

Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

Teenuse nimetus	Parkinsoni tõve ravi apomorfiini lahusega subkutaanse püsiinfusiooni-pumba abil
Taotluse number	1092

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks

Taotluses on subkutaanse püsiinfusiooni-pumba abil teostatava apomorfiin-ravi näidustuseks märgitud mootorsete fluktuatsioonidega Parkinsoni tõbi, mis ei allu suukaudsele ravile.

Esitatud näidustus vastab senistes kliinilistes uuringutes ja ravijuhendites märgitud näidustusele.

2. Tõenduspõhisus

2.1. kliiniliste uuringute järgi

Taotluses esile toodud kliinilistest uuringutest on ühe (Tabelis nr. 1.; Hattori et al., 2014 (1)) näol tegemist randomiseeritud topelt-pimedada platseeboga võrreldud uuringuga, mis vastab B tõendustasemele, kuid milles hinnati apomorfiini süstete efektiivsust, mitte püsiinfusiooni efektiivsust. Selles osales 31 Parkinsoni tõvega patsienti ja apomorfiini efektiivsus oli platseeboga võrreldes oluliselt suurem. Analoogseid apomorfiini süstimise toimet hindavaid uuringuid on veel (2) ja apomorfiini süstete tõenduspõhisus on hinnatud A tõendustasemele.

Teine, tabelis B tasemega märgitud, randomiseeritud topelt-pime uuring (Tabelis nr. 4.; Gunzler et al., 2008 (3)) teostati eesmärgiga alaläviste apomorfiini annuste toime hindamiseks võrreldes efektiivse annuse ja platseeboga manustamisega. Apomorfiini infusioon teostati selles uuringus 3 päeva jooksul.

Puuduvad uuringud, mis oleksid randomiseeritud topelt-pimedada platseeboga kontrollitud ja hindaksid otseselt apomorfiini subkutaanse püsiinfusiooni toimet kaugelearenenud Parkinsoni tõve korral. On teada, et 2 sellist uuringut on praegu käigus (4). Apomorfiini subkutaanse püsiinfusiooni tõendustase tänaseni avaldatud uuringute alusel on C.

Üksikud apomorfiini subkutaanse püsiinfusiooni osas teostatud uuringuid on olnud randomiseeritud kontrollitud uuringud, kuid enamus tänaseks avaldatud kliinilistest uuringutest on olnud avatud disainiga retrospektiivsed või prospektiivsed uuringud. Seega, teised taotluses esitatud uuringud on C tõendustasemele vastavad. Uuringute tulemused, mõõdetud parameetrid ja usaldusintervallid on tõesed ja korrektselt esitatud.

Tabelis esitatud uuringutele võiks lisada hiljutise ülevaate, kuhu haarati 21 pika-ajalist avatud uuringut kokku 390 patsiendiga (5), leiti, et päevane *off*-perioodi kestus lühenes apomorfiini infusioonravi kasutamisel keskmiselt 58,2% võrra ja päevane levodopa annus vähenes keskmiselt 45,9% võrra.

Kaugelearenenud Parkinsoni tõve ravis kasutatava kolme alternatiivi (aju süvastimulatsioon, levodopa ja apomorfiini infusioon) võrdlevaid uuringuid on vähe. Enamus neist on olnud samuti avatud vaatlusuuringud. Nagu on ka taotluses märgitud, puuduvad randomiseeritud topelt-pimedada uuringud, kus oleks neid alternatiive võrreldud. Taotluses on esitatud üks uuem avatud

prospektiivne vaatlusuuring, kus võrreldi apomorfiini ja levodopa infusiooni toimet kaugelearenenud Parkinsoni haiguse korral (6). Selle uuringu alusel parandavad nii apomorfiini kui levodopa infusioon oluliselt Parkinsoni tõve motoorseid sümptome ja elukvaliteedi näitajaid (tulemus on suhteliselt võrdne mõlema meetodi osas), kuid levodopa infusiooni tulemusel paranesid Parkinsoni tõve mittemotoorsed sümptomid oluliselt rohkem kui apomorfiini infusiooni korral (6).

Apomorfiini ja aju süvastimulatsiooni võrdlemiseks on teostatud vähe väikese uuritavate arvuga uuringuid. Mitmes uuringus on leitud, et nii apomorfiini püsiinfusiooni kui subtalaamilise tuuma stimulatsiooni tulemusel paranevad oluliselt motoorsed sümptomid, kuid süvastimulatsioonil on oluliselt suurem mõju düskineesiatele, mis apomorfiini gruppides puudus (7, 8).

