

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Sõlmelise sügatõve ravi IL-4 retseptori α -ahela vastase monoklonaalse antikehaga, 4-nädalane ravikuur
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 ülaserava.</i>	1591
Kuupäev	08.05.2024

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Sõlmeline sügatõbi (SS) on kroonilise sügelusega kulgev haigus, millele on iseloomulik tugevalt sügelevate, kohati pigmenteerunud, sõlmjate lööbeelementide esinemine nahal. Kuigi haiguse tekkepõhjus on teadmata, on immuun- ja neuroloogiliste mehhanismide düsregulatsioon oluline sügeluse tsükli ehk kroonilise sügeluse ja korduva sügamise tsüklilise mustri tekkes. Sõlmeline sügatõbi esineb sageli koos muu, allasetseva nahahaigusega (nt. atoopiline dermatiit), aga ka koos teiste süsteemsete või neuroloogilise haigustega, millel arvatakse olevat mõju SS väljakujunemisele. Kuigi olemuselt reeglina healoomuline haigus, siis on sellel märkimisväärne negatiivne mõju patsientide elukvaliteedile, ööunele ja ning sageli kaasnevad vaimse tervise häired nagu ärevushäired ja depressioon. Sõlmelise sügatõve keskmine levimus USAs läbi viidud uuringu andmetel on 72 juhtumit 100 000 inimese kohta, Saksamaal umbes samas suurusjärgus (1, 2). Haigus võib avalduda igas vanuses, kuid rohkem alates keskeast. Haigestumise keskmine vanus jääb ligikaudu 50-54 eluaasta juurde (1, 2).

Sõlmelise sügatõve kõige iseloomulik sümptom on krooniline tugev sügelus, lisaks jäsemel ja kehatüvel paiknevad paksenenud sõlmetaolised lööbelemendid, mida võib olla mõnest kuni mõnesajani. Sõlmed on suuruselt 3 mm - 2 cm, soomuselise ketendava pinnaga ning sageli hüperpigmenteerunud. Tavaline on ka korduvatest sügeluse ja kratsimise tsüklitest tingitud katki ekskorieeritud nahk ja isegi veritsus. Mõnel patsiendil kaasneb sügelusele ka põletus- või kõrvetustunne. Sügeluse ja sõlmede iseeneslik taandumine ei ole tõenäoline (1).

Haiguse raskusastme ja süsteemse ravivajaduse hindamiseks on taotleja hinnangul objektiivne ja hea Saksa dermatoloogide välja töötatud sügelevate nahahaiguste küsimustik (3).

Sõlmelise sügatõve raviks on esialgu näidustatud lokaalne ravi niisutavate baaskreemide ja -salvidega, glükokortikoididega ja kaltsineuriini inhibiitoritega. Kui patsiendile on näidustatud süsteemne ravi, siis kasutatakse valgusravi (UVB 311nm, PUVA), gabapentinoide (gabapentiin, pregabaliin) ja immuunosupressante (tsüklosporiin või metotreksaat) (4, 5). Nende ravimeetodite efekt on varieeruv ja enam kui pooled patsiendid ei saa loodetud abi. Raske haigusvormiga patsiendid vajavad ägenemiste korral sageli statsionaarset ravi kuni mitmel korral aastas.

SS korral esineva tugeva kroonilise sügeluse tekkel osalevad erinevad mediaatorid nagu interleukiin-31, trüptaas, histamiin, prostaglandiinid, neuropeptiidid jne. Lisaks on uuringud näidanud, et oluline roll on ka neutraalsel ja neuropeptiidide düsregulatsioonil. Oluline on ka, kuidas sügeluse signaal perifeeriast kesknärvisüsteemi edastatakse ning selles mängib olulist rolli interleukiin-4 (IL-4) retseptor, mida ekspresseerivad sensoorsed neuronid dorsaaljuureganglionis ning mida aktiveerivad erinevad sügeluse mediaatorid (6). Selle retseptori aktiivsuse pärssimisel põhineb dupilumabi toimemehhanism.

