

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts
Postiaadress	Tartu 51014, L. Puusepa 2
Telefoni- ja faksinumber	Telefon 7 318 549, faks 7 318 509
E-posti aadress	Pille.Taba@kliinikum.ee
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	Pille Taba tel *****, Pille.Taba@kliinikum.ee

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	Parkinsoni tõve ravi apomorfiini lahusega subkutaanse püsiinfusiooni-pumba abil
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (<i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	Tegemist on uue teenusega
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	Olemasolevate suukaudsete ravimite kombinatsioonidega pole saavutatud parkinsonismi ravis piisavat tulemust
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (<i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahanged ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 2 ning 8.1.

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

⁴ Täidetakse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-2, 4.6, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

- | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Kompleksteenused
<input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|

3. Tõenduspõhisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

G20 Parkinsoni tõbi

Parkinsoni tõbi on levinud neurodegeneratiivne haigus, mille puhul esinevad progresseeruv liikumishäire treemori, bradükineesia ja rigiidsusega, ning mittemotoorsed sümptomid kognitiivsete ja autonoomsete häiretena. Parkinsoni tõve haigestumiskeskne elu jooksul on umbes 1,5%. Parkinsoni tõbe ei ole võimalik välja ravida, kuid ravimite abil on võimalik parandada funktsionaalset võimekust ja elukvaliteeti (Lees et al 2009).

Kõige efektiivsem antiparkinsonistlik ravim on levodopa, mis on läbi aastate olnud "kuldstandardiks" Parkinsoni tõve sümptomaatilises ravis ja elukvaliteedi parandamisel. Kõige suuremaks raviprobleemiks on levodopa ravi kõrvaltoimena tekkivad motoorsed komplikatsioonid: 5 aasta jooksul tekivad motoorsed fluktuatsioonid (ravitoime kõikumised) ja düskineesiad (vastutahtelised liigutused) umbes 40% levodopat kasutavatel haigetel ja 10 aasta jooksul kuni 90% haigetel. Suurel osal patsientidest on fluktuatsioone võimalik leevendada suukaudse ravi korrigeerimisega, kuid haiguse süvenemisel võivad suukaudsed ravistrateegiad osutada osadel juhtudel mitteküllaldaseks.

Motoorseid komplikatsioone seostatakse Parkinsoni tõve hilisema staadiumiga, kuid nad võivad mõnedel haigetel tekkida juba haiguse varases staadiumis. Tavaliselt tekib kõigepealt toimeleputaju, mis aja jooksul võib kujuneda päeva jooksul korduvateks "on-off" fluktuatsioonideks toimeefekti kõikumistega. Samal ajal võivad tekkida erinevat tüüpi düskineesiad (Stocchi et al 2010, Lopez et al 2010, Ahlskog and Muenter 2001).

Motoorsed fluktuatsioonid põhjustavad elukvaliteedi halvenemist, samuti on kulud haiguse raviks suuremad kui haigetel, kellel fluktuatsioone ei esine; seega fluktuatsioone vähendavad ravistrateegiad parandavad potentsiaalselt elukvaliteeti ja vähendavad Parkinsoni tõvega seotud kulusid (Keränen et al 2003). Funktsionaalse võimekuse halvenemine ja kujunev puue on seotud kulutuste suurenemisega; sotsiaalsed kulud ja kaudsed kulud moodustavad suurema osa Parkinsoni tõvega seotud kulutustest ja ravikulud moodustavad 10-24% kogu tehtavatest kulutustest. Kui patsient on vaja üle viia kodust hooldusasutusse, suurenevad kulud haigusele umbes 5 korda. Väljakujunenud Parkinsoni tõve ravistrateegiate oluline eesmärk on vähendada puude süvenemist ja vältida hooldusasutuse vajadust (McCrone et al 2007, Findley et al 2003).

Lisaks motoorsetele nähtudele esinevad Parkinsoni tõve mitte-motoorseid sümptomid, mis võivad ka fluktuueruda, s.t. päeva jooksul teatud perioodideks süveneda: psühhiaatrilised (depressioon, ärevus, apaatia, kognitiivsed häired jt.), autonoomsed (põiehäired, higistamine, süljevoolus jt), jm. Valu on kuni pooltel Parkinsoni tõve haigetel, väsimust kaebab 33-58% haigeid (Friedman et al 2007).

Motoorsete fluktuatsioonide ravistrateegiate hulka kuulub mitmeid võimalusi: levodopa doseerimine sagedasemate väikeste annustena, depoo- või lahustuvate vormidena; dopamiini agonistide, COMT-inhibiitorite ja MAO-B inhibiitorite kasutamine kombinatsioonravis (Poewe 2009). Suukaudsed ravimid ei anna sageli siiski piisavat efekti ja ravile allumatute fluktuatsioonide korral on näidustatud süste- või infusiooniravi (apomorfiin või intraduodenaalne levodopa) ja neurokirurgiline sekkumine (aju süvastimulatsioon) (Clarke et al 2009, Lees et al 2009). Apomorfiin ja duodenaalne levodopa on mõlemad efektiivsed motoorse funktsiooni parandamisel ja võimaldavad pikaajaliselt vähendada motoorseid komplikatsioone tänu püsivale dopamiiniretseptorite mõjutamisele (Antonini and Odin 2009). Kirurgiline ravi on efektiivne motoorse funktsiooni parandamisel ja düskineesiade ning 'off'-perioodide vähendamisel, kuid võib põhjustada psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (Ponce and

Lozano 2010, De Gaspari et al 2007). Näidustused nendeks ravimeetoditeks on sarnased, kuid vastunäidustuste ja kõrvaltoimete hulgas on erinevaid aspekte. Apomorfiin ja levodopa infusioon on kasutatavad enamustel fluktuatsioonidega patsientidel, kuid aju süvastimulatsioon on kasutatav noorematel haigetel, kellel ei ole psühhiaatrilisi probleeme. Raviotsuste tegemisel ja sobiva ravivariandi leidmisel on oluline individuaalne lähenemine ja ka patsiendi eelistuste arvestamine (Clarke et al 2009).

