

Farmakoeconomika zdravil za zdravljenje Alzheimerjeve in Parkinsonove bolezni

Pharmacoeconomics of drugs used in the treatment of Alzheimer's and Parkinson's disease

Marko Obradovič

Povzetek: V uvodu je jedrnato predstavljena metodologija farmakoekonomskih raziskav. Temu sledijo izsledki raziskav, ki so ocenjevale ekonomske posledice obeh bolezni za družbo, ter trenutne informacije, ki so na voljo o klinični in stroškovni učinkovitosti zdravil za zdravljenje Alzheimerjeve in Parkinsonove bolezni. Raziskave kažejo, da je družbeno breme Alzheimerjeve in Parkinsonove bolezni veliko. Bolezni močno vplivata ne zgolj na bolnike, temveč tudi na njihove skrbnike. Letni stroški na bolnika z Alzheimerjevo oz. Parkinsonovo boleznijo izredno narastejo, kadar se stanje bolnika poslabša. Obstoječa zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni, imajo skromne učinke. Trenutno primanjkuje raziskav, ki bi vrednotile vpliv teh zdravil na kakovost življenja bolnikov in skrbnikov, kar onemogoča sprejetje oprijemljivih zaključkov o stroškovni učinkovitosti teh zdravil. Pri zdravljenju Parkinsonove bolezni je klinično pomembna učinkovitost zdravil dokazana, kljub temu pa obstaja potreba po večjih in dolgotrajnejših kliničnih raziskavah. Obstoječe farmakoekonomske analize kažejo, da novejša zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni kljub dodatnim stroškom za zdravila potencialno znižajo celokupne stroške z družbenega vidika.

Abstract: Methodology used in pharmacoeconomic research is briefly described in the introductory section, followed by the results of cost-of-illness studies and present information on clinical effectiveness and cost-effectiveness of drugs used in the treatment of Alzheimer's and Parkinson's disease. Studies show that the burden of Alzheimer's and Parkinson's disease is substantial. Not only patients but also caregivers are strongly affected by the diseases. Yearly costs per patient with Alzheimer's or Parkinson's disease increase sharply as disease progresses. Presently available drugs for the treatment of Alzheimer's disease show only modest effect. Moreover, there is a lack of research evaluating the effect of drugs on the quality of life of these patients, so no firm conclusions about the cost-effectiveness of these drugs can be reached. Effectiveness of drugs used in the treatment of Parkinson's disease is clinically relevant, nevertheless, large and long-term studies are needed. The existing pharmacoeconomics studies show that from societal perspective, additional cost of new drugs for the treatment of Parkinson's disease is potentially outweighed by other savings.

1 Uvod

Zdravstveni sistemi po svetu se zadnje desetletje vedno bolj soočajo s finančno obremenitvijo zdravstvenega proračuna. Nove zdravstvene tehnologije namreč ne prinašajo zgolj zdravstvenih koristi, temveč so v določenih primerih tudi izredno finančno breme za zdravstveno blagajno. Brez dvoma je konstantno naraščanje števila objavljene literature o farmakoekonomskih vidikih zdravljenj posledica povečane ozaveščenosti in zaskrbljenosti o naraščajočih stroških v zdravstvu. Poleg tega vse več držav, npr. Avstralija, Irska, Kanada, Nizozemska, Švedska, Združeno kraljestvo zahteva rezultate farmakoekonomske analize pri procesu odločanja o financiranju oz. reimbursiranju posamezne strategije zdravljenja.

V nadaljevanju je najprej jedrnato predstavljena metodologija, ki se uporablja pri farmakoekonomskih raziskavah. Temu sledijo pregled objavljene farmakoekonomske literature na področju Alzheimerjeve in Parkinsonove bolezni ter odprta vprašanja, ki zahtevajo nadaljne

raziskave z namenom pridobitve ustreznih in zanesljivih podatkov za natančnejšo oceno stroškovne učinkovitosti zdravljenj teh bolezni.

2 Metodologija farmakoekonomskih analiz

Pri izvedbi farmakoekonomske raziskave se moramo najprej odločiti, kateri tip analize bomo uporabili (1, 2). Raziskave zmanjševanja stroškov (ang. cost-minimization analyses) ocenjujejo zgolj stroške primerjanih strategij zdravljenja. Analize stroškovne učinkovitosti (ang. cost-effectiveness analyses) pa vrednotijo tako stroške kot učinkovitost primerjanih strategij. Učinkovitost se lahko meri z vmesnim (npr. izboljšanje kognitivnih sposobnosti) ali končnim izidom (npr. podaljšanje preživetja). S stališča zdravstvene politike pa je najustreznejše učinkovitost zdravljenj meriti z izidom, ki omogoča primerljivost širokega spektra zdravstvenih strategij. Tak izid mora izražati končni namen zdravljenja – izboljšanje preživetja in kakovosti življenja. Izid, ki zajema oba parametra

se izraža s konceptom pričakovanih let zdravstveno kakovostnega življenja in se podaja v enotah QALY (ang. quality-adjusted life year). Kadar je učinkovitost merjena s tem izidom, potem analizo stroškovne učinkovitosti imenujemo analiza stroškovne uporabnosti (ang. cost-utility analysis). Uporabnost (ang. utility) je namreč faktor, s katerim je uteženo podaljšanje preživetja in zajema z zdravjem povezano kakovost življenja. Tipično zaseda vrednosti med 0 in 1. Vrednost 1 označuje popolno zdravje, vrednost 0 pa smrt. V osnovi uporabnost predstavlja preferenco posameznika do določenega zdravstvenega stanja. Načinov, kako merimo uporabnost oz. preferenco do zdravstvenega stanja, je več, zadnje čase so predvsem v uporabi specifični vprašalniki za merjenje uporabnosti, kot npr. EQ-5D, SF-6D, HUI ipd. Manj pogoste analize so t.i. analize stroškovne koristnosti (ang. cost-benefit analyses), kjer se zdravstvene koristi, ki jih prinaša določena strategija zdravljenja, izražajo v denarnih enotah in se potem primerjajo z dodatnimi stroški, ki jih prinaša ta strategija. Problem teh analiz je v etičnih vidikih izražanja zdravstvenih koristi v denarni obliki in pa v sami metodologiji pretvorbe zdravstvene koristi v monetarno enoto (pripravljenost za plačilo, ang. willingness to pay), ki ima določene pomankljivosti. Izven okvira naštetih analiz se izvajajo tudi analize družbenega bremena bolezni (ang. burden-of-disease oz. cost-of-illness analyses). Te analize ocenjujejo stroške, ki se nanašajo na določeno skupino bolnikov, ne primerjajo pa stroškov posameznih strategij zdravljenja.

