



Rekomendacja nr 124/2012

z dnia 18 grudnia 2012 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: zewnątrzna i wewnątrznaczyniowa hipotermia lecznicza, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej: zewnątrzna i wewnątrznaczyniowa hipotermia lecznicza, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego, świadczenia opieki zdrowotnej: zewnątrzna i wewnątrznaczyniowa hipotermia lecznicza.

Zastosowanie wnioskowanej technologii poprawia przeżywalność i stan neurologiczny pacjentów.

Dostępne dowody naukowe potwierdzają, że lecznicza hipotermii jest terapią bezpieczną i skuteczną.

Problem zdrowotny

Zgodnie z przedstawionym przez Ministra Zdrowia (MZ) opisem świadczenia, docelowa populacja pacjentów obejmuje osoby po nagłym zatrzymaniu krążenia (NZK), które pomimo przywrócenia własnego krążenia pozostają nieprzytomne (≤ 8 punktów w Skali Śpiączki Glasgow - GCS). Stan rozwijający się po udanej resuscytacji, określany mianem zespołu poresuscytacyjnego, obejmuje uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego, dysfunkcję serca związaną z zatrzymaniem krążenia, odpowiedź organizmu na niedokrwienie i reperfuzję. Zresuscytowani pacjenci po NZK stanowią niejednorodną grupę chorych; ze względu na odmienne rokowanie można wyodrębnić subpopulacje chorych po pozaszpitalnym i wewnątrzzpitalnym zatrzymaniu krążenia oraz, ze względu na mechanizm zatrzymania krążenia: chorych, u których do zatrzymania krążenia doszło w mechanizmie migotania komór (VF – *ventricular fibrillation*) lub częstoskurczu komorowego bez tętna (VT – *ventricular tachycardia*) albo w mechanizmach asystolii lub czynności elektrycznej bez tętna (PEA – *czynność elektryczna bez tętna*). Ze względu na przyczynę wyróżnia się zatrzymanie krążenia pierwotne - spowodowane chorobą serca oraz wtórne - spowodowane przyczyną pozasercową,



np. zatrzymaniem oddechu, urazem. Najczęstszą przyczyną pierwotnego zatrzymania krążenia są ostre zespoły wieńcowe, a najpowszechniejszym mechanizmem – VF.

Nagle zatrzymanie krążenia (NZK) jest odpowiedzialne za ponad 60% zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca – będącej główną przyczyną zgonów dorosłych osób na świecie. Rokowanie jest szczególnie złe w pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia. Większość chorych umiera w szpitalu z powodu ciężkiego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), tylko 5-10% pacjentów, u których podjęto resuscytację dożywa zakończenia hospitalizacji. Przyczyną dwóch trzecich zgonów pacjentów z pozaszpitalnym zatrzymaniem krążenia, przyjętych na oddział intensywnej terapii oraz jednej czwartej zgonów pacjentów z wewnątrzszpitalnym zatrzymaniem krążenia, jest uszkodzenie neurologiczne. Do długotrwałych następstw niedotlenienia i niedokrwienia mózgu należą: utrzymująca się śpiączka albo stan wegetatywny, demencja, agnozja wzrokowa, parkinsonizm, choreoatetoz, ataksja mózdkowa, mioklonie, napady padaczkowe i stan amnestyczny. Proponowana terapia ma służyć neuroprotekcji i poprawie rokowania.

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

Opis wnioskowanego świadczenia

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

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

Hipotermia może być uzyskiwana różnymi metodami, które można podzielić na wewnętrzne (inwazyjne, w tym wewnątrznaczyniowe, np. szybki wlew schłodzonej soli fizjologicznej, metody z pompowaniem płynów w obiegu zamkniętym, wykorzystujące cewnik endokawitarny, chłodzenie donosowe) i zewnętrzne (powierzchniowe, nieinwazyjne, np. okładziny z obiegiem zimnej wody lub powietrza).

Można również dokonać innego podziału, wyróżniając metody schładzania z zastosowaniem złożonych systemów do kontrolowania ciepłoty ciała pacjenta, wykorzystujące mechanizm sprzężenia zwrotnego (sterowane w ten sposób może być zarówno chłodzenie wewnętrzne jak i zewnętrzne), atestowane metody schładzania powierzchniowego (koce chłodzące, skafandry, opaski itp.) oraz proste metody zewnętrzne (np. przy użyciu woreczków z lodem).

