. mõlemat pumpa juhib üks statsionaarne või mobiilne üksus [34, 40].

3.1.2. Kehasisesed VADid

Kehasiseseid seadmeid on pideva ja pulsatiivse vooluga. Nende eelisteks kehavälise ees on, et nad on väikesed, asetsevad rindkereõõnes, on vaiksed ning kontrollüksus ja akud asetsevad patsiendi küljes. Kehasiseste seadmete puuduseks oli pikalt see, et neid sai kasutada ainult vasaku vatsakese asendamiseks, nad on kehavälisest seadmetest oluliselt kallimad ja neid ei saa kasutada lastel [41, 42]. Praegu käivad kliinilised katsetused mitme kehasisese seadmega, mida saab kasutada mõlema vatsakese toetamiseks ja on olemas ka lastele väljatöötatud versioonid (vt ka lisa 1).

Kehasisese süsteemi puhul paigaldatakse seade rindkeresse ja üks juhe tuleb läbi kõhunaha, mille kaudu käib seadme juhtimine ja varustamine energiaga. Akud ja kontrollseade on vööle kinnitatud (vt joonis 4).

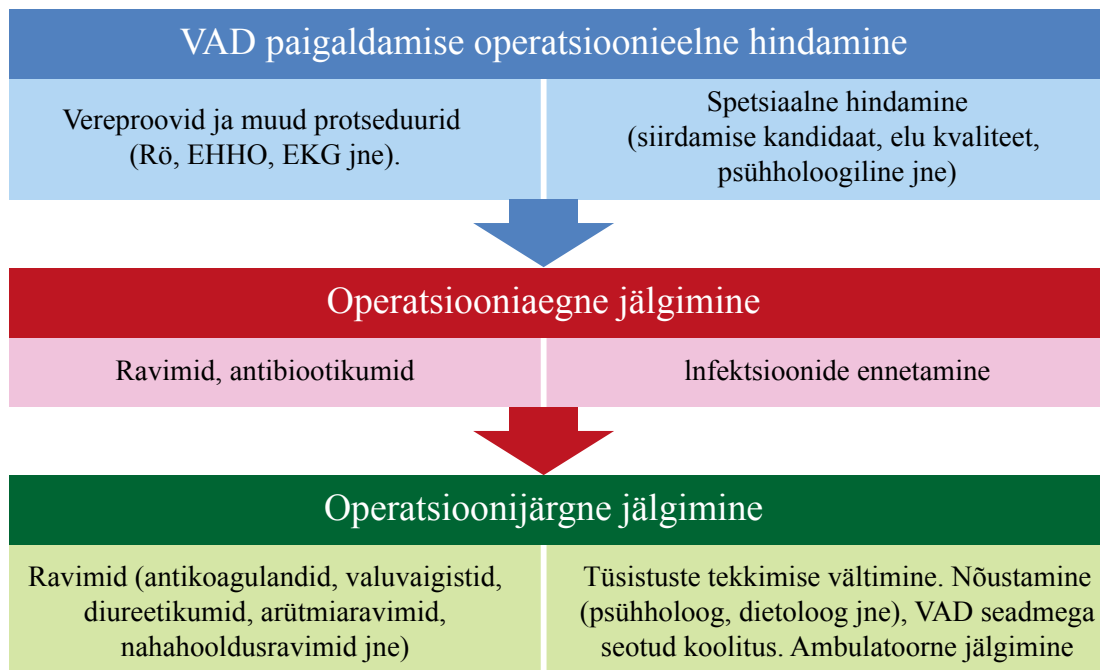


Joonis 4. Kehasisene vasakut vatsakest toetav seade (43)

Nii kehasisese kui -välise VADi tööpõhimõte on sama. Pump võtab verd südame vasaku vatsakese tipust (harva vasakust kojast) ja pumpab selle ülenevasse aorti. Sellega saavutatakse lisaks täiendavale verevoolule ka vasaku vatsakese lihasele mõjuva ülerõhu langus (n.ö. *unloading*). Enamikel juhtudel käivitub VAD automaatselt ning maht on fikseeritud. Südamepump töötab kindlas režiimis - kui kamber on täis, toimub pumpamine [43–45].

3.2. VADi paigaldamine ja jälgimine

VAD paigaldatakse üldanesteesias kehavälise vereringega südameoperatsiooni käigus. Pärast operatsiooni viibivad haiged postoperatiivses intensiivravi osakonnas. Sõltuvalt patsiendi seisundist saavad haiged palatiosakonda ja sealt koju. Patsiendid käivad korra nädalas ambulatoorsel vastuvõtul, kus toimub sidumine, tehakse analüüsid ja kontrollitakse seadme tööd [46–48]. Järgneval joonisel on lühiülevaade VADi patsientide operatsioonieelsetest ja järgsetest tegevustest.



Joonis 5. VADiga patsientide jälgimine enne ja pärast operatsiooni

Lisas 4 on ülevaade VADi patsientide jälgimisest ja põhilistest ravisoovitustest.

4. VADi ja südame siirdamise näidustused ja riskid

Kaugelearenenud südamepuudulikkusega haigete ravi kuldstandardiks on südame siirdamine [49]. Südame siirdamise ja VADi paigaldamise näidustused ja vastunäidustused paljuski kattuvad. Kõige suuremaks erinevuseks on, et kui siirdamisel eelistatakse nooremaid ja tervemaid patsiente, siis VADe paigaldatakse ka vanematele ja haigematele. Samas võib olla, et mõnede anatoomiliste eripärade või kaasasündinud südamehaiguste tõttu pole VADi paigaldamine võimalik, mistõttu ainuvõimalikuks lahenduseks on siirdamine [20, 3, 50].

Lisaks meditsiinilistele näidustustele tuleb südame siirdamise või VADi kasutamise otsustamiseks arvestada terve rea täiendavate kriteeriumitega, sh haige võimekuse ja valmidusega teha koostööd meditsiinipersonaliga. Piltlikult öeldes ei kasutata neid raviviise voodihaigetel, vaid patsientidel, kes loodetavasti saavad enese hooldamisega hakkama [44].

Kaugelearenenud südamepuudulikkuse korral tekib neerude ja maksa püsiv kahjustus, mis omakorda halvendab ravitulemusi (Deng 2002, Barr 2005). Seetõttu tuleb südame siirdamine ette võtta enne, kui on välja arenenud neerude ja maksapuudulikkus, vastasel korral ei aita uus süda enam elukvaliteeti ega eluiga parandada. Südant toetava seadme paigaldamine (ehk siis enne kui tekib parema vatsakese ja teiste organite puudulikkus) aitab vältida hulgiorgan kahjustuse teket ja tagab üldjuhul paremad siirdamise kaugtulemused (sh pikem eluiga) [39, 51].

4.1. VAD paigaldamise näidustused ja vastunäidustused

LVAD paigaldamise peamiseks eesmärgiks on leevendada sümptomeid, parandada elukvaliteeti ja vähendada suremust. Samuti on oluliseks eesmärgiks patsiendi seisundi stabiliseerimine kuni siirdamiseni [52].

Erinevad autorid on kirjeldanud erinevaid näidustusi VADi paigaldamiseks [18], mis laias laastus jagunevad kaheks – kas seadet kasutatakse sillana siirdamisele või kaugelearenenud südamepuudulikkusega haigetel, kes ei ole erinevatel põhjustel südame siirdamise sihtrühmaks [45, 3, 4, 53].

Näidustused VAD paigaldamise jaoks

Sillana siirdamiseni

- enamlevinud näidustused
- alternatiivsed ravivõimalused ei saa kasutada

Lõpliku ravi eesmärgil

- alaline seade, kui siirdamist ei saa teostada
- kui siirdamine on vastunäidustatud

Sild taastumiseni

- südame koormuse vähendamine ja üldise seisukorra parenemine
- saab olla pika- ja lühiajaliselt

Sild kandidatuurini

Sild otsustamiseni

- kui implantaadivajadus on ebaselge
- puuduvad tõendid selgete näidustuste kohta

Joonis 6. Näidustused VADi paigaldamiseks

Tabelis 3 on Euroopa Kardioloogide Seltsi poolt kirjeldatud potentsiaalseid patsiente, kes VADi vajaksid [54].

Tabel 3. Potentsiaalsed patsiendid VADi paigaldamiseks

Patsiendid, kellel on enam kui 2 kuud rasked sümptomid vaatamata optimaalsele meditsiinilisele ravile ning järgnevad seisundid

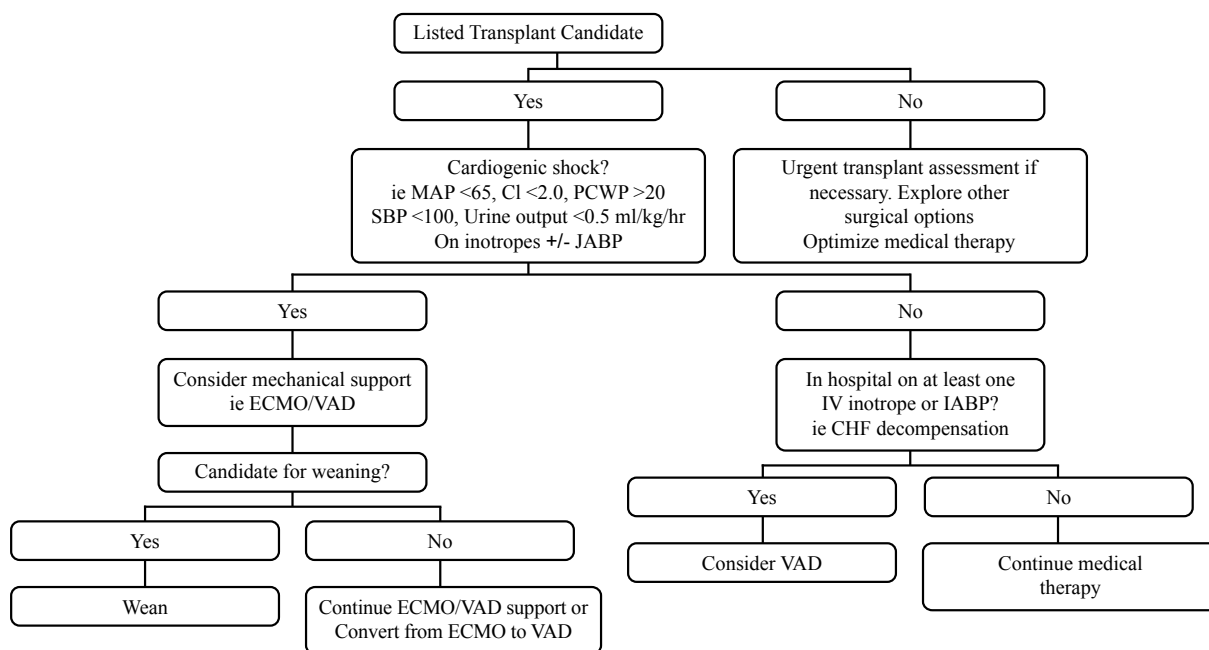
- Vasaku vatsakese väljutusfraktsioon $< 25\%$ ja Kõrgeim hapniku tarbimise hulk (Peak VO₂) < 12 ml / kg / min
- ≥ 3 südamepuudulikkusega seotud hospitaliseerimist viimase 12 kuu jooksul ilma selge põhjuseta
- Krooniline inotropne ravi
- Progressiivne organite puudulikkus (või väheneb neeru- või parema vatsakese funktsioon), süstoolne vererõhk $< 80-90$ mm Hg või südameindeks < 2 l/min/m²
- Parema vatsakese funktsiooni halvenemine

Helsingi Ülikooli Haiglas on VADi paigaldamise peamiseks põhjuseks ulatuslik või pöördumatu kardiomüopaatia, müokardiit, äge südamelihase infarkt, südameoperatsiooni järgne kriitiline seisund, kaasasündinud südamerike [55], mil eesmärgiks on patsiendi ettevalmistamine südame siirdamiseks.

VADi paigaldamise absoluutseks vastunäidustuseks on patsiendi anatoomilised või füsioloogilised iseärasused, mille tõttu ei ole võimalik südame tööd mehhaanilise seadmega asendada, näiteks kaasasündinud südamerikked [56].

Suhtelisteks vastunäidustusteks on patsiendi ebaselge neuroloogiline staatus, mitme organi puudulikkus, infektsiooni olemasolu, aordi või pulmonaalklapi keskmisest raskem puudulikkus, hüübimise häired ning mehhaanilise klapiproteesi olemasolu (aordiklapi positsioonis), samuti patsiendi võimetus täita arsti raviskeemi või teostada seadme ja selle osade hooldust [56].

VADi paigaldamise jaoks on täpne patsientide valik ja paigaldamise ajastus väga olulised. Näiteks on St Paul's Haigla südamesiirdamise meeskond USAs välja töötanud joonisel 7 esitatud juhendi patsientide valiku tegemiseks VAD implantaadi jaoks [57]. Juhul kui Eestis hakatakse VADE paigaldama, tuleb vastavalt Eesti tingimustele sarnane algoritm välja töötada.



Joonis 7. Näide kriteeriumitest, mille alusel otsustada VADi kasutamise üle [57]

4.2. VADi paigaldamise tüsistused

Kõik südametööd toetavad seadmed vajavad püsivat energiaallikat ja nende kasutamine nõuab antikoagulantravi rakendamist. Püsiv energiavajadus tähendab, et ühendus läbi naha on allikas infektsioonide tekkele ning antikoagulantravi suurendab verehüübimise häiretest tekkivaid tüsistusi. [58, 41].

Sagedasemad komplikatsioonid VADi patsientidel on veritsus (tekib umbes pooltel patsientidel), infektsioonid (30%-l haigetest, 14% seotud kanüülidega), verehüübimine (9% insulti, rohkem isheemilisi, kui hemorraagilisi) [59–61]. Need komplikatsioonid omakorda suurendavad vereülekannete vajadusi, mis tõstab HLA-antikehade taset. Kõrge HLA tasemega haigete siirdamise järgne äratõukereaktsioon on sagedasem [62].

Miller jt avaldasid 2007. aastal uuringu, kus leidsid, et 6 kuu jooksul pärast LVAD paigaldamist sillana siirdamiseni suri 19% patsientidest, kusjuures põhjuseks olid sepsis 4%, insult 4%, parema vatsakese puudulikkus 3%, seadme tehniline probleem 3%, mitme organi puudulikkus 2%, anoksiline ajukahjustus 1%, veritsus 1%, muud põhjused 4% (pahaloomuline kasvaja jne.) [39].

Mõned komplikatsioonid võivad VAD paigalduse saanud patsientidel tekkida alles kodus. Enamlevinud pikaajalised tüsistused on infektsioonid, kardinaalne kahheksia, siseelundite komplikatsioonid ning psühhosotsiaalsed probleemid [63]. Ülevaade VADiga kaasnevatest komplikatsioonidest on esitatud tabelis 4.

4.2.1. VADide rikked

Vaatamata pidevale VAD tehnoloogia arengule põhjustavad nende seadmete rikked endiselt palju surmajuhumeid ja tüsistusi, mis nõuavad kiiret ja radikaalset sekkumist. Rose jt leidsid kümme aastat tagasi, et 24 kuu jooksul pärast VADi paigaldamist tekkis 35%-l patsientidest mõni seadmega seotud rike. Natuke üle poolte rikest (52%) olid seotud kontrolleri, laadija või toitejuhtme pesaga. 48%-l patsientidest oli rike seotud seadme sisemiste osadega. Aasta jooksul tuli välja vahetada seadmed 15%-l patsientidest [19, 64]. Siinkohal tuleb arvestada, et seadmed on kümne aastaga tunduvalt töökindlamaks muutunud ning seadmete väljavahetamine ei ole enam nii sagedane.

VADi korrashoiu tagamisel on esmaolulised patsiendi teadmised ja tähelepanelikkus, ilma milleta satub ohtu patsiendi elu ja langeb seadme tööiga [63]. Patsiendi ettevalmistus seadmega kohanemiseks on multidistsiplinaarne protsess, kus osalevad nii kirurgid, kardioloogid, intensiivravi õde, füsioterapeut, dietoloog ja sotsiaaltöötaja.