Ravi apomorfiini infusioonilahusega subkutaanse püsiinfusioonina pumba abil on vajalik kaugelearenenud Parkinsoni tõvega patsientidele, kellel suukaudsed medikamentoossed ravivõimalused on ammendunud, eelkõige levodopa-ravi kõrvaltoimena tekkinud motoorsete on-off fluktuatsioonide korral.

Apomorfiini infusioonilahus on püsivaks subkutaanseks manustamiseks pumba abil. Subkutaanselt koest imendub apomorfiin kiirelt ja täielikult, korreleerudes kliinilise toime kiire algusega (4...12 minutit), mis üksikannuse korral kestab 45-100 minutit. Plasmakontsentratsioon 10-30 µg/l saavutatakse 5-15 minutiga ja tserebrospinaalvedelikus 15-25 minutiga (Gancher S 1995, LeWitt PA 2004).

Infusioonravi võimaldab stabiilseid apomorfiini plasmakontsentratsioone ja pidevat dopaminergilist stimulatsiooni.

Ravi tulemusel paraneb patsientide elukvaliteet ja motoorsete ning mitte-motoorsete sümptomite kontroll (Martinez-Martin et al 2014).

Eestis on registreeritud kõigi antiparkinsonistlike ravimirühmade esindajad: levodopa koos dekarboksülaasi inhibiitorite karbidopa või benserasiidiga, ja lisaks COMT-inhibiitori entakapooniga; dopamiini agonistid ropinirool ja pramipeksool, k.a. depoopreparaadid; NMDA antagonist amantadiin ja selle intravenoosne infusioon; MAO-B inhibitor rasagiliin; COMT-inhibiitorid entakapoon ja tolkapoon; antikoliinergiline preparaat triheksüfenidüül.

Antiparkinsonistlikud ravimid on kompenseeritud Eesti Haigekassa poolt 100% ulatuses Parkinsoni tõve diagnoosiga haigetele, v.a. triheksüfenidüül, mis on madala hinna tõttu haigetele kättesaadav 50% soodustusega, ja COMT-inhibiitorid, mis on täies mahus kompenseeritud kombinatsioonpreparaadina koos levodopaga. Eestis on Parkinsoni tõve suukaudset ravi võimalik kasutada vastavalt maailmas tunnustatud ravijuhenditele.

Parkinsoni tõve ravi muudab komplitseerituks motoorsete fluktuatsioonide kujunemine levodopa ravi kõrvaltoimena, mis piirab selle efektiivse preparaadi kasutusvõimalusi ja halvendab haigete elukvaliteeti. Esmaseks ravistrateegiaks komplitseeritud Parkinsoni tõve korral on suukaudse ravi korrigeerimine: levodopa doseerimine ja depoo- ning lahustuva vormi kasutamine; dopamiini agonistide, amantadiini, COMT-inhibiitorite ja MAO-B inhibiitorite kasutamine kombinatsiooniraviks – kõik need ravivariandid on kasutatavad Eestis. Suukaudse ravi korrigeerimine motoorsete fluktuatsioonide leevendamiseks võib siiski osutada ebapiisavaks; sel juhul on võimalikeks ravivariantideks apomorfiin, duodenaalne levodopa infusioon ja aju süvastimulatsioon. Eestis on aju süvastimulatsioon Haigekassa hinnakirjas neurokirurgiliste operatsioonide nimekirjas ja seda kui efektiivset meetodit kasutatakse motoorsete fluktuatsioonidega patsientide ravis nende motoorse võimekuse ja elukvaliteedi parandamiseks. Aju süvastimulatsiooni näidustustel on kindlad kriteeriumid; seda ei saa kasutada psühhiaatriliste kõrvaltoimete riski ja vanema ea korral.

Apomorfiin ja duodenaalne levodopa on ravivariandid Parkinsoni tõve haigetele, kellel on levodopast tingitud komplikatsioonid ning näidustused on sarnased aju süvastimulatsiooni näidustustega, kui neil on erinev vastunäidustuste ja kõrvaltoimete profiil. Apomorfiin ja levodopa

infusioon on kasutatavad suhteliselt suurel hulgal Parkinsoni tõvega patsientidel, kellel on tekkinud motoorsed fluktuatsioonid. Apomorfiini infusioon on väheinvasiivne ja patsientidele kerge kasutada, samas ka odavam kui komplekssemad aju süvastimulatsioon (mis tähendab ajusiseste elektroodide paigaldamist) ja levodopa infusioon (mille korral kasutatakse gastrostoomi). Seega on apomorfiin ravivariant kasutamiseks motoorsete fluktuatsioonidega Parkinsoni tõve korral, mis ei allu suukaudsele ravile, algul süstetena ja suuremate annuste vajaduse korral pumbana.

3.2. teenuse tõenduspõhisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Taotletud näidustus on motoorsete fluktuatsioonide (on/off-fenomen) ravi Parkinsoni tõvega patsientidel, mille raviks ei piisa Parkinsoni tõve vastasest suukaudsetest ravimitest.

