

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	„Päriliku ja omandatud angioödeemi ägeda ataki ravi, üks manustamiskord“ 275R „Päriliku ja omandatud angioödeemi profülaktiline ravi intravenoosse C1-inhibiitoriga, 500 toimeühikut.“ 285R
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	nr 1622
Kuupäev	03.05.2024

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Ligikaudu 7,4% elanikkonnast on nende elu jooksul olnud naha ja või limaskestast tursesoonid (angioödeem). Vaid 0,05% puhul on tegu korduva, mitteallergilise haigestumisega (1,2). Autosoomdominantse pärandumisega angioödeemi (*Hereditary angioedema, HAE*) levimus on rassilise ja soolise erinevusega 1:10000 1:150 000(3). Omandatud angioödeemi (*Acquired angioedema, AAE*) levimust on selle haigusseisundi diagnoosimise ja äratundmise keerukusest tingituna raske hinnata, arvatavalt jääb see 1:100000-1:500000 vahemikku (4). Angioödeem mõjutab märkimisväärselt haigust põdeva inimese elukvaliteeti ja võib olla ka eluohtlike olukordade (hüpovoleemiline šokk, lämbumine) põhjuseks (5,6). Kuigi pärilikku ja omandatud angioödeemi ei saa välja ravida (erandiks võivad olla angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori. ja angiotensiin II- retseptori blokaatoriga seotud või muude haigusseisundite foonil tekkinud omandatud angioödeem), on haiguspetsiifilise raviga võimalik haigus kontrolli alla saada ja kontrollida isegi nii, et põdejal puuduvad haigusest tulenevad terviseohud ja piirangud (5).

Päriliku ja omandatud angioödeemi farmakoloogiline ravi koosneb kolmest komponendist:

1. tursesoonide ehk vajaduspõhine atakkide ravi (*on-demand treatment*), millega tuleks alustada esimesel võimalusel, vähemalt 6 tunni jooksul sümptomite tekkest selleks, et vähendada haigushoo raskust, kestust ja eluohtlikkust. Igal haigestunud peab olema kasutamiseks vähemalt kaks atakiravimi annust.

2. lühiajaline profülaktika (*short-term prophylaxis STP*) ehk protseduuride eelne ravi, mis on vajalik selleks, et minimeerida haigushoogude teket olukordades, kus haigushoogude tekkerisk on suur (nt enne meditsiinilisi protseduure ja kirurgilist ravi). Haigushoogude profülaktika peab rakenduma (vahetult) enne haigushoogu vallandava mõjuri toimet või tegevuse algust (ravimi manustamise aeg tuleneb konkreetsest ravimist, regionaalsest regulatsioonist, tund kuni päevi varem), kuid ägeda ataki ravim peab alati kasutamiseks olemas olema. Puuduvad lühiajalise

profülaktika soovitusel neile, kellel haigus on pikaajalise profülaktikaga edukalt kontrolli alla saadud.

3.pikaajaline profülaktika (*long-term prophylaxis LTP*) ehk tursehoogude kordumiste ärahoidmine rutiinse/ regulaarse raviga (5-11)

Juba praktiliselt 10 aasta jooksul on Eestis olnud võimalik mitteallergilise bradükiniini vahendatud angioödeemi ravi tervishoiuteenusena. Algselt toimus see tervishoiuteenuse 367R „Päriliku ja omandatud angioödeemi ägeda ataki medikamentoosne ravi, üks annus“ kohaselt ägeda ataki ravina. Meie raviteenuse hinna kujundamisel võeti arvesse kahe odavama ravimi hind (ikatibant, Firazyr® ja inimese plasmapõhine C1-inhibiitor, Berinert IV), kuna rahvusvahelise ravijuhise (12) kohaselt tuli atakiravi alustada ühega soovitatud ravimitest ja isegi rasedatel ning rinnaga toitvatel naistel ei eelistatud üht plasmapõhist C1-inhibiitorit (pdC1INH) teisele (12,13).

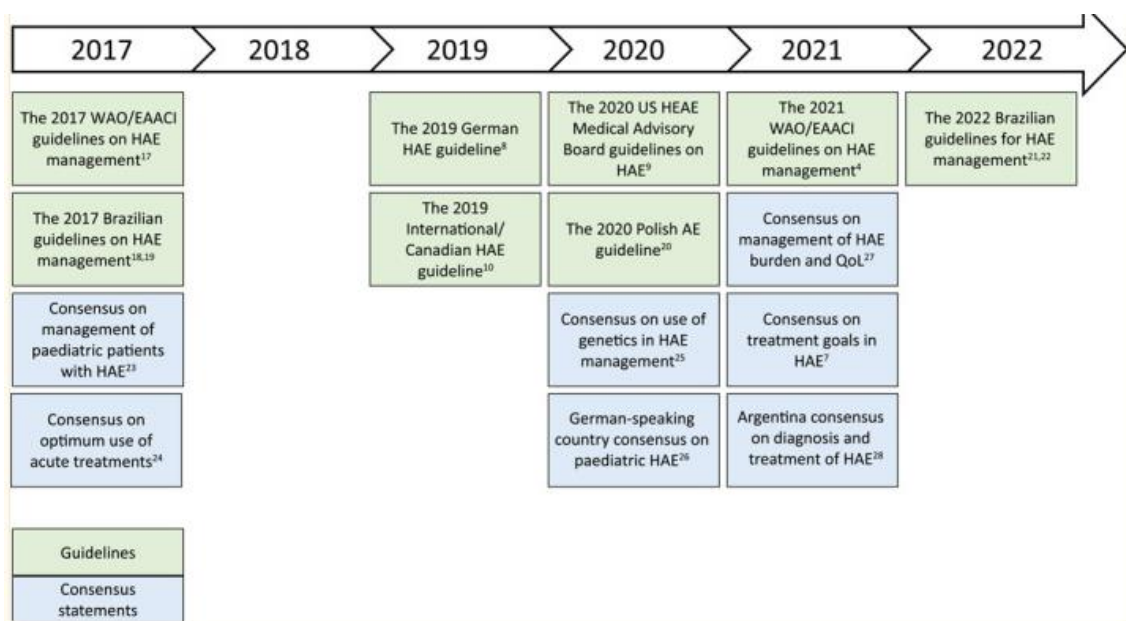
pdC1-INH is recommended as first-line therapy for pregnant or breast-feeding HAE-1/2 patients as it is safe and effective. No published experience is available with recombinant C1-INH, ecallantide, and icatibant (12).

Ainsaks erijuhuks olid toona lapsed vanus < 12 aastat, kelle atakiravi esimeseks valikuks oli pdC1INH, Berinert IV (12), sest teisel plasmapõhisel ravimil (Cinryze) puudus näidustus lastele, kes on nooremad kui 12 aastat.

Berinert [20 U/kg body weight slowly intravenous (IV)] is approved for the treatment of all types of attacks of HAE-1/2 in adults, children, and neonates. Ceter/Cinryze (1000 U slowly IV) are indicated for all types of attacks for ages 12 years and over(12).