Nagu on taotluses asjakohaselt esitatud, loetakse apomorfiini püsiinfusiooni peamisteks eelisteks seda, et see on kõige vähem invasiivne, sellel on vähem vastunäidustusi (aju süvastimulatsiooniga võrreldes) ja see on ümberpööratav ning vähem kulukas.

Ülevaadetes rõhutatakse praktilist soovitusi, et patsiendid, kellel esinevad bifaasilised düskineesiad või kaasub väljendunud dementsus, ei ole need, kellele peaks soovitama apomorfiin-ravi püsiinfusiooni abil (4, 5).

<i>Jrk nr.</i>	<i>Uuringu autori(te) nimed</i>	<i>Uuringu kvaliteet</i>	<i>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloomustus</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>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>
1	Grandas, 2014	C	Ülevaade 21 avatud uuringust	Summeeritud andmed 390 Parkinsoni tõvega patsiendi kohta, keda on ravitud apomorfiin infusiooniga erinevates uuringutes	Päevane off-perioodi kestus, päevane levodopa annus	Apomorfiini annused ja infusiooni päevane kestus	Võrdlus puudus
2	Alegret et al., 2004	C	16 Parkinsoni tõvega patsienti (9 süvastimulatsiooni grupis+7 apomorfiini infusiooni grupis)	Apomorfiinipüsi infusioon	Kognitiivsed funktsioonid	Motoorsed funktsioonid, off-perioodi kestus, levodopa annuse langus	Subtalaamilise tuuma stimulatsioon
3	DeGaspari et al., 2006	C	25 Parkinsoni tõvega patsienti (13 apomorfiini infusiooni+12 ajusüvastimulatsiooni grupis)	Apomorfiini infusioon	Motoorsed funktsioonid (UPDRS-III, AIMS, 12 h off-perioodi kestus) ja neuropsühholoogilised funktsioonid		Subtalaamilise tuuma stimulatsioon

2.2. ravijuhiste järgi

Ravijuhistes (Euroopa ravijuhendis (EFNS/MDS-ES) (9), NICE juhendis (10)) käsitletakse kaugelearenenud raskete motoorsete fluktuatsioonidega Parkinsoni tõve ravi paralleelselt kolme raviviisi, mis on ka taotluses kajastatud. Senistel andmetel on nende meetodite kliiniline efektiivsus võrreldav, otsustavaks saab pigem vastunäidustuste, võimalike tüsistuste ja kõrvaltoimete profiil, kulukus ja kliiniline kogemus.

- 2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega

Apomorfiini subkutaanse püsiinfusiooni tulemusel vähenevad motoorsed fluktuatsioonid, lüheneb päevane *off*-perioodide kestus ja on võimalik langetada teiste suukaudsete ravimite annuseid, nagu on taotluses kirjeldatud. Samuti on esile toodud, et apomorfiini kasutamisest lähtuv toime on pikaajaline nagu on näiteks leitud uuringus, kus apomorfiini infusiooni toimet hinnati keskmiselt 6 aasta jooksul peale ravi alustamist (11).

Taotluses esitatud oodatavatele ravitulemustele lisaks võib nimetada elukvaliteedi paranemist, mida on kliinilistes uuringutes leitud (6).

- 2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete profiil on taotluses esitatud ülevaatlikult ja asjakohaselt. Kirjanduses pööratakse palju tähelepanu apomorfiin-ravi alustamisel esineda võivale unisusele, haigutamisele, iiveldusele ja hüpotensioonile, mis on ka taotluses käsitletud. Samuti impulsi kontrolli häirele ja manustamiskoha lokaalsetele reaktsioonidele.

Domperidooni manustamine enne apomorfiinravi algust ja selle algusperioodil, kui oluline vahend iivelduse vähendamiseks, on taotluses samuti asjakohast käsitlust leidnud.

- 2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus

Näidustus on taotluses piiratud kaugelearenenud suukaudsete ravimitele mitte-alluva motoorsete fluktuatsioonidega Parkinsoni tõve patsientidega. Lisapiiranguid või kohaldamise tingimusi seatud ei ole.