<i>Jrk nr.</i>	<i>Uuringu autori(te) nimed</i>	<i>Uuringu kvaliteet⁷</i>	<i>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloostumus</i>	<i>Uuritava teenuse kirjeldus</i>	<i>Esmane tulemus, mida hinnati</i>	<i>Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati</i>	<i>Alternatiiv(id) millega võrreldi</i>	<i>Jälgimise periood</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>
1	Hattori 2014	B- III faasi, multitsentriline randomiseeritud platseeboga võrreldud uuring	31 motoorsete fluktuatsioonidega patsienti	Apomorfiini süstid	Apomorfiini ja platseeboga efektiivsuse hinnati UPDRS skaala alusel	Apomorfiini efektiivsus oli platseeboga võrreldes märkimisväärselt kõrgem: erinevus UPDRS osa III skaalal - 22,1 (95% usaldusvahemik, p<0,001).	Võrdlusena kasutati platseebot.	3 kuud
2	Martinez-Martin, 2014	Avatud võrdlev, prospektiivne, multitsentriline uuring	43 patsienti, keskmine vanus 62,3 aastat, haiguse kestus 14 aastat	Keskmine ööpäevane annus oli 105,9 mg + lisaks suukaudne levodopa (mille annus vähenes 30% võrreldes apomorfiini ravi eelse annusega) ja öösel rotigotiini plaaster mõnedel patsientidel. Infusiooni kestus oli keskmiselt 15,9 tundi ööpäevas.	Elukvaliteedi paranemine, motoorsete ja mittemotoorsete sümptomite vähenemine	Elukvaliteet (PDQ-8) paranes 75% mõlemas grupis. Mittemotoorsete sümptomid vähenesid 40% apomorfiini grupis ja 75% levodopa grupis.	Võrdlusgrupil (44 patsienti, keskmine vanus 62,7 aastat, haiguse kestus 16,1 aastat) kasutati levodopa soolesisest infusiooni	6 kuud

3	Drapier et al 2012	Avatud, prospektiivne uuring	23 patsienti, kellele aju süvastimulatsioon oli vastunäidustatud. Keskmine vanus 62,3 ja haiguse kestus 13,9 aastat.	Infusiooni kestus 15,1 tundi ööpäevas, annus 62,6 mg apomorfiini ööpäevas.	Off-perioodide ja levodopa annuse vähenemine	Off-perioodi kestus vähenes 36%, ööpäevane levodopa annus vähenes 26%.	Võrdlusgrupp ei kasutatud.	12 kuud
4	Gunzler et al 2008	B, RCT Randomiseeritud, topelt-pime uuring	14 patsienti, keskmine vanus 61 aastat ja haiguse kestus 16 aastat	Apomorfiini infusioon 12,5 µg/kg/h, 25 µg/kg/h, 50 µg/kg/h, või 100 µg/kg/h 2 tunni jooksul	Sõrme ja jalaga koputamine, et hinnata bradükineesia	Annused 12,5 µg/kg/h ja 25 µg/kg/h ei mõjutanud koputamise kiirust võrreldes platseeboga. 50 µg/kg/h ja 100 µg/kg/h parandasid märkimisväärselt võimet koputada jalaga ja oli suund sõrmega koputamise paranemise suunas	Võrdlusega kasutati platseebot (naatriumkloriidi lahuse infusiooni 4 tundi)	3 järjestikust päeva
5	Katzenschlager R, Hughes A et al 2005	Avatud, prospektiivne uuring	12 patsienti (keskmine vanus 61,3, haigus kestnud keskmiselt 14,5 aastat), kellel esinesid motoorsed fluktuatsioonid ja düskineesiad	Apomorfiini optimaalne annus määrati haiglas, ja kohandati ambulatoorse visiitide käigus. Ravi tulemust hinnati 6 kuu pärast. Keskmine apomorfiini pumba kasutamise aeg oli 13,4 tundi ööpäevas. Keskmine ööpäevane apomorfiini annus 75,2 mg.	Off tundide arv päevas, on aja kestus (% ärkveloleku ajast), düskineesia te kestus ja raskus.	6. kuuks oli keskmine apomorfiini annus 75,2 mg päevas ja keskmine L-dopa annus oli vähenenud 55%. Ööpäevane off aja kestus oli vähenenud 38% (2,4 tundi) ja düskineesia intensiivsus oli vähenenud 31%. L-dopa challenges vähenesid 44% AIMS ja 40% Goetz skaalal, apomorfiini challenge vähenes 39% AIMS ja 36% Goetz skaalal.	Võrdlusgrupp ei kasutatud	6 kuud

						Patsientide enesehinnangu skaalad peegeldasid neid märkimisväärseid muutusi. Düskineesia paranemine oli korrelatsioonis suukaudse levodopa-ravi vähendamise ja apomorfiini lõpliku annusega ($p < 0,05$).		
6	Manson A. J., Turner K et al 2002	Avatud, retrospektiivne uuring	64 patsienti keskmise vanusega 60,3 a ja haiguse kestusega 15,7 aastat	Apomorfiini infusiooni kestus 12-24 tundi ööpäevas. Apomorfiini koguannus 98 mg ööpäevas.	Off perioodi vähenemine (%), düskineesia intensiivsuse vähenemine (%) ja levodopa ööpäevase annuse vähenemine (%).	Levodopa annus vähenes keskmiselt 64%. Ööpäevane off aja kestus vähenes 49% ja düskineesia intensiivsus 57%.	Võrdlusgrupp ei kasutatud.	33,8 kuud

Jrk nr.	Uuringu autori(te) nimed	Uuringu kvaliteet⁸	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloostus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi
1	2	3	4	5	6	7	8

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

Euroopa EFNS-MDS/ES poolt 2011. aastal avaldatud hilise (komplitseeritud) Parkinsoni tõve ravijuhend annab järgmised soovitused apomorfiini infusioonravi kasutamiseks: motoorsete komplikatsioonide ravi, mis võimaldab vähendada levodopa annuseid (C tõendustase).

