

## EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

<b>1. Taotluse algataja</b>	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	Eesti Kopsuarstide Selts
Postiaadress	Riia 167, 51014 Tartu
Telefoni- ja faksinumber	Tel.: 7318990; faks: 7318936
E-posti aadress	imbi.varris@kliinikum.ee; alan.altraja@ut.ee
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	Kaija Tammekivi, kaija.tammekivi@kliinikum.ee, +372 7318942

<b>2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)</b>	
2.1. Teenuse nimetus	Prostattsükliini analoogi parenteraalne manustamine püsiinfusioonina pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus ( <i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	Uus teenus
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	WHO IV funktsionaalses klassis olevate pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (pulmonaalhüpertensiooni klassifikatsiooni grupi D) (1) patsientide raviks. Kui ravi toimel patsiendi üldseisund paraneb, kuid patsient on jätkuvalt kõrgemas WHO funktsionaalse klassis, ei saa ravi koheselt lõpetada.
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse ( <i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmise <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmise <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmise <sup>4</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust <sup>5</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmise <sup>6</sup> <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid

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

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

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

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

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

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

	<input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input checked="" type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)
--	---

### 3. Tõenduspõhisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks; Epoprostenool on 2015. a. Euroopa Kardioloogide Assotsiatsiooni (ESC) ja Euroopa Kopsuarstide Assotsiatsiooni (ERS) heakskiidetud ravijuhendi (ESC-ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension) (1) järgi 1-A soovitus/tõenduspõhisuse järgi näidustatud WHO III ja IV funktsionaalses klassis olevate pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (pulmonaalhüpertensiooni klassifikatsiooni grupi I) (2, 3) patsientide sümptomite, koormustaluvuse, hemodünaamika ja elulemuse parandamiseks. Subkutaanne treprostiniil monoterapiana on I-B soovitus/tõenduspõhisuse alusel näidustatud WHO III klassi haigetele ja IIB- C soovitus/tõenduspõhisusega WHO IV klassi haigetele, intravenoosne treprostiniil ja intravenoosne iloprost vastavalt WHO III klassi haigetel Iia-C ja WHO IV klassi haigetel Iib-C soovitus/tõenduspõhisusega (1).

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

Teadaolevalt põhjustab epoprostenooli veeniinfusioon kestusega kuni 15 minutit südameindeksi (CI) ja löögimahu (SV) annusest sõltuvat suurenemist ning pulmonaalse vaskulaarse resistentsuse (PVR), totaalse pulmonaalse resistentsuse (TPR) ja keskmise süsteemse arteriaalse rõhu (mSAP) annussõltuvat vähenemist. Epoprostenooli toime kopsuarteri keskmisele rõhule (mPAP) primaarse pulmonaalse hüpertensiooniga (PPH, nüüdse nimetusega idiopaatilise pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (IPAH)) patsientidel oli varieeruv ja vähene. Epoprostenooli krooniliste pidevate infusioonide toimet idiopaatilise või päriliku PAH'iga patsientidel uuriti 2 prospektiivses avatud randomiseeritud uuringus kestusega 8 ja 12 nädalat (vastavalt N=24 ja N=81), kus epoprostenooli koos konventsionaalse raviga võrreldi ainult konventsionaalse raviga (4, 5). Konventsionaalne ravi erines patsientide vahel ning sisaldas mõnda või kõiki järgmistest: antikoagulandid peaaegu kõigil patsientidel, suukaudsed vasodilataatorid, diureetikumid ja digoksiin pooltel kuni kahel kolmandikul patsientidest, täiendav hapniku manustamine ligikaudu pooltel patsientidest. Kui välja arvata kaks patsienti, kes kuulusid NYHA/WHO II funktsionaalsesse klassi, olid kõik patsiendid kas III või IV funktsionaalses klassis. Kuna kahe uuringu tulemused olid sarnased, kirjeldatakse allpool ühendandmeid. Kombineeritud 6-minuti kõndimise testi mediaan konventsionaalse ravi grupis ja epoprostenool+konventsionaalse ravi grupis oli vastavalt 266 meetrit ja 301 meetrit. Krooniliselt epoprostenooli saanud patsientidel oli võrreldes mittesaanutega paranemine algtasemelt statistiliselt oluliselt erinev südameindeksi (0,33 vs -0,12 l/min/m<sup>2</sup>), löögimahu (6,01 vs -1,32 ml/löök), arteriaalse vere hapnikusaturatsiooni (1,62 vs -0,85%), keskmise pulmonaalse arteriaalse rõhu (-5,39 vs 1,45 mm Hg), keskmise parema koja rõhu (-2,26 vs 0,59 mm Hg), totaalse pulmonaalse resistentsuse (-4,52 vs 1,41 Wood'i ühikut), pulmonaalse vaskulaarse resistentsuse (-3,60 vs 1,27 Wood'i ühikut) ja süsteemse vaskulaarse resistentsuse (-4,31 vs 0,18 Wood'i ühikut) osas. Keskmise süsteemse arteriaalse rõhk ei erinenud oluliselt gruppide vahel (-4,33 vs -3,05 mm Hg). Avatud, mitte-randomiseeritud uuringu andmetel nende hemodünaamiliste näitajate paranemine püsis, kui epoprostenooli manustati vähemalt 36 kuud. Statistiliselt olulist koormustaluvuse paranemist täheldati 6-minuti kõndimise testis (p=0,001) patsientidel, kes said 8 kuni 12 nädalat pidevat intravenoosset ravi epoprostenooliga koos