Dupilumab on olnud alates 2022. aastast nii USAs FDA (Food and Drug Administration) poolt kui Euroopa Liidus EC (European Commission) heaks kiidetud sõlmelise sügätõve raviks. Antud tervishoiuteenuse taotluse eesmärgiks on pakkuda sõlmelist sügätõve põdevatele patsientidele tõenduspõhist, tõhusat ja ohutut ravi dupilumabiga. Hindan näidustusi süsteemsele bioloogilisele ravile dupilumabiga mõõduka kuni raske ravile allumatu ja refraktaarse sõlmelise sügätõve põhjendatuks ja asjakohaseks.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotleja poolt esitatud sõlmelise sügätõve kirjeldus on ajakohane ja adekvaatne, ühtides nii UptoDate.com kui Synbase.com veebilehtedel kirjeldatuga ning haigust käsitlevate artiklite vastavate kirjeldustega. Tegemist on kroonilise haigusega, mis ei vähenda oodatavat eluiga, küll aga vähendab inimeste elukvaliteeti ja töövõimet. Taotluses esitatule ja käesoleva hinnangu punktis 1 toodule midagi lisada ei ole.

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

Otsing kliiniliste uuringute lehel clinicaltrials.gov annab otsingusõnadega „dupilumab“ ja „prurigo nodularis“ 5 vastet, mis vastavad 5 erinevale kliinilisele uuringule. Neist kaks ei ole veel aktiivselt alanud, üks on patsientide värbamise faasis ja kaks on lõpuni viidud ning tulemused avaldatud (8). Lõpuni viidud uuringud on PRIME ja PRIME2, mis olid multitsentrilised, topeltpimedad, platseebo-kontrollitud faas 3 uuringud, kuhu kaasati sõlmelise sügätõvega patsiente, kelle sügelus oli topikaalsete retseptiravimitega ebarahuldavalt kontrollitud. Kõikidel patsientidel oli tugev sügelus- WI-INRS (*worst itch numeric rating scale*) skoori järgi keskmiselt 8,5 ning neil esines 20 või rohkem lööbelementi uuringu alguses. Uuringud olid muus osas identselt plaanitud, aga PRIME uuringus oli primaarse tulemusnäitaja viimane hindamine 24. nädalal, PRIME2 uuringus ainult 12. nädalal. Lisaks hinnati sekundaarsete tulemusnäitajatena PRIME uuringus 12. nädalal ning PRIME2 uuringus 24. nädalal nii WI-INRS skoori kui teisi teiseseid tulemusnäitajaid.

PRIME (NCT04183335) uuringusse kaasati 151 sõlmelise sügätõve patsienti, kellest 75 said dupilumabi ja 76 platseebot. PRIME2 (NCT04202679) uuringusse kaasati 160 patsienti, kelles 78 said dupilumabi ja 82 platseebot. Dupilumabi annustati mõlemas uuringus esimesel päeval 600 mg s/c (nahaalusi), millele järgnes iga 2 nädala tagant 300 mg/sc dupilumabi või platseebot s/c manustatuna kuni 12. nädalani PRIME2 uuringus ja 24. nädalani PRIME uuringus. Mõlemas uuringus mõlemas grupis oli patsientidel lubatud kasutada lokaalselt glükokortikoide ja kaltsineuriini inhibiitoreid. Uuringutes hinnati esmase tulemusnäitajana nende patsientide hulka, kelle sügelus vähenes WI-INRS skoori