Najbolj pogosta oblika farmakoekonomskih analiz je analiza stroškovne učinkovitosti (in stroškovne uporabnosti kot posebne oblike), saj imajo primerjane alternativne strategije zdravljenja v veliki večini različno učinkovitost. Pri tem je določena strategija zdravljenja prevladujoča oz. dominantna, če je hkrati cenejša in bolj učinkovita kot alternativna strategija. V tem primeru je umestitev strategije v zdravstveni sistem povsem racionalna. Po drugi strani pa je določena strategija stroškovno učinkovita tudi takrat, ko so celokupni stroški zdravljenja večji v primerjavi s stroški uporabe alternativne strategije, vendar pa dodatna korist, ki jo strategija prinaša, prevlada nad dodatnimi stroški. Odločitev ali je strategija stroškovno učinkovita temelji na t.i. razmerju prirastka stroška glede na prirastek učinkovitosti (ang. ICER: incremental cost-effectiveness ratio). To razmerje med dodatnim stroškom glede na dodatni učinek mora biti dovolj majhno, da lahko strategijo smatramo za stroškovno učinkovito. Trenutno priporočljivo izražanje izida v farmakoekonomskih analizah je v obliki enote QALY, ki nudi možnosti primerjave strategij zdravljenj iz različnih področij farmakoterapije. Koliko pa smo kot družba pripravljeni plačati za neko zdravljenje, ki prinaša eno dodatno leto zdravstveno kakovostnega življenja? Pogosto se navaja vrednost 50.000 USD za pridobljeno leto zdravstveno kakovostnega življenja (QALY) (3). Obstajajo tudi druge vrednosti, ki pa so ravno tako kot prejšnja le palčne vrednosti in ne temeljijo na ustreznih obširnejših raziskavah. Kljub temu vse navajane vrednosti ne presegajo 100.000 USD na pridobljeno leto življenja oz. na pridobljeno leto zdravstveno kakovostnega življenja (QALY) (3).

Izbira primerjanih strategij zdravljenja zahteva pomemben premislek. Kadar namreč za primerjalno strategijo izberemo neučinkovito opcijo, dajemo prednost novi strategiji in tako prispevamo k pristranskosti analize, saj so klinične koristi navidezno večje. Izbira primerjalne strategije mora temeljiti na trenutni klinični praksi. Klinična praksa lahko seveda močno variira, zato je v analizo potrebno vključiti več oz. vse alternativne strategije zdravljenja. V primeru blage do zmerne oblike

Alzheimerjeve bolezni imamo za zdravljenje bolezni na voljo zaviralce acetilholin esteraze. Ta zdravila se primerjajo z alternativo, kjer bolezni ne zdravimo (klinične raziskave so primerjale določeno zdravilo s placebom, medsebojnih primerjav je izredno malo). V primeru Parkinsonove bolezni pa se npr. zdravljenje z entakaponom kot dodatkom levodopi primerja z zdravljenjem z levodopo kot monoterapijo in ne z alternativo, kjer ne zdravimo.

Farmakoekonomske raziskave se lahko izvajajo ob boku s kliničnimi raziskavami ali pa se poslužujemo modeliranja. V prvem primeru je notranja veljavnost raziskave visoka, zunanja veljavnost, t.j. veljavnost rezultatov v dejanski klinični praksi, pa nizka, saj se klinične raziskave ponavadi izvajajo na strogo izbrani skupini posameznikov (4, 5). Modeliranja se tako poslužujemo takrat, ko hočemo ekstrapolirati rezultate na daljše obdobje, primerjati strategije zdravljenja, ki niso bile neposredno vključene v isto klinično raziskavo, posplošiti rezultate klinične raziskave na klinično prakso, prenesti rezultate farmakoekonomske analize iz ene lokacije na drugo, itd. (4, 5). Pri Alzheimerjevi in Parkinsonovi bolezni so bile zaradi kronične narave teh bolezni skoraj vse farmakoekonomske raziskave izvedene s pomočjo modeliranja.

Pri vsaki farmakoekonomski raziskavi moramo določiti vidik raziskave. Vidik nam pove, katere vrste stroškov bomo zajeli. Tako npr. z vidika plačnika zdravstvenih storitev (v Sloveniji je to ZZSZ) zajamemo zgolj neposredne stroške, ki so v breme plačnikovi blagajni, z družbenega vidika pa zajamemo tudi stroške v sektorjih izven zdravstva in stroške izgube produktivnosti. Družbeni vidik je priporočljiv vidik pri izvedbi farmakoekonomskih raziskav (1, 2).

Nenazadnje pa je pri izvedbi farmakoekonomskih raziskav potrebno izbrati podatkovne vire, na podlagi katerih bomo ocenjevali stroškovno učinkovitost določenih strategij zdravljenja. Ti podatki se nanašajo na klinične izide, stroške in kakovost življenja. Podatkovni viri so lahko različni, zato so tudi podatki bolj in manj kakovostni. Izbira posameznih podatkov je potrebno upravičiti ter s t.i. občutljivostno analizo preveriti vpliv posameznih parametrov na rezultat analize.

V nadaljevanju je najprej predstavljeno družbeno breme in farmakoekonomske raziskave zdravil za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni, nato pa še Parkinsonove bolezni.

3 Družbeno breme Alzheimerjeve bolezni

Alzheimerjeva bolezen je najpogostejša oblika demence. Bolezen vodi k poslabšanju kognitivnih sposobnosti (spomina in intelektualnih sposobnosti), povzroča vedenjske motnje in končno vodi k popolni nezmožnosti samooskrbe (6). Poleg vpliva na bolnike ima Alzheimerjeva bolezen ogromen vpliv na življenje skrbnikov, ki imajo tudi dokazano povečano bolehnost in zmanjšano kakovost življenja ter posledično pogosto potrebujejo medikamentozno zdravljenje (7, 8). Pri oceni ekonomskega bremena bolezni z družbenega vidika, ki se nanaša na diagnozo bolezni, zdravljenje in oskrbo bolnikov, lahko definiramo tri širše kategorije stroškov, ki so prikazane v preglednici 1 (9). Neposredni stroški so stroški, ki neposredno bremenijo zdravstveni sistem, posameznike ter ostale sektorje izven zdravstva. Posredni stroški se nanašajo na izgubo produktivnosti zaradi bolehnosti in

Preglednica 1: Glavni neposredni, posredni in neotipljivi stroški pri Alzheimerjevi bolezni
Table 1: Major direct, indirect and intangible costs in Alzheimer's disease

Neposredni stroški	Posredni stroški	Neotipljivi stroški
<p>Preventivne storitve:</p> <ul style="list-style-type: none"> • presejalni testi za posameznike z visokim tveganjem <p>Diagnostične storitve:</p> <ul style="list-style-type: none"> • laboratorijski in ostali testi (NMR, CT) • svetovanje pri zdravniku <p>Zdravljenje in zdravstvena oskrba:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obiski pri zdravniku • zdravila • fizioterapija, rehabilitacija • bolnišnična in dnevna oskrba • sanatorij • zdravstveni programi oz. tečajji <p>Neposredni osebni stroški:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prevozi do zdravnika • posebna oprema in pripomočki • prilagoditev stanovanja posebnim potrebam <p>Neposredni nemedicinski stroški:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nastanitev v skupinskih domovih / specializiranih ustanovah • storitve dostave hrane • socialna pomoč 	<p>Izguba produktivnosti (tako za bolnika kot domačega oskrbnika)</p> <p>Oportunitetni stroški zaradi izgube bolnikovega in oskrbnikovega časa pri prevozu, čakanju pri zdravniku in bivanju v bolnišnici</p>	<p>Denarna vrednost psihološkega bremena, stresa in zmanjšane kakovosti življenja pri bolnikih in oskrbnikih</p>

prezgodnje smrti ter izgubo časa. Neotipljivi stroški so posledica psihološkega bremena in se težko merijo ter posledično ponavadi niti ne vključujejo v ekonomske analize. Pomen same razdelitve stroškov je v tem, da nam omogočajo lažjo predstavo, kje so prihranki in kje so dodatni stroški, kadar umeščamo določeno strategijo zdravljenja v sistem. Še posebej je razumevanje stroškov in porabe virov pri različnih stopnjah Alzheimerjeve bolezni ključno pri vsaki farmakoekonomski analizi zdravljenja te bolezni (10).

V preglednici 1 so prikazani stroški Alzheimerjeve bolezni z družbenega vidika. Vidik plačnika zdravstvenih storitev ali pa posameznega bolnika seveda ne zajema vseh navedenih stroškov, zato je tudi rezultat farmakoekonomske analize odvisen od vidika. Pomembnost vidika pri farmakoekonomskih analizah zdravil za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni se je pokazala v primeru raziskave, ki jo je izvedla organizacija NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). NICE pripravlja nacionalne smernice zdravljenja v Angliji in je vodilna organizacija v svetu glede uporabe na izsledkih temelječe medicine (ang. evidence based medicine). NICE opravlja farmakoekonomske raziskave z vidika plačnika zdravstvenih storitev v Angliji (National Health Service). Farmakoekonomska raziskava zdravil za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni je ugotovila, da zdravljenje z inhibitorji acetilholinesteraze v zgodnji fazi bolezni prinaša premalo koristi, da bi bili stroški zdravljenja upravičeni. Tako od leta 2006 v Angliji ne priporočajo več zdravljenja blage (ang. mild) in zmerno blage (ang. mild to moderate) oblike Alzheimerjeve bolezni z omenjenimi zdravili. Ravno tako je memantin priporočen le za uporabo v kliničnih raziskavah. Nove smernice so sicer povzročile izjemen val kritik s strani

industrije, zdravnikov in društev bolnikov in posledično lansko leto privedle do tožbe.

Objavljenih je bilo kar nekaj raziskav, ki so ocenjevale letni strošek na bolnika z Alzheimerjevo boleznijo. Podrobnejši pregled teh raziskav je objavljen v članku Leung in sod. (9). Absolutne vrednosti celokupnih stroškov se med raziskavami precej razlikujejo. Vzroke gre iskati predvsem v nekonsistentni definiciji Alzheimerjeve bolezni, epidemioloških podatkov o prevalenci bolezni, razlik v stroških zdravstvenih storitev v različnih državah ter predvsem v neenotnem vključevanju posameznih stroškov in različni metodologiji ocenjevanja stroškov. Kljub temu ima večina ocen družbenega bremena skupna opažanja. Raziskave nakazujejo, da strošek neformalne, t.j. neplačane oskrbe bolnika z Alzheimerjevo boleznijo (večinoma so oskrbniki družinski člani) prispeva velik delež k celokupnim stroškom v primerjavi s kakšno drugo boleznijo. Ta delež je pri večini študij presegal 40%. Drugo skupno opažanje je, da celokupni strošek močno korelira s stadijem Alzheimerjeve bolezni. Poleg tega na celokupni strošek močno vpliva tudi dejstvo, ali živi bolnik doma ali pa v posebni ustanovi (9, 11). Slika 1 prikazuje rezultate raziskave Jonsson in sod., ki je bila izvedena v Skandinavskih državah in je ugotavljala vpliv različnih dejavnikov na celokupne letne stroške na bolnika z Alzheimerjevo boleznijo (12). Prikazano je naraščanje celokupnih stroškov z odvisnostjo od stadija Alzheimerjeve bolezni, merjenega z MMSE (Minimal state examination) testom, pri čemer manjše število točk pomeni slabšo oceno kognitivnih sposobnosti bolnika. Stroški so prikazani posebej za bolnike, ki živijo doma, in za bolnike, ki živijo v ustanovi (t.j. so institucionalizirani).

4 Klinična in stroškovna učinkovitost zdravil za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni

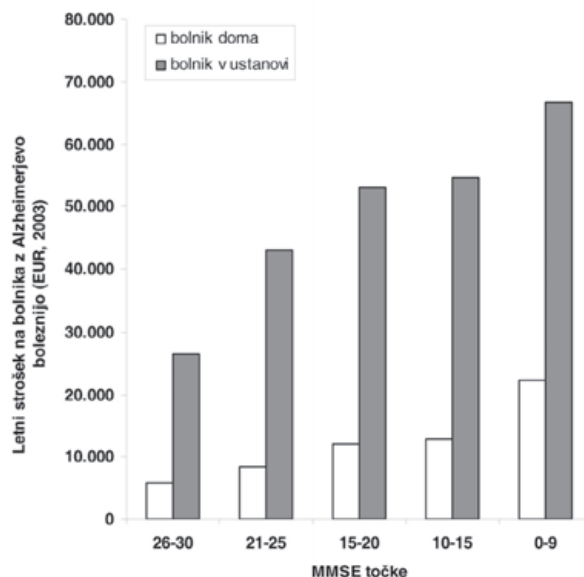
Farmakološki pristopi zdravljenja Alzheimerjeve bolezni zajemajo uporabo zaviralcev acetilholin esteraze (donepezil, rivastigmin, galantamin) pri blagi do zmerni obliki bolezni ter memantina pri hujši obliki bolezni (6). Ta zdravila bolezni ne zdravijo, temveč se primarno uporabljajo za upočasnitev napredovanja bolezni, izboljšanja kognitivnih sposobnosti, vedenja, funkcionalnosti in zmanjšanja bremena za oskrbnike (13). Učinkovitost omenjenih zdravil so v kliničnih raziskavah ocenjevali z različnimi inštrumenti, ki merijo predvsem kognitivne sposobnosti bolnikov (MMSE, ADAS-cog) ter splošno izboljšanje stanja (CIBIC). Vpliv teh zdravil na z zdravjem povezano kakovost življenja je bila bistveno manj raziskana (14).

Pri sistematičnem pregledu učinkovitosti navedenih zdravil so ugotovili, da zaviralci acetilholin esteraze statistično značilno spremenijo dosežene rezultate pri testiranjih s prej omenjenimi inštrumenti (15, 16). Kljub statistično značilnih pozitivnih spremembah pa sta American College of Physicians in American Academy of Family Physicians pred kratkim izdala klinične smernice farmakološkega zdravljenja demence, kjer so izrazili zaskrbljenost nad vprašljivo klinično pomembnostjo teh sprememb (13). Pri ovrednotenju klinične pomembnosti sprememb, ocenjenih na podlagi sistematičnega pregleda literature (16), so namreč prišli do zaključka, da spremembe pri kognitivnih sposobnostih v povprečju niso klinično pomembne ter so zgolj skromne pri vrednotenju splošnega izboljšanja (13). Kljub temu pa dodajajo, da omejeni dokazi dajo slutiti, ne kažejo pa jasno, da določena subpopulacija bolnikov doseže tudi klinično pomembne spremembe. Trenutno pa ne poznamo specifičnih karakteristik subpopulacije bolnikov, ki bi imela klinično pomemben odziv na zdravljenje z zaviralci acetilholin esteraze in memantinom (13). Poleg tega obstajajo dokazi, da so spremembe kognitivnih sposobnosti slab pokazatelj napredovanja bolezni (17-19) ter časa do institucionalizacije bolnika (20, 21). Strokovnjaki zaradi tega poudarjajo, da so na področju farmakološkega zdravljenja Alzheimerjeve bolezni nujno potrebne dolgotrajnejše raziskave, ki bi ugotovljale učinkovitost zdravljenja s stališča vpliva na kakovost življenja bolnikov ter časa do institucionalizacije bolnika (13, 22).

Farmakoekonomske raziskave zdravljenja Alzheimerjeve bolezni, ki so ugotovljale stroškovno učinkovitost donezepila (15, 23-34), galantamina (15, 31, 32, 35-40), rivastigmina (15, 31, 32, 41-43) in memantina (15, 44-49) so povečini prišle do zaključka, da zdravljenje s temi zdravili po določenem času zmanjša celokupne stroške, predvsem kadar je v raziskavi zajet najširši, družbeni vidik. Skoraj vse raziskave so modelne. To pomeni, da so z določenimi metodološkimi pristopi na podlagi povečini kratkotrajnih (24 tedenskih) kliničnih raziskav ocenjevali dolgotrajne učinke zdravljenja. Pomanjkanje dolgotrajnejših raziskav je ena bistvenih pomanjkljivosti pri ocenjevanju stroškovne učinkovitosti omenjenih zdravil. Enako pomembna omejitev pri večini raziskav je tudi dejstvo, da je struktura modela temeljila na rezultatih testiranja kognitivnih sposobnosti bolnikov. Ti izidi pri testih kognitivnih sposobnosti so, kot je že zgoraj omenjeno, nezanesljivi pri opisu progresije bolezni. Green (14) ugotavlja, da trenutni metodološki

pristopi ugotavljanja stroškovne učinkovitosti zdravljenja Alzheimerjeve bolezni ne zajemajo širše narave bolezni, t.j. funkcionalnosti, kognitivnih sposobnosti in zmožnosti opravljanja vsakodnevnih opravil. Literature na področju vpliva zdravljenja na kakovost življenja ni veliko, predvsem zaradi težav pri merjenju uporabnosti (ang. utility) pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo. Green (14) ugotavlja tudi, da obstaja velika netransparentnost pri opisu metodoloških pristopov pretvorbe podatkov o učinkovitosti zdravil v parametre modela. Kljub skromnim kliničnim koristim, ki so ugotovljene v randomiziranih kliničnih raziskavah, rezultati modelov namreč kažejo, da razmeroma veliko število bolnikov pozneje doseže hujšo obliko bolezni.

Farmakoekonomska raziskava, na podlagi katere je NICE podala negativno priporočilo o uporabi zaviralcev acetilholin esteraze in memantina za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni, je povzročila velik val negativnega odziva. Zaradi tega je NICE dodatno zbrala podatke neposredno od farmacevtske industrije, ki je bila sponzor večine kliničnih raziskav omenjenih zdravil, in na podlagi analize subpopulacij posodobila priporočilo, da se zaviralci acetilholin esteraze uporabljajo zgolj pri bolnikih z zmerno do hujšo (ang. moderate-to-severe) obliko bolezni. Kljub temu je lansko leto sledila tožba s strani industrije in društva bolnikov. Ne glede na to, kdo bo tukaj na koncu potegnil krajšo, je burna razprava pokazala, da je nujno potrebno doseči mednarodno soglasje glede vrednotenja kliničnih in farmakoekonomskih izidov zdravljenja demence, vključno z ustreznimi pristopi merjenja kakovosti življenja in načrti prihodnjih kliničnih raziskav, s čimer bi se izognili nujnosti zapletenih ekstrapolacij izidov (22).



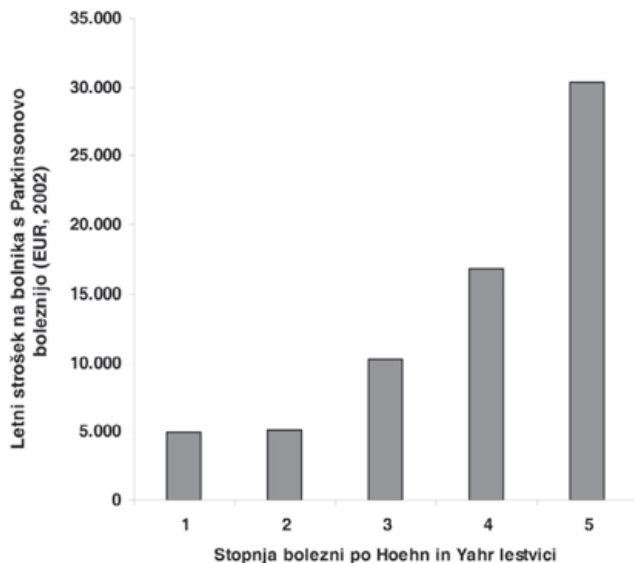
Slika 1: Letni stroški na bolnika z Alzheimerjevo boleznijo v odvisnosti od stopnje napredovanja bolezni in mesta bivanja bolnika (12).

Figure 1: Yearly costs per patient with Alzheimer's disease in regards to the state of disease progression and place of living (12).

5 Družbeno breme Parkinsonove bolezni

Parkinsonova bolezen je za Alzheimerjevo boleznijo druga najpogostejša neurodegenerativna bolezen (50). Breme Parkinsonove bolezni je veliko, saj okvare motornih funkcij povzročajo moteno gibljivost, lahko vodijo do poškodb in nezmožnosti opravljanja vsakodnevnih aktivnosti. S časom se pogosto pojavijo tudi depresija, demenca in ostale motnje (51). Vsi ti simptomi imajo velik vpliv na kakovost življenja bolnika s Parkinsonovo boleznijo in njihovih skrbnikov.

Objavljenih je bilo nekaj raziskav, ki so proučevale družbeno breme Parkinsonove bolezni. Raziskave, opravljene v evropskih državah (52-57) ocenjujejo, da znašajo letni neposredni stroški na bolnika s Parkinsonovo boleznijo med 5.000 in 10.000 EUR. Če upoštevamo še stroške zaradi izgube produktivnosti pa znesek naraste še za skoraj enkrat toliko (54, 55). Razlike, ki se pojavljajo med raziskavami, so v večji meri posledica različnih vrednosti stroškov v posameznih državah, kot npr. strošek bolnišnične oskrbe. Raziskave kažejo, podobno kot pri Alzheimerjevi bolezni, na znatno povečanje stroškov z napredovanjem bolezni. Slika 2 prikazuje, kako naraščajo letni stroški na bolnika s Parkinsonovo boleznijo glede na stopnjo bolezni, merjena po Hoehn in Yahr lestvici (51). Vzrok znatnega povečanja stroškov v napredovali bolezni gre na račun dražje farmakoterapije kot tudi večjih posrednih stroškov zaradi izgube produktivnosti bolnika in skrbnika ter oportunitetnih stroškov zaradi izgube časa. Ugotovljeno je namreč, da po 5 letih od pričetka bolezni približno 25% bolnikov nezmožnih opravljati delo, po 9 letih pa 80% bolnikov (58).



Slika 2: Letni stroški na bolnika s Parkinsonovo boleznijo v odvisnosti od stopnje napredovanja bolezni (51).

Figure 2: Yearly costs per patient with Parkinson's disease in regards to the state of disease progression (51).

6 Klinična in stroškovna učinkovitost zdravil za zdravljenje Parkinsonove bolezni

Za zdravljenje Parkinsonove bolezni je registriranih več zdravil z različnimi mehanizmi delovanja. Poglavitno zdravilo za zdravljenje Parkinsonove bolezni je levodopa, ki jo prej kot slej dobijo vsi bolniki. Levodopa se pogosto daje skupaj s karbidopo ali bensarazidom, ki že na periferiji preprečujeta pretvorbo levodope v dopamin. Med ostala zdravila spadajo agonisti dopaminskih receptorjev (apomorfin, pramipeksol, ropinirol, bromokriptin, pergolid), zaviralci katehil-O-metil transferaze (entakapon, tolkapon) in monoamino oksidaze tipa B (selegilin, razagilin), antiholinergiki (benztropin, triheksifenidil, prociklidin) ter amantadin (6).

Soglasja, na kakšen način naj bi se pričelo zdravljenje bolnikov s Parkinsonovo boleznijo, trenutno še ni (59). Smernice evropske zveze nevroloških društev (EFNS) za zdravljenje zgodnje oblike Parkinsonove bolezni navajajo možen pričetek farmakološkega zdravljenja z levodopo, agonisti dopaminskih receptorjev, amantadinom in zaviralci MAO B. Starejše bolnike je priporočljivo pričeti zdraviti z levodopo, mlajše pa z agonisti dopaminskih receptorjev (6, 60). Vzroki so v povečanem tveganju za pojavnost motoričnih zapletov (fluktacije, diskinezije) zaradi levodope pri mlajših bolnikih in povečanem tveganju za nevropsihiatričnimi simptomi (halucinacije, somnolenca) zaradi agonistov dopaminskih receptorjev pri starejših bolnikih. Klinične raziskave so pokazale, da začetna monoterapija z agonisti dopaminskih receptorjev preloži pričetek zdravljenja z levodopo in posledično pojav motoričnih zapletov zaradi levodope, kar je ugodno za mlajše bolnike (59). Velika večina bolnikov, ki se pričnejo zdraviti z agonisti dopaminskih receptorjev pa po nekaj letih preide na zdravljenje z levodopo (60). Tudi zaviralci MAO B in amantadin se priporočajo kot možen pristop začetnega zdravljenja Parkinsonove bolezni, zdravljenje z antiholinergiki je pa omejeno na mlajše bolnike (60). Zaviralci COMT se uporabljajo izključno kot dodatek k levodopi pri napredovali obliki bolezni (61).

Malo je znanega o razlikah v učinkovitosti med zdravili za zdravljenje Parkinsonove bolezni (60, 62) Objavljene klinične raziskave, ki so primerjale različna zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni, so imele namreč premajhen vzorec, da bi privedle do zanesljivih zaključkov ter so trajale prekratek čas, da bi lahko ovrednotile dolgotrajne koristi in varnost teh zdravil (63). Hkrati so raziskave kot glavni izid učinkovitosti upoštevale vpliv zdravil na motorične sposobnosti bolnikov, kar pa ne zajema celotnega spektra simptomov, ki jih ima bolnik. Pojavnost depresije, demence in motnje spanja so pomembni simptomi s stališča bolnika, za nekatere bolnike morda celo bolj kot motorične sposobnosti. Potrebno je torej ovrednotiti celoten učinek zdravljenja na kakovost življenja bolnika s Parkinsonovo boleznijo. Poleg tega pa je pomembno tudi dejstvo, da je npr. zdravljenje z agonisti dopaminskih receptorjev in zaviralci COMT bistveno dražje kot z levodopo ali selegilinom, zato je potrebno zagotoviti kakovostnejše podatke o koristih, ki jih prinašajo posamezna zdravila. S tem namenom v Angliji izvajajo veliko (trenutno vključenih več kot 1.500 od predvidenih 5.000 bolnikov) randomizirano raziskavo

Farmakoekonomika zdravil za zdravljenje Alzheimerjeve in Parkinsonove bolezni

Preglednica 2: Farmakoekonomske raziskave zdravil za zdravljenje Parkinsonove bolezni. Legenda: CEA: analiza stroškovne učinkovitosti, CMA: analiza zmanjševanja stroškov, CUA: analiza stroškovne uporabnosti, USD: ameriški dolar, CAD: kanadski dolar, AUD: avstralski dolar; QALY: zdravstveno kakovostno leto življenja

Table 2: Pharmacoeconomic studies of drugs used in the treatment of Parkinson's disease. Legend: CEA: cost-effectiveness analysis, CMA: cost-minimisation analysis, CUA: cost-utility analysis, USD: United States dollar, CAD: Canadian dollar, AUD: Australian dollar, QALY: quality-adjusted life-year

Tip analize	Država, vidik raziskave	Zdravilo	Glavne ugotovitve	Referenca
CUA, markovski model	ZDA, družbeni vidik, vidik plačnika	Entakapon kot dodatek k standardni terapiji v primerjavi s standardno terapijo	Zdravljenje bolnikov z entakaponom, ki se jim pri zdravljenju z levodopo ponovno pojavljajo motorične težave, je v primerjavi s standardno terapijo je rezultiralo v ICER vrednosti 9.327 USD na QALY (družbeni vidik). Zdravljenje z entakaponom je v 5 letih prispevalo dodatnih 7,6 mesecev časa, ko imajo bolniki 25% ali manj dneva težave z motoriko (ang. off time)	(64)
CUA, markovski model	Nizozemska, družbeni vidik	Entakapon kot dodatek k standardni terapiji v primerjavi s standardno terapijo	Zdravljenje bolnikov z entakaponom, ki se jim pri zdravljenju z levodopo ponovno pojavljajo motorične težave, je rezultiralo v večji učinkovitosti, hkrati pa so bili stroški malenkost nižji kot pri standardni terapiji.	(65)
CUA, markovski model	Kanada, družbeni vidik	Entakapon kot dodatek k standardni terapiji v primerjavi s standardno terapijo	Z družbenega vidika je zdravljenje z entakaponom v primerjavi s standardno terapijo znižalo celokupne stroške za 1.358 CAD v obdobju 5 let, učinkovitost pa je bila večja. Z vidika plačnika so bili stroški pri zdravljenju z entakaponom večji za 1.362 CAD, ICER vrednost je znašala 19.740 CAD na QALY.	(66)
CUA, markovski model	ZDA, družbeni vidik	Pramipeksol v primerjavi s standardno terapijo	Pri bolnikih z blažjo obliko Parkinsonove bolezni, ki še niso prejeli levodope, je zdravljenje s pramipeksolom imelo ICER vrednost 8.837 USD na QALY, pri bolnikih z napredovalo obliko bolezni, ki so že prejeli levodopo, pa 12.294 USD na QALY.	(67)
CUA, prospektivna raziskava	ZDA, družbeni vidik	Pramipeksol v primerjavi z levodopo	Pri bolnikih z blažjo obliko Parkinsonove bolezni, ki še niso prejeli levodope, je zdravljenje s pramipeksolom imelo ICER vrednost 42.989 USD na QALY	(68)
CUA, markovski model	Japonska, družbeni vidik	Agonisti dopaminskih receptorjev kot dodatek k levodopi v primerjavi z levodopo	Pri bolnikih s stopnjo 2 po Hoehn in Yahr lestvici je znašal ICER 172.300 do 178.900 USD na QALY. Pri bolnikih s stopnjo 3 po Hoehn in Yahr lestvici uporaba agonistov dopaminskih receptorjev znižala celokupne stroške v primerjavi z zdravljenjem z levodopo kot monoterapijo. Uporaba generičnega bromokriptina bi znižala celokupne stroške tudi pri bolnikih s stopnjo 2 po Hoehn in Yahr lestvici.	(69)
CEA, markovski model	Nemčija, družbeni vidik	Karbegolin v primerjavi z levodopo	Dodatni strošek na dodatnega bolnika brez motoričnih zapletov je znašal 104.400 EUR za bolnike mlajše od 60 let in 57.900 EUR za bolnike starejše od 60 let.	(70)
CMA, odločitveno drevo	Kanada, družbeni vidik	Ropinirol v primerjavi	Zaradi izognjenih diskinezij je zdravljenje s ropinirolom prihranilo v primerjavi z levodopo stroške z družbenega vidika.	(71)
CEA, markovski model	Avstralija, vidik plačnika	Pergolid v primerjavi z bromokriptinom	Celokupni stroški na bolnika v 10 letnem obdobju so pri zdravljenju s pergolidom znašali 46.351 AUD, pri zdravljenju z bromokriptinom pa 47.351 AUD, torej je prihranek znašal 1.028 AUD. Poleg tega so imeli bolniki dlje časa blažjo obliko bolezni.	(72)
CUA, markovski model	VB, družbeni vidik, vidik plačnika	Levidopa/karbidopa/ entakapon v primerjavi s standardno terapijo	Zdravljenje bolnikov, ki se jim ponovno pojavljajo motorične težave, je pri zdravljenju z levodopo, karbidopo in entakaponom v primerjavi s standardno terapijo prispevalo dodatnih 1,04 QALY v obdobju 10 let. Poleg tega so bili celokupni stroški zdravljenja z družbenega stališča manjši za 10.198 funtov. Z vidika plačnika so bili stroški višji za 3.239 funtov, ICER vrednost pa je znašala 3.105 funtov na QALY.	(73)
CUA, markovski model	Finska, družbeni vidik	Razagilin kot dodatek k standardni terapiji v primerjavi s standardno terapijo. Entakapon kot dodatek k standardni terapiji v primerjavi s standardno terapijo	Po obdobju 2 let je pri bolnikih, ki se jim ponovno pojavljajo motorične težave, zdravljenje z entakaponom oz. razagilinom kot dodatek k levodopi prispevalo dodatne koristi v smislu pridobjenih QALY, medtem ko so bili celokupni stroški z družbenega vidika nespremenjeni. Z vidika plačnika so bili stroški višji, ICER vrednost je v primeru entakapona znašala 18.600 EUR na QALY, v primeru razagilina pa 17.800 EUR na QALY.	(74)

(63), ki bo odgovorila na vprašanja, kakšni so stroški in koristi z vidika bolnikove kakovosti življenja pri:

- uporabi agonistov dopaminskih receptorjev in zaviralcev MAO B pri začetnem zdravljenju Parkinsonove bolezni v primerjavi z uporabo levodope,
- uporabi agonistov dopaminskih receptorjev v primerjavi z uporabo zaviralcev MAO B pri začetnem zdravljenju Parkinsonove bolezni,
- uporabi agonistov dopaminskih receptorjev v primerjavi z uporabo zaviralcev COMT oz. MAO B pri bolnikih z napredovalo boleznijo,
- uporabi zaviralcev COMT v primerjavi z uporabo zaviralcev MAO B pri bolnikih z napredovalo boleznijo.

Preglednica 2 podaja osnovne lastnosti in rezultate farmakoekonomskih raziskav zdravil za zdravljenje Parkinsonove bolezni. Do sedaj objavljene farmakoekonomske raziskave so večinoma primerjale dve alternativni strategiji zdravljenja. Raziskave so bile v glavnem modelne in narejene z družbenega vidika. Izsledki farmakoekonomskih analiz nakazujejo, da je tako uporaba določenih agonistov dopaminskih receptorjev za pričetek zdravljenja zgodnje oblike Parkinsonove bolezni, kot tudi dodajanje entakapona oz. agonistov dopaminskih receptorjev k standardni terapiji pri napredovali bolezni, stroškovno učinkovito oz. lahko celo prihrani celokupne stroške. Prihodnje farmakoekonomske raziskave bi morale v isto analizo zajeti več alternativnih možnosti zdravljenja, s čimer bi dobili celovitejšo sliko stroškovne učinkovitosti posameznih zdravil. Poleg tega pa se bo v prihodnje potrebno osredotočiti na ugotavljanje stroškovne učinkovitosti novih zdravil pri različnih subpopulacijah bolnikov (59).

7 Zaključek

Tako Alzheimerjeva kot Parkinsonova bolezen močno prizadanaeta bolnike in njihove skrbnike. Družbeno breme obeh bolezni je veliko in z napredovanjem bolezni stroški močno narastejo. Obstoječa zdravila za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni kažejo na skromne učinke, pomanjkanje soglasja o ustreznem načinu vrednotenja kliničnih in humanističnih izidov pri zdravljenju demence pa onemogoča sprejetje oprijemljivih zaključkov o stroškovni učinkovitosti teh zdravil. Pri zdravljenju Parkinsonove bolezni je klinično pomembna učinkovitost določenih zdravil dokazana, kljub temu pa obstaja potreba po večjih in dolgotrajnejših kliničnih raziskavah. Obstoječe farmakoekonomske analize kažejo, da novejša zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni kljub dodatnim stroškom za zdravila potencialno znižajo celokupne stroške z družbenega vidika.

8 Literatura

1. Bootman JL, Townsend RJ, and M. WF, *Principles of Pharmacoeconomics*. 3rd Edition ed. 2005, Cincinnati, USA: Harvey Whitney Books Company.
2. Drummond MF, et al., *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd Edition ed. 2005, Oxford, UK: Oxford University Press.
3. Eichler, H.G., et al., *Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge?* Value Health, 2004. **7**(5): p. 518-28.
4. Brennan, A. and R. Akehurst, *Modelling in health economic evaluation. What is its place? What is its value?* Pharmacoeconomics, 2000. **17**(5): p. 445-59.
5. Buxton, M.J., et al., *Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life*. Health Econ, 1997. **6**(3): p. 217-27.
6. Mary Anne Koda-Kimble, L.Y.Y., Wayne A. Kradjan, B. Joseph Guglielmo, *Applied Therapeutics - the clinical use of drugs*. 8th Edition ed. 2005, Baltimore, Maryland, USA: Lippincott Williams&Wilkins.
7. Bell, C.M., S.S. Araki, and P.J. Neumann, *The association between caregiver burden and caregiver health-related quality of life in Alzheimer disease*. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2001. **15**(3): p. 129-36.
8. Gonzalez-Salvador, M.T., et al., *The stress and psychological morbidity of the Alzheimer patient caregiver*. Int J Geriatr Psychiatry, 1999. **14**(9): p. 701-10.
9. Leung, G.M., et al., *The economics of Alzheimer disease*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2003. **15**(1): p. 34-43.
10. Jonsson, L., et al., *Second International Pharmacoeconomic Conference on Alzheimer's Disease*. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2000. **14**(3): p. 137-40.
11. Jonsson, L., *Assessing health economic outcome in Alzheimer's disease clinical trials*. J Nutr Health Aging, 2007. **11**(4): p. 353-5.
12. Jonsson, L., et al., *Determinants of costs of care for patients with Alzheimer's disease*. Int J Geriatr Psychiatry, 2006. **21**(5): p. 449-59.
13. Qaseem, A., et al., *Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians*. Ann Intern Med, 2008. **148**(5): p. 370-8.
14. Green, C., *Modelling disease progression in Alzheimer's disease: a review of modelling methods used for cost-effectiveness analysis*. Pharmacoeconomics, 2007. **25**(9): p. 735-50.
15. Loveman, E., et al., *The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease*. Health Technol Assess, 2006. **10**(1): p. iii-iv, ix-xi, 1-160.
16. Raina, P., et al., *Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline*. Ann Intern Med, 2008. **148**(5): p. 379-97.
17. Bowie, P., T. Branton, and J. Holmes, *Should the Mini Mental State Examination be used to monitor dementia treatments?* Lancet, 1999. **354**(9189): p. 1527-8.
18. Davey, R.J. and S. Jamieson, *The validity of using the mini mental state examination in NICE dementia guidelines*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. **75**(2): p. 343-4.
19. Tombaugh, T.N. and N.J. McIntyre, *The mini-mental state examination: a comprehensive review*. J Am Geriatr Soc, 1992. **40**(9): p. 922-35.
20. Wolstenholme, J., et al., *Estimating the relationship between disease progression and cost of care in dementia*. Br J Psychiatry, 2002. **181**: p. 36-42.