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

Alternatywna technologia medyczna

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

Skuteczność kliniczna

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

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

Ogółem, poziom dostępnych dowodów naukowych, dokumentujących korzyści kliniczne ze stosowania leczniczej hipotermii jest najwyższy dla populacji pacjentów w śpiączce po pozaszpitalnym NZK z rytmem VF lub VT bez tętna, niższy dla pacjentów po pozaszpitalnym NZK z rytmem PEA lub asystolią, a najniższy dla pacjentów po wewnątrzszpitalnym NZK.

Jakość przeprowadzonych badań RCT, przez niektórych autorów badań wtórnych, jest oceniana jako niska (wśród poważnych ograniczeń wymieniano przedwczesne ukończenie dwóch badań, brak informacji o sposobie podejmowania decyzji o wycofaniu intensywnego leczenia, brak równowagi lub brak informacji o poziomie czynników zakłócających w porównywanych grupach, bardzo restrykcyjne kryteria włączenia, skutkujące niską reprezentatywnością prób dla rzeczywistej populacji pacjentów – np. do badania *HACA* włączono tylko 8% wstępnie rozpatrywanych chorych oraz brak lub nieskuteczne utrzymywanie normotermii w większości grup kontrolnych); inni autorzy wysoko ocenili jakość 3 na 5 przeprowadzonych badań RCT/quasi-RCT, mając na uwadze przede wszystkim poprawny proces losowej alokacji do grup, zaślepienie osób oceniających wyniki i kompletność obserwacji.

We wszystkich porównaniach śmiertelność (szpitalna, do 1 miesiąca i do 6 miesięcy obserwacji) oraz ryzyko złego stanu neurologicznego (przy wypisie lub w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, nie dłuższym niż 6 mies.) były wyższe w grupach kontrolnych, jednak nie we wszystkich wariantach

meta-analiz różnice spełniły kryteria istotności statystycznej. Wyniki meta-analiz były zależne od przyjętego zakresu źródeł danych (typów badań i subpopulacji pacjentów) oraz modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych). Częściej istotne statystycznie wyniki uzyskiwano w modelu efektów losowych i przy wykorzystaniu danych z mniej wiarygodnych badań.

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

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

Aktualnie prowadzone są trzy badania kliniczne z randomizacją, mające ocenić efektywność kliniczną leczniczej hipotermii stosowanej w warunkach szpitalnych u pacjentów z ROSC (przywrócenie spontanicznego krążenia krwi (ang. *return of spontaneous circulation*) po NZK, w tym jedno badanie w populacji dorosłych pacjentów i dwa – w populacji pediatrycznej, po wewnątrz- i zewnątrzszpitalnym NZK. W aktualnie prowadzonych badaniach ściśle zdefiniowano docelową temperaturę ciała, jaka ma być uzyskiwana u pacjentów w grupach kontrolnych (normotermia), a populacja docelowa obejmuje pacjentów po NZK z rytmami defibrylacyjnymi i niedefibrylacyjnymi. Ukończenie badań planowane jest na koniec 2013 (dorośli) i 2015 (dzieci) roku.

Skuteczność praktyczna

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

Bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

Nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej pozwalającej ocenić efektywność kosztów hipotermii w warunkach polskiej opieki zdrowotnej. Wyniki analizy przeprowadzonej w warunkach

USA mogą sugerować, że stosunek kosztów do efektów ocenianej technologii jest prawdopodobnie akceptowalny w wyselekcjonowanej populacji pacjentów po NZK z rytmem VF/VT bez tętna, przy zastosowaniu zewnętrznych metod chłodzenia. Brak jakichkolwiek opublikowanych danych dotyczących efektywności kosztów stosowania leczniczej hipotermii u pacjentów po NZK z rytmem początkowym innym niż VF/VT bez tętna oraz stosowania innych metod schładzania.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

Koszt procedury obejmującej metody hipotermii wycenione przez poszczególnych ekspertów klinicznych zgrupowano w ramach trzech kategorii, charakteryzujących się zróżnicowaną kosztochłonnością: hipotermii wewnątrznaczyniowej, hipotermii zewnętrznej pod kontrolą urządzeń sterujących oraz hipotermii zewnętrznej uzyskiwanej prostymi metodami bez urządzeń sterujących. Należy mieć na uwadze, że wydzielone kategorie nadal obejmują metody zróżnicowane technicznie i kosztowo (np. proste metody hipotermii zewnętrznej obejmują zarówno chłodzenie woreczkami z lodem jak i zastosowanie atestowanych zestawów chłodzących).

W nadesłanych przez ekspertów wycenach uwzględniano przede wszystkim zużycie materiałów i aparatury (czujników temperatury, cewników, urządzeń sterujących) i koszt dodatkowej pracy personelu medycznego. Oszacowania kosztu procedury hipotermii wewnątrznaczyniowej kształtowały się w granicach 4,5-10 tys. zł, hipotermii zewnętrznej pod kontrolą urządzeń sterujących – 4 – ok. 7,5 tys. zł, a najprostszymi metodami hipotermii powierzchniowej – 1,25 – ok. 4,5 tys. zł.

W celu wyznaczenia przeciętnego kosztu procedury leczniczej hipotermii na potrzeby analizy wpływu na budżet konieczne było przyjęcie dodatkowych założeń dotyczących udziału poszczególnych metod w przyszłej praktyce klinicznej w Polsce.

Średni koszt procedury hipotermii, ważony udziałami trzech wyżej opisanych kategorii metod hipotermii, przyjęty w wariantcie podstawowym analizy wynosi 5 920,03 zł (min. 4 089,60 zł, max. 6 263,97 zł).

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

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że koszt inkrementalny NFZ powinien być niższy, niż wydatki rządu 12-56 mln zł przewidywane przez MZ, czy też wielkości 36-56,5 mln zł oszacowane przy uproszczonych założeniach przez NFZ. Zasadniczą różnicą pomiędzy wspomnianymi oszacowaniami, a oszacowaniem Agencji, jest przyjęcie w niniejszej analizie wynikającego z większości otrzymanych opinii eksperckich założenia, że tylko określona podgrupa pacjentów z przywróconym krążeniem po NZK będzie poddawana procedurze hipotermii, jak również założenia, że wdrażanie przedmiotowej procedury do postępowania w polskich ośrodkach będzie – podobnie, jak w innych krajach europejskich – stopniowe. Do istotnych ograniczeń wiarygodności wyników przeprowadzonej analizy należą: oparcie wielu założeń na opiniach ekspertów i pojedynczych pozycjach piśmiennictwa (bez systematycznego przeglądu piśmiennictwa) oraz niepewność kosztu procedury hipotermii wynikająca z braku wyceny świadczenia przez NFZ i znaczne zróżnicowanie kosztochłonności poszczególnych

metod leczenia hipotermią. W analizie uwzględniono wyłącznie koszty świadczeń leczenia szpitalnego. Ze względu na skrócony tryb oceny nie modelowano ewentualnych dodatkowych kosztów i oszczędności związanych z wynikami klinicznymi leczniczej hipotermii, tj. zmniejszeniem śmiertelności i poprawą stanu neurologicznego pacjentów. Ze względu na liczne parametry niepewne horyzont czasowy analizy ograniczono do 3 lat, pomimo przewidywanego dłuższego czasu upowszechniania się procedury.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W ramach przeglądu rekomendacji klinicznych wydanych w latach 2010-2012 odnaleziono dokumenty wydane przez 8 organizacji/institucji: *International Liaison Committee on Resuscitation* (ILCOR 2010); Europejska Rada Resuscytacji (ERC 2010); Brytyjska Rada Resuscytacji (RC-UK 2010); *American Heart Association* (AHA 2010); Australijska i Nowozelandzka Rada Resuscytacji (ARC&NZRC 2010); komisja złożona z przedstawicieli 5 towarzystw naukowych (*Nunnally 2011*) - *American Thoracic Society* (ATS), *European Respiratory Society* (ERS), *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) i *Society of Critical Care Medicine* (SCCM); *National Institute for Clinical Health and Excellence* (NICE 2011) oraz *Olson 2011* (zespół ekspertów z Uniwersytetu Medycznego w Karolinie Północnej, USA – rekomendacje dotyczące opieki pielęgniarskiej).

Zgromadzone dokumenty w większości stanowiły fragmenty kompleksowych wytycznych resuscytacji i opieki poresuscytacyjnej, z wyjątkiem opracowań *Nunnally 2011*, NICE 2010 i *Olson 2011*, poświęconych wyłącznie stosowaniu leczniczej hipotermii. Włączone do przeglądu kompleksowe wytyczne resuscytacji krążeniowo-oddechowej powstały w oparciu o wspólny, międzynarodowy konsensus w zakresie dostępnych dowodów naukowych, przeanalizowanych w ramach serii przeglądów systematycznych, których wykonanie koordynowane było przez ILCOR.

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

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

początkowym innym niż VF oraz pacjentów po wewnątrzszpitalnym NZK, ze względu na niewystarczające dane z wiarygodnych badań naukowych. Brak rekomendacji nie oznacza rekomendacji negatywnej, lecz ma wskazywać na potrzebę dalszych badań.

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

Parametry schładzania i metody. Obecnie rekomenduje się schładzanie do temperatury w zakresie 32-34°C, podtrzymywanie hipotermii przez 12 do 24 godzin, a następnie powolne ogrzewanie w tempie ok. 0,25-0,5°C na godzinę. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej włączonymi do przeglądu, indukcja i podtrzymywanie hipotermii może być uzyskiwane z zastosowaniem różnorodnych metod i technik oraz ich określonych kombinacji. Preferowane są metody umożliwiające skuteczną kontrolę temperatury, przy unikaniu zmienności jej poziomu, co można osiągnąć technikami zewnętrznymi i wewnętrznymi. Istnieją dane wskazujące, że stosowanie urządzeń do hipotermii wewnątrznaczyniowej umożliwia bardziej precyzyjną kontrolę temperatury w porównaniu z technikami zewnętrznymi, jak również dane wskazujące na szybsze i częstsze uzyskiwanie docelowej ciepłoty ciała przy stosowaniu urządzeń z obiegiem powietrza w porównaniu z urządzeniami z obiegiem płynów, jednak do tej pory nie opublikowano danych wykazujących przewagę którejkolwiek grupy metod lub pojedynczej techniki w wynikach klinicznych (przeżycie, wyniki neurologiczne). W niektórych wytycznych (AHA, *Olson 2011*) zauważa się, że metody tanie i łatwodostępne, jak koce chłodzące i worki z lodem, wymagają ściślejszego monitorowania i są bardziej czasochłonne od metod opartych na wykorzystaniu urządzeń automatycznie kontrolujących temperaturę na zasadzie mechanizmu sprzężenia zwrotnego. W wytycznych wskazuje się, że wdrażanie leczniczej hipotermii wymaga opracowania i przestrzegania ścisłego, kompleksowego protokołu.

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

Dzieci i noworodki. Na podstawie wytycznych ILCOR i ERC można stwierdzić, że stosowanie hipotermii leczniczej u dzieci (z wyłączeniem noworodków) jest bardzo słabo udokumentowane. Badania z randomizacją przeprowadzono wyłącznie w populacji dorosłych po NZK i noworodków z zamartwicą urodzeniową, a wyniki badania obserwacyjnego są niejednoznaczne. Mimo tego rekomenduje się stosowanie hipotermii u nastolatków w śpiączce, z krążeniem przywróconym po pozaszpitalnym NZK z rytmem VF, które nastąpiło w obecności świadków; zastosowanie hipotermii można również rozważyć u pozostających w śpiączce, zresuscytowanych niemowląt i dzieci. Rekomendacje te wydano na podstawie pozytywnych wyników hipotermii wykazanych w badaniach na dorosłych i noworodkach. Badania w populacji pediatrycznej są obecnie w toku, a ich zakończenie jest planowane na drugą połowę 2015 roku. Za dobrze udokumentowane uważa się natomiast korzyści ze stosowania hipotermii u noworodków z rozwijającą się encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwinną (przeprowadzono 5 RCT, wykazano istotną statystycznie redukcję śmiertelności

i upośledzenia neurologicznego). W wytycznych rekomenduje się stosowanie leczniczej hipotermii – 33,5-34,5°C przez 72 godz., ogrzewanie trwające co najmniej 4 godz. – u noworodków donoszonych lub blisko terminu, z rozwijającą się, umiarkowaną do ciężkiej, encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwinną.

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12 sierpnia 2011 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-OZG-73-25053-6/JC/11) uzupełnionego pismem (znak pisma: MZ-OZG-011-24602-91/ASU/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: wewnątrznaczyniowa hipotermia lecznicza i łagodna hipotermia lecznicza po nagłym zatrzymaniu krążenia z przywróceniem funkcji hemodynamicznej układu krążenia, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego, na podstawie art. 31 c ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 134/2012 z dnia 18 grudnia 2012 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Zewnętrzna i wewnątrznaczyniowa hipotermia lecznicza po nagłym zatrzymaniu krążenia z przywróceniem funkcji hemodynamicznej układu krążenia”, jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 134/2012 z dnia 18 grudnia 2012 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Zewnętrzna i wewnątrznaczyniowa hipotermia lecznicza po nagłym zatrzymaniu krążenia z przywróceniem funkcji hemodynamicznej układu krążenia”, jako świadczenia gwarantowanego.
2. Raport skrócony Nr: AOTM–DS–DKTM-430-23-2012. Zewnętrzna i wewnątrznaczyniowa hipotermia lecznicza po nagłym zatrzymaniu krążenia z przywróceniem funkcji hemodynamicznej układu krążenia.