järgi kliiniliselt olulisel määral ehk vähemalt 4 punkti. Teiseste tulemusnäitajatena hinnati lööbeelementide arvu IGA-PN-S skoori alusel, elukvaliteedi, nahavalu, une ja vaimse tervise muutusi.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	Vt p 3
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Aktiivse toimeainega samal viisil manustatud platseebo.
Uuringu pikkus	Primaarse tulemusnäitaja jaoks 24 nädalat PRIME uuringus, 12 nädalat PRIME2 uuringus. Tegelikult analüüsiti teiseseid tulemusnäitajaid PRIME2 uuringus ka 24. nädalal.
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Primaarse tulemusnäitaja ehk vähemalt 4-punktise vähenemise WI-INRS skooris saavutas mõlemas uuringus dupilumabi grupist oluliselt rohkem uuritavaid kui platseebo grupist.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	PRIME uuringus 24. nädalal 45/75 (60,0%) versus 14/76 (18,4%) 24. uuringus (erinevuse 95% usaldusvahemik 27,8–57,7; P < 0,001); PRIME2 uuringus 12. nädalal 29/78 (37,2%) versus 18/82 (22,0%) (erinevuse 95% usaldusvahemik, 2,3–31,2; P = 0,022)
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Teiseste tulemusnäitajatena hinnati lööbeelementide arvu IGA-PN-S skoori alusel, elukvaliteedi, nahavalu, une ja vaimse tervise muutusi.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Kõikide analüüsitud sekundaarsete tulemuste osas saavutasid dupilumabi saanud patsiendid kliiniliselt ja statistiliselt paremad tulemused kui platseebot saanud.

Nii PRIME kui PRIME2 on kvaliteetselt teostatud faas III uuringud, kus võrdlusrühmad olid uuringu alguses hästi tasakaalustatud. See annab kindlust, et uuringu tulemused on tõesed ja kallutatuse tõenäosus on väike. Mõlemas uuringus andis dupilumabravi platseeboga võrreldes statistiliselt ja kliiniliselt olulise positiivse efekti nii esmase kui teiseste tulemusnäitajate lõikes.

Uuringu miinustena võib välja tuua piiratud, suhteliselt lühikese jälgimisaja, mistõttu ei ole andmeid ravimi pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse kohta. Küll on aga on müügiloo kohaselt soovitatud katkestada ravi patsientidel, kes 24 nädala jooksul ei ole saanud ravimist positiivset ravivastust.

Uuringu käigus ei olnud patsientidel lubatud kasutada kõrges doosis glükokortikosteroide (GKS) muul viisil kui vajaduspõhise hooravimina. Seetõttu on võimalik, et teatud patsiendid, kes enne ravi alustamist olid võtnud kõrgemas doosis GKS kui ravi jooksul, kogesid haiguse stabiliseerituse kadu. See asjaolu võib olla takistuseks uuringu tulemuste üldistamisel nende patsientide populatsioonile, kes potentsiaalse dupilumabravi korral jätkavad tavapäraste kõrgete GKS annustega. Sellegipoolest võib dupilumabi tõenduspõhisust sõlmelise sügatõve näidustusel pidada heaks.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Aastal 2023. avaldatud ülevaateartiklis hinnati dupilumabravi tulemuslikkust ja ohutust sõlmelise sügatõve ravimisel 24 avaldatud artikli põhjal 4, 12, 16 ja rohkem kui 16 nädalat hiljem. Rohkem kui 16 nädalat hiljem oli täielik remissioon 45,3% patsientidest ning osaline remissioon oli 43,8% patsientidest. Keskmine sügelus, mida hinnati skaalal 1-10, langes 9,0-lt 0,9-ni. Raviga ei kaasnenud raskeid kõrvaltoimeid. Kõige sagedam kõrvaltoime oli konjunktiviit (12,6%) (9).

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Dupilumab on kliinilises kasutuses alates 2017.a, mil sai müügiload nii USAs kui Euroopas. Sõlmelise sügatõve raviks on dupilumab olnud näidustatud nii USAs kui Elis alates 2022. aastast. Punktis 4. on välja toodud ühe värske ülevaateartikli lühikokkuvõtte, mille alusel võib dupilumabi ravi sõlmelise sügatõve korral hinnata ühtaegu nii tõhusaks kui ohutuks.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Dupilumabile ei ole tõenduspõhist alternatiivi antud diagnoosiga patsientidel.