Hilisemalt tervishoiuteenuse sisu muutus ja teenus kattis nii atakipõhise kui ka profülaktilise ravi intravenoosel teel manustatava C1 inhibiitoriga.

Enama kui viimase kümne aasta jooksul on avaldatud mitmeid rahvusvahelisi, rahvuslikke HAE ravijuhiseid ja konsensusdokumente, mille kohaselt on pdC1INH näidustatud HAE ägeda ataki raviks, lühi- ning pikaajaliseks profülaktikaks (6-12, 14-22).



Grumach AS, et al. Current challenges and future opportunities in patient-focused management of hereditary angioedema: A narrative review. Clin Transl Allergy. 2023

Viimastel aastatel on meie angioödeemihaigete ravivõimalused laienenud veelgi ja hetkeseisu tuleb lugeda igati kaasaegseks. Päriliku ja omandatud angioödeemi raviks on nüüd Eestis kolm erinevat tervishoiuteenust: „Päriliku ja omandatud angioödeemi ägeda ataki ravi, üks manustamiskord“ 275R, „Päriliku ja omandatud angioödeemi profülaktiline ravi intravenoosse C1-inhibiitoriga, 500 toimeühikut.“ 285R ja „Bioloogiline profülaktiline ravi lanadelumabiga hereditaarse angioödeemi korral“, 1 süstel (300mg) 270R.

Küll on 2021.a. sisse viidud tervishoiuteenuse muudatus ravimikasutust mõjutanud omamoodi. Kuna SPC-de alusel on ravimite annustamise loogika kahel pdC1INH (Berinert, Cinryze) mõnevõrra erinev, on Tervisekassa poolt sisse viidud brändipõhine välistus, mis omakorda teeb võimalikuks kasutada ägeda ataki raviks ja profülaktikaks ikatibanti ning pdC1INH, Cinryze ja välistab pdC1INH, Berinert IV kasutamise samade raviteenuste (275 ja 285R) raames:

1. Berinert IV on vastavalt SPC-le näidustatud täiskasvanutel angioödeemi ägenemise raviks 20 RÜ kehakaalu kg kohta ning lühiajaliseks profülaktikaks 1000 RÜ vähem kui 6 tundi enne meditsiinilist, hambaravi- või kirurgilist protseduuri ja lastel angioödeemi ägenemise raviks 20 RÜ kehakaalu kg kohta ning lühiajaliseks profülaktikaks 15...30 RÜ kehakaalu kg kohta vähem kui 6 tundi enne meditsiinilist, hambaravi- või kirurgilist protseduuri, kusjuures annuse määramisel tuleks arvesse võtta kliinilisi asjaolusid (nt protseduuri tüüp ja haiguse raskusaste). Rutiinse profülaktika näidustus antud SPC põhjal pdC1INH, Berinert IV puudub.
2. Cinryze® tuleks süstida lastele vanuses 2-11 a tursehoo esimeste nähtude ilmnemisel annuses 500 RÜ (10-25 kg) või 1000 RÜ (>25 kg) ja kui sümptomid 60 minuti pärast ei leevendu, võib teha teise süsti vastavalt kehakaalule 500 RÜ või 1000 RÜ. Teismelistel ja täiskasvanutel on ägeda ataki raviannuseks 1000 RÜ, kusjuures teise annuse 1000 RÜ võib raske tursehoo, eriti kui kõriturse korral ravi alustamine on viibinud, või siis tulenevalt puudulikust ravivastusest, manustada varem kui 60 minuti möödumisel esimesest annusest. Lühiajaliseks profülaktikaks on soovitatud lastele vanuses 2-11 a süstida 500 RÜ (10-25 kg) ja 1000 RÜ (>25 kg) Cinryze'i kuni 24 tundi enne meditsiinilist, hambaravi- või kirurgilist protseduuri ning teismelistel. Täiskasvanutel on lühiajalise profülaktika annus sama, mis > 25 kg lastel, so 1000 RÜ. Tursehoogude rutiinseks ennetamiseks ei ole Cinryze® peetud sobivaks alla 6-aastastele lastele, kuid vanematele, kui 6 aastat (6-11a) tuleks tursehoogude rutiinseks profülaktikaks süstida iga 3 või 4 päeva järel (kaks korda nädalas) 500 RÜ Cinryze'i. Samal printsiibil toimub ka teismeliste ja täiskasvanute pikaajaline profülaktika, lihtsalt annus on iga 3 või 4 päeva järel 1000 RÜ. Profülaktika annuseid ning intervalle kohandatakse vastavalt ravivastusele (14-16). Maksimaalsed annused, mida kliinilistes uuringuteks rutiinseks profülaktikaks ohutult kasutatud on, on 2500 RÜ ühe süste kohta (23).

Olgugi, et plasmapõhine intravenoosne C1-inhibiitor on kaasaegsetes ravijuhistes ja konsensusdokumentides rutiinse profülaktika esmavalikuks, on samaväärse valikuna soovitatud ka teisi ravimeid (vt. p6) (6,8,10, 18, 19, 21, 22, 24-27).

Rasedatel ja rinnaga toitvatel naistel soovivad WAO/EAACi ja US HAEA esimese valikuna kasutada vastavalt kas intravenoosset või nahaalusi manustatavat pdC1INH, kuna pdC1 INH

kasutamise 40-aastane kogemus Euroopas on veennud ravimi tõhususes ja ohutuses raseduse ja rinnaga toitmise perioodil (6,8, 28).

Laste rutiinse profülaktika annuste ja intervallide soovitusel ei ole andmete vähesuse tõttu kõrge tõenduse kvaliteediga (tõenduse kvaliteedi tase madal). Seni kehtiva ravijuhise (Farkas jt, 2017) alusel on eelistatum intravenoosne pdC1INH 10-20 RÜ/kg (vastab Berinert IV annustamissoovitusele) ühe raviannuse kohta ühel kuni kahel korral nädalas või kuni maksimaalselt 1000 RÜ algannusena (19). 2019.a. avaldatud randomiseeritud uuring näitas, et ka teine pdC1INH, Cinryze 500-1000 RÜ kahel korral nädalas on 6-11-aastastel HAE põdevatel lastel tõhus, hästi talutav ja ohutu (29).

Ravimite konkreetne kasutus sõltub siiski väga regionaalsest regulatsioonist, millised tooted ja millistel näidustustel paikset heaks kiidetud on. Näiteks on pdC1-INH, Cinryze Ameerika Ühendriikides olnud näidustatud vaid pikaajaliseks profülaktikaks päris pikka aega, kuigi ravimit on Euroopas samal ajal kasutatud ägeda ataki raviks ja lühiajalises profülaktikas ning Berinert IV on soovitatud teise rea valikuna pikaajaliseks profülaktikaks annuses 1000 RÜ kahel korral nädalas Austraalias ja Uus-Meremaal (9,30).

Käesoleva taotluse eesmärgiks on uue ravikomponendi lisamine eelpoolmainitud kahte raviteenustesse 275R ja 285R, mis võimaldaks kasutada vastavalt rahvusvaheliste, teiste rahvuslike ravijuhiste ja konsensusdokumentide soovitudele ägeda ataki raviks ja profülaktikaks inimese plasmapõhist C1-inhibiitorit, Berinert IV teise plasmapõhise C1-inhibiitoriga, Cinryze® sarnastel alustel.

2.Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Autosoomdominantne mutatsioon SERPING 1 geenis või mutatsioonid teistes, küll märksa madalama penetrantsusega patogeensetes geenides (sagedasim F12) resulteeruvad harvikaiguses, pärilikus (hereditaarses) angioödeemis (HAE), mida iseloomustavad korduvalt taastekkivad, potentsiaalselt eluohtlikud (lõhbumissurm, hüpovoleemine šokk) naha ja limaskestade tursehood ja mille põhjuseks on C1 inhibiitori puudulikkus (C1-INH HAE I, valdav HAE tüüp) või puudulikult funktsioneeriv C1 inhibiitor (C1INH HAE II) (5,23). HAE esmased atakid avalduvad juba lapseas, keskmiselt kümnendal eluaastal (19,31). Ühe suure, 581 patsiendiga uuringu põhjal on teada, et varasem sümptomite avaldumine võib olla seotud raskema haiguskuluga (32), kuigi haiguse raskus ja tursete sagedus võib olla suure varieeruvusega isegi ühe perekonna liikmetel ning ühel indiviidil tema erinevatel eluetappidel (8).

On veel üks väga harv pärilik HAE alatüüp, mille korral ei esine SERPING1 geenimutatsiooni ja on normihulgas ning funktsioonis C1 inhibiitor, kuid sellele vaatamata on neil, peamiselt naissoost isikutel, C1-INH HAE mõlema alatüübiga (I, II) ära vahetamiseni sarnane, vaid mõnevõrra hilisema esmaavaldusega ning sagedamini näo ja keele, harvem kõhuatakkidega kulgev pärilik angioödeem (nC1-INH-HAE) (5,6,8).

HAE tüüp	Muutusega geen	Geenitoode
HAE tüüp I	SERPING 1	C1INH (mutatsioon põhjustab valgu puudulikkust hulka)

HAE tüüp 2	SERPING 1	C1INH (mutatsioon põhjustab valgu puudulikku funktsiooni)
nC1-INH-HAE	<i>F 12</i> <i>PLG</i> <i>KNG1</i> <i>ANGPT1</i> <i>HS3ST6</i> <i>MYOF</i>	Koagulatsioonifaktor 12 Plasminogeen Kininogeen 1 Angiopoetiin 1 Heparaansulfaadi-glükoosamiin-1-O-sulfotransferaas 6 Müoferiin

(modifitseeritud allikast 5)

Lisaks eelpoolmainitud pärilikule haigusele, võivad angioödeemi atakid olla põhjustatud kõrgvererõhutõve ja südamepuudulikkuse raviks kasutatavatest ravimitest (angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin II- retseptori blokaatorid) tingitud vasoaktiivse aine, bradükiniini hulga suurenemisest (*Acquired angioedema related to ACEI, ACEI-AAE*) või olla seotud kasvajaliste, eelkõige vereloome pahaloomuliste haiguste ja autoimmuunhaiguste (nt süsteemne erütematoosne luupus) poolt põhjustatud C1INH mõlemat tüüpi (I, II) puudulikkusega (*Acquired angioedema with C1INH deficiency, AAE- C1-INH*) (4-7).

Nahaalused tursed on seotud tursepiirkonna valu, haigestunu välisilme moondumisega (nt tursed näol) ja või segavad tursed igapäevaelu toimetusi (nt jäsemete turse korral häiritud käeline tegevus, liikumine). Kõhu piirkonna tursed põhjustavad väga ebameeldivat kõhuvalu, kõhu mõõtmete suurenemist, oksendamist, kõhulahtisust ja suure vedelikukao korral hüpvoleemilist šokki ning võivad viia valediagnoosi tõttu ebavajaliku kirurgilise tegevuseni (nt vale diagnoos nagu apenditsiit). Keele ja kõritursed võivad põhjustada lämbumist. Küllalt sageli võib tursetele eelneada prodroomina kipitustunne või mittesügelev lööve, ääriserütem. Tursete maksimaalne väljendatus saabub 24 tunni jooksul ning tursed taanduvad 3-5 päeva jooksul, kui ägedat atakki pole ravitud (5,6,8).

Päriliku ja omandatud angioödeemi kõikidel patsientidel peab olema võimalus kasutada ägeda ataki ravimeid sõltumata turse asukohast ja seda võimalikult vara, hoidmaks ära haiguse progressiooni ning eluohtliku seisundi kujunemist. Ägedate atakkide ärahoidmiseks peaks individuaalse otsuse põhjal olema alustatud pikajalise profülaktikaga.

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

Käesolevas taotluses on kajastatud I.M.P.A.C.T uuringut, mis koosnes kahest etapist. I.M.P.A.C.T 1 oli randomiseeritud platseebokontrollitud paralleelgruppidega topeltpime II/III faasi kaheaastane kliiniline uuring, millesse kaasati 125 HAE I ja II patsienti vanuses 6-72 aastat ja kelle ägeda ataki raviks kasutati platseebot või plasmapõhist C1 inhibiitorit (Berinert IV) annuses 10 või 20 RÜ/kg. Uuringu eesmärgiks oli näidata, et C1 inhibiitor (Berinert IV) lühendab platseeboga võrreldes statistiliselt oluliselt kõhu- ja näopiirkonna atakkide kestust (esmane tulemusnäitaja). Samaaegselt oli eesmärgiks ka pd C1 INH annuse määramine ja hinnang ohutusele. Esmane analüüs demonstreeris veenvalt, et sümptomite leevendumiseni kulunud mediaanaeg 20 RÜ/kg kasutamisel oli võrreldes platseeboga märkimisväärselt lühem (vastavalt 30 minutit ja 90 minutit, p= .0025). Sümptomite leevendumise mediaanaaja lühenemine oli silmapaistvam raskete atakkide vrldl mõõduka raskusega atakkidega (platseebol

vastavalt 13.5 ja 1.3 tundi, pdC1 INH 20RÜ/kg vastavalt 0.5 ja 0.8 tundi). Mediaanaeg sümptomite täielikuks leevendumiseks oli 20 RÜ/kg ravigrupis 4.9 tundi, samal ajal kui platseebogrupid oli vastav aeg 7.8 tundi ($P=0.0237$). Patsientide hulk, kelle haigussümptomid intensiivistusid ravi algusest 2-4 tunni möödumisel, oli 20 RÜ/kg ravigrupis selgelt vähem (4.7%) vrld platseebogrupid (31.0%, $p=0.0014$). pd C1 inhibiitori 20 RÜ/kg ravigrupis ei esinenud ühtegi haigussümptomite taasteket enne kui eelmine atakk oli täielikult taandunud (*rebound angioedema*).

Annust määrava alauuringu raames oli sümptomite leevendumine statistiliselt erinev kahe raviannuse, 20 ja 10 RÜ/kg ($p=0.0048$), kuid mitte 10 RÜ/kg ja platseebogrupid võrdluses ($p=0.2731$). Raviefekt oli seega pd C1 INH 10 RÜ/kg ravigrupis väiksem kui 20 RÜ/kg ravigrupis.

Antud uuringu raames ei raporteeritud ühtegi viiruse serokonversiooni, ega esinenud platseeboga võrreldes oluliselt rohkem kõrvaltoimeid (33).

I.M.P.A.C.T 2 oli I.M.P.A.C.T 1 põhiuuringu avatud jätku-uuring, mis viidi läbi 15. keskuses ajavahemikus 2005-2010.a. ja kuhu kaasati põhiuuringus osalenud 57 HAE I ja II patsienti vanuses 10- 53 aastat eesmärgiga uurida pdC1 INH (Berinert IV 20 RÜ/kg) pikaajalist efektiivsust ja ohutust mistahes keha piirkonnas avalduvate haigushoogude korral. Esmaseks tulemusnäitajaks oli mediaanaeg sümptomite leevendumiseni haigusavalduse piirkonna järgi (mediaanaeg hoo leevendumise alguseni ja täieliku leevendumiseni), hoogude taasteke ja korduva annuse vajadus. Sümptomite leevendumine tekkis keskmiselt 0.46 tunni jooksul ja oli sarnane kõikidel atakipiirkondadel (0.39-0.48 tundi). Sümptomid taandusid keskmiselt 15.5 tunniga (lühim aeg oli kõriatakkidel, 5.8 tundi, 12.8-26.6 tundi vastavalt kõhu- ja perifeersetel ning näoatakkidel). pdC1INH 20 RÜ/kg üksikannus ravis 99% I.M.P.A.C.T 2 osalenud uuritavate HAE atakkidest. Lisaannused olid vajalikud 12 kõhupiirkonna ataki korral, millest vaid 4 juhtu loeti sümptomite halvenemiseks ravi foonil.

19 patsiendil olid C1 inhibiitori antikehad, kusjuures ühel patsiendil olid antikehad teada juba I.M.P.A.C.T 1 skriiningperioodist. Ühelgi juhul ei leitud et need antikehad oleksid käitunud inhibeerivate antikehadena. 25 patsiendil (43.9%) esines kas kergeid või mõõduka raskusega kõrvaltoimeid, üks patsient katkestas infusiooniga seotud reaktsiooni tõttu uuringu. Ühtegi viiruse seronversiooni ei tuvastatud (34).

Lisaks on antud taotluses käsitletud üht registripõhist, 2010-2014 vahemikus kogutud prospektiivsetel ja retrospektiivsetel andmetel põhinevat uuringut, mis kajastas pdC1 INH, Berinert kasutamist rutiinse profülaktika eesmärgil 47-1 katsealusel (keskmine vanus 44,8.a.) 4082 pikaajaliseks profülaktikaks liigituva infusiooni põhjal. Keskmise profülaktika kestus uuritava kohta oli 9.2 kuud. Keskmise annus 13.77 RÜ/kg (4.0-32.6 RÜ/kg) ja absoluutannus infusiooni kohta oli 1000 RÜ (500-3000 RÜ), mille korral mediaanaeg järgmise infusiooni ja pdC1INH ravivajava atakini oli 72 tundi (0.0-166.4 tundi). 15 uuritaval (31.9%) ei esinenud infusiooni järgselt järgmise 7 päeva jooksul ravivajavat atakki. Antud uuringu raames raporteeriti 81 kõrvaltoimet, millest kolm olid seostavad pdC1 INH (mittekardiaalne rindkerevalu, infusioonijärgne peavalu ja süvaveenitromboos veenipordiga patsiendil). Kokkuvõttes saab öelda, et pdC1INH, Berinert on tõhusaim süstejärgse esimese 72 tunni jooksul, mis toetab pikaajalise (rutiinse) profülaktika praktikat ja mille kohaselt tuleks pdC1INH, Berinert manustada 3-4 päeva järel ehk siis kahel korral nädalas. Mainitud annustamise intervall oleks identne teise pdC1INH, Cinryze, annustamisele (14, 35).

Lisaksin omalt poolt, et samas ajavahemikus, 2010-2014, kogutud registriandmete analüüsi põhjal (Bygum jt) on pdC1INH, Berinert IV tõhus ja ohutu ka vanemaelistel, > 65 aasta vanustel HAE patsientidel. Uuringusse kaasati 27 uuritavat, kes said kokku 1701 infusiooni ning kellel raviti 1511 atakki. Keskmise annus oli 8.8 RÜ/kg ja mediaanannus oli 6.4 RÜ/kg,

mis on madalam, kui pdC1INH, Berinert soovitatud raviannus ja ka madalam, kui sama registri 252 noorema uuritava raviks vajalikuks osutunud annused (vastavalt 12,9 ja 12,5 RÜ/kg). 94.6% süstetest tehti väljaspool raviasutust. Seega saab väita, et ravimite iseseisev manustamine võimaldab õigeaegset ataki ravi, mis omakorda vähendab haigusega seotud kulutusi, tagab haigestunutele parema elukvaliteedi vähemate ja vähemohtlike haigusavaldustega (36).

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Ravimiturule tulemisest alates, so mitmekümne aasta jooksul, ei ole lisandunud pdC1INH, Berinert, uusi kõrvaltoimeid või esinenud kõrvaltoimeid, mille sagedus oleks tõusmas, ometi annavad regulaarsed sagedased infusioonid kahel korral nädalas (pikaajaline profülaktika) pika aja vältel küllalt suure kumulatiivse annuse. On registreeritud hüpersensitiivsusreaktsioone (harva) ja esinenud venoosset tromboosi, kuid ka viimati mainitud on esinenud ekstreemselt suurte (500 RÜ/kg) pdC1INH annustega, mil ravimit on hoopis teisel näidustusel, kapillaaride lekke sündroomi raviks (enneaegsetel vastsündinutel) kasutatud või siis on olnud venoosset tromboosi implanteeritud reservuaariga tsentraalveenikateetri patsientidel, kellel venoosse tromboosi risk on seostatav eelkõige kateetri olemasoluga. I.M.P.A.C.T uuringute (33,34) ja registriandmete põhjal (35-37) olid pdC1INH manustamisel tekkinud kõrvaltoimed seotud infusiooniga. Viiruse seronversioone ei ole uuringutes tuvastatud ja ühelgi juhul ei ole uuringutes leitud pdC1INH inhibeerivaid antikehi (33,34).

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

pdC1INH, Berinert on Euroopas olnud kasutuses 1985.a. alates ja vastavalt näidustustele kasutatud lastel ning täiskasvanutel, rasedatel ja rinnaga toitvatel naistel päriliku ja omandatud angioödeemi atakkide raviks ja profülaktikaks. Vaatamata sellele, et Berinert IV puudub pikaajalise profülaktika otsene näidustus, on pdC1INH, Berinert IV sealhulgas, rahvusvaheliste, rahvuslike ravijuhiste ja konsensusdokumentide põhjal pikaajalise profülaktika esmavalikus, sest Berinert on näidanud kliinilistes uuringutes ja registrianalüüside alusel ootuspärast tõhusust ja head ohutusprofiili. (6-11, 17-22, 33-37)

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

pdC1INH Berinert IV on näidustatud päriliku (ka nC1INH-HAE) ja omandatud angioödeemi ägeda ataki raviks ning profülaktikaks.

WAO/EAACI, 2021 (6), ÄGEDA ATAKI RAVI:

1. Kõiki angioödeemi atakke tuleks ravida- tõenduse tase D, 98% kokkulepe
2. Ravida tuleks kõiki ülemiste hingamisteede või potentsiaalselt ülemisi hingamisteid haaravaid atakke- tõenduse tase C, 100% kokkulepe
3. Kõiki atakke tuleks ravida võimalikult koheselt, sümptomite tekkel- tõenduse tase B, 100% kokkulepe
4. Ägedad atakid tuleks ravida kas pdC1 INH, ekallantiidi või ikatibantiga- tõenduse tase A, 96% kokkulepe
5. Igal haigel peab olema kasutamiseks vähemalt kaks atakiravimi annust- tõenduse tase D, 100% kokkulepe

WAO/EAACI, 2021 (6), PROFÜLAKTIKA:

1. Lühiajaline profülaktika on näidustatud enne meditsiinilist, hambaravi- või kirurgilist protseduuri või angioödeemi vallandava teguriga kokkupuudet- tõenduse tase C, 94% kokkulepe

2. Intravenoosne pdC1INH on lühiajalise profülaktika esmavaliku ravim- tõenduse tase C, 91% kokkulepe

Plasmapõhine intravenoosne C1-inhibiitor on kaasaegsetes ravijuhistes ja konsensusdokumentides rutiinse profülaktika esmavalikuks, kuid lisaks on nimetatud ravidokumentides samaväärse valikuna soovitatud ka nahaalusi manustatavat plasmapõhist C1 inhibiitorit (Berinert SC, Haegarda), plasma kallikreiini monoklonaalset inhibiitorit (lanadelumab, Takhzyro) ja plasma kallikreiini inhibiitorit (berotralstat, Orladeyo), kuna kõik mainitud ravimid on näidanud piisavat tõhusust ja ohutust (6,8,10, 18, 19, 21, 22, 24-27).

WAO/EAACI, 2021 (6):

1. pd C1INH- tõenduse tase A, soovitus tugevus- 81% kokkulepe;
2. plasma kallikreiini monoklonaalne inhibiitor- tõenduse tase A, tugev soovitus- 89% kokkulepe;
3. plasma kallikreiini inhibiitor- tõenduse tase A, soovitus tugevus- 81% kokkulepe.

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Guideline: hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. Allergo J Int. 2019 (11)

Guideline of the German Society for Angioedema (Deutsche Gesellschaft für Angioödeme, DGA), German Society for Internal Medicine (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, DGIM), German Society for Otorhinolaryngology (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, DGHNO), German Society for Allergology and Clinical Immunology (Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, DGAKI), German Society for Child and Adolescent Medicine (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, DGKJ), German Dermatological Society (Deutsche Dermatologische Gesellschaft, DDG), German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin, GPA), German Association of ENT Surgeons (Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohren-Ärzte, BVHNO), and the German HAE Patient Association (HAE-Vereinigung, Selbsthilfegruppe, HAE-SHG):

Annab alljärgnevad soovitused:

1. pd C1 INH, ikatibant ja rekombinantne C1 INH (rh C1INH, Ruconest) on näidustatud HAE I ja II tüübi ägeda ataki raviks täiskasvanutel ja vaid juhul, kui neid ei ole, tuleks kasutada ataki raviks värskest külmutatud plasmat
*** Berinert IV 20 RÜ/kg annus on näidustatud kõriataki raviks, kuna see on eluohtlik. Jäsemete ja kõhuatakkide raviks võiks kasutada annuseid 500 RÜ või kui eelnevast annusest ei piisa, siis 1000 RÜ
*** Cinryze ägeda ataki raviannus on 1000 RÜ
*** Ruconest ägeda ataki raviannus on 50 RÜ/kg kuni 84 kg kaaluvatel ja 4200 RÜ (kaks vialit), kui kehakaal on enam kui 84 kg
*** rasedad ja rinnaga toitvad naised: vaatlusuuringute alusel saab öelda, et Berinert sobib väga hästi rasedate ja rinnaga toitvate naiste ägeda ataki raviks.
*** lapsed: Berinert on näidustatud ägeda ataki raviks täiskasvanute ravis kasutatavate annustega
2. HAE I ja II tüübi patsiendid peaksid saama lühiajaliseks profülaktikaks C1INH 1 tund enne menetlust, mis on seotud hingamisteede või seedetrakti mehaanilise mõjuga
***Berinert IV laste annus 15-30 RÜ/kg, täiskasvanutel (500) 1000 RÜ
*** Cinryze 1000 RÜ

3. C1 INH võib kasutada pikaajaliseks rutiinseks profülaktikaks
 *** Berinert annus 500 ja enam RÜ kahel korral nädalas
 *** Cinryze annus 1000 RÜ kahel korral nädalas
4. Poolsünteetilised androgeenid ei ole Saksamaal heaks kiidetud, stanasolool ei ole enam tootmises, danasooli ja oksandrolooni saab tellida vaid spetsiaalseid rahvusvahelisi kanaleid kasutades
5. Antifibrinolüütilised ravimid (epsilonaminokaproonhape ja traneksaamhape) on tõendatult efektiivsed HAE I ja II pikajalises ravis
6. Progestiin ei ole heakskiidetud, kuid on lubatud kasutada pikaajaliseks profülaktikaks HAE I ja II tüüpi haigusega naistel
7. nC1 INH-HAE ravisoovitused puuduvad

Angioedema. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society (PTD) and Polish Society of Allergology (PTA). Postepy Dermatol Alergol. 2020 (18)

Annab alljärgnevad soovitused:

8. IV pd C1 INH või rh C1INH, Ruconest on näidustatud HAE I ja II tüübi ägeda ataki raviks (ainult eluohtlikud neelu-, kõri- ja kõhuatakid), ikatibant (ei ole hüvitatud lastel) on alternatiiviks pdC1 INHle ja kui neid ei ole, tuleks kasutada ataki raviks värskelt külmutatud plasmat
 ***pdC1 INH, Berinert (täielikult hüvitatud) soovitatakse manustada intravenoosselt 20 RÜ/kg
 *** rh C1 INH; Ruconest (hüvitatud alates 13 ea) soovitatakse manustada intravenoosselt 50 RÜ/ kg
 *** kõikide atakiravimite isemanustamine ja koduskasutamine on heakskiidetud
9. HAE I ja II tüübi patsiendid peaksid saama lühiajalist profülaktikat pd C1 INH-ga vähemalt 6 tundi enne menetlust, mis on seotud mehaanilise kompressiooniga või vigastusega suuõõnes, neelus, kõris või enne protseduure, mis võivad atakki provotseerida. Alternatiiviks on värskelt külmutatud plasma
 *** konkreetseid ravimiannuseid mainitud ei ole
10. C1 INH (konkreetseid ravimiannuseid mainitud ei ole) või lanadelumab on pikaajalise rutiinse profülaktika esmavalikuks, poolsünteetilised anaboolsed steroidid on alternatiivseks valikuks
11. Antifibrinolüütilisi ravimeid tuleks anda pikaajalise profülaktika eesmärgil siis, kui teisi ravimeid ei ole
12. nC1 INH-HAE ravisoovitused ühtivad HAE I ja II raviga

