

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Radioloogia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Ravi 18, Tallinn
1.3 Taotleja telefoninumber	6207190
1.4 Taotleja e-posti aadress	info@ery.ee
1.5 Kaastaotleja	Eesti Nukleaarmeditsiini Selts L. Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts Eesti Psühhiaatrite Selts
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	Sergei Nazarenko Sergei.Nazarenko@gmail.com Pille Taba pille.taba@kliinikum.ee Anne Kleinberg eps@psy.ee
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Martin Reim
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	████████
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	info@ery.ee ; martin.reim@kliinikum.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	Ei
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Taotletav uus teenus: „Amüloid-PET-uuring“
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse „Amüloid-PET-uuring“ lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)	

¹ Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või haigekassa.

- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)²
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

Positronemissioontomograafia uuring peaaegu beeta-amüloidi (A β) ladestuste hindamiseks (edaspidi amüloid-PET) on molekulaarkuvamismeetod. Amüloid-PET põhineb asjaolul, et radioaktiivse 18F-ga märgistatud märkaine seostub spetsiifiliselt peaaegu olevate β -amüloidi naastude külge ning märkainest lähtuv radioaktiivne kiirgus võimaldab β -amüloidi naastude esinemist ajukoos kuvada. Kuna β -amüloidi naastud on Alzheimeri tõve (AT) neuropatoloogiliseks aluseks, võimaldab see meetod mitte-invasiivselt *in vivo* amüloidpatoloogiat hinnata ning aitab AT diagnoosida.

Eesti Alzheimeri tõve diagnostika ja ravi ravijuhendis (2017) on amüloidvalgu visualiseerimine lisauuringuna näidustatud ebaselge etioloogiaga, atüüpilistel (sh varase algusega) ja/või kiiresti progresseeruva dementsusega patsientidel, kellel FDG-PET-uuringu või SPET perfusiooniuuringu abil dementsuse patoloogia ei selgu.

2013. aastal andsid Amyloid Imaging Task Force, The Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) ja The Alzheimer's Association ekspertarvamuste konsensusena välja amüloid-PET uuringu sobivuse kriteeriumid (*Appropriate Use Criteria - AUC*), mille põhjal on antud uuringu jaoks sobivad näidustused:

- patsiendid püsiva või progressiivse seletamatu kerge kognitiivse häirega (MCI);
- patsiendid, kes vastavad võimaliku Alzheimeri tõve kliinilistele kriteeriumitele (sh atüüpiline kliiniline kulg või etioloogiliselt segatüüpi ilming);
- patsiendid, kellel on atüüpiliselt varajase algusega dementsus (vanus \leq 65 a.).

Samu sobivuse kriteeriume on kinnitanud 2016. aastal SNMMI ja European Association of Nuclear Medicine (EANM) koostööna väljaantud juhised ning 2020. aastal EANM töögrupi ekspertarvamus.

Uuringud on näidanud, et sobivuse kriteeriumitele vastavate patsientide hulgas on amüloid-PET uuring olulisel määral (~60%) muutnud patsiendi käsitlust³, mis tugevalt õigustab antud uurimismeetodi kasutust valitud patsientidel. Need leiud on veelgi asjakohasemad arvestades hiljutist U.S Food & Drug Administration (FDA) heakskiitu haigust modifitseeriva ravimi aducanumabi suhtes.¹³

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁷ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
<p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)</p> <p><i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i></p> <p>NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</p>	<p>Vastavalt amüloid-PET-uuringu sobivuse kriteeriumitele¹¹ on meditsiinilised näidustused:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Varajases eas ilmnev progressiivne dementsus (vanus ≤ 65 a.). - Alzheimeri tõve kahtlusega patsiendid, kellel on atüüpiline kliiniline kulg. - Püsiva või süveneva seletamatu kerge kognitiivse häirega patsiendid.
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>F00 Dementsus Alzheimeri tõvest F02 Dementsus MK muudest haigustest F03 Täpsustamata dementsus F06.7 Kerge orgaaniline tunnetushäire G30 Alzheimeri tõbi R41 Tunnetuse ja teadlikkusega seotud muud sümptomid ning tunnused.</p>

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Alzheimeri tõve (AT) tüüpi dementsus on kõige sagedasem dementsussündroomi põhjus (üle 60% dementsuse juhtudest) ja sellesse haigestumine suureneb seoses rahvastiku vananemisega. Dementsus Alzheimeri tõvest on pöördumatu ja ajas progresseeruv. Pärast sümptomite algust on oodatav eluiga keskmiselt 10 aastat. Eluiga sõltub oluliselt inimese vanusest dementsuse tekkel, kahjustuse raskusest, kaasuvatest haigustest ning eluviisist.

Alzheimer Europe'i koostatud 2019. aasta aastaraamatus "Hinnates dementsuse levimust Euroopas"² oli Eestis 2018. aastal hinnanguliselt 22 942 dementsusega inimest, mis on 1,74 protsenti Eesti elanikkonnast. Seoses rahvastiku vananemisega on Eestis sarnaselt muu Euroopaga oodata dementsusega inimeste arvu kahekordistumist aastaks 2050 kasvades 35 394 inimeseni ning moodustades 3,06 protsenti rahvastikust (Vt tabel 1 ja 2).

Tabel 1. Dementsusega inimeste arv Eestis 2018

Eesti 2018						
Vanuserühm	Kogu populatsioon	Mehed	Mehed dementsusega	Naised	Naised dementsusega	Dementsusega inimeste arv kokku
30-59	541 232	270 956	434	270 276	243	677
60-64	84 144	37 181	74	46 963	423	497
65-69	76 931	31 388	347	45 543	683	1 031
70-74	54 277	20 531	636	33 746	1 148	1 784
75-79	54 895	18 058	1 260	36 837	3 288	4 548
80-84	38 735	10 992	1 173	27 743	3 621	4 794
85-89	23 377	5 616	915	17 761	4 414	5 329
90+	10 167	1 807	537	8 360	3 746	4 283
Populatsioon 30-90+	883 758	396 529	5 375	487 229	17 567	22 942
Kogu populatsioon	1 319 133	% kogu populatsioonist 1,74				

Allikas: Alzheimer Europe (2019). *Dementia in Europe Yearbook 2019: Estimating the prevalence of dementia in Europe*. lk 36

Tabel 2. Dementsusega inimesta arv Eestis 2050

Eesti 2050						
Vanuserühm	Kogu populatsioon	Mehed	Mehed dementsusega	Naised	Naised dementsusega	Dementsusega inimeste arv kokku
30-59	395 982	202 433	324	193 549	174	498
60-64	91 437	46 480	93	44 957	405	498
65-69	79 233	38 406	425	40 827	613	1 038
70-74	71 031	33 279	1 031	37 752	1 285	2 315
75-79	69 349	30 548	2 131	38 801	3 464	5 595
80-84	45 956	18 233	1 945	27 723	3 619	5 564
85-89	38 613	13 863	2 259	24 750	6 151	8 409
90+	28 677	9 083	2 697	19 594	8 780	11 477
Populatsioon 30-90+	820 278	392 325	10 905	427 953	24 489	35 394
Kogu populatsioon	1 158 412	% kogu populatsioonist 3,06				

Allikas: Alzheimer Europe (2019). *Dementia in Europe Yearbook 2019: Estimating the prevalence of dementia in Europe*. lk 37

Alzheimeri tõve diagnoosimisel kasutatakse laialdaselt standardiseeritud diagnostilisi kriteeriume, kuid Alzheimeri tõve saab kindlalt diagnoosida üksnes lahangu või biopsia alusel. AT patomorfoloogilisteks tunnusteks loetakse amüloidiladestusega naaste, neurofibrillaarseid kampe ning neuronite hulga vähenemist. Dementsust tekitavate neuro-degeneratiivsete haiguste varajane diferentsimine on keeruline. Aina enam liigutakse dementsuse bioloogilise definitsiooni suunas, milles muutub biomarkerite roll üha olulisemaks. Amüloid-PET-uuring annab võimaluse

mitteinvasiivselt, *in vivo* visualiseerida amüloidi naastusid väga kõrge sensitiivsuse ja spetsiifilisusega. Seda on mitmetes uuringutes kinnitatud patsientidel, kes on PET uuringu järgselt läinud lahangule.⁴

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimising valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad ingliskeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Uuringuid otsiti üksikult või kombineeritult PubMed-ist märksõnadega: „Alzheimer’s disease“, „dementia“, „positron emission tomography computed tomography“, „CT PET“, „FDG“, „amyloid imaging“, „amyloid PET“, „PIB“, „flutemetamol“, florbetapir“, „florbetaben“, „amyloid markers“, „CSF biomarkers“, „clinical validity“, „clinical utility“, „management change“, „diagnostic change“, „diagnostic accuracy“.