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

Ainult sõlmelise sügatõve raviks mõeldud ravijuhiseid ei ole, vaid sõlmelise sügatõve ravi käsitletakse kroonilise sügeluse üldisemates ravijuhistes. Viimane, 2022. aastal välja antud S2k juhise: "Diagnosis and treatment of chronic pruritus" on välja antud enne kui dupilumab Euroopas sai sõlmelise sügatõve korral ametlikult näidustatud ravimi staatuse ning on selles juhises SS süsteemseks raviks näidustatud 3. rea ravimina (9).

Uptodate.com meditsiiniandmebaas ja kliiniliste otsuste tugi soovitab süsteemse ravi vajadusel dupilumabi esmavaliku ravimina. Taotluses esitatu võib seega hinnata adekvaatseks ja asjakohaseks.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses esitatu vastab erialakirjanduses avaldatule:

Ravile peab eelnema eriarsti visiit – haiguse diagnoos (kliiniline uuring, biopsia, seroloogilised testid, üldanalüüsid, kaasuvad haigused) ja raviplaani koostamine. Enne dupilumabravi on soovituslik hinnata haiguse raskusaste. Soovituslik on teostada

hemogramm, uriinianalüüs ja rasedustest. Dupilumabiga ei kaasne vajaduse erinevate analüüside jälgimiseks. Hoida süstelahus süstlis või pen-süstlis välispakendis valguse eest kaitstult külmkapis (2...8 °C). Mitte lasta külmuda. Võtta külmkapist välja vähemalt 45 minutit enne süstimist ja lasta soojeneda toatemperatuurini. Süstelahust süstlis või pen-süstlis mitte loksutada. Eeltäidetud süstlit või pen-süstlit võib hoida külmkapist väljas ravimi pakendi infolehes märgitud ajaperioodil ja temperatuuril. Esimene süst teostatakse subkutaanselt (s/c) tavaliselt meditsiinitöötaja poolt tervishoiuasutuses. Dupilumabi esimene annus vastavalt kirjanduses soovitatule on 600 mg s/c. Seejärel manustatakse 300 mg s/c igal teisel nädalal, võimalusel patsiendi enda poolt tema kodus. Sõlmelise sügatõvega haige jääb dermatoveneroloogi jälgimisele.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Raviteenust võivad osutada kõik raviasutused, kus töötab atoopilise dermatiidi diagnoosimise ja ravi kogemusega dermatoveneroloog. Raviteenuse osutamiseks vajalik kogemus on olemas regionaal- ja keskhaiglates.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Teenuse osutamine peaks esmaselt toimuma ambulatoorselt eriarsti vastuvõtu raames. Edaspidi teeb süste patient ise oma kodus.

9.3. Raviarve eriala

Dermatoveneroloogid

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Senini publitseeritud ravimuuringud dupilumabiga sõlmelise sügatõve ravis on kestnud kuni 24 nädalat. Jätku-uuringute osas puudub teave. Sõlmelise sügatõve ravi on teadaolevalt elukestev, kuid ravimuuringutes avaldatu põhjal võiks patsiendi jaoks märgatav kliiniline toime saabuda alates 4. nädalast pärast ravi alustamist. Raviteenuse maht ja osutatav kvaliteet ei ole omavahelises seoses.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Dupilumabravi atoopilise dermatiidi näidustusel on kasutusel praegu paljudes piirkondlikes ja keskhaiglates. Vajalik on ambulatoorne eriarsti konsultatsioon, jälgimine ning õe nõustamistegevus süstimise vm. nõustamise osas. Ei ole vaja täiendavat või eriväljaõpet.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Tervishoiuasutuses peaks olema ambulatoorse konsultatsiooni võimalus, samuti meditsiiniõe nõustamise võimalus. Lisaseadmeid teenuse osutamiseks vaja ei ole.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Ravi dupilumabiga on rakendatud dermatoveneroloogias ja pulmonoloogias teistel näidustustel alates 2018. aastast. Sõlmelise sügatõve raviks ei ole Eestis seni dupilumabravi rakendatud.