Parkinsoni tõve Eesti ravijuhend (<http://www.ravijuhend.ee/kasutajale/rj/parkinsoni-tobi>) baseerub tõenduspõhistel uuringutulemustel ja mujal Euroopas välja töötatud käsitlusjuhenditel ja arvestab Eesti tingimusi ja võimalusi. Eesti ravijuhend määratleb infusioonravi kasutamise vajaduse (lk 28): „Toimelõputaju korral on levodopa efekt küll piisav, aga lühiajaline: haige tunneb järsult ravimi

toime lõppemist ja liikumine muutub raskemaks. Kujunevad välja *on-off* fluktuatsioonid levodopa kõikuva toimeefektiga päeva jooksul, mil levodopa võtmise järel on hea liikuvusega perioodid, millele järgnevad perioodid liikuvuse halvenemisega, rasketel juhtudel isegi võimatusega liikuda (147). *Off*-perioodid võivad tekkida kindlatel kellaaegadel päeva jooksul, aga ka ootamatult ja kiiresti. Toimelõputaju leevendamiseks ja *off*-perioodide lühendamiseks võib kasutada mitmeid ravistrateegiaid Ravivariantideks on ka subkutaanne apomorfiin ja levodopa enteraalne infusioon, mida ei ole praegu Eestis kasutatud (2008).“

Kõige olulisem antud juhul on fakt, et vastavalt uutele, augustis 2011.a. avaldatud juhenditele, toetab NICE endiselt APO-go (apomorfiin) kasutamist Parkinsoni tõve ravis vastavalt kinnitatud näidustusele, vt <http://www.nice.org.uk/guidance/cg35>

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

Apomorfiini 5 ml ampullid (10 mg/ml) ja 10 ml eeltäidetud süstlad (5 mg/ml), mis on alternatiividena kasutatavad püsiinfusiooniks, on patsientidele kättesaadavad soodustingimustel järgmistes EL riikides:

Austria, Hispaania, Holland, Iirimaa, Norra, Rootsi, Saksamaa, Taani ja Ühendkuningriigid.

Eestis puudub varasem apomorfiini infusiooni kasutamise kogemus. Üksikutel patsientidel (umbes 1-2 patsienti aastas) on apomorfiini süste (mitte infusiooni) kasutatud Eestis alates 2007. aastast (Tartu Ülikooli Kliinikum ja Ida-Tallinna Keskhaiglas).

3.5. Meditsiinilise tõenduspõhisuse võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm

Eestis on registreeritud kõigi antiparkinsonistlike ravimirühmade esindajad: levodopa koos dekarboksülaasi inhibiitorite karbidopa või benserasiidiga, ja lisaks COMT-inhibiitori entakapooniga; dopamiini agonistid ropinirool ja pramipeksool, k.a. depoopreparaadid; NMDA antagonist amantadiin ja selle intravenoosne infusioon; MAO-B inhibitor rasagiliin; COMT-inhibiitorid entakapoon ja tolkapoon; antikoliinergiline preparaat triheksüfenidüül.

Antiparkinsonistlikud ravimid on kompenseeritud Eesti Haigekassa poolt 100% ulatuses Parkinsoni tõve diagnoosiga haigetele, v.a. triheksüfenidüül, mis on madala hinna tõttu haigetele kättesaadav 50% soodustusega, ja COMT-inhibiitorid, mis on täies mahus kompenseeritud kombinatsioonpreparaadina koos levodopaga (Tabel 1). Eestis on Parkinsoni tõve suukaudset ravi võimalik kasutada vastavalt maailmas tunnustatud ravijuhenditele.

Parkinsoni tõve ravi muudab komplitseerituks motoorsete fluktuatsioonide kujunemine levodopa ravi kõrvaltoimena, mis piirab selle efektiivse preparaadi kasutusvõimalusi ja halvendab haigete elukvaliteeti. Esmaseks ravistrateegiaks komplitseeritud Parkinsoni tõve korral on suukaudse ravi korrigeerimine: levodopa doseerimine ja depoo- ning lahustuva vormi kasutamine; dopamiini agonistide, amantadiini, COMT-inhibiitorite ja MAO-B inhibiitorite kasutamine kombinatsiooniraviks – kõik need ravivariandid on kasutatavad Eestis. Suukaudse ravi korrigeerimine motoorsete fluktuatsioonide leevendamiseks võib siiski osutada ebapiisavaks; sel juhul on võimalikeks ravivariantideks apomorfiin, duodenaalne levodopa infusioon ja aju süvastimulatsioon. Eestis on aju süvastimulatsioon Haigekassa hinnakirjas neurokirurgiliste operatsioonide nimekirjas ja seda kui efektiivset meetodit kasutatakse motoorsete fluktuatsioonidega patsientide ravis nende motoorse võimekuse ja elukvaliteedi parandamiseks. Aju süvastimulatsiooni näidustustel on kindlad kriteeriumid; seda ei saa kasutada psühhiaatriliste kõrvaltoimete riski ja vanema ea korral.