Lõplik artiklite valik tehti vastavalt olulisusele antud teema suhtes. Valiti täistekstina kättesaadavad ingliskeelsed artiklid, mis on avaldatud viimase 5 aasta jooksul.

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

1. **Lesman-Segev OH, et al.** Diagnostic Accuracy of Amyloid versus ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Autopsy-Confirmed Dementia. *Ann Neurol.* 2021 Feb;89(2):389-401.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7856004/pdf/nihms-1655485.pdf>

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Uuring on kahe keskuse põhine. Uuringus osales 101 patsienti, kellel oli varajase algusega, heterogeense ja keerulise kliinilise presentatsiooniga kognitiivne häire ning kellele oli elu jooksul tehtud amüloid-PET uuring [11C]Pittsburgh Compound B-ga (PIB) ja FDG-PET-uuring koos järgneva neuropatoloogilise uuringuga:

- keskmine vanus 67,2; 41 naist/60 meest;
- keskmine MMSE 21.9;
- PETist autopsiani keskmiselt 4,4 aastat (vahemik 0,2-11,6 aastat).

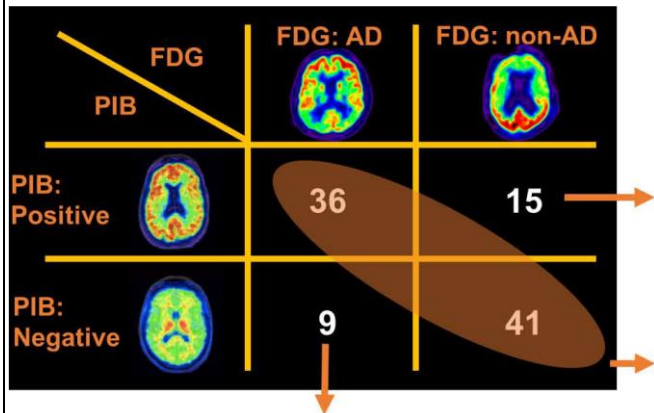
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus

FDG- ja amüloid-PET uuringud on kognitiivse languse hindamisel kliiniliselt kättesaadavad kuvamismodaliteedid. Amüloid-PET uuring on molekulaarselt spetsiifiline A β naastude suhtes, mis on oluline AT neuropatoloogiliste muutuste määramisel. FDG-PET uuringul saab hinnata sünaptilist aktiivsust ja seega neurodegeneratsiooni; AT puhul visualiseerub iseloomulik hüpometabolismi muster

	temporoparietaalses ja posteromediaalses korteksis.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	AT neuropatoloogiline leid autopsial/ biopsial.
4.2.4 Uuringu pikkus	PET uuringud on teostatud mai 2005 kuni märts 2016. Neuropatoloogilised diagnoosid põhinesid aju autopsial (n=100) või aju biopsial (n=1) ajavahemikus veebruar 2006 kuni detsember 2017.
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Amüloid-PET ja FDG-PET diagnostiline täpsus võrreldes autopsia diagnoosiga.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	PIB-PET näitas võrreldes FDG-PET-ga kõrgemat sensitiivsust neuropatoloogiliselt kinnitatud AT suhtes (96% [95% usaldusvahemik: 89-100%] vs 80% [68-92%], p=0.02), kuid võrdset spetsiifilisust (86% [76-95%] vs. 84% [74-93%], p=0.80).
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringu hinnati</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kliiniliste alagruppide võrdlus. 2. AT patoloogia hindamine, kui PIB-PET ja FDG-PET-uuringu tulemused ühildusid vs ei ühildunud.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<ol style="list-style-type: none"> 1. - PIB näitas oluliselt kõrgemat sensitiivsust (100% [79-100] vs. 69% [46-91] p=0.03), negatiivset tõenäosussuhet (0 vs 0.39 [0.18-0.84], p=0.03) ja negatiivset ennustusväärtust (100% [83-100] vs 79% [63-95 p=0.01) kui hinnati patsiente varajases sümptomaatilises staadiumis (kliiniline dementsuse hinnang (CDR) \leq0.5). Hilisemates faasides olulist erinevust ei leitud (CDR>0.5). - Vanuse järgi kategoriseerimine PET-uuringu ajal näitas vaid trendi erinevust. Nooremate patsientide hulgas (\leq66.5Y) oli PIB tugevalt sensitiivne (100% [85-100] vs 91 [71-99, p=0.16) ja spetsiifiline (93% [77-99] vs 79% [60-92], p=0.16) - APOE e4 kandjatel oli PIB spetsiifilisus 70% (CI: 35-93%), nominaalselt, kuid mitte statistiliselt madalam kui FDG-l (90% [55-100], p=0.32). - Patsientidel, kellel olid pikemad ajavahemikud PET-uuringust autopsiani (>3,9 aasta), näitas PIB kõrgemat sensitiivsust (96% [82-100] vs 75% [55-89], p=0.01), madalamat negatiivset tõenäosussuhet (0.04 [0.01-0.3] vs 0.27 [0.14-0.52], p=0.042), kõrgemat negatiivset ennustusväärtust (95% [76-100] vs 76% [56-90], p=0.008) ja kõrgemat üldist täpsust (92 [80-98] vs 83 [68-91], p=0.04). Lühemate PET-uuringu ja autopsia vaheliste intervallide puhul (\leq3.9 years) olulist erinevust modaliteetide vahel ei leitud. 2. Patsientidel, kellel PIB- ja FDG-PET tulemused ühildusid (77/101), oli kombineeritud sensitiivsus 97% [92-100%] ja spetsiifilisus 98% [93-100%]. 9/24 patsiendist, kellel uurigu tulemused ei

ühildunud, leiti samaaegselt nii Alzheimeri tõvele kui ka mitte-Alzheimeri tõvele sobilik patoloogia. (Vaata joonis 1.)

Joonis 1. PIB-PET ja FDG-PET-uuringute ühilduvus



Mitte-ühilduvad: PIB positiivne ja FDG mitte-AT muster:

- 8 juhul oli segatüüpi patoloogia nii AT kui mitte-AT etioloogiaga
- 7 juhul oli mitte-AT diagnoos (4 juhul ± madal ADNC)

Ühilduvad juhud:

Sensitiivsus, PPV ja täpsus – 97% [CI:91/92-100]

Spetsiifilisus ja NPV – 98% [CI: 93-100]

Positiivne tõenäosussuhe – 40,8 [CI 6-283]

Negatiivne tõenäosussuhe – 0,03 [CI:0,004-0,02]

Mitte-ühilduvad: PIB negatiivne ja FDG AT muster:

- 1 juhul segatüüpi patoloogia nii AT kui mitte-AT etioloogiaga
- 8 juhul mitte AT diagnoos