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

Taotleja hinnangul vajab teenuse osutamise 1. aastal seda 10 patsienti, kellele osutatakse teenust kokku 260 korral aastas ning 3. aastal 20 patsienti, kellele osutatakse teenust kokku 520 korral aastas. 4. aastaks prognoosib taotleja teenuse osutamise vajadust 25 patsiendile. Patsientide hulga suurenemine toimub uute patsientide lisandumise arvelt. Tervisekassa müüdnud ravimite statistika andmetel on aastal 2023 sõlmelise sügätõve diagnoosi näidustusel ravimeid ostnud 190 inimest. Pole aga teada, kui paljud nendest saavad ravimitest rahuldava ravitoime ja vastaksid seega käesoleva taotluse tingimustele. Kuna taotlejaks on Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts, siis võib oletada, et neil on hea ülevaade vastavat raviteenust vajavate patsientide hulgast Eestis ning kogemusele tuginedes ka võime selle hulga muutusi prognoosida.

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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Uusi tervishoiuteenuseid ei lisandu.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Madalama efektiivsusega ravi vajab suurenenud kogust toopilisi vahendeid, sagenevad visiidid dermatoveneroloogi juurde ning hospitaliseerimised. Lisaks tervishoiuteenused patsiendi vaimse tervise probleemidega tegelemiseks.

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Ägenemiste korral vajavad patsiendid statsionaarset ravi kuni mitmel korral aastas, mis kestab kuni 10 päeva ägenemise kohta.

Kood 2065 *10 * keskmiselt 2 korda aastas.

Valgusteraapia: Kitsakimbu UVB või UVA1 3-5 korda nädalas 6-12 nädalat (Kood 3035) õe iseseisev vastuvõtt

PUVA 3-5 korda nädalas 6-12 nädalat (Kood 3075 päevaravi)

Uus teenus vähendab eeldatavasti patsientide eriarsti ambulatoorsele vastuvõtule pöördumiste arvu ning alternatiivsete raviviiside vajadust.

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Kuna tegemist on patsientidega, kes on juba aastaid ravitud ja dermatoloogide poolt jälgitud, siis uusi ravijuhtusid ei lisandu.

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

Dupilumabi kasutamisel väheneb oluliselt või kaob vajadus paikseks raviks glükokortikosteroididega ning kaltsineuriini inhibiitoritega. Vähenevad ka baaskreemide kogused. Hea raviefekti korral kaob vajadus muude immunosupressiivsete ravimite (nt

metotreksaat, tsüklosporiin) manustamiseks ja statsionaarseks raviks ning valgusteraapiaks.

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

Sõlmelise sügatõvega kaasnevad sageli psüühilised probleemid (depressioon, ärevus, unehäired jt), millel on märgatav mõju inimese üldisele elukvaliteedile ja töövõimele. Alternatiivsete raviviiside tõhusus on kirjanduse andmetel piiratud ja patsientide rahulolu nendega vähene. Seetõttu lisanduvad vaimse tervise probleemide raviks visiidid perearsti juurde, psühholoogilise ja psühhiaatrilise nõustamise ja ravi vajadus, antidepressiivsed jt psühhiaatrilised preparaadid.

- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusle

Taotletava teenuse saamine ei eelda patsiendilt töövõimetuslehele jäämist. Ravi efektiivsuse korral patsiendi töövõime paraneb, sest väheneb sügeluse negatiivne mõju vaimsele tervisele.