Kui arvestada, et kaugelearenenud Parkinsoni tõve ravi on kolm alternatiivi – levodopa manustamine jejunostoomiga, aju süvastimulatsioon ja taotletav apomorfiini subkutaanne püsiinfusioon – millest kahele on kehtestatud lisatingimused, siis võiksid need olla ka kolmandal võimalusel. Nimetatud teenuste „Ravi levodopa/karbidopa intestinaalgeeliga“ (487R) ja aju süvastimulatsioon (teenus 1A2131) rakendamisel on rida lisatingimusi. Ka apomorfiini ravil võiks olla lisatingimused, mis tagaksid, et ravi pakutakse patisendile, kellel on Parkinsoni tõve kaugelearenenud vorm, mille ravi senised suukaudsed medikamentoossed ravivõimalused ei ole olnud piisavad. Kui levodopa ravi puhul on eelduseks ekspertkomisjoni otsus, siis võiks see ka apomorfiini puhul nõutud olla. Lisaks võiks kaaluda, kas tingimuseks peaks olema aju süvastimulatsiooni/kirurgilise ravi vastunäidustus.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid

Motoorsete fluktuatsioonidega teistele Parkinsoni tõve suukaudsetele ravimitele mittealluva haiguse raviks on olemas kolm alternatiivi. Taotletav apomorfiini püsiinfusioon, levodopa manustamine jejunostoomi abil ja aju süvastimulatsioon.

Kolm alternatiivi ja nende kättesaadavus ning valiku tegemise mehhanism (sealhulgas näidustuste/vastunäidustuste ja kõrvaltoimete profiil) on taotluses ülevaatlikult ja asjakohaselt kirjeldatud.

Viimased kaks on Eestis kasutusel. Aju süvastimulatsioon neist kõige kauem. Arvestades ajusüvastimulatsiooni tüsistuste riski ja patsiente, kellele see on vastunäidustatud näiteks kaasuvate psüühikahäirete tõttu, on kahe ülejäänud väheminvasiivse alternatiivi kasutuselevõtt oluline. Levodopa manustamine jejunostoomiga on Eestis kasutusel. Taotlusest selgub, et on üksikuid patsiente, kellel on ka apomorfiini süsteid kasutatud.

4. Tõendus põhisis Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel

Taotluses on esitatud andmed Euroopa (EFNS-MS) kaugelearenenud Parkinsoni tõve, NICE Parkinsoni tõve juhise ja Eesti ravijuhise kohta. Nimetatud ravijuhendid toetavad apomorfiini subkutaanse püsiinfusiooni kasutamist kaugelearenenud Parkinsoni tõve näidustusel samaväärselt aju süvastimulatsiooni ja levodopa infusiooniga. Taotluses esitatud andmed on korrektsed.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis

Taotluses on esitatud riigid, kus apomorfiin on püsiinfusiooni näidustusel soodustungimustel kättesaadavad. Eestis apomorfiini püsiinfusioonina Parkinsoni tõve ravis kasutatud ei ole.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus

Teenusega seotud tegevuste osas on taotluses esitatud ammendav ülevaade. Apomorfiini püsi-infusiooni alustamiseks, annuse tiitrimiseks ja pumba reguleerimiseks on vajalik patsiendi viibimine neuroloogia osakonnas. Punktile 6.2. võib lisada domperidooni manustamise vajalikkuse iivelduse kontrollimiseks enne ravi alustamist ja selle alguses.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos

Esitatud taotluses on teenust vajavate patsientide arvu aasta kohta 4 aasta lõikes prognoositud kasvavalt 20-40 patsiendile. Hinnang on realistlik arvestades Parkinsoni haiguse sagedust ja senist kogemust aju süvastimulatsiooniga. Aju süvastimulatsioon on apomorfiini kasutamise kõrval alternatiiviks kaugele arenenud Parkinsoni tõve ravis ja on olnud Eestis kasutusel juba mõnda aega, kuid on osale patsientidest vastunäidustatud – apomorfiini püsiinfusioon, kui väheminvasiivne vähemate vastunäidustustega ja ilma vanuse ülempiirita, oleks seega laiemalt kasutatav.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Asjakohaselt on taotluses rõhutatud, et patsient peab olema motiveeritud ja kognitiivselt võimeline pumba kasutamise omandamiseks. Lisana sellele on ülevaateartiklites rõhutatud motiveeritud ja koolitatud lähedaste olemasolu (4).