Allikas: Lesman-Segev OH, et al, 2021

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel	
<p>2. Rabinovici GD, et al. Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Subsequent Change in Clinical Management Among Medicare Beneficiaries With Mild Cognitive Impairment or Dementia. JAMA. 2019 Apr 2;321(13):1286-1294. doi: 10.1001/jama.2019.2000. PMID: 30938796; PMCID: PMC6450276. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2729371</p>	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	<p>Ühe grupi põhine, mitmes keskuses läbiviidud longitudinaalne uuring kognitiivse häirega patsientide hulgas. Uuringus osales 11 409 patsienti (keskmine vanus 75 aastat [71-80]; 50,9% naised)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kerge kognitiivse häirega (MCI) patsiente oli 60,5% (6905) 2. Dementsusega patsiente oli 39,5% (4504). <p>Patsiendid kaasati uuringusse dementsusega tegelevate spetsialistide poolt, kõigil viidi eelnevalt läbi põhjalik diagnostiline hinnang (sh MMSE, MoCA), analüüsid, KT/MRT uuring ning patsiendid vastasid amüloid-PET uuringu sobivuse kriteeriumitele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kognitiivse häire etioloogia jääb ebaselgeks peale dementsusega tegeleva spetsialisti põhjalikku hindamist; - Alzheimeri tõbi on üheks diagnoosi hüpoteesiks ning - amüloid-PET uuringu tulemus oodatavalt muudab diagnoosi või käsitlust. <p>Uuringust jäeti välja patsiendid, kelle amüloidi staatus oli varasemast teada kas PET uuringu või liikvori analüüsiga.</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Amüloid-PET-uuring: PET märkained, mis märgistavad Alzheimeri tõve neuropatoloogiliseks tunnuseks olevaid β -amüloid naaste ajukoos.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Dementsusega tegelevad spetsialistid dokumenteerisid oma diagnoosi ja käsitlusplaani enne PET-uuringut ja 90(\pm 30) päeva pärast PET-uuringut.
4.2.4 Uuringu pikkus	Dementsusega tegelevad spetsialistid USA 595-st keskusest registreerisid 16 008 patsienti alates veebruar 2016 kuni september 2017, kellest uuringusse kaasati 11 409. Patsiente jälgiti kuni jaanuar 2018.
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Käsitluse muutus pre- ja post-PET visiidi järgselt, mis hõlmas endas Alzheimeri tõve ravimteraapiat, muud ravimteraapiat, nõustamist turvalisuse suhtes ja tuleviku planeerimist. Esmaseks seatud hüpoteesiks oli $\geq 30\%$ käsitluse muutus MCI ja dementsuse kohordis.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Pre-PET ja post-PET käsitluse muutus ilmnis 60.2% (95% CI, 59.1%-61.4%) kerge kognitiivse häirega patsientidest ja 63.5% (95% CI, 62.1%-64.9%) dementsusega

	patsientidest (vaata tabel 3), mis oluliselt ületas eesmärgiks seatud 30% muutuse mõlemas grupis ($P < .001$, 1-sided).
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Diagnoosi muutus pre- ja post-PET visiidi järgselt: Alzheimeri tõbi -> mitte-Alzheimeri tõbi ja vastupidi.
4.2.9 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Alzheimeri tõve diagnoosi osakaal tõusis positiivse uuringuga patsientide hulgas 80.3%-lt (95% CI, 79.3%-81.2%) PET uuringu eelselt 95.5%-ni (95% CI, 94.9%-95.9%) PET uuringu järgselt. Negatiivse tulemuse puhul Alzheimeri diagnoos vähenes 71.5%-lt (95% CI, 70.2% - 72.8%) PET uuringu eelselt 10.2%-ni (95% CI, 9.3%-11.1%) PET uuringu järgselt.

Tabel 3. Amüloid-PET uuringu ja patsiendi käsitluse muutuse suhe kerge kognitiivse häirega ja dementsusega patsientide hulgas.

	Kerge kognitiivne häire (n=6905)		Dementsus (n=4504)	
	No.	% (95% CI)	No.	% (95% CI)
Esmane tulemus				
Üldine muutus	4159	60.2 (59.1-61.4) ^a	2859	63.5 (62.1-64.9) ^a
Muutus osade kaupa				
Alzheimeri tõve ravimid	3014	43.6 (42.5-44.8)	2022	44.9 (43.4-46.3)
Mitte-Alzheimeri tõve ravimid	1582	22.9 (21.9-23.9)	1144	25.4 (24.1-26.7)
Nõustamine	1681	24.3 (23.3-25.4)	934	20.7 (19.6-21.9)

^a $p < .001$ testides primaarse hüpoteesi suhtes ($\geq 30\%$ käsitluse muutus MCI ja dementsuse kohordis)

Allikas: Rabinovici GD, et al, 2019

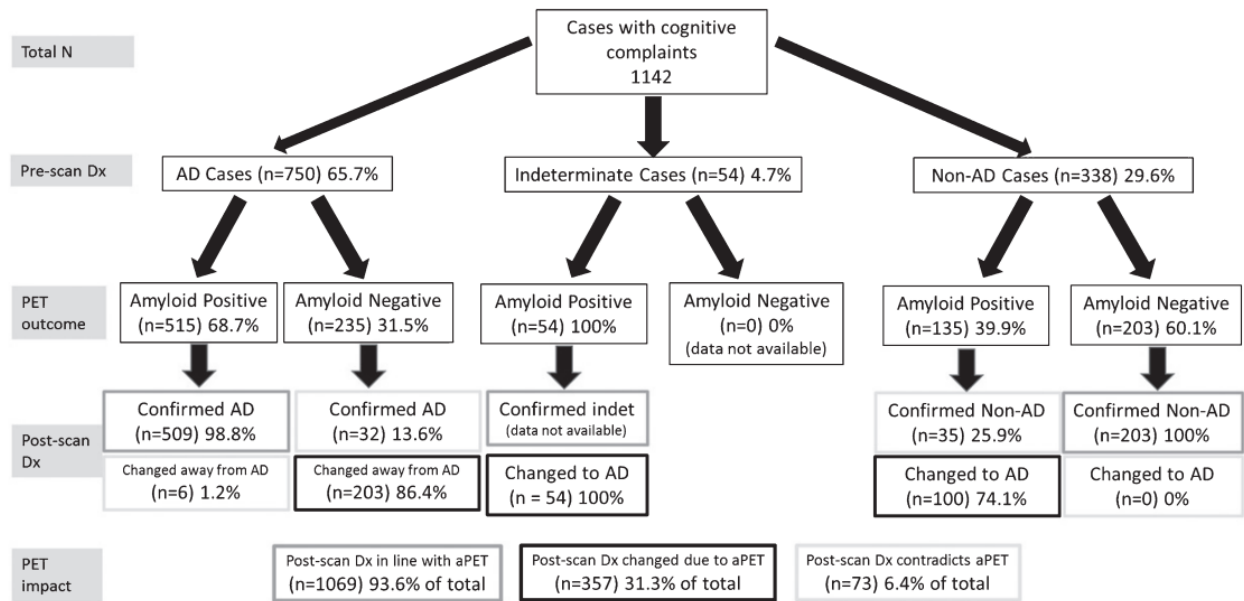
4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel	
<p>3. de Wilde A, et al. Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Changes in Diagnosis and Patient Treatment in an Unselected Memory Clinic Cohort: The ABIDE Project. <i>JAMA Neurol.</i> 2018 Sep 1;75(9):1062-1070. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1346. PMID: 29889941; PMCID: PMC6143118. https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2683867</p>	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloomustus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	<p>Prospektiivne diagnostiline kahe keskuse põhine (VU University Medical Center ja University Medical Center Utrecht) uuring.</p> <p>866-le mälukliiniku patsiendile pakuti amüloid-PET uuringut osana nende rutiinsest dementsuse käsitlusest. Neist 476 (55%) kaasati uuringusse, 32 (4%) jäid uuringust välja ning 358 (41%) ei osalenud. Valimi rikastamiseks lisati uuringusse veel 31 kerge kognitiivse häirega patsienti.</p> <p>Kokku osales uuringus 507 patsienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - keskmine vanus [SD] 65 (8) aastat; 201 naist [39%]; - keskmine [SD] Mini-Mental State Examination skoor, 25 [4], - 164 (32%) pt. oli AT dementsusega, 70 (14%) mitte-AT dementsusega, 114 (23%) kerge kognitiivse häirega ja 159 (31%) subjektiivse kognitiivse langusega.
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Amüloid-PET uuring, mis võimaldab <i>in vivo</i> visualiseerida Alzheimeri tõve neuropatoloogiliseks tunnuseks oleva amüloid-β ladestumist ajus.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Neuroloogid määrasid igale patsiendile diagnoosi enne ja pärast amüloid-PET uuringut, mis koosnes nii kliinilisest sündroomist (dementsus, kerge kognitiivne häire, subjektiivne kognitiivne langus) kui ka arvatavast etioloogiast (AT või mitte-AT) koos diagnostilise kindlusega 0%-100%. Lisaks määras neuroloog patsiendi käsitluse nii lisauuringute, ravimite kui ka ravi osas.
4.2.4 Uuringu pikkus	Jaanuar 2015 – detsember 2016.
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Amüloid-PET-uuringu järgne muutus patsiendi diagnoosis, diagnostilises kindluses ja ravis.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<ul style="list-style-type: none"> - Amüloid-PET-uuringu järgselt muutus 125 (25%) patsiendi kahtlustatud haiguse etioloogia, sagedamini negatiivse (82/265 [31%]) kui positiivse (43/242 [18%]) tulemuse tõttu ($P < .01$). - Keskmine diagnostiline kindlus (SD) tõusis 80-

	<p>lt (13) 89-le(13%) ($P < .001$).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amüloid-PET-uuringu järgselt muutus 123 patsiendi (24%) käsitlus, enamjaolt seotud lisauuringute ja raviga.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Võrdlus subgruppide kaupa.
4.2.10 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<ul style="list-style-type: none"> - PET-uuringu järgselt tekkis muutus kahtlustatava etioloogia suhtes sagedamini vanemate (>65-aastaste) kui nooremate (<65-aastaste) patsientide hulgas (74/257 [29%] vs 51/250 [20%]; $P < .05$). - Patsientide hulgas, kellel kahtlustati AT etioloogiat, muutis negatiivne amüloid PET-uuring diagnoosi 97%-l. - Patsientide ärevuse tase (SD) ei muutunud oluliselt enne ja pärast PET-uuringut olenemata, kas PET tulemused avalikustati patsiendile või mitte (pre-PET: 12 [3]; post-PET: 13 [4]; $P = .15$). Patsientide keskmine ebakindluse tase (SD) langes oluliselt (pre-PET: 19 [4]; post-PET: 16 [6]; $P < .01$) – muutus tulenes suuremas osas nende patsientide osas, kellele neuroloog avalikustas PET-uuringu tulemuse olenemata, kas PET oli negatiivne või positiivne ($n = 35$; 19 [4] to 14 [6], $P < .01$).

<p>4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel</p> <p>4. Fantoni ER, et al. A Systematic Review and Aggregated Analysis on the Impact of Amyloid PET Brain Imaging on the Diagnosis, Diagnostic Confidence, and Management of Patients being Evaluated for Alzheimer's Disease. <i>J Alzheimers Dis.</i> 2018;63(2):783-796. doi: 10.3233/JAD-171093. PMID: 29689725; PMCID: PMC5929301. https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad171093</p>	
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</p>	<p>Süstemaatiline ülevaade ja kvantitatiivne koondanalüüs. Kaasati 1531 juhtu 12-st uuringust.</p> <p>Kaasati uuringud, kus:</p> <ul style="list-style-type: none"> - analüüsiti amüloid-PET visualiseerimise diagnostilist ja kliinilist kasulikkust vastandul meetodil (ehk amüloid positiivne või negatiivne); - rohkem kui 10 kognitiivse langusega patsienti; - pre-amüloid-PET töödiagnoosid on püstitatud sümptomite, anamneesi, neuropsühholoogilise testimise ja/või struktuurse kuvamisega (ilma amüloid-PET-ta); - post-amüloid-PET lõplik diagnoos põhines <i>in vivo</i> kliiniliste diagnostilise kriteeriumite ja kõrgema standardi järgi uuringu läbiviimise hetkel; histopatoloogilist kinnitust ei ole kirjeldatud üheski amüloid-PET kasulikkuse uuringus; - järjestikune seos amüloid-PET ja post-amüloid-PET diagnoosi vahel; post-amüloid-PET diagnoos koos FDG-PET/CSF (CerebroSpinal Fluid) testidega koguti eraldi; - publikatsioon eelretsenseeritud teaduslikus ajakirjas või konverentsi esitus koos eelretsenseeritud abstraktiga. <p>Esmasesse koondanalüüsi kaasati 1142 kognitiivse langusega patsienti 7 uuringust, kellel oli olemas pre- ja post- amüloid-PET diagnoos, amüloid-PET uuring ning puudus FDG-PET/CSF uuring.</p> <p>Teisene analüüs hõlmas patsientide infot kõigest 12 uuringust, mille alusel oli võimalik patsientide jagamine nelja omavahel võrreldavasse subgruppi.</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Amüloid-PET uuring, mis võimaldab <i>in vivo</i> visualiseerida Alzheimeri tõve neuropatoloogiliseks tunnuseks oleva amüloid-β ladestumist ajus.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Esmase analüüsi puhul võrdlusgruppi ei olnud. Teisese enam sügavuti mineva analüüsi puhul uuriti erinevaid subgruppe:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Grupp 1 analüüsiti täiendavalt kõiki uuritavaid esmases analüüsis.

	<p>2. Grupp 2 toimis kontrollgrupina, kus amüloid-PET-uuringu tulemust ei avaldatud 3-kuulise diagnostilise hindamise perioodil. Selle alusel sai hinnata diagnoosi muutust sõltumatult amüloid-PET-uuringu tulemusest.</p> <p>3. Grupp 3 hõlmas uuritavaid, kes vastasid amüloid-PET uuringu sobivuse kriteeriumitele.</p> <p>4. Grupp 4 kaasas kõik juhud, kus pre-amüloid-PET diagnoos põhines CSF testil või FDG-PET-il lisaks kliinilisele anamneesile, neurokognitiivsele hindamisele ja struktuursele kuvamisele.</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	Süsteemiline kirjanduse otsing toimus kuni jaanuar 2017 Embase ja Medline otsingust.
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Mõõdeti amüloid-PET kliinilist kasulikkust diagnoosi muutuse osas enne ja pärast amüloid-PET-uuringut.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	1,142 juhust, kus oli kasutusel ainult amüloid-PET, muutus diagnoos 31.3%-l (vaata joonis 2). 93,6% lõplikest diagnoosidest ühilduvad amüloid-PET tulemusega. Väikesel osal juhtudest (6,4%) jäi lõplik diagnoos vastuollu amüloidi staatusega.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati	Võrdlus subgruppide kaupa diagnoosi, diagnostilise kindlustunde ja patsiendi käsitluse muutuse osas.
4.2.11 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Suurenenud diagnostiline kindlustunne amüloid-PET järgselt leiti 62,1% 870st patsiendist. Käsitluse muutus amüloid-PET-uuringu järgselt leiti 72,2% 740st juhust ja 55,5% 299st juhust kontrollgrupis ($p < 0.0001$). Amüloid-PET diagnostiline väärtus sobivuse kriteeriumitele vastavate patsientide hulgas ning juhul kui FDG-PET/CSF olid täiendavalt kättesaadavad, ei erinenud oluliselt amüloid-PET-uuringu väärtusest eraldiseisvana laiemas populatsioonis.

Joonis 2. Esmane analüüs – juhud, kus FDG-PET/CSF uuringu tulemused ei olnud kättesaadavad pre-amüloid-PET diagnoosimise ajal.



Allikas: E.R. Fantoni et al., 2018 / Aggregated Analysis on the Clinical Impact of Amyloid PE

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel	
5. Zwan MD, et al. Diagnostic impact of [¹⁸ F]flutemetamol PET in early-onset dementia. <i>Alzheimers Res Ther.</i> 2017 Jan 17;9(1):2. doi: 10.1186/s13195-016-0228-4. PMID: 28093088; PMCID: PMC5240413. https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-016-0228-4	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	Prospektiivne kahe keskuse põhine uuring. 211 patsienti kellel kahtlustati varajase algusega dementsust. Uuringusse sobivad patsiendid: <ul style="list-style-type: none"> - MMSE ≥ 18 - vanus diagnoosimisel ≤ 70 aastat - diagnostiline kindlus <90% rutiinsel diagnostilisel käsitlusel. Patsientide vanus 62 ±6 aastat, 45% (n=95) naised. MMSE = 23±4. 27/144 (19%) varasema AT diagnoosiga patsiendile oli uuringule eelnevalt juba välja kirjutatud AT ravi.
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Amüloid-PET-uuring [¹⁸ F]flutemetamoli, mis hinnati visuaalselt amüloid-positiivseks või -negatiivseks.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Võrdlusgruppi ei olnud. Võrreldi kliinilise diagnoosi muutust enne ja pärast amüloid-PET-uuringut.
4.2.4 Uuringu pikkus	Uuring registreeritud ja eetikakomitee poolt heaks kiidetud 2012 aastal. Täpsemat uuringu pikkust ei ole kirjeldatud.
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Amüloid-PET-uuringu järgne diagnoosi, diagnostilise kindluse ja patsiendi käsitluse muutus.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	[¹⁸ F]flutemetamol-PET-uuring oli positiivne 133/ 211 patsiendist (63%) – neist PET-uuringu eelselt oli <ul style="list-style-type: none"> - 110/144 (76%) Alzheimeri tõve diagnoos - 23/ 67 (34%) mitte-AT diagnoos. 59-1 (28%) patsiendil PET tulemus ei ühildunud oodatavaga. PET-uuringu tulemuse avaldamise järgselt muutus diagnoos 41/211 (19%) patsiendil. Üldine diagnostiline kindlus kasvas 69 ± 12% → 88 ± 15% (<i>P</i> < 0.001; 87% patsientidest). 79 (37%) patsiendil muutus käsitlus PET-uuringu vastusest tulenevalt – valdavalt alustati AT raviga nendel juhtudel, kus PET kinnitas amüloid-patoloogiat.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	-
4.2.12 Teiste tulemusnäitajate tulemused	-

Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8. Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus (Vizamyl; GE Healthcare)	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	-
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Õhetus, kõrgeenenud vererõhk
Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Järgmised kõrvaltoimed võivad ilmuda 18F-flutemetamol (Vizamyl; GE Healthcare) manustamise järgselt kui ülitundlikkusreaktsiooni tunnused ja sümptomid toimeaine või mõne selle abiaine suhtes: silmade/näo turse, kahvatus, düspnoe, kõriärritus, oksendamine, lööve, sügelus, naha pingulolek, pigistustunne rinnus.
Rasked kõrvaltoimed	-
Võimalikud tüsistused	-
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i>	
<i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i>	
Sümptomaatiline ravi.	

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

Esimene inimesel teostatud amüloid-PET-uuring on publitseeritud 2004. a, kus kasutati ¹¹C-märgistatud Pittsburgh Compound-B ([¹¹C]PiB) (Klunk, et al).

Alates 2015. aastast on kasutusel kolm Aβ naaste visualiseerivat toimeainet, mis on saanud heakskiidu USA FDA ja Euroopa Ravimiameti poolt: ¹⁸F-florbetapir (Amyvid; Eli Lilly), ¹⁸F-flutemetamol (Vizamyl; GE Healthcare), ja ¹⁸F-florbetaben (NeuraCeq; Piramal Pharma). Need märkained on tänapäeval paljudes riikides kasutusel AT diagnostikas.

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. Amüloidi määramine liikvoris	Tegemist on immuunanalüüsiga. Kehtivas TTL-s ei ole loetletud amüloidi kvantitatiivset uuringut liikvorist või mõnest muust materjalist.	Kvantitatiivne analüüs. Liikvori analüüs on invasiivne uuring ning osadel patsientidel ei ole teostatav nt anatoomilise eripära või protseduurist keeldumise tõttu.
2. ¹⁸ F-FDG-PET-uuring	79450; 79451	Saab hinnata hüpometabolismi ulatust ja lokatsiooni ajus – peegeldab neuronaalset düsfunktsiooni. Kasutatakse dif. diagnostikaks mitmete neurodegeneratiivsete haiguste puhul, kuid on piiratud hüpometabolismi mustridega, ei anna informatsiooni allasetseva neuropatoloogia kohta. FDG-PET-uuring võimaldab AT diagnoosida hilisemas haiguse staadiumis.

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. Alzheimeri tõve diagnostika ja ravi <i>Eesti ravijuhend</i>	2017	Atüüpilise kuluga Alzheimeri tõvega patsientidele on lisauuringuna soovitatav teha amüloidvalgu visualiseerimine. <i>Amüloidvalgu visualiseerimine on lisauuringuna näidustatud ebaselge etioloogiaga, atüüpilistel (sh varase algusega) ja/või kiiresti progresseeruva dementsusega patsientidel, kellel FDG-PET-uuringu või SPET-perfusiooni uuringu abil dementsuse patoloogia ei selgu.</i>	Soovitus pigem teha
		Atüüpilise kuluga Alzheimeri tõve patsientidele tehke diferentsiaaldiagnostilisel eesmärgil FDG-PET-uuring või SPET-perfusiooni uuring.	Tugev soovitus teha
		Atüüpilise Alzheimeri tõve ja/või kiiresti progresseeruva dementsusega patsientidele on soovitatav teha liikvori ja/või EEG uuring.	Soovitus põhineb ravijuhendi tööühma liikmete kliinilisel kogemusel ja võib parima ravitulemuse saamisel praktikas abiks olla.
2. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Amyloid PET Imaging of the Brain 1.0	2016	Amüloid-PET-uuringut peetakse sobivaks, kui vastab ühele järgnevast: <ul style="list-style-type: none"> - Patsiendil on püsiv või progressiivne seletamatu MCI. - Vastab võimaliku AT kliinilistele kriteeriumitele, kuid on ebaselge kliiniline presentatsioon. - Patsiendil on progressiivne dementsus tavapärasest varasema 	Peetakse sobivaks

		algusega (≤ 65 aastat).	
		<p>Amüloid-PET-uuringut ei peeta sobivaks:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pt vastab tõenäolise AT kliinilistele kriteeriumitele ja on tüüpilise vanusega. - Puudub dementsuse raskuse määramise vajadus. - Pt on asümtomaatiline, kuid pereanamneesis on AT või on teada apolipoproteiin E $\epsilon 4$ alleeli kandlus. - Pt on kognitiivne kaebus, mis ei ole kinnitatud kliinilisel läbivaatlusel. - Kuvamine mittemeditsiinilistel põhjustel (legaalsed, kindlusega seotud, töötajate skriining). 	Ei peeta sobivaks
<p>3. Appropriate Use Criteria For Amyloid PET</p> <p><i>Amyloid Imaging Task Force the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, the Alzheimer's Association.</i></p> <p>(USA)</p>	2013	<p>Sobivad näidustused:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patsiendid püsiva või progressiivse seletamatu kerge kognitiivse häirega (MCI) - Patsiendid, kes vastavad võimaliku Alzheimeri tõve kliinilistele kriteeriumitele (sh atüüpiline kliiniline kulgu või etioloogiliselt segatüüpi ilming) - Patsiendid atüüpiliselt varajase algusega dementsusega. 	<p>Peetakse sobivaks</p> <p><i>Ekspertarvamuste konsensus</i></p>
		<p>Mittesobivad näidustused:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pt vastab tõenäolise AT kliinilistele kriteeriumitele ja on tüüpilise vanusega. - Dementsuse raskusastme määramiseks. - Pereanamneesis on teada AT või apolipoproteiin E $\epsilon 4$ alleeli kandlus. - Autosoomse mutatsiooni 	<p>Ei peeta sobivaks</p> <p><i>Ekspertarvamuste konsensus</i></p>

		<p>kandluse kahtlusel genotüpiseerimise asemel.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asümptomaatilised patsiendid. - Kuvamine mittemeditsiinilistel põhjustel (legaalsed, töövõimetusega või tööandjaga seotud olukorrad). 	
<p>4. Amyloid-PET and ¹⁸F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias</p> <p><i>European Association of Nuclear Medicine (EANM) Focus Meeting 2</i></p>	2020	<p>Amüloid-PET-uuringut peetakse sobivaks järgnevas patsientide populatsioonis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kerge kognitiivse häirega patsiendid, kelle suhtes püsib kliiniline ebakindlus. - Alzheimeri tõvele viitava dementsuse sündroomiga patsiendid, kellel on atüüpiline presentatsioon või viited segatüüpi põhjusele. - Patsiendid kellel on varajases eas ilmnev progressiivne kognitiivne langus. 	<p>Peetakse sobivaks</p> <p><i>Ekspertarvamus, mis põhineb olemasoleval teaduslikul materjalil ja kliinilisel kogemusel.</i></p>
		<p>FDG-PET-uuringut peetakse sobivaks:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patsiendil kahtlustatakse dementsuse põhjusena muud haigust peale Alzheimeri tõve. 	<p>Peetakse sobivaks</p> <p><i>Ekspertarvamus, mis põhineb olemasoleval teaduslikul materjalil ja kliinilisel kogemusel.</i></p>
<p>5. Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2022</p> <p><i>The Royal College of Radiologists, Royal College of Physicians, British Nuclear Medicine Society, Administration of Radioactive Substances Advisory Committee</i></p>	2022	<p>Amüloid-PET-uuring on näidustatud selekteeritud kognitiivse häirega patsientidel, kellel</p> <ul style="list-style-type: none"> - AT on võimalik diagnoos, kuid dementsusega tegeleva eksperdi põhjaliku hindamise ja konventsionaalse kuvamise järgselt jääb diagnoos ebakindlaks; - amüloid staatuse määramine oodatavalt tõstab diagnostilist kindlust ning mõjutab patsiendi käsitlust. 	<p>Peetakse sobivaks</p> <p><i>Ekspertarvamus, mis põhineb olemasoleval teaduslikul materjalil.</i></p>

		[18F] FDG PET-KT on ebaselge tulemusega konventsionaalse kuvamise (KT, MRT) järgselt näidustatud patsientidel, kes on vanemad kui 70 aastat ning kellel kahtlustatakse võimalikku AT.	Peetakse sobivaks <i>Ekspertarvamus, mis põhineb olemasoleval teaduslikul materjalil.</i>
--	--	---	--

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.

Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

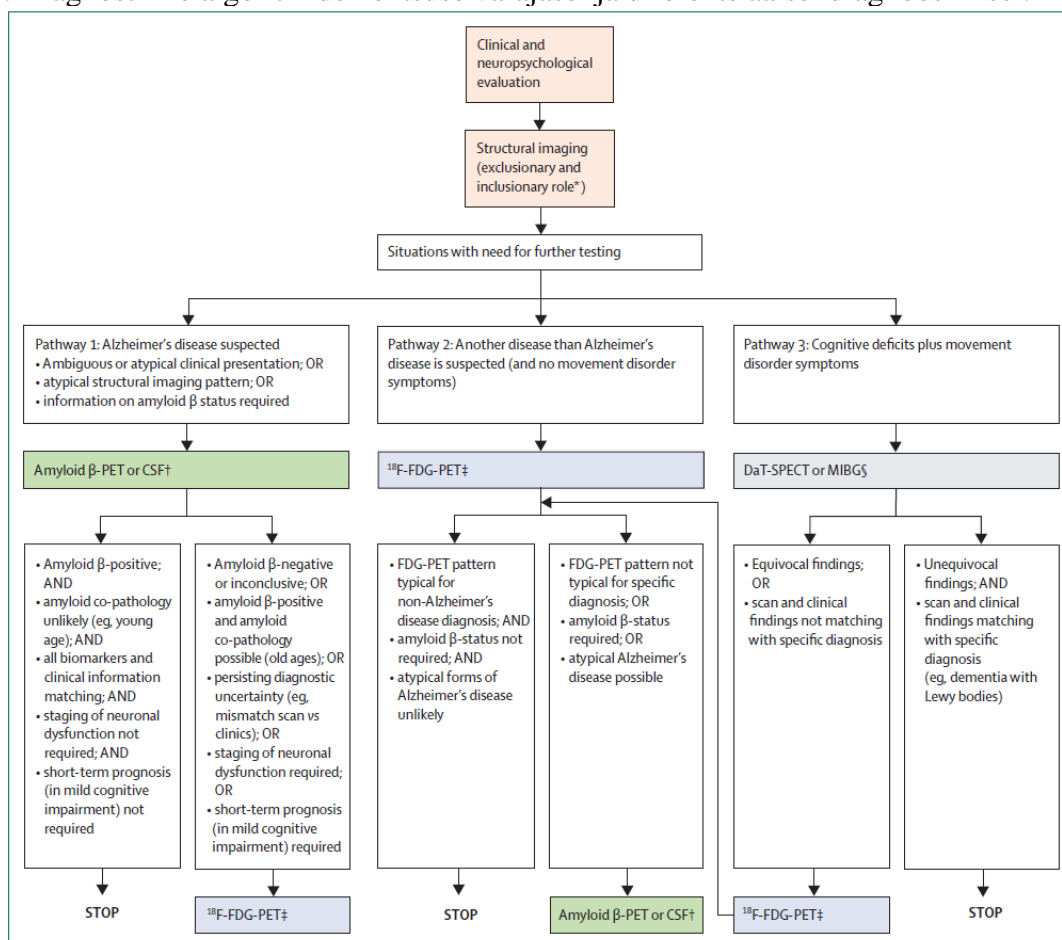
Metaanalüüsid on järjepidevalt näidanud^{8,9}, et amüloidi kuvamisuuringud on seotud etioloogilise diagnoosi muutusega, diagnostilise kindluse tõusuga ja käsitluse muutusega kuni 60%-l patsientidest ning seega vähendab vajadust lisauuringuteks.

Amüloidi määramine liikvorist ja PET kuvamine on osalt omavahel kattuvad meetodid, kuid oma erisustega:

- Amüloid-PET uuring on mitteinvasiivne.
- Amüloid-PET uuringu sensitiivsus on uuringute andmetel¹ 91-98% ja spetsiifilisus 87-100%, mis on kõrgem võrreldes liikvori uuringuga (sensitiivsus 80-96%, spetsiifilisus 77-82%).
- Tomograafiline ja regionaalne informatsioon, mida võimaldab amüloid-PET-uuring, annab väärtuslikku informatsiooni amüloidi akumulatsiooni kõige varasemate patoloogiliste muutuste osas.

Kuna dementsuse varajane diagnoosimine ja diferentsimine on keeruline, siis on Euroopa Nuklearmeditsiini Assotsiatsiooni (EANM) ekspertide kogu 2019. aastal Focus Meeting 2 raames pakunud välja diagnostilise algoritmi, mis peegeldab biomarkerite optimaalset kombinatsiooni erinevates kliinilistes situatsioonides (vt joonis 3). Selle alusel on biomarkerite uuringutel (sh amüloid-PET-uuringul) oma kindel väärtus ja positsioon diagnostilises jadas.

Joonis 3. Diagnostiline algoritm dementsuse varajasel ja diferentsiaalsel diagnoosimisel.



Allikas: Chételat G, et al, 2020

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Uuringu teostamine on sarnane Haigekassa teenuste nimekirjas oleva koodi 79450 kirjeldusega (FDG-PET-uuring), omades 2 olulist erinevust:

- 1) Patsiendi ooteaeg peale süsti ja enne uuringulauale minekut on pikem ja kestab 90 minutit
- 2) Euroopa Ravimiametis registreeritud ravimi ¹⁸F-flutemetamol (Vizamyl; GE Healthcare) hind on erinev 18F-FDG hinnast.

Enne patsiendi osakonda saabumist toimub 2 tegevust:

- 1) **PET/KT aparatuuri kalibreerimine ja tööpäevaks ettevalmistamine.** Teostajaks radioloogiatehnik ja füüsik (PET seadme ruum) 10 minutit. Koht PET/KT-seadme ruum ja tehniku (õe) tööjaama ruum.
- 2) **Radiomärkaine vastuvõtmine ja süstlasse jaendamine.** Teostajaks radioloogiatehnik, füüsik/meditsiinitehnika insener, radiofarmatseut, koht radiofarmaatsia ruum 10 minutit.
 - Radiomärkaine vastuvõtt erikullerilt, dokumentatsiooni kontroll, kontaminatsiooni tuvastamine, radiomärkaine andmete dokumenteerimine vastavalt ettenähtud korrale.