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

Arvestades sõlmelise sügatõve negatiivset mõju patsientide elukvaliteedile ning töövõimele, ei ole omavastutus põhjendatud. Patsiendi poolt on ette näha lisakulutusi seoses regulaarse (igal 2. nädalal) raviasutuse külastusega s/c ravimsüstide saamiseks juhul kui patsient ei ole ise võimeline ennast s/c süstima. Taotleja hinnangul teeb esimese s/c süste tervishoiutöötaja ning edaspidi teeb seda patsient ise kodus. Sellegipoolest võib eeldada, et patsient peab aeg-ajalt tegema lisakulutusi tervishoiuasutuses käimiseks näiteks ravitulemuse hindamiseks.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäolised.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Seni avaldatud andmed osutavad, et patsiendi isikupära ei oma arvestatavat mõju ravi tulemustele.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Patsiendil peab olema süsteemse ravi näidustusega keskmise või raske astmega sõlmeline sügatõbi (L28) vastavalt viites 3 toodud küsimustikule.

Eelnevalt peab olema teostatud süsteemse ravi kuur alljärgnevate preparaatidega:

- a) Gabapentinoid (gabapentiin, pregabaliin) 8 nädalat
- b) Kas tsüklosporiin 8 nädalat või metotreksaat 12 nädalat

Kokkuvõte

Taotletakse dupilumabravi (bioloogiline ravi IL-4 retseptori α -ahela vastase antikehaga) registreerimist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu ravile allumatu ja refraktaarse

sõlmelise sügätõve (prurigo nodularis) raviks. Sõlmeline sügätõvi on elukvaliteeti tugevalt häiriv potentsiaalselt invaliidistav nahahaigus, millele pole head alternatiivset tõenduspõhist ravi. Praegu sõlmelise sügätõve näidustusel kasutatav ravi on patsientide hinnangul väheefektiivne. Uuemate uuringute järgi ning meditsiiniandmebaaside kohaselt on dupilumab esmaseks sõlmelise sügätõve süsteemseks raviks näidustatud ning sellel on hea ohutusprofiil. Tervishoiuteenuse ohutuks ja optimaalseks kasutuseks peaksid patsiendid olema dermatoveneroloogi poolt diagnoositud ning jälgitud.

17. Kasutatud kirjandus

1. Huang AH, Williams KA, Kwatra SG. Prurigo nodularis: Epidemiology and clinical features. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Dec;83(6):1559-1565. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.183. Epub 2020 May 23. PMID: 32454098.
2. Ständer S, Ketz M, Kossack N, et al. Epidemiology of Prurigo Nodularis compared with Psoriasis in Germany: A Claims Database Analysis. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(18):adv00309. doi:10.2340/00015555-3655
3. Augustin, M., Zeidler, C., von Kiedrowski, R., Metz, M., Darsow, U., Raap, U., Legat, F.J., Sebastian, M., Weisshaar, E. and Ständer, S. (2023), Indication for systemic therapy in chronic prurigo: Annotated checklist for practice. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* <https://doi.org/10.1111/ddg.15152>
4. Misery L, Chronic prurigo, *British Journal of Dermatology*, Volume 187, Issue 4, 1 October 2022, Pages 464–471, <https://doi.org/10.1111/bjd.21698>
5. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, Chen S, Trier AM, Xu AZ, Tripathi SV, Luo J, Gao X, Yang L, Hamilton SL, Wang PL, Brestoff JR, Council ML, Brasington R, Schaffer A, Brombacher F, Hsieh CS, Gereau RW 4th, Miller MJ, Chen ZF, Hu H, Davidson S, Liu Q, Kim BS. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell.* 2017 Sep 21;171(1):217-228.e13. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.006. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28890086; PMCID: PMC5658016.
6. Pereira MP, Hoffmann V, Weisshaar E, Wallengren J, Halvorsen JA, Garcovich S, Misery L, Brenaut E, Savk E, Potekaev N, Lvov A, Bobko S, Szepietowski JC, Reich A, Bozek A, Legat FJ, Metz M, Streit M, