

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	N. vaguse stimulatsioon implanteeritava seadmega
<b>Taotluse number</b>	1208
<b>Kuupäev</b>	31.05.2017

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Esitatud näidustused on õiged, asjakohased ja põhjendatud nii maailmas kui ka Eesti oludes.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Epilepsia kohta esitatud andmed on adekvaatsed ja asjakohased.

### 3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Taotluses tabelis 3.2 esitatud uuringud on tõenduspõhised ja enamik vastab kvaliteedi skaalale B (1 aktiivse kontrollrühmaga avatud (DeGiorgio 2005), 2 topeltpimedada disainiga (Handforth 1998, DeGiorgio 2000) ja 1 aktiivse kontrollrühmaga pimentatud disainiga (Klinkenberg 2012) randomiseeritud uuringud). Üks uuring on retrospektiivne jälgimisuuring (Kuba 2009). Süstemaatilisi ülevaateid ei ole taotluse tabelis 3.2 esitatud, kuid punkti 3.4 juures on esitatud *Cochrane*'i metanalüüs VNS kasutamisest fokaalsete hoogude ravis (Panebianco, 2015), mis järeldab, et meetod on efektiivne ja ohutu. Viimati mainitud uuring hindab võrdlevalt suure ja madala intensiivsusega VNS efektiivsust ja kõrvaltoimete tekkimist.

Taotluses ei ole toodud statistilised tõenäosused, mistõttu on taotluses esitatud tabel 3.2. allpool täiendatud:

1. DeGiorgio 2005: hinnati erinevaid VNS stimulatsioonitsükli parameetreid. Kombineeritult kõikides gruppides (kokku 64 patsienti) registreeriti epileptiliste hoogude keskmine (mediaan) vähenemine 40%, eraldi kõikides rühmades statistiliselt oluline vähenemine võrreldes baasväärtusega, erinevate paradigmade rühmade vahelisi erinevusi ei leitud.
2. Handforth 1998: Patsientidel, kes said suure intensiivsusega VNS (94 patsienti) vähenes üldine hoogude sagedus 28% võrreldes väikese intensiivsusega VNS saanud patsientidega (102 patsienti), kellel hoogude sagedus vähenes 15% ( $p=0.004$ ).
3. DeGiorgio 2000 (sama disain vrdl eelneva uuringuga (Handforth 1998)): 194 patsienti, 3 kuu jooksul hoogude keskmine (mediaan) vähenemine 34%, 12 k pärast 45% hoogude vähenemine. Võrreldes baastasemega oli hoogude sageduse vähenemine 3. kuul ja 12. kuul oluline ( $p<0.0001$ , Wilcoxon test).

Tabelis ei ole toodud kõige varasemat uuringut (Ben-Menachem 1994). See oli pimendatud paralleelrühmadega mitmekeskuseline (Euroopa, Kanada, USA) kliiniline uuring, kus osales 114 patsienti vanuses 13-60 a., kellel olid lihtsad või kompleksed epileptilised hood ( $\geq 6$  korra kuus). Patsiendid randomiseeriti 2 rühma: suure intensiivsusega VNS ja väikese intensiivsusega VNS (oletatavalt pseudo-platseebo). Pärast 14 nädalast jälgimisperioodi avaldatud raport esimese 67 patsiendi tulemuste põhjal tõi välja, et suure intensiivsusega stimulatsioonirühmas (n=31) vähenes keskmine hoogude sagedus 31%, kusjuures 39%-l patsientidest oli  $\geq 50\%$  hoogude sageduse vähenemine. Madala intensiivsusega VNS rühmas (n=36), oli hoogude sageduse vähenemine 11% võrreldes baastasemega, kusjuures 19% patsientidest oli  $\geq 50\%$  hoogude sageduse vähenemine. Suure ja väikese VNS intensiivsusega patsientide rühmade keskmise muutuse osakaalude vaheline erinevus oli oluline (p=0,029, t-testi alusel) (Fischer 1997).

#### **4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta**

Taotluses ja taotluse lisas on esitatud kõrvaltoimed, mille kohta esitatud informatsioon on adekvaatne.

#### **5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas**

Maailmapraktika kohta on esitatud andmed adekvaatselt. Meetod on kasutusel mitmetes maades refraktaarse epilepsia täiendavaks raviks (Euroopas, USAs, Kanadas, Soomes jne.).

##### **Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

Alternatiivne meetod on parim medikamentoosne standardravi. Kliiniline randomiseeritud uuring (Ben-Menachem 1994), kus kasutati suure intensiivsusega stimulatsiooni ja võrreldi seda madala intensiivsusega stimulatsiooniga (pseudo-platseebo), näitas, et suurema intensiivsusega rühmas oli efektiivsus oluliselt parem. Taotluses on esitatud ka pikaajalise jälgimise andmed.

#### **6. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes**

Meetod on soovitatud NICE ravijuhendis kui täiendav ravimeetod epileptiliste hoogude sageduse vähendamiseks refraktaarse epilepsiaga täiskasvanutel juhul, kui ka resektiivne kirurgiline meetod ei ole võimalik või näidustatud. Soome ravijuhendis on meetod kasutatav lisaravina nii refraktaarse fokaalse epilepsia kui ka generaliseerunud epilepsia ning Lennox-Gastaut sündroomi korral.

#### **7. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Taotluse lisamaterjalis esitatud andmed on adekvaatsed teenuse osutamiseks vajalike tegevuste suhtes (k.a neurokirurgilise operatsiooni kirjeldus). Taotlusest selgub, et tüsistumata protseduuri korral edaspidi ambulatoorse visiitide vajadus ei suurene.

#### **8. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

- 8.1. Tervishoiuteenuse osutaja - Arvestades juhtude arvu (5 juhtu (2018) kuni 15 juhtu (2021)) on soovitatav koondada patsiendid ühte kompetentsikeskusse (piirkondlik haigla).
- 8.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp – esitatud adekvaatselt.
- 8.3. Raviarve eriala – esitatud asjakohaselt.
- 8.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks – adekvaatne (5-10 juhtu aastas).
- 8.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus – esitatud asjakohaselt.
- 8.6. Teenuseosutaja valmisolek – esitatud asjakohaselt.

## 9. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Esitatud asjakohaselt. Eestis ei ole ühtegi implantaati paigaldatud.

## 10. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Teenust vajavate isikute arv on esitatud adekvaatselt, maailmapraktikale tuginedes on arvestatud on konservatiivset prognoosi.

## 11. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle

- 11.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Taotluse lisas on esitatud täiendavad teenused, mis lisanduvad (narkoosi hind). Lisaks esimesel nädalal ambulatoorsed visiidid, mis on esitatud asjakohaselt taotluse lisamaterjalis punktis 14.

- 11.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule. Esitatud asjakohaselt (alternatiivne teenus on parim mediamentoosne ravi).
- 11.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? Andmed esitatud asjakohaselt (ei asenda)
- 11.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Esitatud asjakohaselt (refraktaarne epilepsia, ei ole uued ravijuhud).
- 11.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Esitatud asjakohaselt.

- 11.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Hinnatud asjakohaselt (refraktaarse epilepsia medikamentoosne ravi, mis jätkub).

11.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele: Töövõimetuse kohta andmed esitatud (tegemist on eelnevalt töövõimetute isikutega, mõnel juhul on võimalik tööle naasmine).

## **12. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

Patsiendi poolt tehtud kulutused eest tasumine ei ole asjakohane. Taotluses on see esitatud adekvaatselt.

## **13. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Hinnatud asjakohaselt. Väär- ja liigkasutamise ohtu ei ole, kui patsiendi sobivus VNS paigaldamiseks hinnatakse neurokirurgide ja neuroloogide ühisel konsiiliumil.

## **14. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Taotluses on antud asjakohane hinnang.

## **15. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Esitatud asjakohaselt. Teenuse osutamiseks on vajalikud tingimused Eestis olemas, soovitatav oleks patsiendid koondada ühte kompetentsikeskusse. Eelnevalt on soovitatav hinnata protseduuri näidustused ja vastunäidustused konsiiliumi korras, mis on peab toimuma neuroloogide ja neurokirurgide koostöös. Edasi jääb patsient tavapärasele jälgimisele neuroloogi poolt.

## **16. Kokkuvõte**

Uus taotletav teenus – vaagusnärvi stimulatsioon – on neuromodulaatorne ravimeetod, mida kasutatakse refraktaarse epilepsia lisaravimeetodina. Eestis varem VNS paigaldatud ei ole, kuid ravimeetod on kasutusel Euroopas alates 1994. a. ja USAs alates 1997. a. Kliiniliste uuringute andmetel võimaldab VNS vähendada epileptiliste hoogude sagedust, kusjuures toime on parem suurema intensiivsusega stimulatsiooni saanud patsientide rühmas. Meetod toob kaasa küll protseduuriga seotud tüsistuste riski (1 - 6%), kuid siiski loetakse seda suhteliselt ohutuks meetodiks. Kirjanduse põhjal on protseduuri hinnatud kuluefektiivseks: mõne aastaga tasakaalustavad VNS paigaldamise kulud epilepsia medikamentoosse raviga seotud kulutused. NICE ravijuhendi kohaselt on VNS näidustatud täiendava ravimeetodina refraktaarse epilepsiaga patsientidel, kellel resektiivne kirurgia ei ole võimalik või näidustatud. Lähiriikidest on meetod soovitatud Soome epilepsia ravijuhendis. Eestis on väga konservatiivse prognoosi kohaselt pakutud VNS-i vajavaks 5-15 patsienti aastas. Võib oletada, et VNS vajavate patsientide arv võib osutada mõne patsiendi võrra suuremaks, seda just esimestel aastatel varasemalt ravita jäänud patsientide arvel. Teenuse osutamiseks on vajalikud tingimused Eestis olemas, soovitatav oleks patsiendid koondada ühte kompetentsikeskusse. Eelnevalt on soovitatav hinnata protseduuri näidustused ja vastunäidustused konsiiliumi korras, mis on peab toimuma neuroloogide ja neurokirurgide koostöös. Edasi jääb patsient tavapärasele jälgimisele neuroloogi poolt. Taotlus on esitatud asjakohaselt ja õigesti, välja on toodud uuringute tõendus põhisis, meetodi rakendamise võimalused Eestis.

## 17. Kasutatud kirjandus

DeGiorgio C, et al. Vagus nerve stimulation for epilepsy: randomized comparison of three stimulation paradigms. *Neurology*. 2005 Jul 26;65(2):317-319.

<http://www.neurology.org/content/65/2/317.long>

DeGiorgio CM, et al. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia*. 2000 Sep;41(9):1195-200.

[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00325.x/abstract;jsessionid=BF0DCC4045117DA9F6F2324307FAD0CA.f02t03)

[1157.2000.tb00325.x/abstract;jsessionid=BF0DCC4045117DA9F6F2324307FAD0CA.f02t03](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00325.x/abstract;jsessionid=BF0DCC4045117DA9F6F2324307FAD0CA.f02t03)

Handforth A, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology*. 1998 Jul;51(1):48-55.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9674777>

Panebianco M, et al. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 3;(4):CD002896. doi: 10.1002/14651858.CD002896.pub2. Review.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25835947>

Klinkenberg S, et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Sep;54(9):855-61.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22540141>

Kuba R, et L. Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years. *Seizure*. 2009 May;18(4):269-74.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19081273>

Ben-Menachem E, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia*. 1994 May-Jun;35(3):616-26.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8026408>

Fisher RS, et al. Assessment of vagus nerve stimulation for epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1997 Jul;49(1):293-7.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9222210>