8.Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Patsiendil peab olema vajadusel koheseks kasutamiseks vähemalt kaks atakiravimi annust ja tagatud lühiajalise profülaktika võimalus. Pikaajalise profülaktika korral võivad ravi läbiviimiseks vajalikud ravimid olla ootel ravi läbiviimise kompetentsi omavas raviasutuses. Kuna tegemist on intravenoosselt manustatava ravimiga, otsustab raviarst patsiendi sobivuse üle koduse ravi /iseendale manustamise kasutamiseks. Samuti peab raviarst tagama intravenoosse ravi läbiviimiseks vajaliku väljaõppe (patsient ja või lähedane). Juhul, kui ise/ kodusmanustamine ei ole teostatav, peab patsient esimeste atakisümptomite ilmnemisel pöörduma meditsiiniastutusse. Sagedaste intravenoosete ravimite manustamisel võivad tekkida probleemid vajaliku perifeerse veenitee tagamisega, mistõttu peab raviarst leidma vajadusel võimaluse implanteeritud reservuaariga tsentraalveenikateetri (port) paigaldamiseks.

Veenipordiga patsient peab saama koolituse pordi hoolduse asjus. Koduse ravi / iseendale manustamisega seotud potentsiaalsed riskid on seotud ravimi käsitlemise ja manustamisega ning kõrvaltoimete, eriti ülitundlikkusreaktsioonidega toimetulemisega. Patsient vajab ka selles osas põhjalikku koolitust.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Tervishoiuteenuse osutaja Teenust osutatakse konkreetses kesk- ja piirkondlikus haiglas töötava HAE ravi kogemusega spetsialisti poolt.

Tervishoiuteenuse osutamise tüüp: ambulatoorne

Raviarve eriala HAE patsientide jälgimise ja ravi kogemusega on vaid mõned üksikud arstid. Teenus võib kuuluda nii allergoloogia-immunoloogia, pediaatria kui ka pulmonoloogia eriala raviarvetele

Minimaalne tervishoiuteenuse on ettepanek, piirata raviteenuse osutamine HAE ravi kogemusega spetsialistidega.

Personali (täiendava) väljaõppe vajadus-puudub

Teenuseosutaja valmisolek- valmisolek on kesk- ja piirkondlikes regionaalhaiglates olemas.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Tervishoiuteenuseid 275R ja 285R on Eestis osutatud alates 2021.a.

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

Tervishoiuteenuste 275R ja 285R kasutamist mõjutab nahaalusi manustatavate ravimite (ikatibant, lanadelumab) kättesaadavus, tõhusus ja kasutamise lihtsus. Pikajaliseks profülaktikaks on olemas ka pdC1INH (Berinert SC), mida Eestis seni kasutatud ei ole. Intravenoosse pdC1 INH kasutamine teenusena 275R ja 285 R saaks suurendada peamiselt vaid uute laste arvelt, kes on nooremad kui vastavate teenuste osutamiseks sobiva pdC1 INH ravimi vanusepiir.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule-eriarsti ja õe vastuvõtt, intravenoosse ravi (atakiravi, lühi- ja pikaajaline profülaktika, kui patsient ravimit ise ei manusta) korral päevaraviteenus

Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule- eriarsti ja õe vastuvõtt

Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? Käesoleva taotluse eesmärgiks on uue ravikomponendi lisamine olemasolevale tervishoiuteenusele 275R ja 285R

Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Teenuse kasutusse võtmisega ei kaasne uute diagnoositud patsientide lisandumist. Avarduvad, teatud määral taastuvad 2021.a. eelsed ravivõimalused pdC1INH osas

Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal:-

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

Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele: hästikontrollitud haiguse korral on vähem haiguse tõttu kaotatud tööpäevi

13.Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Ravimi kõrgest hinnast tulenevalt puudub patsiendil võimalus raviteenuse eest tasumiseks

14.Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Väärkasutamise risk puudub, kui tervishoiuteenust osutab HAE kogemusega spetsialist

15.Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ravi määramisel on oluline osa patsiendi koolitusel, mille sisuks HAE raviprintsiipide ja haiguse olemuse mõistmine. Patsient peab teadma, et ägeda ataki raviks peaks tal olema vähemalt kaks annust koheseks kasutamiseks ja mõistma, et hilinenud ravi algus (enam kui 6 tundi ataki algusest) nt seetõttu, et atakiravimit kodus ei olnud ja patsient pidi ravimi saamiseks pöörduma meditsiiniasutusse või patsient ei tundnud ära ataki sümptomeid või ei osanud õigesti hinnata tekkinud sümptomite eluohtlikkust (suu-neelu, kõri ja kõhuatakid), on sageli ebaefektiivse ravitulemuse põhjuseks, ja et soovitud leevendust seetõttu koheselt tekkida ei saagi ning vajalik võib olla lisaannuse manustamine. Halvimal juhul või selline hooletus viia eluohtliku seisundi kujunemiseni. Patsient peab meditsiiniliste protseduuride vajaduse korral enda haigusest vastavat personali alati informeerima ning koos raviarstiga tagama lühiajalise profülaktika, kui see näidustatud on. Patsient peab vältima atakke provotseerivaid tegureid (sh ravimid), kui see vähegi võimalik on. Pikaajalisel profülaktilisel ravil olev patsient peab enda raviarstile andma piisavalt adekvaatset infot, selleks et raviarstil oleks võimalik ravimiannuseid või intervalle vajaduspõhiselt muuta (suurendada või vähendada).

16.Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Ravi teostab HAE ravi kogemusega eriarst kesk- või piirkondlikus (regionaal) haiglas

Pikaajalise profülaktika vajadusel soovitatakse vastuvõtmisel rakendada konsiiliumi nõuet (vähemalt algselt), kuna pd C1 INH, Berinert IV ei ole vastavat näidustust.

Kokkuvõte

Toetudes taotluses esitatud andmetele, kliinilistele uuringute ja registriandmete analüüsile saab väita, et mõlema plasmapõhise C1 INH annused ühe manustamise kohta on üsna sarnased vaatamata sellele, et SPC alusel on nende annustamise loogika erinev.

Võrreldes kahe ravimi (pdC1 INH Berinert, Cinryze) annustamise soovitusi, on väikseim pd C1 INH, Cinryze ägeda ataki annus 10-25 kg lapsel 500 RÜ, pd C1 INH, Berinert IV annus sama kehakaalu vahemikus oleks 200 -500 RÜ.

Peamine annustamise erinevus ägeda ataki ravis on täiskasvanutel, kus pd C1 INH, Berinert IV on soovitatav tarvitada 20 RÜ/kg (nt 100 kg inimesel 2000 RÜ), pd C1 INH, Cinryze vastavalt SPC alusel 1000 RÜ. Samas saabub Berinert IV kasutamisel sümptomeid leevendav toime kiiremini ja kiirem on ka sümptomite täielik leevendumine. pdC1 INH, Cinryze korral on korduva ravimi manustamise (1000RÜ) vajadus sagedasem.

Tursete taandumise kiirus sõltub tegelikult ka sellest, kui kiiresti on atakile reageeritud (hilise ravi korral on ravivastus enamasti puudulik ja korduva annuse vajadus tõenäosem) ja millise asukohaga turse on (kiiremini taanduvad väiksema mahuga tursed nagu suuõõne- ja kõritursed, kõhu ja eriti jäsemete tursed taanduvad suurema mahu tõttu märksa aeglasemalt). Vaatamata sellele, et eluohtlikud hingamisteede tursed reageerivad ravile kiiremini, tuleb eriti laste puhul arvestada asjaoluga, et nende hingamisteed on kitsad, seega reservid piiratud ja juba väikese mahuga arenev turse võib põhjustada eluohtlikku seisundit. Ravimite iseseisev manustamine võimaldab õigeaegselt alustatud ataki ravi, mis omakorda tagab haigele vähemate ja vähemohtlike haigusavaldustega haiguskulu.

Lühiajalise profülaktika soovitatud annused on lastel pd C1 INH, Cinryze korral 500 RÜ ja pd C1 INH, Berinert IV korral 150-300 RÜ (10 kg) ning suurema kehakaaluga lastel 15-30 RÜ/kg soovitusel kohaselt 375-750 RÜ (25 kg) vahemikus. Suuremat annust võiks kasutada raskema ataki riskiga protseduuride profülaktikaks ning ka neil, kel sagedased ja rasked atakid anamneesis. Täiskasvanutel on lühiajalise profülaktika annused mõlemal ravimil sarnased ning sarnased on ka mõlema ravimi pikaajalise profülaktika annused ja intervallid, mida uuringutes kasutatud on ja mis on osutunud tõhusaiks (11, 14-16, 18, 33-37).

pdC1 INH, Berinert IV kasutamisel ägeda ataki raviks ja profülaktikaks võtaksin aluseks Saksamaa ja Poola ravijuhendite soovitusel:

1. pd C1 INH, Berinert IV on näidustatud päriliku ja omandatud angioödeemi ägeda suu-, neelu-, kõriatagi raviks täiskasvanutel ja lastel 20 RÜ/kg annuses (annus ümmardatakse täisviaalini)
2. pd C1 INH, Berinert IV on näidustatud päriliku ja omandatud angioödeemi ägeda kõhupiirkonna ning oluliselt elukvaliteeti mõjutava jäsemeataki raviks täiskasvanutel ja lastel 500-1000 RÜ annuses
3. pd C1 INH, Berinert IV on näidustatud päriliku ja omandatud angioödeemi haigetele lühiajaliseks profülaktikaks, täiskasvanutele manustamiseks (500)1000 RÜ vähem kui 6 tundi enne meditsiinilist, hambaravi- või kirurgilist protseduuri ning lastele 15...30 RÜ kehakaalu kg kohta (500-1000 RÜ) vähem kui 6 tundi enne meditsiinilist, hambaravi- või kirurgilist protseduuri (annus sõltub protseduurist ja haiguse raskusest)
4. pd C1 INH, Berinert IV võib kasutada pikaajaliseks rutiinseks profülaktikaks lastel ja täiskasvanutel alates annusest 500 RÜ ja enam RÜ kahel korral nädalas

4. Kasutatud kirjandus

1. Madsen F, Attermann J, Linneberg A. Epidemiology of non-hereditary angioedema. *Acta Derm Venereol.* 2012 Sep;92(5):475-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22791189/>
2. Kaplan AP. Angioedema. *World Allergy Organ J.* 2008 Jun;1(6):103-13 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23282406/>
3. Ghazi A, Grant JA. Hereditary angioedema: epidemiology, management, and role of icatibant. *Biologics.* 2013;7:103-13. doi: 10.2147/BTT.S27566. Epub 2013 May 3 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23662043/>
4. Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010 Jul 28;6(1):14 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2925362/>
5. Grumach AS, Gadir N, Kessel A, Yegin A, Martinez-Saguer I, Bernstein JA. Current challenges and future opportunities in patient-focused management of hereditary angioedema: A narrative review. *Clin Transl Allergy.* 2023 May;13(5):e12243. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10199490/>

6. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bara NA, Boccon-Gibod I, Bork K, Bouillet L, Boysen HB, Brodski N, Busse PJ, Bygum A, Caballero T, Cancian M, Castaldo A, Cohn DM, Csuka D, Farkas H, Gompels M, Gower R, Grumach AS, Guidos-Fogelbach G, Hide M, Kang HR, Kaplan AP, Katelaris C, Kiani-Alikhan S, Lei WT, Lockey R, Longhurst H, Lumry WR, MacGinnitie A, Malbran A, Martinez Sagner I, Matta JJ, Nast A, Nguyen D, Nieto-Martinez SA, Pawankar R, Peter J, Porebski G, Prior N, Reshef A, Riedl M, Ritchie B, Rafique Sheikh F, Smith WB, Spaeth PJ, Stobiecki M, Toubi E, Varga LA, Weller K, Zanichelli A, Zhi Y, Zuraw B, Craig T. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022 Jul;77(7):1961-1990
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35006617/>
7. Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M, Maurer M, Weber R, Zuraw B. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012 Dec;109(6):395-402. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23176876/>
8. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, Craig T, Davis-Lorton M, Frank MM, Li HH, Lumry WR, Zuraw BL. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jan;9(1):132-150.e3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32898710/>
9. ASCIA HAE Position Paper and Management Plan. Hereditary Angioedema (HAE) Position Paper.
https://www.allergy.org.au/images/docs/ASCIA_HP_Position_Paper_HAE_2022_Updated_Nov.pdf
10. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, Keith P, Lacuesta G, Wasserman S, Yang B, Aygören-Pürsün E, Bernstein J, Bork K, Caballero T, Cicardi M, Craig T, Farkas H, Grumach A, Katelaris C, Longhurst H, Riedl M, Zuraw B, Berger M, Boursiquot JN, Boysen H, Castaldo A, Chapdelaine H, Connors L, Fu L, Goodyear D, Haynes A, Kamra P, Kim H, Lang-Robertson K, Leith E, McCusker C, Moote B, O'Keefe A, Othman I, Poon MC, Ritchie B, St-Pierre C, Stark D, Tsai E. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019 Nov 25;15:72. doi: 10.1186/s13223-019-0376-8. Erratum in: *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020 May 6;16:33
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31788005/>
11. Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, et al. Guideline: hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo J Int*. 2019;28(1):16-29. 10.1007/s40629-018-0088-5
<https://link.springer.com/article/10.1007/s40629-018-0088-5>
12. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, Grumach A, Katelaris CH, Lockey R, Longhurst H, Lumry W, Magerl M, Martinez-Sagner I, Ritchie B, Nast A, Pawankar R, Zuraw B, Maurer M. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J*. 2012 Dec;5(12):182-99
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23282420/>
13. Caballero T, Canabal J, Rivero-Paparoni D, Cabañas R. Management of hereditary angioedema in pregnant women: a review. *Int J Womens Health*. 2014 Sep 9;6:839-48.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4164109/>
14. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cinryze>
15. https://www.ravimiregister.ee/Data//aRMM/27946/05cced92-c489-4eea-9100-9e77ee0b2a4b/Patsiendile_Teabeleht.pdf
16. https://www.ravimiregister.ee/Data/PIL/PIL_1836503.pdf
17. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, Bowen T, Balle Boysen H, Farkas H, Grumach AS, Hide M, Katelaris C, Lockey R, Longhurst H, Lumry WR, Martinez-Sagner I, Moldovan D, Nast A, Pawankar R, Potter P, Riedl M, Ritchie B, Rosenwasser L, Sánchez-Borges M, Zhi Y, Zuraw B, Craig T. The international

- WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018 Aug;73(8):1575-1596. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29318628/>
18. Nowicki RJ, Grubska-Suchanek E, Porębski G, Kowalski ML, Jahnz-Różyk K, Matuszewski T, Rudnicka L, Kulus M, Barańska-Rybak W, Czajkowski R, Doniec Z, Kowalewski C, Kręcisz B, Lange M, Narbutt J, Olszewska M, Sokołowska-Wojdyło M, Szczerkowska-Dobosz A, Śpiewak R, Trzeciak M, Wilkowska A. Angioedema. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society (PTD) and Polish Society of Allergology (PTA). *Postepy Dermatol Alergol*. 2020 Aug;37(4):445-451. doi: 10.5114/ada.2020.98226. Epub 2020 Sep 2 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32994763/>
 19. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, Germentis AE, Grumach AS, Luczay A, Varga L, Zanichelli A; HAWK. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. 2017 Feb;72(2):300-313 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27503784/>
 20. Germentis AE, Margaglione M, Pesquero JB, Farkas H, Cichon S, Csuka D, Lera AL, Rijavec M, Jolles S, Szilagyí A, Trascasa ML, Veronez CL, Drouet C, Zamanakou M; Hereditary Angioedema International Working Group. International Consensus on the Use of Genetics in the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Mar;8(3):901-911 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31669336/>
 21. Campos RA, Serpa FS, Mansour E, et al. Brazilian guidelines for hereditary angioedema – Part 1: definition, classification, and diagnosis. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2022;6(2):151-169. 10.5935/2526-5393.20220019
 22. Campos RA, Serpa FS, Mansour E, et al. Brazilian guidelines for hereditary angioedema – Part 2: therapy. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2022;6(2):170-196. 10.5935/2526-5393.20220020
 23. Bernstein JA, Manning ME, Li H, White MV, Baker J, Lumry WR, Davis-Lorton MA, Jacobson KW, Gower RG, Broom C, Fitts D, Schranz J. Escalating doses of C1 esterase inhibitor (CINRYZE) for prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 Jan-Feb;2(1):77-84. doi: 10.1016/j.jaip.2013.09.008. Epub 2013 Nov 11 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24565773/>
 24. Craig T, Shapiro R, Vegh A, Baker JW, Bernstein JA, Busse P, Magerl M, Martinez-Saguer I, Riedl MA, Lumry W, Williams-Herman D, Edelman J, Feuersenger H, Machnig T, Rojavin M. Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2017 Mar 1;8(1):13-19 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5380447/>
 25. https://www.ravimiregister.ee/Data/PIL/PIL_1853838.pdf
 26. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181122143033/anx_143033_et.pdf
 27. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220701156311/anx_156311_et.pdf
 28. Park, K.; Yeich, A.; Craig, T. Preferred Therapy for Patients with Hereditary Angioedema during Pregnancy. *Future Pharmacol*. 2023,3, 586-596. https://www.mdpi.com/2673-9879/3/3/37/review_report
 29. Aygören-Pürsün E, Soteris DF, Nieto-Martinez SA, Christensen J, Jacobson KW, Moldovan D, Van Leerberghe A, Tang Y, Lu P, Vardi M, Schranz J, Martinez-Saguer I. A randomized trial of human C1 inhibitor prophylaxis in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 Aug;30(5):553-561 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6851661/>
 30. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/cinryze>
 31. Santacroce R, D'Andrea G, Maffione AB, Margaglione M, d'Apolito M. The Genetics of Hereditary Angioedema: A Review. *J Clin Med*. 2021 May 9;10(9):2023. doi: 10.3390/jcm10092023. PMID: 34065094; PMCID: PMC8125999. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8125999/>

32. Christiansen SC, Davis DK, Castaldo AJ, Zuraw BL. Pediatric Hereditary Angioedema: Onset, Diagnostic Delay, and Disease Severity. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016 Sep;55(10):935-42. doi: 10.1177/0009922815616886. Epub 2015 Nov 18
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26581355/>
33. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, Reshef A, Ritchie B, Moldovan D, Shirov T, Grivcheva-Panovska V, Kiessling PC, Keinecke HO, Bernstein JA. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Oct;124(4):801-8
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19767078/>
34. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, Moy JN, Offenberger J, Jacobson KW, Yang WH, Eidelman F, Janss G, Packer FR, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke HO, Wasserman RL. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks--final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy*. 2011 Dec;66(12):1604-11 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21884533/>
35. Craig T, Shapiro R, Vegh A, Baker JW, Bernstein JA, Busse P, Magerl M, Martinez-Saguer I, Riedl MA, Lumry W, Williams-Herman D, Edelman J, Feuersenger H, Machnig T, Rojavin M. Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2017 Mar 1;8(1):13-19
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5380447/>
36. Bygum A, Martinez-Saguer I, Bas M, Rosch J, Edelman J, Rojavin M, Williams-Herman D; Berinert Registry Investigators. Use of a C1 Inhibitor Concentrate in Adults ≥ 65 Years of Age with Hereditary Angioedema: Findings from the International Berinert[®] (C1-INH) Registry. *Drugs Aging*. 2016 Nov;33(11):819-827
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5107191/>
37. Riedl MA, Bygum A, Lumry W, Magerl M, Bernstein JA, Busse P, Craig T, Frank MM, Edelman J, Williams-Herman D, Feuersenger H, Rojavin M; Berinert Registry investigators. Safety and Usage of C1-Inhibitor in Hereditary Angioedema: Berinert Registry Data. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Sep-Oct;4(5):963-71
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27286778/>