Tabel 4. Siirdamise ja VADi tüsistused esimese aasta jooksul

Tüsistus	Südame siirdamine	Kehasisene VAD	Kehaväline VAD
Verejooks	9%	22–58%	34%
Insult	3%	8–16%	19%
Isheemiline atakk	5–11%	20%	27%
Neerufunktsiooni häired	25–42%	26%	57%
Äge neerupuudulikkus	25%	2%	7%
Maksapuudulikkus	15–22%	15%	27%
P. vatsakese puudulikkus	-	30%	28%
Hingamispuudulikkus	12%	26–44%	44%
Korduv operatsioon	17%	25–60%	35%
Südame arütmia	46%	20–30%	25%
Infektsioon	40–80%	53%	46%
Sepsis	5–16%	13–20%	17%
Hulgiorganpuudulikkus	5%	7%	19%
Seedetrakti probleemid	1–13%	19%	10%
Kopsupõletik	24–40%	2%	10%
Seadme rike	-	11%	47%
Äratõukereaktsioon	11%-16%	-	-
Korduvsirdamine	6%	-	-
Haiglasuremus	5–8%	14–27%	23–34%
Aasta jooksul suremus	8–11%	13–30%	18–40%

Allikad: [65, 39, 19, 63, 66–78]

4.3. Südame siirdamise näidustused ja vastunäidustused

Siirdamise järjekorda võtmisele eelneb põhjalik patsiendi hindamine. Lõpliku ootelehele võtmise otsuse teeb siirdamise meeskond, kellel on põhjalik kogemus südame siirdamise ja mehaanilise vereringe kasutamisega [79].

Südame siirdamise järjekorda kaasamise eeldusteks on, et ilma siirdamiseta on patsiendi eeldatav eluiga lühem kui üks aasta, patsient on töövõimetu ning raske lõppstaadiumi südamehaigusega, vaatamata optimaalsele medikamentoosle ravile. Samas peaks siirdamine kaasa tooma eluea pikenemise ja funktsionaalse võimekuse

paranemise ning patsiendil peab olema tugev peretoetus nii enne kui pärast operatsiooni [80]. Heaks siirdamise kandidaadiks on patsient, kelle vanus on vähem kui 65 aastat ja kes on väga hea koostöövõimega [81].

Euroopa Kardioloogide Seltsi südamesiirdamise näidustused ja vastunäidustused kaugele arenenud südamepuudulikkusega patsientide puhul on tabelis 5.

Tabel 5. Südamesiirdamise näidustused ja vastunäidustused [54]

Näidustused	<ul style="list-style-type: none"> – Kaugelearenenud südamepuudulikkus raskete sümptomite, halva prognoosi ja ilma alternatiivse ravi võimaluseta – Motiveeritud, hästi informeeritud ja emotsionaalselt stabiilne – Suuteline järgima operatsioonijärgset ravijuhist
Vastunäidustused	<ul style="list-style-type: none"> – Aktiivne infektsioon – Raske perifeersete arterite või ajuveresoonte haigus – Alkoholi ja/või narkootikumide kuritarvitamine – Aktiivne kasvaja viimase viie aasta jooksul – Paranemata maohaavandid – Hiljutised tromboembolismid – Neerupuudulikkus – Rasked maksahaigused – Hulgiorganpuudulikkus – Muude tõsiste kaashaiguste prognoosi halvenemine – Emotsionaalne ebastabiilsus ja/või vaimuhaigus – Pöördumatu pulmonaalne hüpertensioon või suurenenud pulmonaalne vaskulaarne resistentsus

4.4. Südame siirdamise tüsistused

Südamesiirdamise tagajärjel tekkivatest komplikatsioonidest on kõige ohtlikum südame äratõukereaktsioon [82]. Südame siirdamise eelne ja järgne intensiivne immuunsuse pärssimine on hädavajalik nii akuutse kui kroonilise äratõukereaktsiooni vältimiseks, kuid see teeb patsiendi vastuvõtlikuks nakkushaiguste jt tüsistuste suhtes [82].

ISHLT registri alusel oli ühe aasta elulemus aastatel 1980-1986 74% ja aastatel 1996-99 86%. Elulemuse paranemisel ei ole ilmselt suurt reservi ja määravaks saab

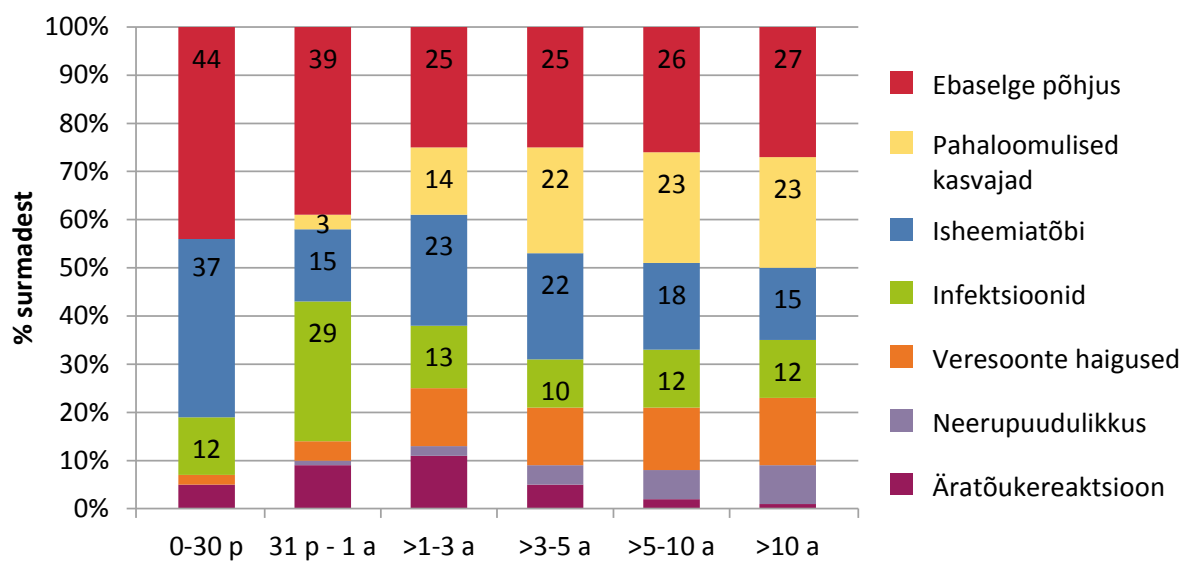
haigete valik, et südame siirdamisele jõuaks patsiendid, kelle oodatav võit elukvaliteedis on kõige suurem [83]. Haige enesetunde paranemine on südame siirdamise järgselt vähemalt sama oluline kui võit eluaastates. Hiljuti avaldatud 555 patsiendi jälgimisuuringus oli südamesiirdamise edukalt läbiteinud patsientide elukvaliteet sama kui võrreldaval rahvastikurühmal [84].

Samuti ei ole viimaste aastate jooksul leitud seost siirdamiseelse VADi kasutamise kestuse ja siirdamise tulemuse vahel. Viie aastane siirdamisjärgne elulemus erines vaid 2% eelnevalt VADi kasutanud ja mittekasutanud siirdamise läbinud patsientide vahel. Seda põhjendatakse iga aastaga järjest paraneva tehnoloogiaga [42].

Immuunsust pärssiva ravi kõrvalmõjudeks on lisaks nakkushaigustele pahaloomulised kasvaja, hüpertensioon, hüperlipideemia, diabeet, neerude krooniline puudulikkus ja osteoporoos, mille tekkes on samavõrra määravaks haige eluviisid:

- nakkushaigustest on olulisemad tekitajad tsütomegaloviirus ja *Pneumocystis jirovecii* (endine *P. carinii*);
- pahaloomulistes kasvajatess haigestumise risk on 10-100 korda suurem, kui vastaval rahvastiku earühmal ja emashaigestumine on suurusjärgus 1-2% aastas [85];
- hüpertensioon areneb esimese aasta jooksul 70%-l patsientidel;
- viis aastat pärast siirdamist on hüperlipideemia tekkinud 80% patsientidest [86];
- neerupuudulikkus areneb ISHLT registri andmetel kolmandikul haigetest esimese aasta jooksul ja hinnanguliselt 6% vajab viie aasta pärast dialüüsiravi [87].

Südamesiirdamiste tulemused on viimase 20 aasta vältel oluliselt paranenud ja ISHLT andmetel on ühe aasta elulemus 90%, 5 aasta elulemus 70% ning 20 aasta pärast on elus ligi pooled haiged [88]. Joonisel 8 on esitatud ISHLT registri põhjal kokku pandud surmapõhjused erinevatel ajaperioodidel pärast siirdamist.



Joonis 8. Siirdamise tagajärjel surnud patsientide surmapõhjused (ISHLT 2011)

Täpsem ülevaade südame siirdamise komplikatsioonidest on toodud tabelis 4.

5. Ravitulemused ja kliiniline efektiivsus

6.1. VADide kliiniline efektiivsus ja ohutus

LVAD paigaldamise tulemuslikkus sõltub palju nii operatsiooni ajastusest, kirurgide kogemusest kui ka seadme ja patsientide valikust. Operatsiooniaegne suremus hästi selekteeritud patsientidel on 5–10%, ühe aasta elulemus on tõusnud 50%-lt 80%-ni [89, 90]. Kuna VAD-tehnoloogia ja kaugtulemused järjest paranevad, kasutatakse neid üha sagedamini siirdamise asemel [4, 3].

Teise põlvkonna ehk pideva verevooluga seadmed on parandanud elulemust ja tekitavad vähem komplikatsioone (veritsusi, infektsioone ja mehhaanilisi rikkeid), mistõttu väheneb suremus ja haigete vajadus intensiivravi ja hoolduse järele. Samas on täheldatud nende seadmete puhul suuremat trombemboolia riski, kui vanematel ehk esimese põlvkonna seadmetel [91–93].

Järgnevalt on esitatud valik uuringutest, kus on hinnatud VADide efektiivsust elulemuse alusel.

5.1.1. Rose 2001 (REMATCH uuring)

REMATCH oli randomiseeritud kliiniline uuring, mis võrdles lõppravimeetodina paigaldatud kehasisese LVAD (Thoratec HeartMate) ravitulemusi kaugelearenenud südamepuudulikkusega patsientidel. Uuringusse kaasati 129 patsienti, kellest 68-le paigaldati VAD ning 61 said optimaalset medikamentooset ravi. VADiga patsientide ühe aasta elulemus oli 52% ning medikamentooset ravi saanud patsientidel 25%. VADi peamiseks kõrvaltoimeteks olid infektsioonid, verejooksud ja seadme rikked [19].

5.1.2. Dembitsky 2004 (REMATCH jätku-uuring)

Tegemist on ülaltoodud uuringu jätkuga, mil patsiente jälgiti kaks aastat ja keskenduti seadme riketele ja tüsistustele. Kahe aasta elulemus oli LVAD patsientide seas 29% ning medikamentoosse ravi grupis 13%. Aastas esines patsiendi kohta 0,90 LVAD riket ja 0,13 eluohtlikku süsteemset häiret, mil LVAD rike viis eluohtliku südamepuudulikkuse või surmani. LVAD pumpa tuli vahetada esimesel aastal 17%-l haigetest ja kahe aasta jooksu kokku 63%-l haigetest, peamiseks põhjuseks olid ventiili, laagrite ja mootori rikked. Uuringu käigus jõuti järeldusele, et vaatamata

erinevatele riketele ja asendamistele, annab LVAD kliiniliselt olulise tõenäosuse ellu jääda [64]. Sagedasemad tüsistused, mida ei põhjustanud LVAD (sulgudes esinemine ühe patsiendi-aasta kohta) olid verejooks (0,60), sepsis (0,51) ja neuroloogiline häire (0,44).

NB! Tuleb arvestada, et see oli omal ajal määrava tähendusega uuring, kuid pumba tüsistuste sagedus ja suremus on vaadeldav vaid tolleaegses kontekstis, sest tänaseks on need pumbad kasutusest kadunud.

5.1.3. Potapov 2008

Uuringus esitati 970 kauglearenenud südamepuudulikkusega patsiendi ravitulemused, kellele oli ajavahemikus 1987-2006 paigaldatud kokku 1026 VADi, millest 669 olid kehavälised. 82% patsientidest olid mehed ja patsientide keskmine vanus oli 46 aastat (3 päeva kuni 78 aastat). Kahel kolmandikul haigetest paigaldati VAD kardiogeense šoki tõttu. Kokku 270 haiget elasid eduka südamesiirdamiseni ja 76 patsiendil oli võimalik VAD eemaldada südame jõudluse taastumise tõttu. 72 patsiendile paigaldati VAD lõpliku ravina ja nende aastane suremus oli 30% [94].

5.1.4. Lahpor 2010

Uuringu eesmärgiks oli hinnata teise põlvkonna (pidev-voolu) LVAD seadme HeartMate II kasutamise tulemusi Euroopas. Kokku 571 patsiendist 19% olid naised ja 70%-l oli südamepuudulikus isheemilise etioloogiaga. Patsientide keskmine vanus oli 51 aastat ja ligi 30% olid vanemad kui 60 aastat. Sillana siirdamiseni paigaldati VAD 73%-le patsientidest, lõpliku ravi eesmärgil 21%-le ja taastava ravina 6%-le patsientidest. Erinevaid kõrvaltoimeid dokumenteeriti 53%-l patsientidest.

Patsientide VAD ravi keskmine kestus oli 236 päeva (maksimaalselt 1019 päeva). Patsientide kuue kuu elulemus oli 74% ja ühe aasta elulemus 71,5%, kusjuures varane (<30 päeva) suremus oli 17,5%. Peamisteks komplikatsioonideks olid veritsus (aasta jooksul 59%), süsteemsed infektsioonid (19%), lokaalsed infektsioonid (9%) ja insult (9%). Uuringust järeldati, et kuigi HeartMate II seadmed toetavad nii pika- kui lühiajaliselt siirdamist vajavaid patsiente, peab tulevikus keskendumata komplikatsioonide vähendamisele [95].

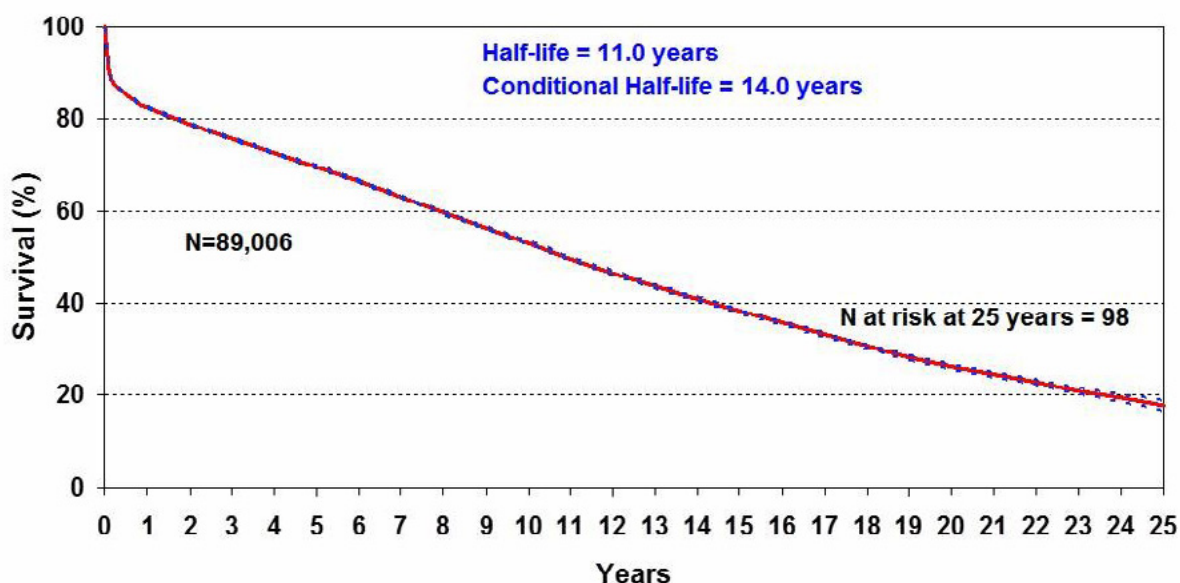
5.1.5. Pagani 2009

Uuringus hinnati pideva vooluga LVADide HeartMate II kasutamist sillana siirdamiseni. Uuringusse kaasati 281 patsienti 33-st USA keskusest ja nende ühe

aasta elulemus oli 72%. Peamisteks kõrvaltoimeteks olid veritsused, insult, kauglearenenud südamepuudulikkus ja infektsioon. Pumba tromboos tekkis neljal patsiendil. Uuringu tulemusena järeldati, et pidevvoolusüsteemil töötav LVAD on tõhusaks vahendiks siirdamist ootavatele patsientidele, parandades nii elukvaliteeti kui funktsionaalset seisundit [67].