Ülevaadetes rõhutatakse praktilist soovitusi, et patsiendid, kellel esinevad bifaasilised düskineesiad või kaasub väljendunud dementsus, ei ole need, kellele peaks soovitama apomorfiin-ravi püsiinfusiooni abil (4, 5).

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;

9.1. teenuse osutaja

Eeldus, et ravi alustatakse ja koordineeritakse statsionaarse neuroloogia osakonnas juures, kus on olemas eriväljeõppe saanud personal, on asjakohane.

9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus

Nõuded infrastruktuurile ja täiendavatele osakondadele puuduvad.

9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus

Taotluses on rõhutatud spetsiaalse väljaõppe saanud neuroloogi ja õe vajalikkust, mis on kasutatavat seadet, annuse tiitrimist ja ravi jälgimist arvestades igati asjakohane.

9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Pole kohaldatav.

9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele

On märgitud personali eelnevat kogemust ja koolitust Parkinsoni tõve hindamiseks (testimine ja skaalad), mis on statsionaarsetes neuroloogia osakondades olemas.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule

Kuna taotletav teenus ei asenda olemasolevaid ja ei ole seotud erinevate erialadega, on taotluses märgitud lõik adekvaatne.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Tegevused on kirjeldatud asjakohaselt.

12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Parkinsoni tõve ravi apomorfiini lahusega subkutaanse püsiinfusiooni-pumba abil	
Ettepaneku esitaja	L. Puusepa nimeline Eesti Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts	
Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	<i>C</i>	<i>Apomorfiini süstete tõenduspõhisus on hetkel A, kuid subdermaalse püsiinfusiooni tõenduspõhisus C tasemel.</i>
Senine praktika Eestis	Apomorfiini püsiinfusiooni osas puudub	
Vajadus	20-40 patsienti aastas	
Muud asjaolud		
Kohaldamise tingimuste lisamine		<i>Sarnaselt alternatiividele võiks</i>

	<p><i>apomorfiini ravil olla lisatingimused, mis tagaksid, et ravi pakutakse patisendile, kellel on Parkinsoni tõve kauglearenenud vorm, mille ravis senised suukaudsed medikamentoossed ravivõimalused ei ole olnud piisava, võiks kaaluda. ekspertkomisjoni otsuse ja aju süvastimulatsiooni/kirurgilise ravi vastunäidustuse vajalikkust.</i></p>
--	--

13. Kasutatud kirjandus

1. Hattori N, Nomoto M2; 6500-004 Study Group. Sustained efficacy of apomorphine in Japanese patients with advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 819-823. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24792991>
2. Dewey RB Jr, Hutton JT, LeWitt PA, Factor SA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol* 2001; 58: 1385-1392. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11559309>
3. 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. *Arch Neurol* 2008; 65: 193-198. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18268187>
4. Wenzel K, Homann CN, Fabbrini G, Colosimo C. The role of subcutaneous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2014; 14: 833-843. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24917215>
5. Grandas F. Subcutaneous infusions of apomorphine: a reappraisal of its therapeutic efficacy in advanced Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2013; 13: 1343-1353. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24160681>
6. Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, Antonini A, Todorova A, Odin P, Henriksen T, Martin A, Calandrella D, Rizos A, Bryndum N, Glad A, Dafsari HS, Timmermann L, Ebersbach G, Kramberger MG, Samuel M, Wenzel K, Tomantschger V, Storch A, Reichmann H, Pirtosek Z, Trost M, Svenningsson P, Palhagen S, Volkmann J, Chaudhuri KR. EuroInf: A Multicenter Comparative Observational Study of Apomorphine and Levodopa Infusion in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2015; 30: 510-516. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25382161>
7. Alegret M, Valldeoriola F, Martí M, Pilleri M, Junqué C, Rumià J, Tolosa E. Comparative cognitive effects of bilateral subthalamic stimulation and subcutaneous continuous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19: 1463-1469. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15390065>

8. 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 brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 450-453. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16543520>
 9. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, Dietrichs E, Fabbrini G, Friedman A, Kanovsky P, Kostic V, Nieuwboer A, Odin P, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Schüpbach M, Tolosa E, Trenkwalder C, Schapira A, Berardelli A, Oertel WH. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 5-15. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x/full>
 10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ravijuhend: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg35>
 11. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12465062>
-