konventsionaalse raviga (N=52) võrreldes nendega, kes said ainult konventsionaalset ravi (N=54) (8. ja 12. nädala kombineeritud muutus algtasemelt – mediaan 49 vs -4 meetrit; keskmine 55 vs -4 meetrit). Paranemist täheldati juba esimesest ravinädalast alates. 12-nädalase uuringu raviperioodi lõpuks olid elulemuse näitajad paranenud NYHA/WHO III ja IV funktsionaalse klassi patsientidel. 40-st patsiendist, kes said ainult konventsionaalset ravi, suri 8 (20%), samas mitte ükski patsient ei surnud 41-st epoprostenooli saanud patsiendist ( $p=0,003$ ). 162 järjestikkust primaarse pulmonaalse hüpertensiooniga patsienti, keda raviti epoprostenooliga, jälgiti keskmiselt 36 kuud. Epoprostenooliga oli 1, 2 ja 3 aasta elulemus vastavalt 87.8%, 76.3% ja 62.8%, mis oli oluliselt kõrgem, kui samas registris varasemalt konventsionaalsel ravil olevatel patsientidel (vastavalt 58.9%, 46.3% ja 35.4%) (6).

Epoprostenooli kroonilise pideva infusiooni toimet süsteemse skleroosiga assotsieeritud PAH (SSc-APAH) patsientidel uuriti prospektiivses avatud randomiseeritud 12-nädalases uuringus, kus epoprostenooli koos konventsionaalse raviga (N=56) võrreldi ainult konventsionaalse raviga (N=55) (7). Kui välja arvata 5 patsienti, kes kuulusid NYHA/WHO II funktsionaalsesse klassi, olid kõik patsiendid kas III või IV funktsionaalses klassis. Konventsionaalne ravi erines patsientide vahel ning sisaldas mõnda või kõiki järgmistest: antikoagulandid peaaegu kõikidel patsientidel, täiendav hapniku manustamine ja diureetikumid kahel kolmandikul patsientidel, suukaudsed vasodilataatorid 40% patsientidel ning digoksiin kolmandikul patsientidest. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli 6-minuti kõnnidistantsi pikenemine. Algtaseme mediaan konventsionaalse ravi grupis ja epoprostenool+konventsionaalse ravi grupis oli vastavalt 240 meetrit ja 270 meetrit. Pärast 12-nädalast ravi täheldati krooniliselt epoprostenooli saanud patsientidel võrreldes mittesaanutega statistiliselt oluliselt suurenenud CI'd, statistiliselt oluliselt vähenenud mPAP, mRAP, PVR ja mSAP. 12 nädala jooksul täheldati statistilist erinevust ( $p<0,001$ ) 6-minuti kõnnitesti algtaseme muutuses epoprostenooli koos konventsionaalse ravi grupis, võrreldes ainult konventsionaalset ravi saanud grupiga (mediaan 63,5 vs -36,0 meetrit; keskmine 42,9 vs -40,7 meetrit). Paranemisnähte täheldati mõnel patsiendil esimese ravinädala lõpus. Koormustaluvuse paranemisega kaasnes statistiliselt oluline paranemine düspnoe osas (mõõdetuna Borgi düspnoe indeksiga). 12. nädalaks oli NYHA/WHO klass paranenud 21-l (41%) patsiendil 51-st epoprostenooli saanud patsiendist ja mitte ühelgi ainult konventsionaalset ravi saanud patsiendil (N=48). 12-nädala elulemuses ei täheldatud statistiliselt olulist erinevust epoprostenooli või konventsionaalset ravi saanud SSc-APAH patsientide vahel. Raviperioodi lõpuks suri 56-st epoprostenooli saanud patsiendist 4 (7%), samas 55-st konventsionaalset ravi saanud patsiendist suri 5 (9%). Kolme nimetatud uuringu andmete metaanalüüs näitab intravenoosse epoprostenooliga ravitutel surma riski vähenemist 70% võrreldes võrdlusraviga (8). Pikaajaline ravi intravenoosse epoprostenooliga on osutunud efektiivseks ka kaasasündinud südameriketega assotsieeritud PAH (CHD-APAH) (9), portopulmonaalse hüpertensiooni (PoPH) (10) ja HIV-infektsiooniga assotsieeritud PAH (11) raviks vastavas funktsionaalses klassis (WHO III-IV). I/v epoprostenooli on otseselt võrreldud ühes mitterandomiseeritud avatud kliinilises uuringus 24 raske PAH-ga patsiendil kõrges annuses (120 µg/24 h) inhaleeritava iloprostiga. Mõlemas uuringugrupis tõusis 6 minuti kõnnitesti tulemus 3 kuu pärast. Kuid sündmustevaba elulemus oli oluliselt pikem i/v epoprostenooli saanute grupis (23 vs 16 kuud (12)).