Apomorfiin ja duodenaalne levodopa on ravivariandid Parkinsoni tõve haigetele, kellel on levodopast tingitud motoorsed komplikatsioonid ning näidustused on sarnased aju süvastimulatsiooni näidustustega, kuid neil on erinev vastunäidustuste ja kõrvaltoimete profiil. Apomorfiin ja levodopa infusioon on kasutatavad suhteliselt suurel hulgal Parkinsoni tõvega patsientidel, kellel on tekkinud motoorsed fluktuatsioonid. Apomorfiini süstimine on väheinvasiivne ja patsientidele kerge kasutada, samas ka odavam kui komplekssemad aju süvastimulatsioon (mis tähendab ajusiseste elektroodide paigaldamist) ja levodopa infusioon (mille korral kasutatakse gastrostoomi). Seega on apomorfiin ravivariant kasutamiseks motoorsete fluktuatsioonidega Parkinsoni tõve korral, mis ei allu suukaudsele antiparkinsonistlikule ravile. Kirurgilise ravi ja infusioonravi otsesed võrdlevad uuringud puuduvad.

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;

Uus teenus ei asenda olemasolevaid teenuseid.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tõhususe lühi- ja pikaajaline prognoos):

on lühitoimeline D1 ja D2 retseptorite agonist, mis võeti kasutusele kõige esimese gonistina Parkinsoni tõve raviks; praegusel ajal on peamiseks näidustuseks levodopa naha tekkinud motoorsete fluktuatsioonide ravi. Subkutaanse apomorfiini annuse motoorsele funktsioonile on võrreldav levodopa efektiivsusega (Deleu et al 2004, Poewe et al 2000): kliinilised ravimuuringud on näidanud, et nahaaluselt süstitav apomorfiin 'off'-perioodid komplekssete motoorsete tüsistuste korral, vähendades samal ajal tõve sümptomeid, k.a. treemorit (Trosch et al 2008, Stacy and Silver 2008, Kolls and Oberg et al 2006, Hellmann et al 2008). Nahaalusi manustatav apomorfiin võib päevast 'off'-perioodi aega üle 50%, mis on enam, kui võimaldavad suukaudsed ravimid, samuti parandab motoorset võimekust ja vähendab düskineesiaid (Garcia et al 2008, Pfeiffer et al 2007, De Gaspari et al 2006, Katzenschlager et al 2005). Pikaajalised uuringud on näidanud apomorfiini kestvat toimet (Tyne et al 2004, Poewe 2009, Manson et al 2002, et al 2002, Colzi et al 1998). Seega annab apomorfiin võimaluse igapäevase toimetuleku parandamiseks.

P	3.2. tabeli	Teenusest saadav	Taotletav	Alternatiiv 1 -	Alternatiiv 2 -
uuringu	nr.	tulemus	teenus		
1	2	3	4	5	

kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide metega:

kõrvaltoimed on tavaliselt kerged; esineda võivad süstimisest tingitud nahanähud, aga õi ortostaatiline hüpotensioon (Antonini and Odin 2009, Tyne et al 2004). Emeetilise n vajalik apomorfiini alustamisel kasutada perifeerset dopamiini antagonistid; koos sellega on apomorfiin sama hästi talutav ravim nagu levodopa. Peamiseks omorfiini kasutamisel on vajadus manustada seda parenteraalselt (Poewe 2009, Lees 2002). Psühhiaatrilise staatuse hindamine näitas, et aasta jooksul ei põhjusta apomorfiin l häireid, ja meeleolu paraneb (Di Rosa et al 2003).

elt andmeid selle kohta, et domperidooni manustamine on vajalik ainult esimeste ksul. Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, e ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega suse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse ravi alustamist, mille järel võib ni manustamise lõpetada (Poewe W, Wenning GK 2000. Deleu D, Hanssens Y, G. 2004, Kolls BJ, Stacy M. 2006, Stacy M, Silver D 2008).

uuringud on näidanud, et iiveldus on olnud kerge kõrvaltoime vähestel patsientidel ning ud ravi lõpetamise põhjuseks (Colzi A, Turner K, Lees AJ., 1998; Manson AJ; Turner 2002; Tyne HL; Parsons J, Sinnott A, Fox SH, Fletcher NA, Stiger MJ. 2004; Pfeiffer n L, Hulli KL, Bottini PB, Sherry JH, 2007).

rimi APO-go omaduste kokkuvõttele (6.11.2013 kinnitatud SPC lõik 4.8) on e profiil järgmine:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

fisüsteemi häired

ga ravitud patsientidel on teatatud hemolüütilist aneemiat ja trombotsütopeeniat.

resinikkloriidiga ravitud patsientidel on harva kirjeldatud eosinofiiliat.

teemi häired

iniksulfiti esinemise tõttu ravimis võivad esineda allergilised reaktsioonid (kaasa ülaksia ja bronhospasm).

lised häired

õvega patsientidel võib esineda psühhiaatrilisi häireid. Sellistel patsientidel tuleb kasutada erilise ettevaatusega, kuna apomorfiin-ravi ajal võib põhjustada või psühhiaatrilisi häireid (kaasa arvatud mööduv kerge segasusseisund ja visuaalsed ioonid).

Teadmata

Dopamiini agonistide kõrvaltoimena (k.a. apomorfiiniga), eriti suurtes annustes, on kirjeldatud impulsi kontrolli häiret, mille avalduste hulka kuuluvad patoloogiline mängurlus, hüperseksuaalsus, liigsöömine, liigostmine ja ravimite üleannustamine, mis on üldiselt pöörduv probleem annuse vähendamise või ravi katkestamise järel.

Närvisüsteemi häired

Sage

Ravi alguses võib apomorfiinvesinikkloriidi iga annusega esineda mööduv sedatsioon, mis tavaliselt möödub esimese mõne nädalaga.