Patsiendi saabumine osakonda:

- 1) **Patsient saabub registratuuri**, kus toimub uuringuks registreerimine ja uuringu sisestamine haigla infosüsteemi. Teostajateks registraator, koht registratuur – 5 minutit. Seejärel patsiendi ooteaeg patsientide tavalises ooteruumis.
- 2) **Patsiendi ettevalmistamine uuringuks ja radiomärkaine süstimine:** (teostaja radioloogiatehnik, koht spetsiaalne kiirgusvarjestusega protseduuriruum/palat, aeg 35 minutit)
 - informeeritakse patsienti uuringu käigust, seletatakse kiirguriske ja instrueeritakse patsienti kuidas käituda peale uuringu lõppemist (sõltuvalt kiirgustasemest)
 - paigaldatakse kanüül
 - patsient paigutatakse spetsiaalsesse kiirguskaitsega ooteruumi/palatisse
 - samas toimub radiomärkaine intravenoosne manustamine
- 3) **Patsiendi ooteaeg peale radiomärkaine manustamist ja enne uuringulauale paigaldamist** spetsiaalses kiirgusvarjestusega ooteruumis/palatis. Teostajaks radioloogiatehnik, kes jälgib patsienti videomonitorilt ja hooldaja, kes vajadusel käib patsiendi juures ja valmistab patsiendi ette uuringulauale minekuks ja viib patsiendi uuringuruumi. Aeg 120 min.
- 4) Selle järgselt **hooldaja korrastab** spetsiaalse kiirgusvarjestusega ooteruumi/palati järgmise uuritava jaoks (voodipesuvahetus, vajadusel dekontaminatsioon ja tekkinud jäätmete utiliseerimine ettenähtud korras radioaktiivsete jäätmete hoidlasse). Aeg 15 minutit (sisaldub pk 3 sees).
- 5) **Haige positsioneerimine PET/KT seadmes ja uuringu salvestamine.** Teostajateks radioloogiatehnik (2 tehnikut, üks paigaldab, teine käivitab aparatuuri + hooldaja) kokku 30 minutit. PET seadme ruum, radioloogiatehniku (õe) tööjaama ruum.
- 6) Selle järgselt toimub uuringujärgne **tööruumide dekontaminatsioon.** Teostaja 1 hooldaja. 5 minutit.
- 7) **Uuringu järeltöötlus:** salvestatud uuringute sumbuuskorrektiooni tegemine ja saatmine haigla pildipanka ning radioloogi tööjaama – PET seadme ruum, tehniku (õe) tööjaama ruum – 1 radioloogiaõde/tehnik, 1 radioloog, 10 min
- 8) **Digitaalse NM pildi kirjeldamine:** salvestatud uuringupiltide rekonstruktsioonide tegemine ja

kvantitatiivne analüüs; dosimeetriline analüüs; uuringutulemuste interpreteerimine, uuringuvastuse kirjutamine elektroonilisse infosüsteemi – radioloogi tööjaama ruum – 1 radioloog, 240 min	
7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks	
7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Eestis on kolm nuklearmeditsiinalast kiirgustegevusluba omavat asutust: 1) Põhja-Eesti Regionaalhaigla 2) Ida-Tallinna Keskhaigla 3) Tartu Ülikooli Kliinikum
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Ambulatoorselt ja statsionaarselt
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Neuroloogia, Psühhiaatria
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	Ei ole määratud. Tegemist on diagnostilise uuringuga, mille kvaliteet Eesti kolmes teenust osutavas nuklearmeditsiini osakonnas on tagatud.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i>	
Radioloog/Nuklearmeditsiini arst Nuklearmeditsiinalase väljaõppe saanud radioloogiatehnik. Meditsiinifüüsik Koolitused on korraldatud/rahastatud teenuse osutaja või sõltumatu organisatsiooni poolt (näit. IAEA, EANM). Koolituse kulu ei kuulu teenuse hinna arvestusse.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i>	
Teenuse osutamiseks on vajalik: - PET-skänneri ja radiofarmatseutikumi kättesaadavus. - Spetsiaalselt varjestatud protseduuriruum, radiofarmaatsiaruum, radioaktiivsete jäätmete hoiuruum jne. - Personali poolelt on vajalik 2 radioloogi/nuklearmeditsiini arsti, 2 radioloogiatehnikut, 1 hooldustöötaja/abiline, 1 registraator/sekretär/klienditeenindaja, 2 meditsiinifüüsikut/meditsiinitehnika inseneri	
Kõigil eelpool nimetatud raviastutustel (PERH, ITK, TÜK) on olemas vastavad tingimused ja	

koolitatud personal.
Amüloid-PET-uuringuid tehakse plaanilises korras, ööpäevaringne valmisolek ei ole vajalik.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Jah
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	2015
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Põhja-Eesti Regionaalhaiglas on selle aja jooksul tehtud kuni 10 uuringut aastas, esimestel aastatel vähem: 2015-2017 oli uuringute arv 2-4, viimastel aastatel 8-9 uuringut aastas. Antud hetkeks on uuritud 56 patsienti.
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Põhja-Eesti Regionaalhaigla
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	79400 (Nukleaarmeditsiini uuringu planeerimine) 79450 (FDG-PET-uuring) 7990 + 7976 x4 (KT peaaaju koodid)
8.6 Ravi tulemused Eestis	

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		Üks kord	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	30	1	30
2. aasta	32	1	32
3. aasta	34	1	34
4. aasta	36	1	36
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
Prognoosi aluseks on võetud PERH-is seni tehtud uuringute arv eeldusega, et lähiaastatel ei muutu Alzheimeri tõve kliiniline käsitlus.			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>			
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	
PERH	Neuroloogia, Psühhiaatria	10	
TÜK	Neuroloogia, Psühhiaatria	10	

ITK	Neuroloogia	10
-----	-------------	----

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Puuduvad
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Puuduvad
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Uus teenus ei asenda olemasolevaid teenuseid. Tegemist on uue AT diagnostilist täpsust tõstva visualiseerimisega molekulaarkuvamismeetodil.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?	Patsiendid ei ole raviasutuse ega EHK jaoks uued, vaid patsientidele on juba varasemalt teostatud erinevaid diagnostilisi ja ravi protseduure seoses AT diagnostika ja raviga.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i>	Teisi tervishoiuteenuseid ei lisandu.
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele),	-

soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u> <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetusle kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetusle kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	Töövõimetusle kestvust hindavaid teaduspublikatsioone ei ole.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	-

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügilooahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Amüloid-diagnostikumi ¹⁸F-flutemetamol (Vizamyl; GE Healthcare) lõplik hind haigla apteegile on 1 200 eurot + 9% KM ja transport 375 eurot + 20% KM (seisuga oktoober 2022).

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloo hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Amüloid-PET-uuringu kulutõhusus on kliinilises praktikas uuritud vähe ning meile kättesaadavates allikates puuduvad kulutõhusus uuringud range eelvalikuga patsientide rühma kohta (s.t. ebaselge etioloogiaga, atüüpilise - sh varase algusega - ja/või kiiresti progresseeruva dementsusega patsiendid, kellel muude uuringute abil dementsuse põhjus ei selgu). Võib eeldada, et kirjeldatud hoolika eelvaliku puhul on amüloid-PET-uuringu kulutõhusus soodsam kui selle meetodi rakendamisel laiemas patsientide populatsioonis nagu seda on kirjeldatud rahvusvahelistes kulutõhusus uuringutes (vt.p.11.3).

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus⁸ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord⁸

⁹ Kättesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

Cotta Ramusino, et al¹² 2021 avaldatud süstemaatilises ülevaates leiti, et vaadeldud 32-st teadusartiklist vaid 16% keskendusid tervishoiu ökonoomsusele, siingi arvestati enamjaolt diagnoosimisega vahetult seotud kulused ning säästu edasiste uurimismeetodite ja spetsialistide visiitide arvelt. Üksikud uuringud proovisid kvantifitseerida amüloid-PET mõju patsiendi prognoosile (kvaliteedile kohandatud eluaastad), kuid seda statistiliste mudelite kaudu, mitte kogutud andmetelt.

Punktis 11.3 on välja toodud asjakohased teadusartiklid kulutõhususe kohta ning nende tulemused.

Vastavalt eelinfole koostab kulutõhususe hinnangu Eesti Haigekassa.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes
Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Hornberger J et al ¹⁴	2015	Uuriti florbetapir-PET-uuringu kulutõhusust Alzheimeri tõve diagnostikas Hispaania ühiskonna perspektiivis. Tulemused näitasid, et täiendav florbetapir-PET-uuring suurendas ainult standardse kliinilise hindamisega võrreldes kvaliteedile kohandatud eluaastaid (QALY) 0,008 võrra ning kulused 36 võrra (täiendkulu tõhususe määr [ICER], 4769). Hispaanias kasutatava künnise (30 000/QALY) alusel olid tõenäosuslikest simulatsioonist üle 82% kulutõhusad.
Hornberger J et al ¹⁵	2017	Uuriti florbetapir-PET-uuringu kulutõhusust Alzheimeri tõve diagnostikas Prantsusmaa kontekstis. Tulemused näitasid, et amüloid-PET-uuringu lisamine standardsele diagnostilisele hindamisele suurendas QALY-t 0,021 aasta võrra ja 10 aasta kulused 470 euro võrra patsiendi kohta. Üksi standardse kliinilise hindamisega võrreldes oli ICER 21888€ QALY kohta. Teistes stsenaariumites oli amüloid-PET-uuring järjepidevalt kulutõhus arvestades tavapärast künnist (40000€ QALY kohta). Üle 95% tundlikkusanalüüside simulatsioonidest olid kulutõhusad.
Guo S, et al ¹⁶	2012	Mudelpõhise analüüsi alusel on florbetaben-PET-uuring potentsiaalselt kasulik vahend AT diagnoosimisel, kuna teatud stsenaariumite puhul

		parandaks see väiksemate kuludega patsientide ja nende hooldajate tervist. Analüüsis on kasutatud kirjanduspõhiseid andmeid ning põhinevad paljuski eeldustel ning on seega suure ebakindlusega.
Lee YS, et al ¹⁷	2021	Uuriti Markovi mudeli põhjal amüloid-PET-uuringu kulutõhusust kerge kognitiivse häirega patsientide hindamisel. Mudeli põhjal tõstis amüloid-PET kerge kognitiivse häirega patsiendil QALY-t 0,003 võrra. Hinnatav lisakulu amüloid-PET-uuringu lisamisel oli 1250\$ patsiendi kohta. ICER oli 371545 QALY kohta ning seega ei olnud antud mudeli puhul kulutõhus. Tulevikusammud kerge kognitiivse häire ravis võiksid tõsta QALY-t ning parandada kulutõhusust.

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.

Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.

Isiku omaosalust ei rakendata.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Tervishoiuteenuse väärkasutamine ei ole tõenäoline. Teenust osutatakse ainult piiratud näidustuste korral. Uuringule kohaldatakse tervise- ja tööministri 19.12.2018 määruse nr 71 „Meditsiini kiirgusohutusnõuded, meditsiini kiirguse protseduuride kiirgusohutusnõuded, meditsiini kiirguse protseduuride kliinilise auditi nõuded ning diagnostilised referentsväärtused ja nende määramise nõuded“ paragrahvide 4 ja 8 sätteid.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Tervishoiuteenuse liigkasutamine ei ole tõenäoline. Teenust osutatakse ainult piiratud näidustuste korral.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju</i>	Patsiendi isikupära ega eluviis raviteenuse tulemust ei mõjuta.

<i>ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah.
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paber kandjal koopiad.

Järgnevalt viidatud allikate elektroonsete või paberoriginaalide kättesaamisel abistab vajadusel dr. Katariina Lige (Katariina.lige@itk.ee).

1. **Chételat G, et al.** Amyloid-PET and ¹⁸F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. *Lancet Neurol.* 2020 Nov;19(11):951-962. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30314-8. PMID: 33098804.
[https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(20\)30314-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(20)30314-8/fulltext)
2. Alzheimer Europe (2019). *Dementia in Europe Yearbook 2019: Estimating the prevalence of dementia in Europe.* Luxembourg, Alzheimer Europe
<https://www.alzheimer-europe.org/resources/publications/dementia-europe-yearbook-2019-estimating-prevalence-dementia-europe>
3. **Rabinovici GD, et al.** Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Subsequent Change in Clinical Management Among Medicare Beneficiaries With Mild Cognitive Impairment or Dementia. *JAMA.* 2019 Apr 2;321(13):1286-1294. doi: 10.1001/jama.2019.2000. PMID: 30938796; PMCID: PMC6450276.
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2729371>
4. **Lesman-Segev OH, et al.** Diagnostic Accuracy of Amyloid versus ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Autopsy-Confirmed Dementia. *Ann Neurol.* 2021 Feb;89(2):389-401. doi: 10.1002/ana.25968. Epub 2020 Dec 7. PMID: 33219525; PMCID: PMC7856004.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.25968>
5. **Minoshima S, et al.** SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Amyloid PET Imaging of the Brain 1.0. *Journal of Nuclear Medicine* Aug 2016, 57 (8) 1316-1322; DOI: 10.2967/jnumed.116.174615
<https://jnm.snmjournals.org/content/57/8/1316>
6. Alzheimeri tõve diagnostika ja ravi, RJ-G/23.1-2017. Ravijuhendite nõukoda. 2017.
<https://www.ravijuhend.ee/attachments/guides/2/992?action=download>
7. **de Wilde A, et al.** Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Changes in Diagnosis and Patient Treatment in an Unselected Memory Clinic Cohort: The ABIDE Project. *JAMA Neurol.* 2018 Sep 1;75(9):1062-1070. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1346. PMID: 29889941; PMCID: PMC6143118.
<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2683867>
8. **Fantoni ER, et al.** A Systematic Review and Aggregated Analysis on the Impact of Amyloid PET Brain Imaging on the Diagnosis, Diagnostic Confidence, and Management of Patients being Evaluated for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;63(2):783-796. doi: 10.3233/JAD-171093. PMID: 29689725; PMCID: PMC5929301.
<https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad171093>
9. **Barthel H, et al.** Clinical Use and Utility of Amyloid Imaging. *J Nucl Med.* 2017 Nov;58(11):1711-1717. doi: 10.2967/jnumed.116.185017. Epub 2017 Aug 17. PMID: 28818990.
<https://jnm.snmjournals.org/content/58/11/1711.long>

10. **Zwan MD, et al.** Diagnostic impact of [¹⁸F]flutemetamol PET in early-onset dementia. *Alzheimers Res Ther.* 2017 Jan 17;9(1):2. doi: 10.1186/s13195-016-0228-4. PMID: 28093088; PMCID: PMC5240413. <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-016-0228-4>
11. **Johnson KA, et al.** Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement.* 2013;9(1):e-16. doi:10.1016/j.jalz.2013.01.002 https://www.researchgate.net/publication/235381082_Appropriate_Use_Criteria_for_Amyloid_PET_A_Report_of_the_Amyloid_Imaging_Task_Force_the_Society_of_Nuclear_Medicine_and_Molecular_Imaging_and_the_Alzheimer's_Association
12. **Cotta Ramusino M, et al.** Outcomes of clinical utility in amyloid-PET studies: state of art and future perspectives. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Jul;48(7):2157-2168. doi: 10.1007/s00259-020-05187-x. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33594474; PMCID: PMC8175294. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8175294/pdf/259_2020_Article_5187.pdf
13. Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2022. The Royal College of Radiologists, Royal College of Physicians, British Nuclear Medicine Society, Administration of Radioactive Substances Advisory Committee https://www.rcr.ac.uk/system/files/publication/field_publication_files/evidence-based_indications_for_the_use_of_pet-ct_in_the_united_kingdom_2022.pdf
14. **Hornberger J, et al,** Cost-Effectiveness of Florbetapir-PET in Alzheimer's Disease: A Spanish Societal Perspective. *J Ment Health Policy Econ.* 2015 Jun;18(2):63-73. PMID: 26231002. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26231002/>
15. **Hornberger J, et al,** Clinical and cost implications of amyloid beta detection with amyloid beta positron emission tomography imaging in early Alzheimer's disease - the case of florbetapir. *Curr Med Res Opin.* 2017 Apr;33(4):675-685. doi: 10.1080/03007995.2016.1277197. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28035842. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28035842/>
16. **Guo S, et al,** Florbetaben PET in the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease: A Discrete Event Simulation to Explore Its Potential Value and Key Data Gaps. *Int J Alzheimers Dis.* 2012;2012:548157. doi: 10.1155/2012/548157. Epub 2012 Dec 26. PMID: 23326754; PMCID: PMC3541641. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3541641/>
17. **Lee YS, et al.** Cost-effectiveness of using amyloid positron emission tomography in individuals with mild cognitive impairment. *Cost Eff Resour Alloc.* 2021 Aug 14;19(1):50. doi: 10.1186/s12962-021-00300-9. PMID: 34391439; PMCID: PMC8364075. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34391439/>

Taotluse esitamise kuupäev	
<p>Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri</p> <p><i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i></p>	
<p>Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri</p> <p><i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i></p>	