Rohkem i/v epoprostenooli otseselt teise PAH spetsiifilise ravimiga võrdlevaid uuringuid, mis oleks avaldatud täismahus artiklina, e õnnestunud leida. Delcroix *et al.* on hinnanud kaudselt erinevaid ravimeid PAH ravis, kus ta järeldab, et erinevates uuringutes on tõendatud paranenud elulemus, püsiv paranemine 6 minuti kõnnitestis ja WHO funktsionaalses klassis (13). Antud tulemus korreleerub ka soovitusel tugevusega, mis on omistatud epoprostenoolravile kehtivates ravijuhendites (1, 2, 8, 14-16).

EPITOME-2 oli avatud prospektiivne IIIb faasi uuring (17), kus PAH haiged, kes olid pikaajaliselt epoprostenoolravi ajal stabiilsed, viidi üle ravilt epoprostenoolilt glütsiini ja mannitooliga (Flolan®) üle epoprostenoolile arginiini ja sukroosiga (Veletri®), mis on nn termostabiilne epoprostenool: võimalik on ravimi ettevalmistamine 1 kord nädalat (kuni 8 kassetti), püsib selliselt valmistatult ja külmas säilitatult toatemperatuuril stabiilne 24 tundi, koheselt kasutatuna kuni 48(72) tundi). 41 patsienti viidi üle teisele ravile (epoprostenoolile arginiini ja sukroosiga) ja jälgiti 3 kuu jooksul. 6 patsienti vajas doosi muutmist. Ei olnud erinevust baasvisiidi ja 3 kuu efektiivsuse näitajates. Kõrvaltoimed olid samad, mis varasemalt epoprostenoolraviga kirjeldatud. Tõusis patsientide rahulolu seoses ravi mugavusega (17). Veletri® ei ole hetkel Eesti ravimiametis registreeritud ravim, kuid on huvipakkuv potentsiaalset lihtsama manustamisskeemiga alternatiivina.

Jr k nr.	Uuringu autor (te) nimed	Uurimiskvaliteet <sup>7</sup>	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloomadus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
(2)	Galie N. et al.	A		Epoprostenool PAH ravis	Ravijuhis: süstemaatiline käsitlus			
(14)	Galie N. et al.	A		Epoprostenool PAH ravis	Ravijuhis: süstemaatiline käsitlus			
(15)	Hoepfer M. et al.	A		Epoprostenool PAH ravis	Ravijuhis: süstemaatiline käsitlus			
(16)	Taichman DB et al.	A		Epoprostenool PAH ravis	Ravijuhis: süstemaatiline käsitlus			
(8)	Galie N. et al.	A		Epoprostenool PAH ravis	Süstemaatiline käsitlus; lisaks metaanalüüs, mis näitab intravenoosse epoprostenooliga ravitutel surma riski vähenemist 70% võrreldes võrdlusraviga.			
(5)	Barst RJ, et al.	B <sup>1</sup>	81 primaarse pulmonaalse hüpertensiooni ga WHO	Epoprostenool +konventsionaalne ravi vs konventsionaalne ravi üksirandomiseeritud kontrollitud uuring	Koormustaluvus, elukvaliteet, kardiopulmonaalsed hemodünaamika,		Konventsionaalne ravi	12 nädalat

<sup>7</sup> Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõendus põhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõendus põhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõendus põhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõendus põhine on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

			III-IV grupi haiget		ja elulemus			
(4)	Rubin LJ. <i>et al.</i>	B <sup>1</sup>	24 primaar se pulmon aalse hüper tensiooni ga WHO III-IV grupi haiget	Epoprostenool +konventsiona alne ravi vs konventsiona alne ravi üksi randomiseeritu d kontrollitud uuring	Pulmona alne hemodün aamika	Sümptomid	Konvent sionaaln e ravi	8 nädalat random iseeritu t, jälgimis periood 18 kuud
(7)	Badesch DB, <i>et al.</i>	B <sup>1</sup>	111 süsteem se skleroo siga seotud mõõdu ka kuni raske raskusa stmega PAH haiget.	Epoprostenool +konventsiona alne ravi vs konventsiona alne ravi üksi randomiseeritu d kontrollitud uuring	Koormus taluvus	Kardiopulm onaalne hemodüna mika, pulmonaalh üpertensioo ni ja sklerodermi a sümptomid ja elulemus	Konvent sionaaln e ravi	12 nädalat
(9)	Rosenzweig, E. B. <i>et al.</i>	C	20 patsien di seeria	Epoprostenool CHD-APAH patsientidel vs. konventsiona alne ravi	Hemodü naamika põhinäita jate paranemi ne, elukvalit eedi paranemi ne			
(10)	Kronka	C	10 patsien di seeria	Epoprostenool PoPH patsientidel	Hemodü naamika põhinäita jate paranemi ne			
(11)	Nunes H. Et <i>al.</i>	C	82 patsient i	Epoprostenool III-IV WHO funktsionaalse	Elulemu se paranemi			6-47 kuud

				s klassis HIV- APAH patsientidel	ne			
(6)	McLaughlin et al	C	162 primaarse pulmonaalse hüpertensiooni ga patsienti, keda raviti epoprostenooliga	Epoprostenool III-IV funktsionaalses klassis PPH patsientide võrdlus ajaloolise grupiga	Elulemuse paranemine	Funktsionaalne klass, koormustaluvus, hemodünaamika	Ajalooline kontroll - konventsionaalne ravi	36 kuud
(12))	Reichenberger et al	C	24 WHO III-IV klassi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ga haiget	i/v epoprostenool vs kõrges doosis inhaleeritav iloprost	Sündmustevaba (surm, transplatsioon, atriaalne septostomia, ravi lisamist vajav kliiniline halvenemine) elulemus	Koormustaluvus 6 minuti kõnnitesti alusel	Kõrges annuses inhaleeritav iloprost	20 (1-76) kuud

<sup>1</sup>B, kuna tegemist on viitega ühele konkreetsele randomiseeritud kontrollitud kliinilisele uuringule.

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

ESC-ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension (European Heart Journal 2015 (1) järgi 1-A soovitus/tõendus põhise järgi on intravenoosne ravi prostatsükliini analoogiga näidustatud WHO III ja IV funktsionaalses klassis olevate pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (pulmonaalhüpertensiooni klassifikatsiooni grupi I) (1, 18) patsientidel. Teised ravijuhised, kus epoprostenoolil on samasugune näidustus/positsioon (aastatest 2004-2014): Euroopa kardioloogide Seltsi/Euroopa Kopsuarstide Seltsi varasemad juhised, Chest'i (The American College of Chest Physicians) juhised: (2, 8, 14-16).

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

Maailmapraktikas on epoprostenool WHO IV ja vähemal määral III funktsionaalses klassis olevate PAH (PH klassifikatsiooni grupi I) (1, 2, 8, 14-16, 18) patsientide standardne esmavaliku ravim. Eestis ei ole teadaolevalt ühtegi patsienti pikaajaliselt epoprostenooliga ravitud, peamine põhjus on ravimi kõrge hind.

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

Hetkel on PAH patsientide ravis Eestis kasutusel sildenafiil 20 mg × 3 VÕI ritotsiguat 2,5 mg × 3, bosentaan 125 mg × 2 VÕI ambrisentaan 10 mg × 1, inhaleeritav iloprost 2,5-5 µg 6-9 x päevas. WHO IV klassis olevatel patsientidel ei ole ükski neist ravimitest ega ravimite kombinatsioon 2015 avaldatud ESC/ERS ravijuhendi (1) alusel samaväärne i/v epoprostenooliga. Ainuke otsene võrdlusuuring on tehtud kõrges doosis inhaleeritud iloprostiga (12), mis on käsitletud punktis 3.2.

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

Taotletaval teenusel puudub senises loetelus analoog või tõsiselt võetav tõenduspõhiselt samaväärne alternatiiv.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

PAH haigeid ravivad nii Eestis kui maailmas peamiselt spetsialiseeritud keskustes töötavad kardioloogid ja pulmonoloogid, kes korraldavad ka ambulatoorset ravi. PAH-ga patsiendid võivad sattuda ka intensiivravi osakondadesse haiguse dekompensatsiooniga, kus ravi epoprostenooliga on vaieldamatu esmavalik, mille põhiülesanne on, osana patsiendi komplekssest käsitlusest, tuua patsient IV WHO funktsionaalsest klassist madalamasse funktsionaalsesse klassi.

#### 4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1. teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

*Teenuse tulemusel peaks pikema WHO IV funktsionaalses klassis olevate patsientide sündmustevaba ja üldine elulemus, paranema koormustaluvus, patsiendid liikuma madalamasse WHO funktsionaalsesse klassi (analüüs punktis 3.2).*

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

4.2. Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

Epoprostenool

Infektsioonid ja infestatsioonid:

Sagedased: Sepsis, septitseemia (sagedamini seostatakse Flolan'i manustamissüsteemiga)<sup>1</sup>

Vere ja lümfisüsteemi häired:

Sagedased: Trombotsüütide arvu vähenemine, erineva lokaliseerimisega verejooks (nt kopsu-, seedetrakti-, nina-, koljusisene-, protseduurijärgne-, retroperitoneaalne verejooks)

Teadmata sagedusega: Splenomegalia, hüpersplenism

Endokriinsüsteemi häired:

Väga harvad: Hüpertüreoidism

Psühhiaatrilised häired:

Sagedased: Ärevus, närvilisus

Väga harvad: Agiteeritus

Närvisüsteemi häired:

Väga sagedased: Peavalu

Südame häired:

Sagedased: Tahhükardia<sup>2</sup>, bradükardia<sup>3</sup>

Vaskulaarsed häired:

Väga sagedased: Näoõhetus (seda isegi üldanesteesias patsientidel)

Sagedased: Hüpotensioon

Väga harvad: Kahvatus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Teadmata sagedusega: Kopsuturse

Seedetrakti häired:

Väga sagedased: Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus

Sagedased: Koolikutaolised kõhuvalud, mõnikord kirjeldatud kui ebamugavustunnet kõhus

Aeg-ajalt esinevad: Suukuivus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sagedased: Nahalööve

Aeg-ajalt esinevad: Higistamine

Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused:

Väga sagedased: Lõualuu valu

Sagedased: Liigesvalud

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Väga sagedased: Valu (täpsustamata)

Sagedased: Valu süstekohas<sup>4</sup>, valu rindkeres

Harvad: Paikne infektsioon<sup>4</sup>

Väga harvad: Punetus infusioonikohas\*, pika i.v. kateetri umbumine\*, roidumus, pigistustunne rinnus

Uuringud:

Teadmata Vere glükoosisisalduse tõus

<sup>1</sup>Teatatud on kateetriga seotud infektsioonidest, mis on põhjustatud mikroorganismidest, mida alati ei peeta patogeenseteks (sh. mikrokokid).

<sup>2</sup>Flolan'i manustamisel annuses kuni 5 ng/kg/min on kirjeldatud tahhükardiat.

<sup>3</sup>Bradükardia, millega mõnikord kaasneb ortostaatiline hüpotensioon, on tekkinud tervetel vabatahtlikel, kes said epoprostenooli annuses üle 5 ng/kg/min. Bradükardia koos süstoolse ja diastoolse vererõhu märgatava langusega on tervetel teadvusel vabatahtlikel tekkinud pärast Flolan'i veenisest manustamist annuses 30 ng/kg/min.

<sup>4</sup>Seostatakse epoprostenooli (Flolan'i) manustamissüsteemiga (vt. Flolan'i SPC) ([http://193.40.10.165/SPC/Hum/SPC\\_12259.pdf](http://193.40.10.165/SPC/Hum/SPC_12259.pdf))

Kuna taotletav teenus lisandub konventsionaalsele ravile, ei ole kõrvaltoimete võrdlemine asjakohane (lisanduvad).

<b>P tabeli uuringu jrk nr.</b>	<b>3.2. Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused</b>	<b>Taotletav teenus</b>	<b>Alternatiiv 1 -</b>	<b>Alternatiiv 2 -</b>

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

Infektsioonide ja infestatsioonide raviks, k.a. sepsise raviks antimikrobiaalne ravi vastavalt kohalikele ravijuhistele, vajadusel septilise šoki ravi (koodid 416N/484R), vajadusel



tsentraalveenikateetri vahetus (7704, 2508L vahepealseks perioodiks); verejooksude lokaliseerimine ja peatamine, iivelduse korral antiemeetiline ravi, kõhulahtisuse korral selle korrigeerimine (loperamiid); hüpotensiooni korral vasopressorite kasutamine, valu raviks analgeetikumide kasutamine.

Väiksemate kõrvaltoimete tõttu võib vajalik olla eriarsti korduv vastuvõtt: kood 3004.

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

Ühekordne vajadus

- Eriarstide konsiilium (ravi vajaduse otsustamiseks) × 1 (vajalik ka muu ravi PAH spetsiifilise ravi otsustamiseks, eraldi kodeeritav)
- Tunnelleeritud tsentraalveenikateetri paigaldamine lokaalanesteesias × 1 (7704)
- Tsentraalveenikateeter × 1
- II astme intensiivravi ravi tiitrimise ajal (2045)-kuni 10 päeva, patsiendi õpetus
- Infusioonipump (CADD Legacy Plus) × 2 (tagamaks katkematut ravimi manustamist), pumbakott × 1

Korduv vajadus

- intravenoosse prostatsükliini analoogi varu, mis tagab katkestusteta püsiinfusiooni
- Ravimi ettevalmistamise ja manustamise kulutarvikud (kassett, infusioonivoolik, süstal, 2 nööla, antiseptiline lahus)
- kodune spetsialiseeritud õendusteenus (3026)
  - Sõltuvalt sellest, kas patsient saavutab pumba kasutamisel autonoomia on 2 tüüpi koduviisiidid
    - i. Mitteautonoomsetel patsientidel (kes ise ei suuda pumpa täita) 2 visiiti päevas (1/2 tundi × 2) kontrollimaks tsentraalveeni plaastrit ja täitmaks kassetti
    - ii. Autonoomsetel patsientidel 1 visiit nädalas (1/2 tundi) kontrollimaks/vahetamaks tsentraalveeni plaastrit.
- Lisaks koduviisit või ambulatoorne arstiviisit 1 x kuus kuue kuu jooksul, edasi 1 visiit 3 kuu jooksul kontrollimaks pumpa, ravimi varu, kõrvaltoimeid jms (arsti visiitid vähemalt 3 kuu tagant ka ilma taotletava teenuseta).

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

Teenust võivad osutada vaid spetsiaalsetes keskustes töötavad pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravis pädevad arstid konsiiliumi otsusega ja vastava väljaõppe saanud õenduspersonal.

4.6 patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Ambulatoorne ravi peab olema järjepidev, katkestused ravis võivad olla tervisele ohtlikud, ja seetõttu nõuab patsiendilt oma seisundi ja ravi läbiviimise täpset sisulist mõistmist ja väga head koostöövalmidust.

## 5 Vajadus

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

Kuna PAH on juba iseenesest harvaesinev haigus ning III-IV WHO funktsionaalses klassis olevate PAH patsientide hulk on omakorda murdosa PAH-patsientide üldarvust, on teenust vajavate patsientide arv väike. Tuginedes Eesti pulmonaalhüpertensiooni andmekogu andmetele võiks Eestis hetkel olla 2-4 haiget, kes potentsiaalselt teenust vajaksid ning kellel ei oleks vastunäidustusi (sealh. punkt 4.6. tulenevalt).

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal $t^*$	Patsientide arv aastal $t+1$	Patsientide arv aastal $t+2$	Patsientide arv aastal $t+3$
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>4</b>
	2-4	2-4	2-5	2-5

\* $t$  – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

5.5 teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal $t$	Teenuse maht aastal $t+1$	Teenuse maht aastal $t+2$	Teenuse maht aastal $t+3$
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>

## 6 Taotletava teenuse kirjeldus

6.4 teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm); *Ravi alustamisel vajalik madalama astme intensiivravivõimalustega palat. Edasine ravi ambulatoorne.*

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

Patsiendikoolitus, patsiendi korduv nõustamine PAH keskuse meeskonna (PAH õe ja arsti poolt), tunnelkateetri paigaldamine lokaalanesteesia kooskõlas kõigi anti- ja aseptika reeglitega, ravi tiitrimine haiglatingimustes.

6.6 Teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

- Patsientide valik ja raviotsuse konsiiliumi korraldamine
- Patsiendi hospitaliseerimine ravi alustamiseks- tõenäoliselt teostatud niigi halva üldseisundi tõttu
- vastavate pumpade (kasutuses olev ja varu) ja ravimi piisava tagavara tagamine
- Tsentraalse venoosse (tunnelleeritud) veenitee rajamine
- Ravi tiitrimine statsionaari tingimustes
- Patsiendikoolitus
- Patsiendi suundumisel kodusele ravile õe regulaarne koduvisiit ravimi ettevalmistamiseks ja ravijärgimuse tagamiseks
- Ravimi tarne tagamine
- Patsiendi korralised ambulatoorsed visiidid (*kuuluvad üldkorras kompenseerimisele*)

## 7 Nõuded teenuse osutajale

7.4 Teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm); Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravimise kogemusega arstid. Teenust saavad Eestis osutada ainult piirkondlikud haiglad (SA PERH, SA TÜK)

7.5 infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus; Vajalik spetsialiseeritud ambulatoorne õendusabi

7.6 personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

Õdedele on vaja erikoolitust (mida tehakse spetsialiseeritud PAH keskustes Euroopas)

7.7 Minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks; Eestis olev patsientide hulk peab olema piisav.

7.8 Teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

Teenuse osutaja valmisolekul on otsustav mõju ravi tulemustele, ravi kvaliteedile ja patsiendiohutusele. Teenust saavad Eestis osutada ainult piirkondlikud haiglad (SA PERH, SA TÜK), kitsamalt seal töötavad PAH ravi kogemustega arstid ja õenduspersonal.

## 8 Kulutõhusus

8.4 Teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

Epoprostenool (Flolan):

Epoprostenooli hind:

Viaal = 0,5 mg; viaali hind = ■■■■■ €; minimaalne ravimi kulu = 2 ng/kg/min; maksimaalne ravimi kulu = 16 ng/kg/min; minimaalne ravimi kulu ööpäevas 75 kg-se inimese puhul = 0,216 mg/24h/75 kg;

maksimaalne ravimi kulu ööpäevas 75 kg-se inimese puhul = 1,728 mg/24h/75 kg; minimaalne epoprostenooli maksumus ööpäevas = ■■■■■ EUR/24h/75kg; maksimaalne epoprostenooli maksumus ööpäevas = ■■■■■ EUR/24h/75kg; keskmine epoprostenooli maksumus ööpäevas = ■■■■■ EUR/24h/75kg.

Lisanduvad punktis 6.3. kirjeldatud tegevuste ning tarvikute hinnad (toodud välja eraldi tabelis).

### Arvestus 180 päeva ravi kohta

Infusioonipump	tk	2	2200	20%	5280
Kateeter		1	44,74	20%	54
Pumba kott	tk	1	50	20%	60
Kassetid	tk	360	25	20%	10 800
Kuluvahendid pumpade täitmisel (süstal, kaks nõela, antiseptiline lahus)	tk	360	4,5	20%	1 944
Infusioonivoolikud	tk	360	4	20%	1 728
Koduõendusteenus (3036)	kor d	25/36 0	11,08		277/3988,8
Tsentraalveenikateetri paigaldamine (7704)	kor d	1	75,76		75,76
Arsti korduvvisiit (3004)	tk	6	12,22		73,32

8.5 Teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;

Parenteraalsele ravile prostatsükliini analoogiga (epoprostenool) puudub tõendus põhisel samaväärne alternatiiv. Eestis ravitakse vastavaid patsiente ühe või kahe suukaudse ravimiga (üks fosfodiesteraasi-5 inhibiitor (Eestis ainult sildenafiliil (Revatio)) ja üks endoteeliinireseptori antagonist (ambrisentaan või bosentaan)), millele reeglina lisatakse inhaleeritav prostatsükliini analoog (iloprost). Selline raviskeem ei ole teadvalt samaväärne raviga parenteraalselt manustatava prostatsükliini analoogiga (epoprostenooliga) (8).

Ravim	Toimeaine	Pakendi hind (€)	Doos	180 ravipäeva maksumus HK-le (€)	365 ravipäeva maksumus HK-le (€)
Flolan 500 µg	epoprostenool	■■■■■	2-16 ng/kg/min	69 474,34	140 878,53
Revatio 20 mg N90	sildenafil	468,09*	60 mg	2 808,54	5 695,10

Bosentan Norameda 125mg N56	bosentan	1 151,15	250 mg	7 400,25	15 006,06
Volibris 10 mg N30	ambrisentaan	2 138,01	10 mg	12 828,06	26 012,46
Ventavis 10µg/ml N168	iloprost	2 625,66	keskmiselt 30µg	8 439,62	17 113,68
Kombinatsioon sildenafiliil + bosentaan + ilopost		18 648,41		37 814,83	
Kombinatsioon sildenafiliil + ambrisentaan + ilopost		24 076,22		48 821,23	

8.6 Ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

WHO III-IV funktsionaalses klassis olevate PAH patsientide efektiivne parenteraalne ravi prostatsükliini analoogiga (epoprostenool) vähendab kulutusi intensiivravile vähendades ravipäevade arvu, sealh. haiglasviibimise kogukestust, haiguskoormust ja suremust. Mõju ajutise töövõimetuse hüvitise kuludele võib olla marginaalne, kuna 1) PAH on haruldane haigus, 2) PAH III-IV WHO funktsionaalses klassis, mis vajaks efektiivset parenteraalset ravi prostatsükliini analoogiga (epoprostenool) on seda haruldasem ja 3) niisugused haiged ei tööta niikuinii regulaarselt oma rasketest haigusest tingituna.

8.7 patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega  
*Patsientide tehtavad lisakulutused on seotud regulaarsete ja erakorraliste haiglakülastustega.*

## 9 Omaosalus

9.4 hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult  
Patsientide valmisolek ja võimalus teenuse eest tasumiseks puudub ravi kõrge hinna tõttu.

10 Esitamise kuupäev	29.12.2015
11 Esitaja nimi ja allkiri	Kaija Tammekivi, Eesti Kopsuarstide Selts

## 12 Kasutatud kirjandus

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2015.

([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=26320113](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=26320113) )

2. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Sechtem U, Al Attar N, Andreotti F, Aschermann M, Asteggiano R, Benza R, Berger R, Bonnet D, Delcroix M, Howard L, Kitsiou AN, Lang I, Maggioni A, Nielsen-Kudsk JE, Park M, Perrone-Filardi

P, Price S, Domenech MT, Vonk-Noordegraaf A, Zamorano JL. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.

([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19713419](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19713419) )

3. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D34-41.

([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=24355639](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=24355639) )

4. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, Diehl JH, Crow J, Long W. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;112:485-91.

([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=2107780](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2107780) )

5. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller CA, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jobsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334:296-301.

([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8532025](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8532025) )

6. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477-82.

([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12234951](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12234951) )

7. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, Rich S, Barst RJ, Barrett PS, Kral KM, Jobsis MM, Loyd JE, Murali S, Frost A, Girgis R, Bourge RC, Ralph DD, Elliott CG, Hill NS, Langleben D, Schilz RJ, McLaughlin VV, Robbins IM, Groves BM, Shapiro S, Medsger TA, Jr. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425-34.

([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10733441](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10733441) )

8. Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, Klepetko W, McGoon MD, McLaughlin VV, Preston IR, Rubin LJ, Sandoval J, Seeger W, Keogh A. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D60-72.

([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=24355643](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=24355643) )

9. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99:1858-65.

([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10199883](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10199883) )

10. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999;30:641-8.

([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10462369](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10462369) )

11. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, Le Gall C, Parent F, Garcia G, Herve P, Barst RJ, Simonneau G. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1433-9.

([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12615632](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12615632) )

12. Reichenberger F, Mainwood A, Morrell NW, Parameshwar J, Pepke-Zaba J. Intravenous epoprostenol versus high dose inhaled iloprost for long-term treatment of pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2011;24:169-73.

([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=20601049](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20601049) )

13. Delcroix M, Spaas K, Quarck R. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension: a plea for earlier parenteral prostacyclin therapy. *Eur Respir Rev* 2009;18:253-9.

([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=20956150](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20956150) )

14. Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, Olschewski H, Peacock A, Pietra G, Rubin LJ, Simonneau G, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, McGregor K, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Barbera JA, Gibbs S, Hoeper M, Humbert M, Naeije R, Pepke-Zaba J. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:2243-78.

([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15589643](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15589643) )

15. Hoeper M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera J, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs S, Gomez-Sanchez M, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Pulmonary Hypertension. Pocket Guidelines. 2009. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/products/pocket/Pages/PAHaspx> 2009.

16. Taichman DB, Ornelas J, Chung L, Klinger JR, Lewis S, Mandel J, Palevsky HI, Rich S, Sood N, Rosenzweig EB, Trow TK, Yung R, Elliott CG, Badesch DB. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2014;146:449-75.

([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=24937180](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=24937180) )

17. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, Boonstra AB, Granton J, Langleben D, Subias PE, Galie N, Pfister T, Lemarie JC, Simonneau G. EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2014;167:210-7.

([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=24439982](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=24439982) )

18. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43-54.

([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19555858](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19555858) )