Apomorfiini seostatakse unisusega.

On teatatud ka pearinglust/uimasust.

Aeg-ajalt

Apomorfiin võib tekitada *on*-perioodidel düskineesiat, mis võib mõningatel juhtudel olla raske ja mõnedel patsientidel võib see olla ravi katkestamise põhjuseks.

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt

Harva esineb posturaalset hüpotensiooni ning see on üldjuhul mööduv (vt lõik 4.4).

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage

Apomorfiin-ravi ajal on teatatud haigutamisest.

Aeg-ajalt

Teatatud on hingamisraskuste esinemisest.

Seedetrakti häired

Sage

Iiveldus ja oksendamine, eriti kui apomorfiin-ravi on esmakordselt alustatud, tavaliselt domperidooni ärajätmise tulemusena (vt lõik 4.2).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt

Teatatud on lokaalsest ja üldisest lööbest.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage

Enamus patsiente kogeb manustamiskoha nahareaktsioone, eriti pideval kasutamisel. Nende hulka võivad kuuluda subkutaansed sõlmed, induratsioon, erüteem, puutehellus ja pannikuliit. Esineda võivad ka mitmed teised lokaalsed reaktsioonid (näiteks ärritus, sügelus, verevalumid ja valu).

Aeg-ajalt

Teatatud on süstekoha nekroosist ja haavandumisest.

Teadmata

Teatatud on perifeerses ödeemist.

Uuringud

saavatel patsientidel on teatatud positiivsest Coombi testist.

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Taotletav teenus	Alternatiiv 1 -	Alternatiiv 2 -
2 Martinez-Martin, 2014	Levodopa grupis esinesid maoärritus ja kõhupaistetud suhteliselt sageli, tekkis peritoniit 1 juhul. Apomorfiini grupis ei olnud tõsiseid kõrvaltoimeid, kuigi esines rasket unisust (3 juhtu) ja impulsi kontrolli häireid (4 juhtu), ükski ei põhjustanud ravi katkestamist. Esinesid nahamügarad.			
1 Hattori 2014	Kõige sagedamini raporteeritud kõrvaltoime oli eosinofiilide arvu suurenemine (8 patsienti 31'st), iiveldus (7), unisus (6), düskineesia (5), haigutamine (5), vererõhu langus (3).			

4.3.punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));

4.4.taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

Pärast hospitaliseerimist on vajalik regulaarne pumba kontroll. Pumba paigaldamise järgselt jätkub pidev jälgimine ja võimalus on telefoni teel konsulteerida õega, kes on saanud spetsiaalse väljaõppe ja pädev nõustama apomorfiini-pumba reguleerimise ja hoolduse suhtes. Ambulatoorsete visiitide sagedus on iga 3 kuu järgi, kuid esimesed korrad pärast pumba paigaldamist sagedamini, vastavalt vajadusele.

4.5.teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

Teenuse väär- ja liigkasutamine on vähe tõenäoline. Kaugelearenenud Parkinsoni tõvega ja apomorfiini subkutaanse infusioonile sobivate patsientide arv on vastavalt kasutusnäidustustele piiratud.

4.6.patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Vajalik on patsiendi kognitiivne võimekus enda seisundi hindamiseks ja pumba ümbruse naha

hoolduseks, et ei tekiks tüsistusi.

5. Vajadus

5.1.Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on reaalselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Teenust osutatakse ainult ühel näidustusel: G20 Parkinsoni tõbi.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t *2016	Patsientide arv aastal $t+1$ 2017	Patsientide arv aastal $t+2$ 2018	Patsientide arv aastal $t+3$ 2019
1	2	3	4	5
Parkinsoni tõbi	20	30	40	40

* t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

5.2.teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal t	Teenuse maht aastal $t+1$	Teenuse maht aastal $t+2$	Teenuse maht aastal $t+3$
1	2	3	4	5

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1.teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);

Neuroloogia osakonna palat patsiendi õpetamiseks ja jälgimiseks.

Apomorfiini alustamine ja doseerimise testimine eeldab protokollitundmist ja seda tehakse spetsiaalse väljaõppe saanud kogunud neuroloogi ja õe poolt, arvestades võimalikke kõrvaltoimeid. Apomorfiini alustamisel on olulisem sümptomite raskus, mitte niivõrd haiguse kestus. Ravi edukuse eelduseks on hea koostöö patsiendi ja arsti vahel ning regulaarne jälgimine spetsialiseerunud õe poolt; positiivsele tulemuse saavutamisel on oluline arsti ja õe poolne hea kontakt ja toetus (Kolls and Stacy 2006, Lees and Turner 2002, O'Sullivan et al 2009).

6.2.patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;

Apomorfiini vajaminev annus varieerub kaugemalearenenud Parkinsoni tõve korral suurel määral ning on oluline, et see kohandatakse individuaalselt sõltuvalt ravivastusest.

6.3.teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Patsiendi staatus esimesel statsionaarsel ravipäeval koos vajalike testidega, milleks on üldvere analüüs.

Individuaalse annuse tiitrimine.

Patsiendi õpetamine (pumba reguleerimine ja hooldus).