5.2. Südame siirdamise ravitulemused

Esimene südame siirdamine tehti 1967 a. Operatsiooniaegne suremus hästi selekteeritud patsientidel on 5–10%. Joonisel 9 on esitatud täiskasvanute elulemus 25 aastat pärast südamesiirdamist ISHLT andmetel – elulemus üks aasta pärast südamesiirdamist on 82%, viie aasta elulemus 70% ja kümne aasta elulemus 56% [21].



Joonis 9. Südame siirdamise läbiteinud patsientide elulemus 25 aasta jooksul [21]

USA statistika põhjal on südamesiirdamise läbinud patsientide ühe aasta elulemus 88%, 3 aasta elulemus 76% ning 5 aasta elulemus 73% [24].

Lisaks ISHLT poolt koondatud statistikale esitame alljärgnevalt lühikokkuvõtte olulisematest ja suurematest kliinilistest ja epidemioloogilistest uuringutest südame siirdamise efektiivsuse ja tulemuslikkuse kohta. Uuringute valiku meetodika on esitatud lisa 2.

5.2.1. Deng 2000 (Saksamaa)

Saksamaal uuringus hinnati südame siirdamise elulemust 889 täiskasvanud patsiendi andmetel. Ootejärjekorras olevatest patsientidest suri enne siirdamist 33%. Patsiendid jaotati kolme riskikategooriasse (kõrge, keskmine, madal) ning nende 1 aasta elulemus oli vastavalt 51%, 32% ja 29%. Uuringu järeldusena leiti, et Saksamaal võidakse südame siirdamist teostada liiga kergekäeliselt ning siirdamise kandidaatideks tuleks valida vaid kõrgesse riskikategooriasse kuuluvad patsiendid, kuna nendel on kõige kõrgem risk ootenimekirjas surra. Keskmisesse ja madalasse riskikategooriasse kuuluvate inimeste korral tuleks kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi [96].

5.2.2. Lemström 2008 (Soome)

Aastatel 2004–2008 läbis Soomes südame siirdamise 72 täiskasvanut. Keskmine ooteaeg oli 98 päeva. Sellel perioodil uue südame saanud 72 haigest suri 12, neist 9 kodus ja 3 haiglas intensiivravi osakonnas, mis teeb ühe aasta elulemuseks 84%. Pärast siirdamist vajas dialüüsi 16 ehk 22% patsientidest ja neist ühele tehti ka neeru siirdamine [97].

5.2.3. Reul 2011 (Kanada)

Kanadas hinnati südame siirdamisprogrammi tulemusi 25 aasta vältel, mille käigus oli uue südame saanud 461 patsienti. Patsientide keskmine vanus siirdamise ajal oli 49 aastat. Uuringu tulemusel leiti, et kogu kohordi lõikes oli ühe aasta elulemus 86%, viie aasta elulemus 75%, kümne aasta elulemus 62% ja enam kui 20 aasta elulemus 36%. Oodatavalt selgus, et iga siirdatava haige vanusele lisanduv kümme aastat vähendas elulemust 20 protsendi võrra. Kanada andmetel ei mõjutanud elulemust sugu ega eelnev VADi kasutamine. Siirdamise läbinud patsientide surmapõhjusteks perioperatiivsel perioodil oli südame siiriku vaskulpaatia (26%), äratõukereaktsioon (6%), sepsis (10%), vähk (17%) jm põhjused (32%) [98].

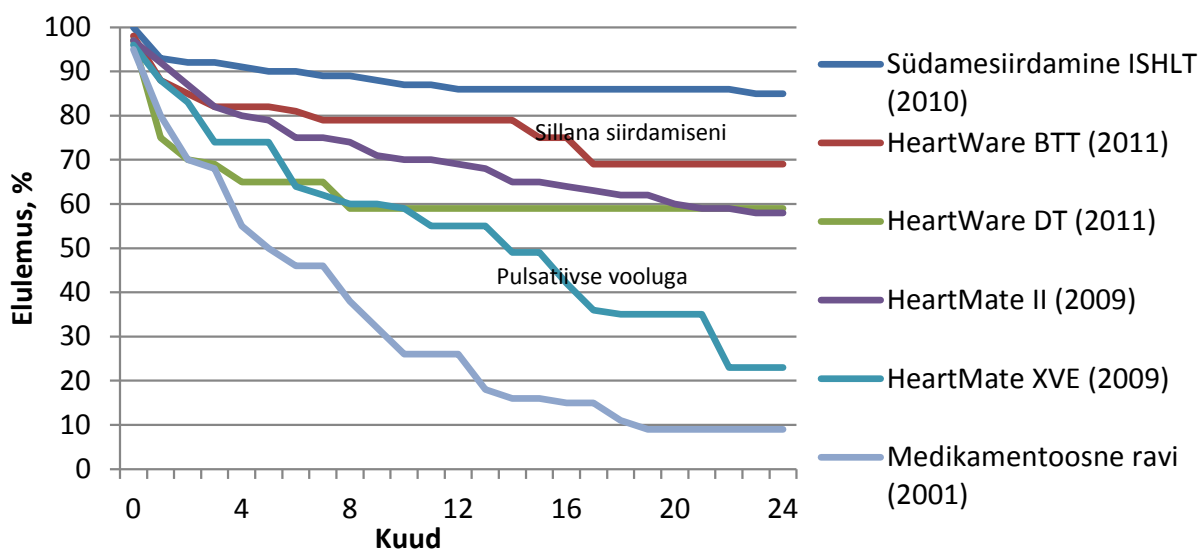
5.3. Kokkuvõte VADi ja südamesiirdamise efektiivsusest

Järgnevalt on uuringute tulemused esitatud võrdleva tabelina, mis näitab, et teise põlvkonna VADide kasutamisel on elulemus paranenud, kuid jääb siiski südamesiirdamisele alla. Tabelis kirjeldatud elulemuse väärtuste puhul peab arvestama, et paljud uuringud viidi läbi aastaid tagasi seadmetega, mida 2012. aasta seisuga enam ei kasuta.

Tabel 6. Südame siirdamise ja VADi efektiivsus ühe aasta elulemuse näitel

Uuring	Valim	Ühe aasta elulemus	Ravimeetod
ISHLT, 2011	2184	82%	Südamesiirdamine
Reul 2011	461	86%	Südamesiirdamine
Lemström 2008	72	84%	Südamesiirdamine
Rose 2001	129	52%	LVAD
Dembitsky 2004	61	52%	LVAD
Laphor 2008	281	72%	LVAD
Potapov 2008	970	70%	LVAD/BVAD/RVAD

Joonisel 10 on summeeritud uuringute põhjal leitud kahe aasta elulemus erinevate südame tööd toetavate seadmete ja südame siirdamise korral. Kõige kõrgem elulemus on siirdamise läbinud patsientide seas, teise aasta lõpuks elab neist patsientidest 85%. Suhteliselt kõrge kahe aasta elulemus (69%) on ka kolmanda põlvkonna seadme HeartWare saanud patsientidel. Optimaalset medikamentooset ravi saanud patsientide kahe aasta elulemus oli alla 10%.



Joonis 10. Kaugelearenenud südamepuudulikkusega patsientide kahe aasta prognoos erinevate ravivõimaluste lõikes [99, 21]

6. Kokkuvõtted kulutõhususe uuringutest

Kulutõhususe analüüs (*cost-effectiveness analysis*) on majanduslik uurimismeetod, mis võrdleb tehtud kulutuste ja saavutatud tervisetulemi vahekorda kahe või enama sekkumise korral (nt VAD paigaldamine vs südame siirdamine). Sekkumiste tulemuslikkust kirjeldavad lisandunud eluaastad, ärahoitud surmad, välditud tüsistused, uued diagnoositud haigusjuhud jt näitajad. Et võrrelda tulemusi erinevate sekkumiste korral, teisendatakse tervisetulemid võimaluse korral kvaliteediga kohandatud eluaastateks (*ingl quality-adjusted life years, QALY*). Alternatiivseid sekkumisi võrreldakse tervisetulemi saavutamiseks kulutatud ressursside alusel.

Raportisse kaasatud uuringute valiku meetodika on esitatud lisa 3. Iga uuringu puhul on esitatud uuritavate arv ja iseloomustus, kasutatud mudel, kulud ja väljundid, diskonteerimismäär, kulutõhusust kirjeldavad tulemused ning mudeli muutujad, mille väärtused mõjutavad kulutõhususe hinnangut kõige rohkem. Kulutõhususe hinnangutes on vaadatud eraldi siirdamise ja VAD kasutamise kulutõhusust. Tulemused on esitatud ühiskonna ja/või tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist, kasutades täiendkulu tõhususe määra (ICER) ühe QALY, DALY või LYG kohta.

6.1. Dayton 2006

Uuringus hinnati südame siirdamise kulutõhusust lastel. Ravi efektiivsuse ja ravikulude andmed pärinesid USA-s aastatel 1997-2004 uue südame saanud 95 lapse jälgimisest. Andmed teisendati kvaliteediga kohandatud eluaastateks. Kulude poolel arvestati siirdamiseelset ravi, elundi hankimise kulu, haiglaravi ja järelravi. Kulud ja QALY-d diskonteeriti 3% aastas.

Keskmised haiglaravi ja elundi hankimisega seotud kulud esmase südamesiirdamise kohta oli 221 897 USA dollarit ja korduva siirdamise korral 285 296 USA dollarit. Iga-aastased järelmeetmete kulud olid esimesel aastal (va esimesed 90 päeva) 18 141 USA dollarit ja igal järgneval aastal 18 480 USA dollarit. Kulud ühe QALY kohta esimesel siirdamisel olid 49 679 USA dollarit ja korduval siirdamisel 87 883 USA dollarit. Tundlikkuse analüüs näitas, et esmase siirdamise korral oli iga lisanduva QALY maksumus 44 943 kuni 57 628 USA dollarit ning korduval siirdamisel 70 834 kuni 103 661 USA dollarit [100].

7.2. Sharples 2006

Inglismaal hinnati kolme haigla andmetel VAD kuluefektiivsust sillana siirdamiseni. Uuringus oli kaks kohorti: 70 patsienti, kellele oli VAD paigaldatud sillana siirdamiseni ja 71 patsienti, kes olid siirdamise kandidaadid ja said inotroopset ravi. Uuringu sisendandmed olid aastatest 2002-2004 ning hinnati haigete elulemust, siirdamist, elukvaliteeti ja ressursside kasutamist. Kulud teisendati kvaliteediga kohandatud eluaastateks ning hinnati ka mõlema rühma puhul hüpoteetilist stsenaariumit, kus VAD patsiendid sureksid ilma programmita 30 päeva jooksul.

Uuringu tulemusel oli keskmine kogukulu ühe patsiendi kohta VAD grupis \$173 841, inotroopset ravi saavate haigete grupis 238 011 USA dollarit ja 26 182 USA dollarit, kui patsient sureb. Lisakulu analüüs näitas, et VAD patsientidel olid kõrgemad keskmised kulud ja madalam keskmine QALY kui inotroopset ravi saavatel patsientidel (3,27 versus 4,99). VAD paigaldamine sillana siirdamiseni on kallim ja vähem efektiivne kui inotroopne ravi [101].

6.3. Clegg 2007

Süstemaatilise ülevaate ja majandusliku hindamise käigus hinnati LVAD kuluefektiivsust. Vaatluse alla võeti uuringud kaugelearenenud südamepuudulikkusega haigetel, kel kasutatakse VADi sillana südamesiirdamiseni. Kokku leiti 6 kvaliteetset uuringut, milles LVAD kasutamise tulemusena oli paranenud haigete elulemus ja elukvaliteet. Samas selgus, et kõrvaltoimed on tõsiseks probleemiks nii kliinilises kui majanduslikus mõttes. Majandusliku hindamise käigus kujunes LVAD kasutamisel kvaliteetselt elatud eluaasta maksumuseks 170,616 inglise naela (95% CI 34 194–364 564 inglise naela). Tundlikkuse analüüs näitas, et kuigi LVADi paigaldamine lõpliku ravi eesmärgil on kliiniliselt efektiivne, on täiendav kulutõhususe määr suur ja vaja oleks kas seadme maksumuse vähenemist või kliinilise efektiivsuse paranemist [102].

6.4. Mahle 2008

USAs teostati uuring, kus hinnati VAD kulutõhusust lastel. Kehaväliseid VADe kasutati lastel sillana siirdamiseni. Uuringus kasutati haiglatevahelist terviseinfosüsteemi, kust saadi andmed 145 lapsele VAD seadmete paigaldamise

tulemuste ja kulude kohta ajavahemikul 2002–2007. Andmed teisendati kvaliteediga kohandatud eluaastateks. Kulud ja QALY-d diskonteeriti 3% aastas.

Laste keskmine vanus oli 8,5 aastat, alates vastsündinutest kuni 17,7 aastani. Keskmiselt oli patsiendil VAD 43 päeva (max 465 päeva). 65% patsientidest jõudsid südamesiirdamiseni ning 27% surid haiglas. Keskmine haiglaravi maksumus patsiendi kohta oli 624 798 USA dollarit. Võrreldes ECMO-ga (ekstrakorparaalse membraan-vahendatud hapnikravi) kujunes VAD paigaldamisel sillana siirdamiseni ühe lisanduva QALY maksumuseks 119 937 USA dollarit (tundlikkuse analüüsis 88 304 kuni 282 320 USA dollarit) [103].

6.5. Moreno 2012

Inglismaal teostati uuring, kus hinnati teise põlvkonna seadme HeartMate II paigaldamist patsientidele, kes ootasid südame siirdamist. Ellujäämise, ravi tulemuslikkuse ja ressursikulu hindamiseks koostati Markovi mudel. Patsiendi kasu hinnati elulemuse järgi ja selle alusel hinnati ka LYG ja QALYsid. Uuringus oli kohort 281 patsiendiga, kelle keskmine vanus oli 50a. Patsientide ühe kuu elulemuseks eeldati 92%, 6 kuu elulemus oli 82% ja ühe aasta elulemus 73%.

LVAD paigaldamise keskmiseks kuluks ühe kvaliteediga kohandatud eluaasta (QALY) kohta kujunes 258 922 inglise naela (414 275 USA dollarit). Tundlikkuse analüüsis selgus, et see seade ei ole sillana siirdamiseni kuluefektiivne kahel põhjusel. Esiteks oli südamesiirdamise kandidaatide elulemus viimastel aastatel medikamentoosse ravi korral oluliselt paranenud ning teiseks on LVADidel kõrge soetusmaksumus 94 200 inglise naela (150 720 USA dollarit). Järeldati, et kuluefektiivsus oleks aktsepteeritaval tasemel vaid siis, kui seadmed oleks saadud tasuta [104].

6.6. Rogers 2012

Uuringus hinnati LVAD kulutõhusust ja võrreldi omavahel pideva vooluga ning pulsatiivse vooluga seadmeid. Pulsatiivse vooluga LVAD saanud patsientide viie aasta ravikulud olid suuremad (360 407 USA dollarit) kui pideva vooluga LVAD korral (62 856 USA dollarit), vähem oli kvaliteetselt elatud aastaid (0,37 versus 1,87) ning vähem võidetud eluaastaid (0,64 versus 2,42). Uuringu tulemusena järeldati, et võrreldes pulsatiivse vooluga seadmetega on pideva vooluga VAD paigaldamine lõpliku ravi eesmärgil oluliselt kuluefektiivsem. Viimastega on

paranenud ka elulemus ja patsientide funktsionaalne seisund ning vähenenud on paigaldamisega seotud kulud [105].

6.7. Kokkuvõtte kulutõhususe uuringutest

Käesolevas peatükis kirjeldatud kulutõhususe uuringute tulemused varieeruvad väga palju. Selle põhjuseks ei ole ilmselt modelleerimiseks kasutatud mudelid, vaid suured erinevused sisendites, mida modelleerimisel kasutatakse. Tabelis 7 on esitatud uuringute tulemuste võrdlus ja tabelis 8 uuringutes kasutatud peamised sisendid.

Tabel 7. Siirdamise või VAD paigaldamisega lisanduva ühe QALY maksumus valitud uuringute alusel tervishoiu rahastaja perspektiivist

Uuring	Riik	Siirdamine	LVAD
Dayton 2006	USA	\$ 49 679	
Sharples 2006	UK		\$ 316 078
Glegg 2007	UK		£ 65 242
Mahle 2008	USA		\$ 119 937
Moreno 2012	UK		\$ 414 275
Rogers 2012	USA		\$ 167 208

Tabel 8. Viidatud VADi kulutõhususe uuringutes kasutatud peamised sisendid

Uuring	VAD kasutus, päevades	Ühe aasta elulemus	QALY patsiendi kohta	VAD seadme maksumus	Järelravi/rehosp kulud	VAD patsiendi ravikulud
Sharples 2006	279	52%	3,3			£63 830
Glegg 2007		65-92%	3,6	£35 000 - £48 000	£1397 (1 kuu)	£135 587
Mahle 2008	43		9,3		\$258 617 järel	\$1 016 816
Moreno 2012	118	72%	6,7	\$150 720		£350 939
Rogers 2012		68%	1,8	\$210 187	(\$30 627 kordus)	\$391 906

1 Järeldus

2 Rehospitaliseerimine

Tuleb arvestada ka seda, et VAD kulutõhususe hindamisel on kasutatud erinevaid seadmeid, mille hinnad on suhteliselt erinevad. Tabelis 9 on esitatud äärmuslikud väärtused, mida kasutati tabelites 3 ja 4 kirjeldatud uuringutes.

Tabel 9. Erinevused peamiste sisendite väärtustes, mida on kasutatud kulutõhususe modelleerimisel teaduskirjanduses

	Väikseim väärtus	Suurim väärtus
VADi 1-aasta elulemus	52%	80%
Siirdamise 1-aasta elulemus	82%	84%
VADi haiglaravi kogumaksumus	£63 830	\$1 016 816
Siirdamise haiglaravi kogumaksumus	£26 616	\$465 494
VADi kordushaiglaravi maksumus	£16 174	\$105 326
Kordussiirdamine		\$76 465
VAD seadme keskmine ooteaeg päevades	43	279
Siirdamise järjekorra ooteaeg kuudes	2-3 kuud	6 kuud
VAD patsientide keskmine haiglaravi päevade arv	25	50
VAD maksumus	£35 000	\$210 187

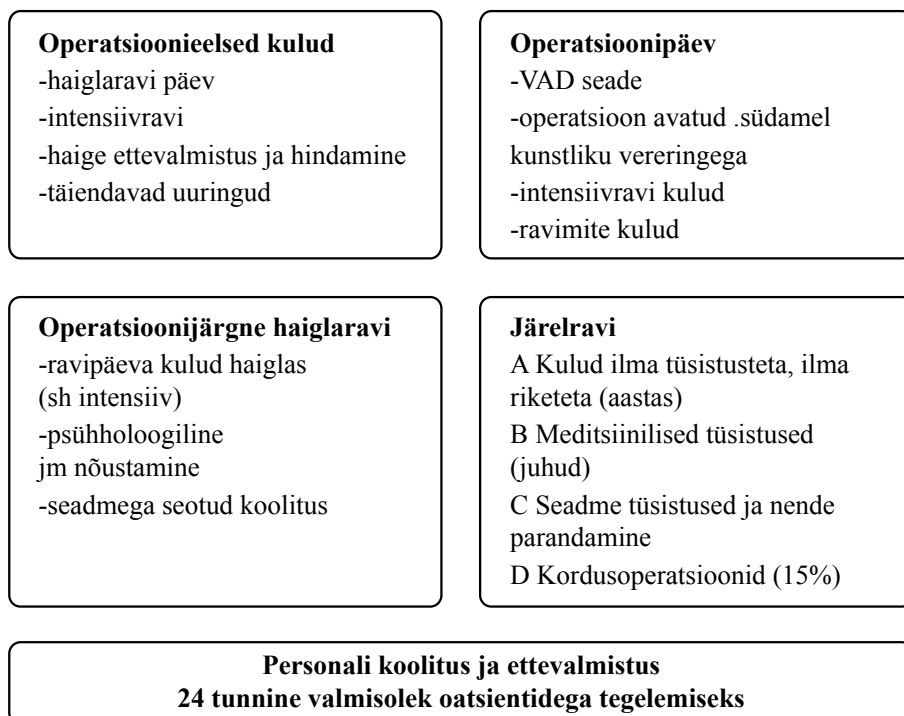
Kirjeldatud uuringute tulemused erinevad kuni seitse-kaheksa korda ja seetõttu ei ole võimalik nende alusel teha üldistusi ega neid ülekanada Eesti oludesse. Tulemuste suure variatsiooni peamiseks põhjuseks on erinevused kasutatud sisendite väärtustes just ravikulude osas, mistõttu kulutõhususe analüüsi koostamisel on vaja kasutada konkreetse riigi ravitavade ja ravikulude andmeid.

7. VAD seadme ja südamesiirdamise kulude ülevaade

Käesolevas peatükis antakse kõigepealt ülevaade kaugelearenenud südamepuudulikkuse korral kasutatavate ravimeetodite kasutamisega kaasnevatest kuludest teaduskirjanduse andmetel ja seejärel püütakse hinnata võimalikke kulusid Eesti kontekstis.

7.1. VAD paigaldamisega seotud kulud teaduskirjanduses

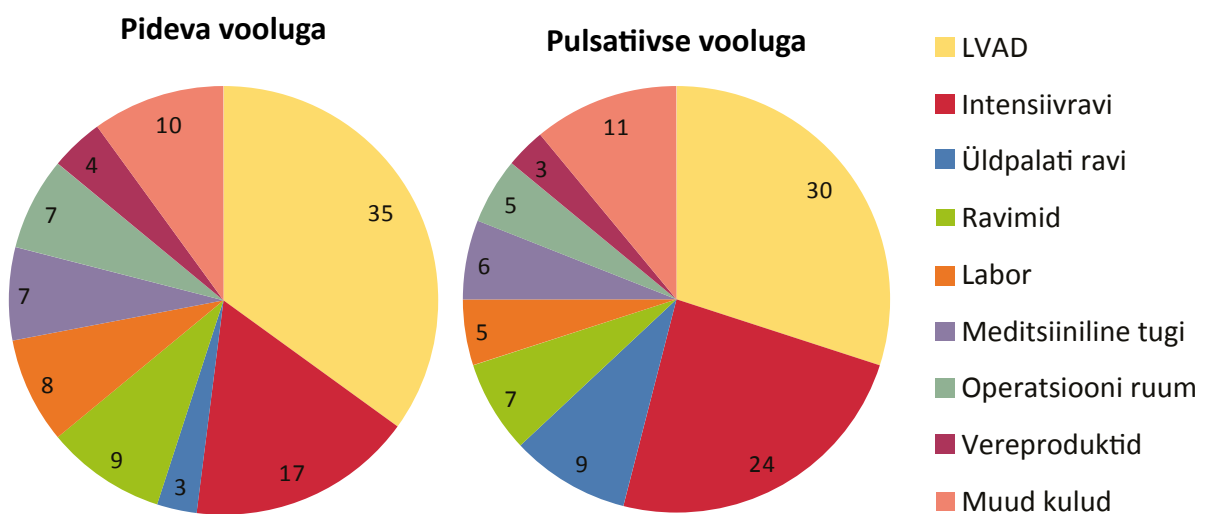
VAD paigaldamisega kaasnevad seadme enda, lisavahendite ja seadme hooldamise püsikulud. Kuna kõigile VAD paigaldamisega seotud keskustele tehakse erinevad hinnapakumised, siis on täpset hinda nii seadme kui püsikuludega seoses raske leida. Seetõttu tuleb raportis esitatud hindadesse suhtuda kriitiliselt, kuna need on pärit erinevatest allikatest ning ajast. Samas on võimalik anda kaudseid hinnanguid. Näiteks avaldas HCC elukindlustuskompanii USAs, et ühe VAD seadme soetamine ja hooldamine aastas maksab umbes miljon dollarit, kusjuures VAD seadmed ise maksavad 150 000–300 000 USA dollarit. Kuludest suure osa moodustab patsiendi haiglasviibimine, mille kulu on USA-s hinnanguliselt 250 000–500 000 dollarit ning komplikatsioonide tekkimisel veelgi suurem. VAD kodushooldamine maksab ligikaudu 30 000 dollarit kuus ehk 360 000 dollarit aastas [106].



Joonis 11. VAD paigaldamisega seotud kulude jaotus

Ravi tulemused ja kulud võivad erineda ka seadmete lõikes. Nn uuema põlvkonna seadmete patsientidel on väiksem haiglaravi päevade arv ja vähem kõrvaltoimeid kui eelmise põlvkonna seadme saanud patsientidel. Samuti on vähenenud seadmete hind. Kui 2001.a maksis VAD keskmiselt 210 000 USA dollarit, siis kümme aastat hiljem 128 000 USA dollarit (107)(89)(Slaughter et al. 2009)(Slaughter et al. 2009).

Joonisel 12 on kulude jaotus pideva vooluga VAD (ehk uuema põlvkonna) ning pulsatiivse vooluga (ehk vanema põlvkonna) seadmete kohta. Mõlema seadme puhul moodustavad suurima osakaalu VAD hind/maksumus ning intensiivravi. Ülejäänud kulukomponendid jagunevad suhteliselt sarnaselt [107].



Joonis 12. Kulude jaotumine pulsatiivse ja pideva vooluga VAD kasutamisel

Tabelis 10 on esitatud uuringutes kasutatud miinimum- ja maksimum kulud VAD kasutavate patsientide kohta. Võrreldes joonisega 11 ei kajastu tabelis personali koolituse ja ettevalmistusega seotud kulud ning seadmega seotud koolituse kulud.

Tabel 10. VAD patsientide kulud tegevuste lõikes ühe aasta perspektiivis

	Väikseim väärtus	Suurim väärtus
Operatsioonieelsed kulud		
Haiglakulud 2 päeva enne operatsiooni	£1 000	\$2 240
Operatsioonipäeva kulud		
VAD		
– HeartWare	£54 782	
– HeartMate II	£ 48 000	\$86 000
– Novacor	\$62 308	£94 200
– Jarvik	£ 40 948	
Varustus, tarvikud	\$12 376	£14 704
Operatsioonituba	£6 705	\$16 550
Operatsioon	£36 986	
Peamised testid	£1 133	\$7 000
Operatsioonijärgsed kulud		
Intensiivravi	£17 000	\$50 262
Põhiravimid	£3 194	\$15 685
Ravimid päevas	£98	
Haiglaravi päev (va intensiiv)	£45	£315
Keskmine päevakulu	£143	\$1 570
Keskmine haiglaravi	\$18 807	\$210 187
Vereproduktid	£738	\$6 773
Teraapia	£800	\$13 784
Kogukulud ilma VAD maksumuseta	£48 518	£ 56 645
Järeldravi kulud		
Keskmine haiglaravijärgne kulu kuus	£1 843	£11 925
– 1.kuu	£2 083	£25 601
– 2.kuu	£1 748	£13 348
– 3.kuu	£1 413	£5 075
– 4.kuu	£921	£3 810
– 5.kuu	£921	£3 226
– 6.kuu	£921	£2 310
– 7.kuu +	£921	£1 880

Allikad: [109, 102, 110, 111, 104, 101, 112]

Tabelis 11 on esitatud võimalike VAD kasutamisel tekkivate komplikatsioonide ravist tulenevad kulutused. Näiteks Slaughter et al. (2011) andmetel on operatsioonijärgse verejooksu, hingamispuudulikkuse või implantaadi infektsiooniga lisanduvad haiglaravi kulud 22 000–53 000 USA dollarit. Kuigi haiglasisene suremus on aastate jooksul vähenenud, on haiglaravi ajal surnud patsientide keskmine ravikulu 193 812 USA dollarit [107].

Tabel 11. VAD patsientide kulud komplikatsioonide lõikes

Komplikatsioonid	Maksumus USA dollarites
VAD paigaldamine ilma komplikatsioonideta	119 874
Operatsiooniaegne verejooks	21 502
Seadmega seotud infektsioon	91 878
Sepsis	143 948
Operatsioonijärgne verejooks ja seadme infektsioon	177 834
Sepsis ja operatsioonijärgne verejooks	259 938
Sepsis ja seadme infektsioon	456 714
Sepsis, operatsioonijärgne verejooks ja seadme infektsioon	749 325
Hiline verejooks (peale 24 tundi)	52 537
Hingamispuudulikkus	38 076
Infektsioon (va sepsis ja seadme infektsioon)	37 721

Allikad: [107, 112]

Tabelis 12 on võrreldud südamesiirdamise ja VAD paigaldamise maksumust Euroopa riikides, kusjuures erinevates allikates on kulude struktuur erinev.

Tabel 12. VADx ja siirdamise maksumus riikide lõikes

Riik	Siirdamine	VAD seadme paigaldus
Soome	51 216–100 000	
Rootsi	SEK 109 151	SEK 800 000
Taani	67 955	
Saksamaa	52 000–125 000	£64 000
USA	\$145 000 ¹ - \$787 000	\$150 000 ²
Šveits		CHF 280 000

Allikad: [113–117, 78, 118]

¹ Ei sisalda arsti spetsialistide, kirurgide, anesteesia, tüsistuste ja ravimite kulusid

² Ei sisalda järeelraviga seotud kulusid

7.2. Südame siirdamisega seotud kulud teaduskirjanduses

Südame siirdamisega seotud kulutused võib jagada meditsiinilisteks ja mittemeditsiinilisteks. Meditsiinilised kulud sisaldavad siirdamisele eelnevat ja järgnevat ravi, uuringuid, operatsioone, doonororganiga seotud kulusid, järelravi, komplikatsioonide tekkimisega seotud ravi, kirurgilisi, füüsilisi, radioloogilisi, anestesioloogilisi ja laboratoorseid teste, ravimeid ja rehabilitatsiooni. Mittemeditsiinilised kulud sisaldavad toitu, telefonikõnesid, transporti, laste hooldust, kaotatud tööaega jms [119].

Siirdamiseelsed kulud <ul style="list-style-type: none">– haiglaravi päev (sh ravimid)– haige ettevalmistus ja hindamine– täiendavad uuringud	Operatsioonipäev <ul style="list-style-type: none">– operatsioon kunstliku vereringega– intensiivravi kulud– ravimite kulud
Operatsioonijärgne haiglaravi <ul style="list-style-type: none">– ravipäeva kulud haiglas (sh intensiivravi päevad)– psühholoogiline jm nõustamine	Järelravi <ul style="list-style-type: none">A Kulud ilma tuisistusteta (aastas)B Meditsiinilised tuisistused (juhud)C Ambulatoorsed visiididD Kordusoperatsioonid (10%)
Doonorsüdame registri tegemine ja haldamine Doonorsüdamete käitlemine ja seadusandluse väljatöötamine Personali koolitus ja ettevalmistus 24 tunnine valmisolek patsientidega tegelemiseks	

Joonis 13. Südamesiirdamisega seotud kulude jaotus

Südame siirdamise ettevalmistamise kulusid on raske hinnata, kuna patsiendid on väga erinevad ja sõltub, kui kaua on patsiendid ootenimekirjas olnud ja kas nad jõuavad siirdamiseni või mitte [101].

2008. aastal olid USAs keskmised aastased kogukulud ühe südamesiirdamise patsiendi kohta \$787 700, sh operatsioon, haiglaravi, laboratoorsed uuringud, ravimid [120]. Uuesti arvutati USAs keskmised siirdamise kulud 2011.a [119] ja tabelis 13 on esitatud uuringutes leitud miinimum- ja maksimum kulud. Võrreldes joonisega 13 ei kajastu tabelis doonorsüdame registri loomise ja haldamisega seotud kulusid, personali koolituse ja ettevalmistuse ning komplikatsioonidega seotud kulusid.

Tabel 13. Südamesiirdamise kulud

	Miinum	Maksimum
Siirdamiseelsed kulud		
Doonorsüdamega seotud kulud	£3 500	\$80 400
Ravimid (immuunsüsteemi mahasuruvad)	\$23 551	\$30 300
30 päevane eelravi enne siirdamist	\$47 200	
Operatsioonipäeva kulud		
Operatsioon	£16 769	\$634 300
Siirdamise meeskond	£5 968	\$67 700
Intensiivravi	£6 016	
Labor	\$17 383	
Diagnostika	\$7 439	
Veri	\$2 007	
Operatsioonijärgse haiglaravi kulud		
Üldkulud	\$36 168	
Materjalid	£8 057	\$25 860
Personal	\$23 935	
Teraapia	\$961	
Haiglaravi	£3 280	
Järelravi kulud		
180-päevane järelravi	\$137 800	
Siirdamisjärgne ravi		
– 1-3 kuu	£2 105	
– 4-12 kuu	£ 630	
– 13-60 kuu	£ 484	
Siirdamise maksumus kokku	£26 616	\$997 700

Allikad: [121, 102, 119]

8. VAD paigaldamise maksumuse prognoos Eestis

VAD kulutõhusust käsitleva teaduskirjanduse tulemuste suure variatsiooni peamiseks põhjuseks on erinevused kasutatud sisendite väärtustes just ravikulude osas, mistõttu kulutõhususe analüüsi koostamisel on vaja kasutada konkreetse riigi ravitavade ja ravikulude andmeid. Et selliseid operatsioone Eestis ei tehta, esitatakse siin peatükis üldisem visioon, kuidas eelarve mõjude hindamisega Eestis edasi minna.

Eestis saab kaugemale arenenud südamepuudulikkuslikkuse haigeid ravida vaid medikamentooset ravi optimeerides. Hinnanguliselt on Eestis aastas kuni 10 patsienti, kes vajaksid siirdamist või VAD paigaldamist. Lähtuvalt rahvusvaheliste registrite ja teaduskirjanduse andmetest, võib prognoosida, et juhul kui teostatakse siirdamine, oleks neist aasta pärast elus 8–9. Kui nendele patsientidele paigaldataks VAD, võiks aasta pärast olla elus 6–7 ning medikamentoosse raviga 2–3 patsienti (vt joonis 10).

Erinevate ravimeetodite efektiivsust on võrreldud tabelis 14. Viie aasta perspektiivis on kõige kõrgem elulemus südamesiirdamise läbinud patsientide seas (eriti efektiivne on see ravimeetod laste seas), kuid oluliselt on paranenud ka patsientide elulemus, kellele on paigaldatud uue põlvkonna südametööd toetav seade.

Tabel 14. Ühe, kahe ja viie aasta elulemus erinevate raviviiside lõikes, %

Ravimeetod	1 aasta elulemus	2 aasta elulemus	5 aasta elulemus
Südame siirdamine täiskasvanutel	82	85	72
Südame siirdamine lastel	95	94	89
HeartWare	85	79	Andmed puuduvad
HeartMate II sillana siirdamiseni	81	69	Andmed puuduvad
HeartMate II lõpliku ravi eesmärgil	74	64	30–50
Medikamentoosne ravi	27	8	0

Kõige väiksem lisanduva eluaasta maksumus kujuneb haigetel, kes VAD paigaldamise või südamesiirdamise järel ei vaja kordusoperatsioone ja kel ei teki tõsisid tüsistusi. Kui tüsistused tekivad, siis on saavutatud võit oluliselt väiksem ja kulud kordades suuremad. Samuti on lisanduva eluaasta maksumus suurem haigetel, kel kasutatakse VADi sillana siirdamiseni.

Võrreldes VAD paigaldamisega on õnnestunud südamesiirdamise kulud küll väiksemad, kuid siin peab arvestama ka keerulist transplantatsioonisüsteemi, mis on vajalik luua siirdamiste toimumiseks ning selle käivitamise ja käigushoidmisega seotud kulusid. Seda süsteemi Eestis veel ei ole.

Haigekassale esitatud taotluses on Berlin Heart kehavälise VAD maksumus ilma intensiivravita 42 411 eurot ja kehasisese VAD maksumus koos lisaseadmetega 121 250 eurot. Eeldusel, et patsient saab lõpuks doonorsüdame, suurenevad ravikulud oluliselt ja taotluses on hinnatud, et südame siirdamine maksab Soomes keskmiselt 100 000 eurot ja Saksamaal 150 000 eurot.

Haigekassa on võtnud hinnapakumised kehasisestele seadmetele HeartWare ja HeartMate II ning kehavälisele seadmele Thoratec PVAD. HeartWare seadme kulu koos monitori ja muude osadega oleks 117 458 eurot (ilma käibemaksuta). See summa sisaldab seadme maksumust ja seadme paigaldamiseks vajalikke lisavahendeid, patsiendile kodus vajaminevad pumbaga seotud vahendeid ning monitori haiglas kasutamiseks. Pakkumine sisaldab veel spetsiaalse meeskonna tuge esimese operatsiooni korral, haiglapersonali kohapealset väljaõpet ning toetusmeeskonna konsultatsiooni patsientide valiku ja järelravi osas. HeartMate II seadme hind koos lisadega on 116 000 eurot ning PVAD maksumus koos lisadega 230 450 eurot. Ka need pakkumised sisaldavad seadet ennast ning operatsiooni ja patsiendiga seotud varustust ning tehnilist tuge esimeste operatsioonide läbiviimisel. Nimetatud hinnapakumiste juures peab arvestama seda, et HeartWare monitor ja HeartMate II komplekt on korduvaks kasutamiseks, seega on toodud hinnad mõnevõrra üle hinnatud.

Haigekassale esitatud taotlustes on kulused esitatud ainult seoses VAD paigaldamisega, mis on vaid osa haige kõigist ravikuludest. Kindlasti tuleb arvestada 24 tunnise tugiteenuse kuludega, mis suudaks tegeleda seadmete rikete ja operatsioonijärgsete ja hilisemate tüsistustega ning selle tugiteenuse käivitamise ja koolituskuludega. Siia tuleb lisada kulud, mis on seotud haige valiku ja ettevalmistusega ning operatsioonijärgse koolituse ja taastusraviga. Lisaks operatsiooni edukalt läbinud ja edaspidi ilma tüsistusteta elava haige ravikuludele tuleb arvestada ka seda, et osadel haigetel tekivad ravitüsistused ja VAD seadmete rikked, millega toimetulekuks peab olema asjakohane ettevalmistus ja võimalused ka VAD asendamiseks uuega.

Eesti Haigekassa hinnakirjas kirjeldatud VADiga seotud teenuste piirhindasid (tabel 15) saab kasutada, et koostada kuluproгноos õnnestunud VAD paigaldamise ja tüsistusteta kulgeva operatsioonijärgse perioodi kohta. Väga minimalistliku

arvutuskäigu alusel, milles ei sisaldu VAD maksumus, kujuneks tuisistusteta kulu korral seadme paigaldamise ja haige aastase jälgimise maksumuseks 20 000 eurot.

Tabel 15. VAD paigaldamise maksumuse hinnang ja seos Haigekassa teenuste hinnakirjaga.

Tervishoiuteenus	Kood	Piirhind eurodes	Maksumus eurodes	Märkused
Operatsioonieelsed uuringud ja haiglaravi			3000	hinnang
Lahtine kardiokirurgiline operatsioon	100607	3730	5000	sh vereülekanDED
III A astme intensiivravi	2059	583	4000	1 nädal
Kardiokirurgia voodipäev	2002	63	1000	2 nädalat
Operatsioonijärgsed uuringud haiglas			3000	hinnang
<i>Haiglaravi maksumus kokku</i>			<i>16000</i>	
*Eriarsti vastuvõttud	3004	10	300	kokku 30 visiiti
Uuringud ja analüüsid			2000	hinnang
**Antikoagulantravi maksumus			900–1500	
<i>Jälgimine esimesel aastal</i>			<i>4000</i>	

* Ambulatoorsed visiidid 1.kuul 2x nädalas ja edaspidi 2x kuus, kokku 30 visiiti

** Orienteeruv maksumus 1 kuus: Atsenokumarool 103; Fenindioon 38; Fenprokumoon 173; Varfariin 43

NB! Tabelis 15 esitatud arvutused on illustratiivsed, sisaldavad ainult otseseid raviteenuseid ning ei hõlma VAD saanud haigete jälgimise süsteemi käivitamise ja käigushoidmisega seotud kulusid ega ühtegi tuisistust. Teaduskirjanduse alusel (ptk 8.2) moodustab VAD maksumus 20–25% haigete aastasest ravikulust. Arvestades, et Eestis on tööjõukulud kaks-kolm korda odavamad kui Euroopas, on mõistlik VAD maksumusele lisada vähemalt teist samapalju toetavate teenuste kuludeks.

9. Järeldused ja soovitused

Avaldatud ja analüüsitud teaduskirjanduse alusel ja arvestades Eesti erialaekspertide arvamusel on järgnevalt sõnastatud üldistavad seisukohad, toetamaks kaugelearenenud südamepuudulikkusega haigetele kohase ravisüsteemi loomist Eestis. Järeldused ja soovitused on esitatud loogilises, mitte tähtsuse järjekorras.

1. Kaugelearenenud südamepuudulikkuse korral on nii VAD paigaldamine kui südame siirdamine medikamentoosset ravist oluliselt efektiivsemad ravimeetodid. Rahvusvahelise kogemuse põhjal on siiani paigaldatud VAD eeskätt ajaks, mil haige ootab südame siirdamist ja neile haigetele annab südame siirdamine lõpliku ravina kindlasti parima ravitulemuse. Samas valdav osa südame siirdamist ootavaid haigeid VADi ei vaja. Kiiresti kasvab patsientide arv, kellele paigaldatakse VAD lõpliku ravi eesmärgil, sealhulgas need, kellele siirdamine ei sobi (vanus, kasvaja anamneesis jne).

2. Nii siirdamise kui VAD puhul on selged kliinilised näidustused, millele haige peab vastama. Sellele lisanduvad mitte-meditsiinilised kriteeriumid, mille hulka kuuluvad hea perspektiiv (vanus ja raskete kaasuvate haiguste puudumine), haige vaimne ja emotsionaalne suutlikkus järgida ranget elukorraldust ja ravirežiimi ning väga hea koostöövõime meditsiinipersonaliga. Maksimaalset kasu saavate haigete valikul on seega nii objektiivseid kui subjektiivseid kriteeriume. Patsientide valiku alase kogemuse saamiseks on vajalik rahvusvaheline koostöö.

3. VAD paigaldamisel on kliinilistes uuringutes on saadud ühe aasta elulemuseks 70–85% ja kahe aasta elulemuseks 60–70% ning õigesti valitud haigetel on lisandunud 2–6 eluaastat. Täiendava täiskvaliteetse eluaasta maksumus VADi saanud patsientidel on seni teostatud uuringute alusel suurusjärgus 100 000–400 000 eurot ja samas suurusjärgus on ka südame siirdamisega saavutatud eluaastate maksumused. Tulemuste suur variatiivsus tuleneb sellest, kui palju ja milliseid ravikuluseid on kaasatud, mistõttu kulutõhususe analüüsi koostamisel on vaja kasutada konkreetsele riigile kohaseid ravikuluseid.

4. Maailma teaduskirjandus ei võimalda hinnata VAD kasutamise ega südame siirdamise kulutõhusust või eelarvemõjusid Eesti kontekstis. Nimelt põhinevad teaduskirjanduses avaldatud uuringud andmetele keskustest, kus on juba pikemat aega toimunud nii südame siirdamine kui VAD paigaldamine. Ükski uuring ei kajasta Eestile omast olukorda, kus need tegevused tuleb käivitada ja tagada üleriiklik 24/7 valmisolek selle operatsiooni toimumiseks, operatsiooni läbinud haigete toetamiseks ja tuisistustega toimetulekuks.

5. VAD paigaldamise maksumuse arvutamiseks on vaja teha eraldi kuluanalüüs, mis arvestaks haigusjuhtudega, kus VAD paigaldatakse lõpliku ravi eesmärgil ja ka nende haigetega, kes ootavad südame siirdamist. Arvutused peavad sisaldama kõiki asjassepuutuvaid kulusid alates transplantatsioonisüsteemi loomise ja ülalpidamise kuludest kuni ravikuludeni, mis tekivad tüsistuste ja VAD rikete korral. Suur osa vajalikest sisenditest nende arvutuste tegemiseks on üle kantavad teaduskirjandusest ja teistest riikidest, kuid neid andmeid tuleb kohandada vastavalt Eestis kokkulepitud tegevuskavale.

6. Käesoleval ajal (2012.a) soovitakse Eestis hakata paigaldama VADe, kuid valmisolekut südame siirdamise käivitamiseks hetkel ei ole. Näiteks USAs on mitmeid keskusi, mis paigaldavadki ainult VADe, kuid sel juhul tehakse südame siirdamist mõnes teises keskkuses. Eesti puhul on võimaluseks koostöö Helsingiga, kus siirdamist on teostatud juba mitukümmend aastat ja paigaldatud on ka kümneid VADe. Seadme hind on nii Eestis kui Soomes samal tasemel, kuid tööjõukulud on Eestis tunduvalt odavamad ning seega oleks odavam ja patsiendi jaoks mugavam, kui operatsioon ja järelravi toimuks Eestis.

7. Käivitades VADide paigaldamine Eestis, oleks selle rahastamiseks mõistlik kehtestada komplekshind, mis sisaldaks lisaks seadmele ja operatsioonile ka operatsiooniks ettevalmistuse ja operatsioonijärgse ravi perioodi. Eraldi hind võiks olla tüsistusteta kulgenud ravijuhu kohta ja eraldi hind tüsistuste ilmnemisel. Seejuures ei ole otstarbekas määratleda, mis tüüpi ja mis firma toodet kasutada, vaid võimaldada sobiva seadme valik kindlaks määratud piirhinna raames. Arvestades väga kiireid arenguid VADide väljatöötamisel viimastel aastatel, mille käigus on suurenenud nii seadmete töökindlus kui vähenenud maksumus, on tõenäoline, et tekib sisuline konkurents ning komplekshinna tingimuseks peaks olema hindade ülevaatamine iga kahe aasta järel.

8. Majanduslike arvutuste eelduseks on tegevuskava lähemaks 5–10 aastaks. Selles tegevuskavas tuleb kokku leppida, kuidas Eestis üles ehitada VAD paigaldamiseks ja südame siirdamiseks vajalik haigete valiku, ettevalmistuse ja järelvalve süsteem (sh ravijuhend), saavutada 24/7 valmisolek VAD/siirdamise võimalike tüsistustega toimetulekuks ning saavutada kuulumine *Scandiatransplant* koostöövõrgustikku.

9. Kokkuvõtvalt võib öelda, et Eestis on kauglearenenud südamepuudulikkuse raviks järgmised tulevikustsenaariumid:

- Mitte koostada ega käivitada tegevuskava VADide paigaldamiseks ja südamesiirdamiseks. Sel juhul jätkub nende haigete medikamentoosne ravi Eestis ja suureneb vajadus VADide paigaldamiseks ja südamesiirdamiseks

välismaal, mille kulud on halvasti prognoositavad ja juhitavad.

- Paigaldada patsientidele VADe ainult *lõpliku ravi eesmärgil*, kasutades selleks nn kolmanda põlvkonna seadmeid (nt HeartWare). Selle variandi puuduseks on, et Eesti haigetel ei teki võimalust südame siirdamiseks, mis annaks neile parima ravitulemuse.
- VAD paigaldamine lõpliku ravi eesmärgil ja *sillana südame siirdamiseni*, mida samuti hakatakse teostama Eestis. See on patsientide vaatenurgast selgelt parim variant. Samas on 24/7 valmisoleku hoidmine Eestis iseseisva ja (isoleeritud) südame siirdamise süsteemi tagamiseks rahaliselt kõige kallim lahendus, sest väikeste töömahtude juures kuluks sel juhul kardioloogia ja kardiokirurgia erialane ressurss valvetegevusele.
- Alternatiiviks oleks siduvad lepped rahvusvaheliseks koostööks *Scandiatransplant* koostöövõrgustikuga. Sellisel juhul võiks VADe paigaldada Eestis ning siirdamine toimuks mujal. Suurim risk selle variandi juures seisneb selles, et protsessi ei juhita Eestist, mis raskendab kulude kontrolli ja ei pruugi tagada Eesti haigetele parimaid raviväljavaateid. Samas oleks koostöö *Scandiatransplant*'ga igal juhul soodne ja õpetlik, sest võimaldaks lisaks organite vahetusele ja Eesti ekspertide kaasamisele Helsingis toimuvatel siirdamistel, koolitada süsteemselt meie inimesi, et käivitada meie oma süsteem.

Kasutatud kirjandus

1. Cowie MR, Fox KF, Wood DA, Metcalfe C, Thompson SG, Coats AJS, et al. Hospitalization of Patients with Heart Failure. A Population-Based Study. *Eur Heart J*. 2002 Jun 1;23(11):877–85.
2. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, Aetiology, and Prognosis of Heart Failure. *Heart*. 2000 May 1;83(5):596–602.
3. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008 Oct 1;29(19):2388–442.
4. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009 Apr 14;119(14):e391–e479.
5. Dar O, Cowie MR. Acute heart failure in the intensive care unit: epidemiology. *Crit. Care Med*. 2008 Jan;36(1 Suppl):S3–8.
6. West R, Liang L, Fonarow GC, Kociol R, Mills RM, O'Connor CM, et al. Characterization of Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction: A Comparison Between ADHERE-US Registry and ADHERE-International Registry. *Eur J Heart Fail*. 2011 Sep 1;13(9):945–52.
7. Klapholz M, Maurer M, Lowe AM, Messineo F, Meisner JS, Mitchell J, et al. Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction: Results of the New York heart failure registry. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr 21;43(8):1432–8.
8. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am. J. Med*. 2002 Apr 15;112(6):437–45.
9. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med*. 2006 Jul 20;355(3):251–9.
10. Cotter G, Moshkovitz Y, Milovanov O, Salah A, Blatt A, Krakover R, et al. Acute heart failure: a novel approach to its pathogenesis and treatment. *Eur. J. Heart Fail*. 2002 Jun;4(3):227–34.
11. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation*. 1998 Nov 24;98(21):2282–9.

12. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Feb 4;43(3):317–27.
13. AMI ravijuhend. Ägeda südamepuudulikkuse diagnoosimise ja ravi Eesti juhend. *Kardioloogia eriala*; 2007.
14. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver MA, Milano CA, et al. Outcomes of Left Ventricular Assist Device Implantation as Destination Therapy in the Post-REMATCH Era Implications for Patient Selection. *Circulation.* 2007 Jul 31;116(5):497–505.
15. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Aurora P, Christie J, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report--2007. *J. Heart Lung Transplant.* 2007 Aug;26(8):769–81.
16. Friedrich EB, Böhm M. Management of end stage heart failure. *Heart.* 2007 May;93(5):626–31.
17. Russell SD, Miller LW, Pagani FD. Advanced heart failure: a call to action. *Congest Heart Fail.* 2008 Dec;14(6):316–21.
18. Lund LH, Matthews J, Aaronson K. Patient selection for left ventricular assist devices. *Eur. J. Heart Fail.* 2010 May;12(5):434–43.
19. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001 Nov 15;345(20):1435–43.
20. Rogers JG, Butler J, Lansman SL, Gass A, Portner PM, Pasque MK, et al. Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTrEPID Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007 Aug 21;50(8):741–7.
21. ISHLT. ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation [Internet]. 2011 [cited 2012 Aug 2]. Available from: <http://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>
22. Scandiatransplant. Scandiatransplant register [Internet]. 2011 [cited 2012 Aug 19]. Available from: <http://www.scandiatransplant.org/>
23. Lemström J. Aikuisten sydämensiirrot Suomessa - onko määrää syytä lisätä? [Internet]. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim.* 2012 [cited 2012 Aug 19]. Available from: http://www.duodecimlehti.fi/web/guest/arkisto?p_p_id=dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku&p_p_action=1&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku__spage=%2Fportlet_action%2Fdlehtihakuartikkeli%2Fviewarticle%2Faction&dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku_tunnus=duo97470&dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku_p_frompage=uusinnumero
24. INTEGRIS. Heart Transplant Life Expectancy Statistics & Survival Rate [Internet]. 2009 [cited 2012 Sep 14]. Available from: <http://integrisok.com/advanced-cardiac-care-oklahoma-city-ok/heart-transplant/heart-transplant-life-expectancy-statistics>
25. EUROTRANSPLANT. EUROTRANSPLANT International Foundation [Internet]. 2012 [cited 2012 Nov 29]. Available from: <http://www.eurotransplant.org/cms/>

26. Scandiatransplant. Scandiatransplant — Site [Internet]. 2012 [cited 2012 Nov 29]. Available from: <http://www.scandiatransplant.org/>
27. INTERMACS. Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support intermacs [Internet]. 2012 [cited 2012 Nov 29]. Available from: <http://www.uab.edu/intermacs/>
28. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J. Heart Lung Transplant.* 2012 Feb;31(2):117–26.
29. EUROMACS. Euromacs - Home [Internet]. 2012 [cited 2012 Aug 17]. Available from: <http://euromacs.org/index.php>
30. Sheikh FH, Russell SD. HeartMate® II continuous-flow left ventricular assist system. *Expert Rev Med Devices.* 2011 Jan;8(1):11–21.
31. Pagani FD, Miller LW, Russell SD, Aaronson KD, John R, Boyle AJ, et al. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009 Jul 21;54(4):312–21.
32. Park SJ, Tector A, Piccioni W, Raines E, Gelijns A, Moskowitz A, et al. Left ventricular assist devices as destination therapy: a new look at survival. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005 Jan;129(1):9–17.
33. FDA. U S Food and Drug Administration Home Page [Internet]. 2012 [cited 2012 Nov 29]. Available from: <http://www.fda.gov/default.htm>
34. EXCOR. Berlin Heart EXCOR [Internet]. 2012 [cited 2012 Jun 27]. Available from: http://medgadget.com/2005/03/berlin_heart_ex.html
35. Parides MK, Moskowitz AJ, Ascheim DD, Rose EA, Gelijns AC. Progress Versus Precision: Challenges in Clinical Trial Design for Left Ventricular Assist Devices. *Ann Thorac Surg.* 2006 Sep 1;82(3):1140–6.
36. Givertz MM. Ventricular Assist Devices Important Information for Patients and Families. *Circulation.* 2011 Sep 20;124(12):e305–e311.
37. Mikus E, Stepanenko A, Krabatsch T, Dandel M, Lehmkuhl HB, Loforte A, et al. Left Ventricular Assist Device or Heart Transplantation: Impact of Transpulmonary Gradient and Pulmonary Vascular Resistance on Decision Making. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Mar 1;39(3):310–6.
38. Daneshmand MA, Rajagopal K, Lima B, Khorram N, Blue LJ, Lodge AJ, et al. Left Ventricular Assist Device Destination Therapy Versus Extended Criteria Cardiac Transplant. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2010 Apr;89(4):1205–10.
39. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, et al. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2007 Aug 30;357(9):885–96.
40. THORATEC. Thoratec Corporation - VAD Trials & Outcomes - Clinical Outcomes - HeartMate II LVAD [Internet]. 2012 [cited 2012 Jul 17]. Available from: <http://www.thoratec.com/vad-trials-outcomes/clinical-outcomes/heartmate-ii-lvad.aspx>
41. Bigdeli AK, Michel S, Kaczmarek I, Juchem G, Ueberfuhr P, Schmitz C, et al. Modified implantation technique for the Berlin Heart EXCOR Assist Device in adults. *Artif Organs.* 2012 Mar;36(3):E48–52.

42. Miller L. The Impact of Mechanical Circulatory Support on Post-Transplant Survival. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Jan;53(3):272–4.
43. NHLBI. What Is a Ventricular Assist Device? - NHLBI, NIH [Internet]. 2012 [cited 2012 Nov 29]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/vad/>
44. Frazier MOH, Kirklin MJ, editors. *Mechanical Circulatory Support*. Elsevier; 2006.
45. Kirklin JK, Naftel DC. Mechanical Circulatory Support Registering a Therapy in Evolution. *Circ Heart Fail*. 2008 Sep 1;1(3):200–5.
46. Maybaum S, Mancini D, Xydas S, Starling RC, Aaronson K, Pagani FD, et al. Cardiac Improvement During Mechanical Circulatory Support A Prospective Multicenter Study of the LVAD Working Group. *Circulation*. 2007 May 15;115(19):2497–505.
47. Estep JD, Stainback RF, Little SH, Torre G, Zoghbi WA. The Role of Echocardiography and Other Imaging Modalities in Patients With Left Ventricular Assist Devices. *J Am Coll Cardiol Img*. 2010 Oct 1;3(10):1049–64.
48. Slaughter MS, Pagani FD, Rogers JG, Miller LW, Sun B, Russell SD, et al. Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Apr;29(4 Suppl):S1–39.
49. Richenbacher WE, Naka Y, Raines EP, Frazier OH, Couper GS, Pagani FD, et al. Surgical management of patients in the REMATCH trial. *Ann Thorac Surg*. 2003 Jun 1;75(90060):S86–92.
50. Stevenson LW, Shekar P. Ventricular Assist Devices for Durable Support. *Circulation*. 2005 Aug 30;112(9):e111–e115.
51. Pal JD, Klodell CT, John R, Pagani FD, Rogers JG, Farrar DJ, et al. Low operative mortality with implantation of a continuous-flow left ventricular assist device and impact of concurrent cardiac procedures. *Circulation*. 2009 Sep 15;120(11 Suppl):S215–219.
52. Kamiya H, Koch A, Sack F-U, Akhyari P, Remppis A, Dengler TJ, et al. Who needs “bridge” to transplantation in the presence of the Eurotransplant high-urgency heart transplantation program? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Dec;34(6):1129–1133; discussion 1134–1135.
53. Deng MC, Edwards LB, Hertz MI, Rowe AW, Keck BM, Kormos R, et al. Mechanical circulatory support device database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: third annual report--2005. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Sep;24(9):1182–7.
54. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(14):1787–847.
55. Sipponen J. Sydämensiirto - laboratoriota leikkauspöydälle ja nykyaikaan - Tuhat-tutkimustietojärjestelmä - Helsingin yliopisto: [Internet]. [cited 2012 Jul 17]. Available from: [https://tuhat.halvi.helsinki.fi/portal/fi/publications/sydamensiirto--labo\(d84d18b3-9349-4566-ab9a-882639772610\).html](https://tuhat.halvi.helsinki.fi/portal/fi/publications/sydamensiirto--labo(d84d18b3-9349-4566-ab9a-882639772610).html)
56. Wilson SR, Givertz MM, Stewart GC, Mudge GH. Ventricular Assist Devices: The Challenges of Outpatient Management. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Oct 27;54(18):1647–59.

57. PREAMBLE. CRITERIA FOR IMPLANTATION OF VENTRICULAR ASSIST DEVICE AT ST PAUL'S HOSPITAL, VANCOUVER [Internet]. 2003. Available from: <http://www.heartcentre.ca/documents/VADprotocol.pdf>
58. Amir O, Bracey AW, Smart FW, Delgado RM, Shah N, Kar B, et al. A Successful Anticoagulation Protocol for the First HeartMate® II Implantation in the United States. *Tex Heart Inst J*. 2005;32(3):399–401.
59. Topkara VK, Kondareddy S, Malik F, Wang I-W, Mann DL, Ewald GA, et al. Infectious complications in patients with left ventricular assist device: etiology and outcomes in the continuous-flow era. *Ann. Thorac. Surg*. 2010 Oct;90(4):1270–7.
60. Fossum TW, Morley D, Olsen DB, Edwards J, Burns G, Miller MW, et al. Complications common to ventricular assist device support are rare with 90 days of DeBakey VAD support in calves. *ASAIO J*. 2001 Jun;47(3):288–92.
61. Carr CM, Jacob J, Park SJ, Karon BL, Williamson EE, Araoz PA. CT of Left Ventricular Assist Devices. *Radiographics*. 2010 Mar 1;30(2):429–44.
62. Kumpati GS, Cook DJ, Blackstone EH, Rajeswaran J, Abdo AS, Young JB, et al. HLA sensitization in ventricular assist device recipients: Does type of device make a difference? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 Jun 1;127(6):1800–7.
63. Barnes K. Complications in patients with ventricular assist devices. *Dimens Crit Care Nurs*. 2008 Dec;27(6):233–241; quiz 242–243.
64. Dembitsky WP, Tector AJ, Park S, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Ronan NS, et al. Left ventricular assist device performance with long-term circulatory support: lessons from the REMATCH trial. *Ann. Thorac. Surg*. 2004 Dec;78(6):2123–2129; discussion 2129–2130.
65. Balasubramanian SK, Tiruvoipati R, Amin M, Aabideen KK, Peek GJ, Sosnowski AW, et al. Factors influencing the outcome of paediatric cardiac surgical patients during extracorporeal circulatory support. *J Cardiothorac Surg*. 2007;2:4.
66. El-Banayosy A, Korfer R, Arusoglu L, Kizner L, Morshuis M, Milting H, et al. Device and patient management in a bridge-to-transplant setting. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2001 Mar 1;71(Supplement 2):S98.
67. Pagani FD, Aaronson KD, Swaniker F, Bartlett RH. The use of extracorporeal life support in adult patients with primary cardiac failure as a bridge to implantable left ventricular assist device. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2001 Mar 1;71(Supplement 2):S77.
68. Komoda T, Drews T, Hetzer R, Lehmkuhl HB. New prioritization of heart transplant candidates on mechanical circulatory support in an era of severe donor shortage. *J. Heart Lung Transplant*. 2010 Sep;29(9):989–96.
69. Granfeldt H, Hellgren L, Dellgren G, Myrdal G, Wassberg E, Kjellman U, et al. Experience with the Impella recovery axial-flow system for acute heart failure at three cardiothoracic centers in Sweden. *Scand. Cardiovasc. J*. 2009 Aug;43(4):233–9.
70. Osaki S, Edwards NM, Velez M, Johnson MR, Murray MA, Hoffmann JA, et al. Improved survival in patients with ventricular assist device therapy: the University of Wisconsin experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Aug 1;34(2):281–8.

71. Goldstein DJ. Worldwide experience with the MicroMed DeBakey Ventricular Assist Device as a bridge to transplantation. *Circulation*. 2003 Sep 9;108 Suppl 1:II272–277.
72. Lindelöw B, Andersson B, Waagstein F, Bergh C-H. High and low pulmonary vascular resistance in heart transplant candidates; A 5-year follow-up after heart transplantation shows continuous reduction in resistance and no difference in complication rate. *Eur Heart J*. 1999 Jan 1;20(2):148–56.
73. Estevez-Loureiro R, Paniagua-Martin MJ, Calviño-Santos R, Vazquez-Rodríguez JM, Salgado-Fernandez J, Marzoa-Rivas R, et al. Prevalence of Donor-Transmitted Coronary Artery Disease and Its Influence on Heart Transplant Outcomes. *Transplantation Proceedings*. 2010 Oct;42(8):2987–91.
74. Knisely BL, Mastey LA, Collins J, Kuhlman JE. Imaging of Cardiac Transplantation Complications. *Radiographics*. 1999 Mar 1;19(2):321–41.
75. Ascherman JA, Hugo NE, Sultan MR, Patsis MC, Smith CR, Rose EA. Single-stage treatment of sternal wound complications in heart transplant recipients in whom pectoralis major myocutaneous advancement flaps were used. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995 Oct;110(4 Pt 1):1030–6.
76. Singh TP, Almond C, Semigran MJ, Piercey G, Gauvreau K. Risk-Prediction for Early In-Hospital Mortality Following Heart Transplantation in the United States. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2012 Feb 3 [cited 2012 Sep 15]; Available from: <http://circheartfailure.ahajournals.org/content/early/2012/02/03/CIRCHEARTFAILURE.111.965996>
77. Gandhi R, Almond C, Singh TP, Gauvreau K, Piercey G, Thiagarajan RR. Factors associated with in-hospital mortality in infants undergoing heart transplantation in the United States. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011 Feb;141(2):531–536.e1.
78. Rizzieri AG, Verheijde JL, Rady MY, McGregor JL. Ethical challenges with the left ventricular assist device as a destination therapy. *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine*. 2008 Aug 11;3(1):20.
79. de Jonge N, Kirkels JH, Klöpping C, Lahpor JR, Caliskan K, Maat APWM, et al. Guidelines for heart transplantation. *Neth Heart J*. 2008 Mar;16(3):79–87.
80. UMMC. Eligibility Criteria for Heart Transplantation [Internet]. University of Maryland Medical Center. 2012 [cited 2012 Aug 20]. Available from: http://www.umm.edu/heart/elig_crit.htm?src=fblike
81. Botta D, Geibel J. Heart Transplantation. 2012 [cited 2012 Aug 20]; Available from: <http://emeKarlheinzdicine.medscape.com/article/429816-overview>
82. EMORY. Possible Heart Transplant Complications | Atlanta, GA | Emory Healthcare [Internet]. Emory Healthcare. 2012 [cited 2012 Aug 20]. Available from: <http://www.emoryhealthcare.org/transplant-heart/learn-about/possible-complications.html>
83. Rutherford RM, Fisher AJ, Hilton C, Forty J, Hasan A, Gould FK, et al. Functional status and quality of life in patients surviving 10 years after lung transplantation. *Am. J. Transplant*. 2005 May;5(5):1099–104.
84. Grady KL, Naftel DC, Kobashigawa J, Chait J, Young JB, Pelegriin D, et al. Patterns and Predictors of Quality of Life at 5 to 10 Years After Heart Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2007 May;26(5):535–43.

85. Roithmaier S, Haydon AM, Loi S, Esmore D, Griffiths A, Bergin P, et al. Incidence of malignancies in heart and/or lung transplant recipients: a single-institution experience. *J. Heart Lung Transplant.* 2007 Aug;26(8):845–9.
86. Mudge GH. Sirolimus and Cardiac Transplantation Is It the “Magic Bullet”? *Circulation.* 2007 Dec 4;116(23):2666–8.
87. Arora S, Gullestad L, Wergeland R, Simonsen S, Holm T, Hognestad A, et al. Probrain natriuretic peptide and C-reactive protein as markers of acute rejection, allograft vasculopathy, and mortality in heart transplantation. *Transplantation.* 2007 May 27;83(10):1308–15.
88. Aaronson KD, Patel H, Pagani FD. Patient selection for left ventricular assist device therapy. *Ann. Thorac. Surg.* 2003 Jun;75(6 Suppl):S29–35.
89. Sandner SE, Zimpfer D, Zrunek P, Rajek A, Schima H, Dunkler D, et al. Renal function and outcome after continuous flow left ventricular assist device implantation. *Ann. Thorac. Surg.* 2009 Apr;87(4):1072–8.
90. Sandner SE, Zimpfer D, Zrunek P, Rajek A, Schima H, Dunkler D, et al. Age and outcome after continuous-flow left ventricular assist device implantation as bridge to transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2009 Apr;28(4):367–72.
91. Feller ED, Sorensen EN, Haddad M, Pierson RN 3rd, Johnson FL, Brown JM, et al. Clinical outcomes are similar in pulsatile and nonpulsatile left ventricular assist device recipients. *Ann. Thorac. Surg.* 2007 Mar;83(3):1082–8.
92. Schulman AR, Martens TP, Christos PJ, Russo MJ, Comas GM, Cheema FH, et al. Comparisons of infection complications between continuous flow and pulsatile flow left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Mar 1;133(3):841–2.
93. Siegenthaler MP, Westaby S, Frazier O h., Martin J, Banning A, Robson D, et al. Advanced heart failure: feasibility study of long-term continuous axial flow pump support. *Eur Heart J.* 2005 May 1;26(10):1031–8.
94. Potapov EV, Loforte A, Weng Y, Jurmann M, Pasic M, Drews T, et al. Experience with over 1000 implanted ventricular assist devices. *J Card Surg.* 2008 Jun;23(3):185–94.
95. Lahpor J, Khaghani A, Hetzer R, Pavie A, Friedrich I, Sander K, et al. European results with a continuous-flow ventricular assist device for advanced heart-failure patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010 Feb 1;37(2):357–61.
96. Deng MC, De Meester JMJ, Smits JMA, Heinecke J, Scheld HH, Treasure T, et al. Effect of receiving a heart transplant: analysis of a national cohort entered on to a waiting list, stratified by heart failure severity Commentary: Time for a controlled trial? *BMJ.* 2000 Sep 2;321(7260):540–5.
97. Lemström JJJSKPHJLMKAHJSKB. Aikuisten sydämensiirrot Suomessa - onko määrää syytä lisätä? [Internet]. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim.* [cited 2012 Nov 29]. Available from: http://www.duodecimlehti.fi/web/guest/arkisto?p_p_id=dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku&p_p_action=1&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku__spage=%2Fportlet_action%2Fdlehtihakuartikkeli%2Fviewarticle%2Faction&_dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku_tunnus=duo97470&_dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku_p_frompage=uusinnumero

98. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2011 Update. *Circulation*. 2011 Feb 1;123(4):e18–e209.
99. Patel CB, Rogers JG. Durable mechanical circulatory support devices. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011 Oct;54(2):132–43.
100. Dayton JD, Kanter KR, Vincent RN, Mahle WT. Cost-effectiveness of pediatric heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 2006 Apr;25(4):409–15.
101. Sharples L, Buxton M, Caine N, Cafferty F, Demiris N, Dyer M, et al. Evaluation of the ventricular assist device programme in the UK. *Health Technol Assess*. 2006 Nov;10(48):1–119, iii-iv.
102. Clegg AJ, Scott DA, Loveman E, Colquitt JL, Royle P, Bryant J. Clinical and cost-effectiveness of left ventricular assist devices as a bridge to heart transplantation for people with end-stage heart failure: a systematic review and economic evaluation. *Eur Heart J*. 2006 Dec 1;27(24):2929–38.
103. Mahle WT, Ianucci G, Vincent RN, Kanter KR. Costs associated with ventricular assist device use in children. *Ann. Thorac. Surg*. 2008 Nov;86(5):1592–7.
104. Moreno SG, Novielli N, Cooper NJ. Cost-effectiveness of the implantable HeartMate II left ventricular assist device for patients awaiting heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 2012 May;31(5):450–8.
105. Rogers JG, Bostic RR, Tong KB, Adamson R, Russo M, Slaughter MS. Cost-effectiveness analysis of continuous-flow left ventricular assist devices as destination therapy. *Circ Heart Fail*. 2012 Jan;5(1):10–6.
106. HCC. Ventricular Assist Devices (VADs) [Internet]. HCC Life Insurance Company. 2012 [cited 2012 Aug 3]. Available from: <http://www.hcc.com/portals/0/subsites/hcclife/voice/jun2012/heartassist.htm>
107. Slaughter MS, Bostic R, Tong K, Russo M, Rogers JG. Temporal changes in hospital costs for left ventricular assist device implantation. *J Card Surg*. 2011 Sep;26(5):535–41.
108. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced Heart Failure Treated with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device. *New England Journal of Medicine*. 2009 Dec 3;361(23):2241–51.
109. Craig J, Saxby R, Homer T, Swartz M. An Economic Evaluation of the Heartware Ventricular Assist Device In The NHS [Internet]. York Health Economics Consortium, University of York, York, United Kingdom; 2012. Available from: http://php.york.ac.uk/inst/yhec/web/posters/shenton_evaluationheartware_ispor2011_pmd48.pdf

110. Nainggolan L. ADVANCE: New LVAD equivalent to HeartMate II, nonrandomized study shows. 2010;November. Available from: <http://www.theheart.org/article/1147661.do>
111. Arabia FA, Smith RG, Jaffe C, Wild JC, Rose DS, Nelson RJ, et al. Cost analysis of the Novacor Left Ventricular Assist System as an outpatient bridge to heart transplantation. *ASAIO J.* 1996 Oct;42(5):M546–549.
112. Oz MC, Gelijns AC, Miller L, Wang C, Nickens P, Arons R, et al. Left ventricular assist devices as permanent heart failure therapy: the price of progress. *Ann. Surg.* 2003 Oct;238(4):577–583; discussion 583–585.
113. Blomström P, Ekman M, Lundqvist CB, Calvert M j., Freemantle N, Lönnerholm S, et al. Cost effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the Nordic region: An analysis based on the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2008 Sep 1;10(9):869–77.
114. Merituuli A. Hus saa eniten rahaa tekonivelleikkauksista [Internet]. HS.fi. 2008 [cited 2012 Sep 6]. Available from: <http://www.hs.fi/kaupunki/artikkeli/Hus+saa+eniten+rahaa+tekonivelleikkauksista/HS20080710SI1KA03xbo>
115. Der Tagesspielen. Herztransplantationen: Fakten und Zahlen - Berlin - Tagesspiegel [Internet]. 2007 [cited 2012 Sep 6]. Available from: <http://www.tagesspiegel.de/berlin/herztransplantationen-fakten-und-zahlen/963554.html>
116. USATODAY. Beating heart transplants tested [Internet]. 2010 [cited 2012 Sep 6]. Available from: http://www.usatoday.com/yourlife/health/medical/heartdisease/2010-12-05-heart-transplants_N.htm
117. Leder F. Hjertesviktpumpe (LVAD), Ventrassist [Internet]. Fysikk i medisins tjeneste En fysiker på Oslo Universitetssykehus (OUS) forteller. 2010. Available from: <http://fysikklarer.no/dokumenter/Gol%202012/Fysikk%20i%20medisins%20tjeneste%20en%20fysiker%20paa%20Oslo%20Universitetssykehus%20forteller.pdf>
118. Mohacsi P, Stalder M, Martinelli M, Carell T. Herztransplantation und mechanische Kreislaufunterstützung. *Schweiz Med Forum*; 2011.
119. UNOS. Transplant Living | Financing A Transplant | Costs [Internet]. Transplant Living. A service of the United Network for Organ Sharing. 2012 [cited 2012 Aug 17]. Available from: <http://www.transplantliving.org/before-the-transplant/financing-a-transplant/the-costs/>
120. Haudboldt R, Hanson S, Bernstein. 2008 US organ and tissue transplant cost estimates and discussion. Milliman; 2008.
121. Moskowitz AJ, Rose EA, Gelijns AC. The cost of long-term LVAD implantation. *Ann Thorac Surg.* 2001 Mar 1;71(90030):S195–198.
122. Wilson SR, Mudge GH, Stewart GC, Givertz MM. Evaluation for a Ventricular Assist Device Selecting the Appropriate Candidate. *Circulation.* 2009 Apr 28;119(16):2225–32.
123. Schaffer JM, Allen JG, Weiss ES, Patel ND, Russell SD, Shah AS, et al. Evaluation of Risk Indices in Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Patients. *Ann Thorac Surg.* 2009 Dec 1;88(6):1889–96.
124. Weiskopf R, Nicolosi A, Pagel P. Perioperative Considerations in the Patient with a Left Ventricular Assist Device [Internet]. 2003 [cited 2012 Nov 27]. Available from: http://journals.lww.com/anesthesiology/Fulltext/2003/02000/Perioperative_Considerations_in_the_Patient_with_a.38.aspx

LISA 1. Euroopas ja USAs tunnustatud ja arendatavad südametööd toetavad seadmed

Seade	Tootja	Pumba mehhanism	Pulsatiivne	Antikoagulantravi	Heakskiit ja näidustus
<i>Kehavälised seadmed</i>					
TandemHeart® PTVA	MedCompare	Tsentrifugaalne	-	+	Unikaalne vereringet toetav seade. FDA poolt heakskiidetud 2006.a.
IMPELLA	ABIOMED	Aksiaalse vooluga	-	+	Vereringet toetav seade lühiajaliseks (kuni 6 tundi, mõningatel juhtudel kuni 5 päeva) kasutamiseks. FDA poolt kiidetud heaks 2008.a.
ECMO	Erinevad tootjad	Tsentrifugaalne	-	+	Seade südame, või hingamisteede toetuseks. Heaks kiidetud FDA poolt ja laialdaselt kasutatav üle maailma
Abiomed BVS 5000	ABIOMED	Pneumaatiline, pulsatiivne	+	+	Seadet kasutatakse ajutiselt parema, vasaku või mõlema vatsakese toetamiseks. Kasutatakse sillana siirdamiseni või teise seadme paigaldamiseni. FDA poolt heakskiidetud 1997.a.
Thoratec® PVAD	Thoratec	Pulsatiivne	+	+	Seadet kasutatakse parema, vasaku või mõlema vatsakese toetamiseks sillana siirdamiseni. Võib kasutada ka raske operatsioonijärgselt organismi toibumiseks. FDA poolt heakskiidetud 1995.a.
Excor Pediatric	Berlin Heart	Kehaväline membraanpump mõeldud lastele	-	+	Kiidetud heaks EL-is ja 2011.a. FDA poolt ka USAs. Kasutatakse südant toetava seadmena kuni siirdamiseni.
<i>Kehasisesed seadmed</i>					
HeartMate IP	Thoratec	Pneumaatiline	+	-	1994. a. FDA poolt heakskiidetud kehasisene seade, mida kasutatakse sillana siirdamiseni parema, vasaku või mõlema vatsakese toetamiseks.

Seade	Tootja	Pumba mehhanism	Pulsa-tiivne	Antikoagu-lantravi	Heakskiit ja näidustus
HeartMate XVE	Thoratec	Ventileeriv elektriline	+	-	Seade on mõeldud vasaku vatsakese tööd toetama. Sobib ka patsientidele, kellel siirdamist pole võimalik teha. FDA kiitis seadme heaks sillana siirdamiseni 2001.a. ja lõpliku ravi eesmärgil 2003.a.
HeartMate II	Thoratec	Aksiaalse vooluga	-	+	Seade on mõeldud lõpp-staadiumis vasaku vatsakese puudulikkuse korral. Sobib ka patsientidele, kellel siirdamist pole võimalik teha. Seade on heaks kiidetud Põhja-Ameerikas ja EL-is. FDA kiitis seadme heaks sillana siirdamiseni 2008.a. ja lõpliku ravi eesmärgil 2010.a.
Novacor	World Heart	Elektriline	+	+	Kiidetud heaks Põhja-Ameerikas, EL-is ja Jaapanis. Vasakut vatsakest toetav seade sillana siirdamiseni. Enam ei toodeta.
HeartMate III	Thoratec	Tsentrifugaalne	-	+	Kolmanda põlvkonna seade, millega käivad veel kliinilised katsetused
Jarvik 2000	Jarvik Heart	Aksiaalse vooluga	-	+	FDA poolt heakskiidetud ja kasutatakse lõpliku ravi eesmärgil kaugele arenenud südamepuudulikkusega patsientidel nii Euroopas kui USAs. Käib ka laste versiooni väljatöötamine.
Incor	Berlin Heart	Aksiaalse vooluga	-	+	On lubatud kasutada EL-is ja juhtumipõhiselt USAs. Kliinilised katsetused veel käivad.
MicroMed DeBakey VAD	MicroMed	Aksiaalse vooluga	-	+	Kasutatakse sillana siirdamiseni. Lubatud kasutada Elis. FDA on heaks kiitnud lastele mõeldud versiooni kasutamise USAs. Kliinilised uuringud veel käivad.

Seade	Tootja	Pumba mehhanism	Pulsatiivne	Antikoagulantravi	Heakskiit ja näidustus
VentrAssist	Thoratec	Tsentrifugaalne	-	+	Kolmanda põlvkonna seade, mis on pikaajaliseks kasutamiseks ning asendab vasaku vatsakese süsteemi. FDA kiitis heaks 2009.a. ja kasutatakse nii Elis kui Austraalias.
HVAD	HeartWare	Miniatuurne kolmanda põlvkonna seade, tsentrifugaalne	-	+	Seade on mõeldud patsientidele, kellel on risk surra vasaku vatsakese südame puudulikkusesse. FDA kinnitas sillana siirdamiseni kasutamise heaks 2009.a. ja Euroopas kasutatakse ka lõpliku ravi eesmärgil
IVAD - Implantable Ventricular Assist Device	Thoratec	Pulsatiivne	+	+	Seade südame, või hingamisteede toetuseks sillana siirdamiseni. FDA poolt heakskiidetud 2004.a.

Allikad: FDA kodulehekülg, erinevate tootjate koduleheküljed

LISA 2. Kliinilist efektiivsust käsitlevate uuringute valik

Nii südame siirdamise kui VAD seadme paigaldamise puhul lähtuti efektiivsuse ja ohutuse kirjeldamisel ametlikest ja 2012. aastal augustis kehtivatest ravijuhenditest ja soovitudest.

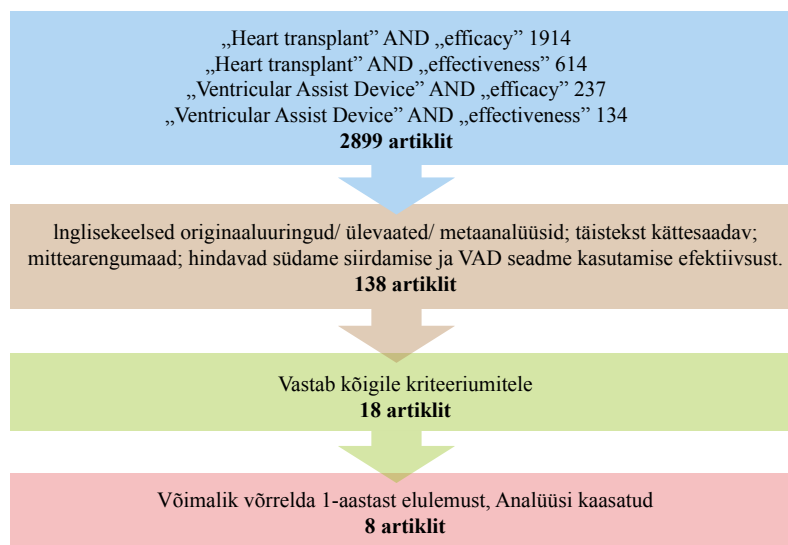
Täielikuma ülevaate saamiseks tehti juunist septembrini 2012 otsingud PUBMED'i, INAHTA, NICE ja Cochrane Reviews andmebaasides.

PUBMED'is määrati otsingu kohaks lühikokkuvõtted (abstract) ja otsingusõnadena kasutati

„*Heart transplant effectiveness*“ ja „*Ventricular Assist Device effectiveness*“. Otsingusõnade abil leitud artiklite seast analüüsi sobivate valimiseks pidid artiklid vastama järgmistele kriteeriumidele:

- inglisekeelsed originaaluuringud või ülevaated või metaanalüüsid;
- täistekst kättesaadav;
- mittearengumaade andmetel läbiviidud;
- hindavad südamesiirdamise ja/või VAD seadme paigaldamise mõju kaugemale arenenud südamepuudulikkusega seotud elulemusele, suremusele ja komplikatsioonide tekkimisele.

Esmase otsingu tulemusena leiti vastavalt 64 ja 74 artiklit, millest kõigile kriteeriumitele vastas 18. Artiklis kirjeldatakse siirdamist ja VAD seadme efektiivsust kajastavas artiklis kaheksat uuringut, kuna nende tulemusi oli võimalik ka 1-aastase elulemuse näitaja osas võrrelda.



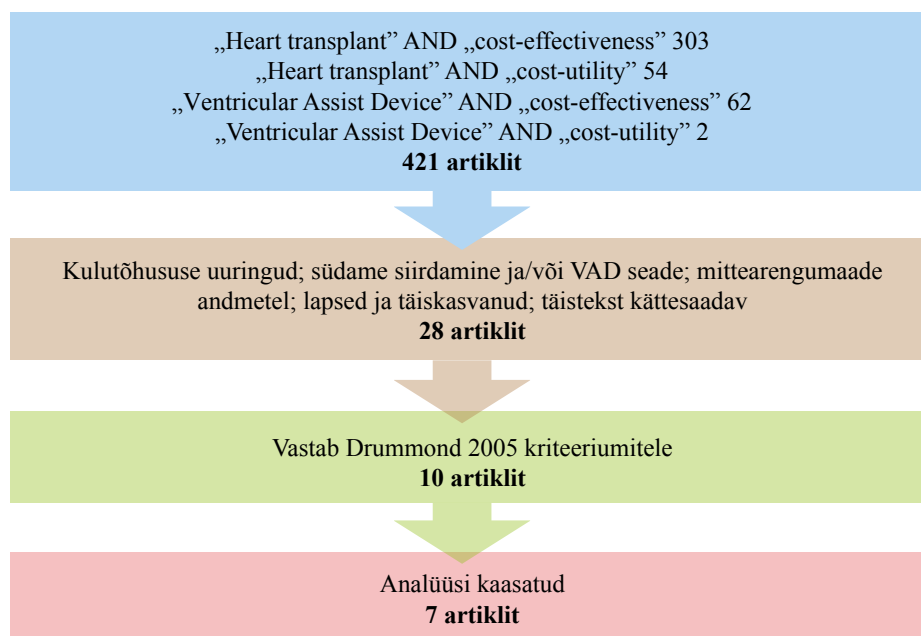
LISA 3. Kulutõhususe uuringute kaasamise metoodika

Teadusartiklite andmebaasist *PubMed* otsiti otsingukohta piiramata vasteid sõnadele *VAD device*, *Heart transplant*, *cost-effectiveness* ja *cost-utility*.

Lisaks otsiti sobivaid kulutõhususe raporteid INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) andmebaasist. Otsingu tegemiseks kasutati samuti otsisõnasid „*VAD device*“, „*Heart transplant*“ and „*cost-effectiveness*“ otsingu välju piiramata.

Teadusuuringute olulisust ja kvaliteeti hinnati alljärgnevate küsimuste alusel (Drummond 2005).

- uurimisküsimus oli selgelt ja üheselt määratletud?
- võrreldavad alternatiivsed interventsioonid olid selgelt välja toodud?
- erinevate interventsioonide kliiniline efektiivsus oli kirjeldatud?
- kõikide alternatiivide kulud ja väljundid olid identifitseeritud?
- kulusid ja väljundeid mõõdeti sobilikes ühikutes?
- kulud ja väljundid olid hinnatud usaldusväärselt?
- kulude ja väljundite hindamisel oli kasutatud diskonteerimist?
- leiti täiendkulu tõhususe määr?
- tundlikkuse analüüs oli teostatud?
- uuringu tulemused ja järeldused vastasid püstitatud uurimiseesmärgile?



LISA 4. VAD seadmega seotud jälgimine ja soovitus

Operatsioonieelne hindamine

Testid	Vereanalüüsid Röntgen Elektroardiogramm EHHO Koormustest Südameultraheli Kõhuultraheli (neerud ja maks)
Spetsiaalne hindamine	Südamepuudulikkuse hindamine NYHA määramine Siirdamise kandidatuuri dokumenteerimine INTERMACS QOL Ravijärgse toetuse kindlakstegemine

Allikas: [122–124]

VAD patsientide ravimite juhtimine

Class	Purpose	Medication
Anticoagulation	Adequate anticoagulation is essential for all VAD patients due to the risk of thromboembolism.	+ Coumadin for continuous flow VAD recipients, target INR 2.0-3.0. Individuals with bleeding complications will have an INR goal of 1.5-2.0. If mechanical valves are in place the goal INR range will be 2.5-3.5. + Heparin infusions can be utilized after resolution of post-operative bleeding risk, a PTT goal 45-55.
Antiplatelet Therapy	May be indicated based on patient history.	+ Aspirin, enteric-coated, 81mg by mouth daily for all patients (started on post-op day 2 or when platelet count is greater than 100) +Plavix 75mg daily may be considered
GI Prophylaxis	Necessary to decrease the risk of GI complications, ulcer, reflux, and bleeding.	+Omeprazole 40mg by mouth daily or Nexium 40mg IV daily for intubated pt.

Class	Purpose	Medication
Hypertension Management	<p>Management of hypertension is essential for proper functioning of the VAD.</p> <p>Target mean arterial pressure for VAD patients is 60-90mm Hg.</p>	<p>+Hydralazine 10 mg every 6-12 hours postoperatively. Once renal function is stabilized, diuretics should be weaned.</p> <p>+Hydrochlorothiazide should be first line choice for a diuretic if needed.</p> <p>+Short acting ACE-inhibitors introduced slowly (every 2-3 days). Captopril 1.5mg by mouth three times a day.</p> <p>+Beta-blockers will be avoided in individuals with permanent pacemakers and potential right ventricular compromise. Coreg should be used if clinically appropriate.</p>
Diuretics	<p>Diuresis is important post-operatively and continues to be essential for some patients post dismissal.</p>	<p>+IV Lasix is used immediately postoperatively.</p> <p>+Metolazone can be added if suboptimal response.</p> <p>+Transition to oral Lasix. In most individuals, half or less than half of the preoperative dose should be adequate.</p> <p>+Spironolactone can be added for suboptimal response in patients without renal insufficiency or hyperkalemia.</p> <p>+Potassium will be supplemented as needed.</p>
Arrhythmia	<p>Arrhythmias are a significant concern for patients with a VAD. Unfortunately, the identification of an arrhythmia is difficult without the use of an EKG or echocardiogram.</p> <p>Right ventricular (RV) rate of 80 or above should be sustained to ensure proper RV output. Adjust permanent pacemaker settings as appropriate.</p>	<p>+Atrial fibrillation: Amiodarone (IV bolus followed by oral regimen) is first line. Beta-blockers should be used as tolerated by the patient and mean arterial pressure. Digoxin will be considered if necessary.</p> <p>+Ventricular Ectopy: Amiodarone and magnesium supplementation, as clinically appropriate.</p> <p>+Supraventricular tachycardia: Beta-blockers.</p>

Class	Purpose	Medication
Management of Anemia	<p>Due to the function of the VAD, individuals are at risk for RBC destruction and anemia.</p> <p>Support can be discontinued once hemoglobin above 13 is attained.</p>	<p>+Iron supplementation is required for all patients and continued until anemia is resolved. Vitron C by mouth daily, up to three times per day. Typically given for at least 30 days post discharge.</p> <p>+Erythropoietin or Aranesp should be used in standard weight based dosing if anemia is associated with renal insufficiency.</p>
Nutrition	<p>Nutrition support is essential for VAD patients as the presence of a mechanical pump can result in diminished appetite and desire to eat.</p>	<p>+Multivitamin by mouth daily, indefinitely</p> <p>+Ferrous fumarate/ascorbic acid (Vitron C) minimum of one tablet daily.</p> <p>+Megace 400mg by mouth daily postoperatively until appetite has stabilized in cases of anorexia or cardiac cachexia.</p>
Cholesterol Lowering Therapy	<p>Lowering cholesterol remains an important aspect in managing VAD patients with elevated cholesterol.</p>	<p>+Held initially postoperatively</p> <p>+Reinitiated when liver parameters are normalized</p>
Antibiotics	<p>-Overuse of antibiotics should be avoided for weak indications, such as isolated leukocytosis. Antibiotics should be specifically tailored to the organism and empiric antibiotic use should be avoided with every attempt made to obtain a blood culture. Antimicrobial resistance could be detrimental to the VAD patient.</p> <p>-Long-term antibiotic prophylaxis is avoided to prevent development of resistant strains. Duration of</p>	<p>+All patients receive prophylactic perioperative and postoperative antibiotics. Typically Ancef/ vancomycin for 72 hours until chest tube removal hours or Levoquin instead of ancef if allergic to PCN</p> <p>+If sepsis is suspected, immediate treatment with broad spectrum antibiotics is necessary. Otherwise, treatment should be specific to the offending organism.</p> <p>Pre-dose vancomycin seric levels are measured daily prior to repeating dose</p>

Class	Purpose	Medication
Pain Management	Postoperative pain is typically minimal for the majority of VAD patients.	+Tylenol 500-1000mg by mouth every 6 hours, to not exceed 4000mg daily. +Oxycodone 5-10mg by mouth every 6 hours as needed for moderate to severe pain. +Ultram 50-100 mg by mouth every 6 hours as needed for pain.
Lifestyle Enhancing Medications	In the VAD patient, it is essential to promptly treat insomnia and constipation.	+Melatonin 5mg daily at bedtime for insomnia +Docusate sodium 100-200mg by mouth daily for constipation +Senna 1-2 tabs daily will be initiated when extubated. +Miralax 17 grams daily will be initiated if needed.
Endocarditis Prophylaxis	All individuals should be treated with antibiotics prior to any procedure.	+Meticulous drive line site care daily, immobilization of drive line. +Antibiotics prior to interventional procedures, surgeries, or instrumental examinations. +Maintain good oral hygiene and regular dental exams.

Allikas: [124]

Ventricular Assist Device Efficacy and Cost-Effectiveness in Advanced Stage Heart Failure

Summary

Objectives: The objectives are to provide evidence-based information about the outcomes of internal and external ventricular assist devices efficacy and cost-effectiveness in comparison with heart transplantation and to evaluate the potential cost of these applications.

Methods: A literature review was carried out for evidence of effectiveness and cost-effectiveness. Searches were performed in PubMed, the Cochrane Database of Systematic Reviews and the International Network of Agencies for Health Technology Assessment database. A manual search was done for the ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 reference list. In PubMed, the search covered abstracts and search terms including „*Heart transplant effectiveness*“ and „*Ventricular Assist Device effectiveness*“. The initial search results included 64 and 74 articles respectively in which 18 met all criteria. Further, an unconstrained search of suitable cost-effectiveness articles and reports was performed by employing the search terms “VAD device”, “Heart transplant” and “Cost effectiveness”. The alternative search yielded 421 articles, from which 7 articles met the all criteria.

Results: In clinical trials of VAD implantation, one-year and two-year survival of 70-85% and 60-70% has been reported. Moreover, with properly selected patients, the life years gained (LYG) constitute 2-6 years. The incremental cost of additional quality-adjusted life year (QALY) varies according to studies from 100 000 to 400 000 euros which is at the same magnitude of heart transplantation. The large variation of the results can be attributed to the differences in how much and what types of costs are included in the treatment process. Hence the cost-effectiveness analysis should be performed based on country-specific information on treatment costs.

Conclusions: VAD-implantation and heart transplantation are indeed the most effective therapies in the treatment of advanced-stage heart failure, but both methods exhibit problems and issues while implemented in Estonia. VAD equipment is very expensive, but there is readiness by Estonian doctors to start installations if they become available. VAD devices can be installed as a final therapeutic measure, as well as a bridge to transplantation. For heart transplantation, there are yet more obstacles related to legislation and the inability of hospitals to have a 24/7 system to ensure preparedness for performing heart transplantation. There are opportunities to start a cross-country co-operation (particularly with Finland) for both VAD installation and for heart transplantation. However, in that case the quality of care could suffer and the treatment costs are less predictable and manageable.

Reference: Paat-Ahi G, Elmet M, Ruusalepp A, Kiiwet R-A. Südametööd toetava seadme efektiivsus ja kulutõhusus kaugelearenenud südamepuudulikkuse korral. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2012.