21. Clark, C.M., et al., *Variability in annual Mini-Mental State Examination score in patients with probable Alzheimer disease: a clinical perspective of data from the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*. Arch Neurol, 1999. **56**(7): p. 857-62.
22. Ballard, C., S. Sorensen, and S. Sharp, *Pharmacological therapy for people with Alzheimer's disease: the balance of clinical effectiveness, ethical issues and social and healthcare costs*. J Alzheimers Dis, 2007. **12**(1): p. 53-9.
23. Stewart, A., R. Phillips, and G. Dempsey, *Pharmacotherapy for people with Alzheimer's disease: a Markov-cycle evaluation of five years' therapy using donepezil*. Int J Geriatr Psychiatry, 1998. **13**(7): p. 445-53.
24. Jonsson, L., et al., *The cost-effectiveness of donepezil therapy in Swedish patients with Alzheimer's disease: a Markov model*. Clin Ther, 1999. **21**(7): p. 1230-40.
25. O'Brien, B.J., et al., *Economic evaluation of donepezil for the treatment of Alzheimer's disease in Canada*. J Am Geriatr Soc, 1999. **47**(5): p. 570-8.
26. Neumann, P.J., et al., *Cost-effectiveness of donepezil in the treatment of mild or moderate Alzheimer's disease*. Neurology, 1999. **52**(6): p. 1138-45.
27. Ikeda, S., Y. Yamada, and N. Ikegami, *Economic evaluation of donepezil treatment for Alzheimer's disease in Japan*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2002. **13**(1): p. 33-9.
28. Fagnani, F., et al., *Donepezil for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease in France: the economic implications*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2004. **17**(1-2): p. 5-13.
29. Wimo, A., et al., *An economic evaluation of donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease: results of a 1-year, double-blind, randomized trial*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2003. **15**(1): p. 44-54.
30. Schneider, L.S., *AD2000: donepezil in Alzheimer's disease*. Lancet, 2004. **363**(9427): p. 2100-1.
31. Caro, J., et al., *Rational choice of cholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease in Canada: a comparative economic analysis*. BMC Geriatr, 2003. **3**: p. 6.
32. Green, C., et al., *Modelling the cost effectiveness of cholinesterase inhibitors in the management of mild to moderately severe Alzheimer's disease*. Pharmacoeconomics, 2005. **23**(12): p. 1271-82.
33. Teipel, S.J., et al., *Long-term cost-effectiveness of donepezil for the treatment of Alzheimer's disease*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2007. **257**(6): p. 330-6.
34. Fuh, J.L. and S.J. Wang, *Cost-effectiveness analysis of donepezil for mild to moderate Alzheimer's disease in Taiwan*. Int J Geriatr Psychiatry, 2008. **23**(1): p. 73-8.
35. Getsios, D., et al., *Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD): galantamine treatment in Canada*. Neurology, 2001. **57**(6): p. 972-8.
36. Garfield, F.B., et al., *Assessment of Health Economics in Alzheimer's Disease (AHEAD): treatment with galantamine in Sweden*. Pharmacoeconomics, 2002. **20**(9): p. 629-37.
37. Caro, J.J., et al., *Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD) based on need for full-time care*. Neurology, 2001. **57**(6): p. 964-71.
38. Migliaccio-Walle, K., et al., *Economic evaluation of galantamine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease in the United States*. Clin Ther, 2003. **25**(6): p. 1806-25.
39. Ward, A., et al., *Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD): treatment with galantamine in the UK*. Int J Geriatr Psychiatry, 2003. **18**(8): p. 740-7.
40. Caro, J., et al., *Assessing the health and economic impact of galantamine treatment in patients with Alzheimer's disease in the health care systems of different countries*. Drugs Aging, 2004. **21**(10): p. 677-86.
41. Fenn, P. and A. Gray, *Estimating long-term cost savings from treatment of Alzheimer's disease. A modelling approach*. Pharmacoeconomics, 1999. **16**(2): p. 165-74.
42. Hauber, A.B., et al., *Potential savings in the cost of caring for Alzheimer's disease. Treatment with rivastigmine*. Pharmacoeconomics, 2000. **17**(4): p. 351-60.
43. Hauber, A.B., A. Gnanasakthy, and J.A. Mauskopf, *Savings in the cost of caring for patients with Alzheimer's disease in Canada: an analysis of treatment with rivastigmine*. Clin Ther, 2000. **22**(4): p. 439-51.
44. Francois, C., et al., *Cost effectiveness of memantine in moderately severe to severe Alzheimer's disease : a markov model in Finland*. Clin Drug Investig, 2004. **24**(7): p. 373-84.
45. Jones, R.W., P. McCrone, and C. Guilhaume, *Cost effectiveness of memantine in Alzheimer's disease: an analysis based on a probabilistic Markov model from a UK perspective*. Drugs Aging, 2004. **21**(9): p. 607-20.
46. Jonsson, L., *Cost-effectiveness of memantine for moderate to severe Alzheimer's disease in Sweden*. Am J Geriatr Pharmacother, 2005. **3**(2): p. 77-86.
47. Antonanzas, F., et al., *Cost-effectiveness of memantine in community-based Alzheimer's disease patients: An adaptation in Spain*. Eur J Health Econ, 2006. **7**(2): p. 137-44.
48. Gagnon, M., et al., *Cost-effectiveness of memantine compared with standard care in moderate-to-severe Alzheimer disease in Canada*. Can J Psychiatry, 2007. **52**(8): p. 519-26.
49. Weycker, D., et al., *Cost-effectiveness of memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease patients receiving donepezil*. Curr Med Res Opin, 2007. **23**(5): p. 1187-97.
50. Nussbaum, R.L. and C.E. Ellis, *Alzheimer's disease and Parkinson's disease*. N Engl J Med, 2003. **348**(14): p. 1356-64.
51. Findley, L.J., *The economic impact of Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2007. **13** Suppl: p. S8-S12.
52. Dodel, R.C., et al., *The economic impact of Parkinson's disease. An estimation based on a 3-month prospective analysis*. Pharmacoeconomics, 1998. **14**(3): p. 299-312.
53. Findley, L., et al., *Direct economic impact of Parkinson's disease: a research survey in the United Kingdom*. Mov Disord, 2003. **18**(10): p. 1139-45.
54. Hagell, P., et al., *Resource use and costs in a Swedish cohort of patients with Parkinson's disease*. Mov Disord, 2002. **17**(6): p. 1213-20.
55. Keranen, T., et al., *Economic burden and quality of life impairment increase with severity of PD*. Parkinsonism Relat Disord, 2003. **9**(3): p. 163-8.

56. LePen, C., et al., *Cost of illness and disease severity in a cohort of French patients with Parkinson's disease*. Pharmacoeconomics, 1999. **16**(1): p. 59-69.
57. Spottke, A.E., et al., *Cost of illness and its predictors for Parkinson's disease in Germany*. Pharmacoeconomics, 2005. **23**(8): p. 817-36.
58. Scheife, R.T., et al., *Impact of Parkinson's disease and its pharmacologic treatment on quality of life and economic outcomes*. Am J Health Syst Pharm, 2000. **57**(10): p. 953-62.
59. Iaconi, A.I., et al., *Outcomes associated with pharmacologic treatments in Parkinson's disease: a review of recent literature*. Expert Opin Pharmacother, 2008. **9**(2): p. 163-74.
60. Horstink, M., et al., *Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease*. Eur J Neurol, 2006. **13**(11): p. 1170-85.
61. Horstink, M., et al., *Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease*. Eur J Neurol, 2006. **13**(11): p. 1186-202.
62. Rascol, O., et al., *Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment*. Lancet, 2002. **359**(9317): p. 1589-98.
63. The University of Birmingham. *The PD MED Study*. Dostopno na URL: <http://www.pdmed.bham.ac.uk/>.
64. Palmer, C.S., et al., *Cost effectiveness of treatment of Parkinson's disease with entacapone in the United States*. Pharmacoeconomics, 2002. **20**(9): p. 617-28.
65. Nuijten, M.J., et al., *Cost-effectiveness analysis of entacapone in Parkinson's disease: a Markov process analysis*. Value Health, 2001. **4**(4): p. 316-28.
66. Coyle, D., et al., *The economic evaluation of pharmacotherapies for Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2003. **9**(5): p. 301-7.
67. Hoerger, T.J., et al., *Cost effectiveness of pramipexole in Parkinson's disease in the US*. Pharmacoeconomics, 1998. **14**(5): p. 541-57.
68. Noyes, K., A.W. Dick, and R.G. Holloway, *Pramipexole and levodopa in early Parkinson's disease: dynamic changes in cost effectiveness*. Pharmacoeconomics, 2005. **23**(12): p. 1257-70.
69. Shimbo, T., et al., *Cost-effectiveness analysis of dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease in Japan*. Pharmacoeconomics, 2001. **19**(8): p. 875-86.
70. Smala, A.M., et al., *Cabergoline versus levodopa monotherapy: a decision analysis*. Mov Disord, 2003. **18**(8): p. 898-905.
71. Iskedjian, M. and T.R. Einarson, *Cost analysis of ropinirole versus levodopa in the treatment of Parkinson's disease*. Pharmacoeconomics, 2003. **21**(2): p. 115-27.
72. Davey, P., et al., *Cost-effectiveness of pergolide compared to bromocriptine in the treatment of Parkinson's disease: a decision-analytic model*. Value Health, 2001. **4**(4): p. 308-15.
73. Findley, L.J., et al., *Cost-effectiveness of levodopa/carbidopa/entacapone (Stalevo) compared to standard care in UK Parkinson's disease patients with wearing-off*. Curr Med Res Opin, 2005. **21**(7): p. 1005-14.
74. Hudry, J., et al., *Cost-utility model of rasagiline in the treatment of advanced Parkinson's disease in Finland*. Ann Pharmacother, 2006. **40**(4): p. 651-7.