<p>7. Nõuded teenuse osutajale</p>
<p>7.1.teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);</p> <p>Regionaalhaigla või keskhaigla, kus on statsionaarne neuroloogiaosakond, kompetents Parkinsoni tõve ravimisel ja Apo-Go pumba paigaldamise spetsiaalse väljaõppe saanud personal..</p>
<p>7.2.infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;</p> <p>Täiendavaid osakondi/ teenistusi kaasata ei ole vajalik.</p>
<p>7.3.personali (täiendava) väljaõppe vajadus;</p> <p>Neuroloogid ja spetsialiseeritud õed: spetsiaalkoolitus infusioonravist, pumba käsitlemine ning patsiendi õpetamine ja nõustamine.</p>
<p>7.4.minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;</p> <p>Ei ole kohaldatav.</p>
<p>7.5.teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.</p> <p>Teenuse osutamiseks peab personalil olema eelnev koolitus ja kompetents Parkinsoni haigete hindamiseks (testimine: kliiniline sümptomatoloogia, on-off perioodide hindamine, MDS-UPDRS, Hoehn-Yarh küsimustik jne).</p>
<p>8. Kulutõhusus</p>
<p>8.1.teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;</p> <p><u>Apomorfiini infusioonilahuse 10 mg/ml 5 ml N5 haiglaapteegi sisseostuhind koos ravimipumba ja infusioonivoolikutega koos käibemaksuga on ***** eurot.</u></p> <p>Ravimi vajalik annus on individuaalne, sõltudes haiguse raskusastmest ja mootorsete fluktuatsioonide ööpäevasest sagedusest, millest tuleneb infusiooni kestuse vajadus. Keskmine infusiooni annus ööpäevas on 50-75 mg apomorfiini (1-1,5 ampulli päevas, s.t. 1,5 - 2 N5 infusioonilahuse originaali nädalas).</p> <p>Hind sisaldab personaalset meditsiinilist telefonikonsultatsiooni tugiteenusena, mida patsiendid vajavad kodus olles ravi esimeste kuude jooksul ravimi annuse kohandamiseks seoses aktiivsuse muutumisega ja pumbaraviga seotud küsimuste lahendamiseks.</p>
<p>8.2.teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;</p> <p>Teenuse osutamisega kaasnevad järgmised teenused ja soodusravid:</p> <p>Tegemist on ambulatoorse raviga. Esmane pumba paigaldamine ja patsiendi väljaõpetamine toimub statsionaarses neuroloogiaosakonnas, kus on vastava ettevalmistusega meeskond.</p>

Seega, neuroloogia voodipäeva teenus (keskmiselt 5 päeva) on ühekordne täiendav teenus.

Teenuse nimetus	Kood	Piirhind (eurodes)	Keskmine kogus
Neuroloogia voodipäev	2029	86,87	5

8.3.ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

Töövõimetus tuleneb haiguse sümptomatoloogiast, mitte teenusega seotud asjaoludest. Enamus haigeid on vanemaalised, kes ei tööta, või juhul kui nad on tööeas ja väljakujunenud Parkinsoni tõvega, millel on tekkinud motoorsed fluktuatsioonid, põhjustab sellise staadiumi haigus püsivat töövõimetust.

Motoorsed fluktuatsioonid põhjustavad elukvaliteedi halvenemist, samuti on kulud haiguse raviks suuremad kui haigetel, kellel fluktuatsioone ei esine; seega fluktuatsioone vähendavad ravistrateegiad parandavad potentsiaalselt elukvaliteeti ja vähendavad Parkinsoni tõvega seotud kulusid (Keränen et al 2003). Funktsionaalse võimekuse halvenemine ja kujunev puue on seotud kulutuste suurenemisega; sotsiaalsed kulud ja kaudsed kulud moodustavad suurema osa Parkinsoni tõvega seotud kulutustest ja ravikulud moodustavad 10-24% kogu tehtavatest kulutustest. Kui patsient on vaja üle viia kodust hooldusasutusse, suurenevad kulud haigusele umbes 5 korda. Väljakujunenud Parkinsoni tõve ravistrateegiate oluline eesmärk on vähendada puude süvenemist ja vältida hooldusasutuse vajadust (McCrone et al 2007, Findley et al 2003).

8.4.patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega

Teenusega kaasneb patsiendile statsionaarse voodiravi omaosaluse tasu 2.50 eurot.

9. Omaosalus

9.1.hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Kindlustatud isikute valmisolek ise teenuse eest tasuda ei ole haiguse raskusest ja teenuse hinnast tulenevalt võimalik.

10. Esitamise kuupäev

31. dets. 2014.a.

11. Esitaja nimi ja allkiri

Pille Taba

12. Kasutatud kirjandus

1. Ahlskog JE, Muenter D. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001; 16: 448-458.
2. Antonini A, Odin P. Pros and contras of apomorphine and L-dopa continuous infusion in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15S: S97-S100.
3. Clarke CE, Worth P, Grosset D, Stewart D. Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 728-741.
4. Colzi A, Turner K, Lees AJ. Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 573-576.

5. De Gaspari D, Siri C, Landi A, Cilia R, Bonetti A, Natuzzi F, Morgante L, Mariani CB, Sganzerla E, Pezzoli G, Antonini A. Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep rain stimulation of subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 450-453.
6. Deleu D, Hanssens Y, Northway MG. Subcutaneous Apomorphine: An evidence-based review of its use in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 2004; 21: 687-709.
7. Di Rosa AE, Epifano A, Antonini A, Stocchi F, Martino G, Di Blasi L, Tetto A, Basile G, Imbesi D, La Spina P, Di Raimondo G, Morgante L. Continuous apomorphine infusion and neuropsychiatric disorders: a controlled study in patients with advanced Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2003; 24: 174-175.
8. Drapier S, Gillioz AS, Leray E et al. Apomorphine infusion in advanced Parkinson's patients with subthalamic stimulation contraindications. *Parkinsonism & related disorders*. 2012;18(1):40-4.
9. Findley L, Aujla M, Baker M, Beech K, Bowman C, Holmes J, Kingdom WK, MacMahon D, Peto V, Playfer JR. Direct economic impact of Parkinson's disease: A research survey in United Kingdom. *Mov Disord* 2003; 18: 1139-1189.
10. Friedman JH, Brown RG, Comella C, Garber CE, Krupp LB, Lou JS, Marsh L, Nail L, Shulman L, Taylor CB. Fatigue in Parkinson's disease: A review. *Mov Disord* 2007; 22: 297-308.
11. Gancher S. Pharmacokinetics of apomorphine in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission Supplementum*. 1995;45:137-41.
12. García Ruiz PJ, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, Castro García A, Alonso Frech F, Alvarez López M, Arbelo González J et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord* 2008; 23: 1130-1136.
13. Gunzler SA, Koudelka C, Carlson NE, Pavel M, Nutt JG. Effect of low concentrations of apomorphine on parkinsonism in a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Archives of neurology*. 2008;65(2):193-8.
14. Hattori N, Nomoto M. Sustained efficacy of apomorphine in Japanese patients with advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 20 (2014) 819-823.
15. Hellmann MA, Sabach T, Melamed E, Djaldetti R. Effect of subcutaneous apomorphine on tremor in idiopathic Parkinson's disease. *Biomed Pharmacother* 2008; 62: 250-252.
16. Kanovsky P, Kubova D, Bares M et al. Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: results of a two-year, prospective follow-up. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2002;17(1):188-91.
17. Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, Manson A, Hoffmann M, Swinn L, Watt H, Bhatia K, Quinn N, Lees AJ. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: A prospective study using single dose challenges. *Mov Disord* 2005; 20: 151-157.
18. Keränen T, Kaakkola S, Sotaniemi K, Laulumaa V, Haapaniemi T, Jolma T, Kola H, Ylikoski A, Satomaa O, Kovanen J, Taimela E, Haapaniemi H, Turunen H, Takala A. Economic burden and quality of life impairment increase with severity of PD. *Parkinsonism Relat Disorde* 2003; 9: 163-168.
19. Kolls BJ, Stacy M. Apomorphine: A rapid rescue agent for the management of motor fluctuations in advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 292-301.
20. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet* 2009; 373: 2055-66.
21. Lees A, Turner K. Apomorphine for Parkinson's disease. *Practical Neurology* 2002; 2: 280-286.
22. LeWitt PA. Subcutaneously administered apomorphine: pharmacokinetics and metabolism.

- Neurology. 2004;62(6 Suppl 4):S8-11.
23. López IC, Ruiz PJ, Del Pozo SV, Bernardos VS. Motor complications in Parkinson's disease: Ten year follow-up study. *Mov Disord* 2010; 25: 2735-2739.
 24. Manson AJ; Turner K, Lees AJ. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: Long-term follow-up study of 64 patients. *Mov Disord* 2002; 17: 1235-1241.
 25. Martinez-Martin P, et al. EuroInf: A Multicenter Comparative Observational Study of Apomorphine and Levodopa Infusion in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, Vol. 00, No. 00, 2014. Wiley Online Library.
 26. McCrone P, Allcock LM, Burn DJ. Predicting the cost of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 804-812.
 27. O'Sullivan S, Beddow S, Lambert P, Montgomery G, Singh J, Mills J, Duffy N. Patient and carer opinions of apomorphine use in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15(Suppl 2): S112.
 28. Obering CD, Chen JJ; Swope DM. Update on Apomorphine for the rapid treatment of hypomobility ("off") episodes in Parkinson's disease. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 840-852.
 29. Pfeiffer RF, Gutmann L, Hull Jr KL, Bottini PB, Sherry JH, APO302 Study Investigators. Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:93e100.
 30. Poewe W. Treatments for Parkinson's disease – past achievements and current clinical needs. *Neurology* 2009; 72(Suppl 2): S65-S73.
 31. Poewe W, Wenning GK. Apomorphine: An underutilized therapy for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 789-794.
 32. Ponce FA, Lozano AM. Deep brain stimulation: state of the art and novel stimulation targets. *Progress in Brain Research* (Eds A. Bjorklund and M.A. Cenci) 2010; 184: 311-324.
 33. Stacy M, Silver D. Apomorphine for the acute treatment of "off" episodes in Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Disord* 2008; 14: 85-92.
 34. Stocchi F, Jenner P, Obeso JA. When do levodopa motor fluctuations first appear in Parkinson's disease? *Eur Neurol* 2010; 63: 257-266.
 35. Trosch RM, Dee S, Bottini PB. Intermittent subcutaneous apomorphine therapy for 'off' episodes in Parkinson's disease: a 6-month open-label study. *CNS drugs* 2008; 22: 519-527.
 36. Tyne HL, Parsons J, Sinnott A, Fox SH, Fletcher NA, Steiger MJ. A 10 year retrospective audit of long-term apomorphine use in Parkinson's disease. *J Neurol* 2004;251:1370e4.
 37. Walter E, Odin P. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous Apomorphine in the treatment of Parkinson's Disease in the UK and Germany. *Journal of Medical Economics*. 2014.
 38. Parkinsoni tõve Eesti ravijuhend: <http://www.ravijuhend.ee/kasutajale/rj/parkinsoni-tobi>
 39. NICE juhend: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg35>
 40. Euroopas EFNS-MDS/ES poolt 2011. a. publitseeritud hilise (komplitseeritud) staadiumi Parkinsoni tõve ravijuhend:
http://www.eaneurology.org/fileadmin/user_upload/guidline_papers/EFNS_guideline_2011_Late_complicated_Parkinsons_disease.pdf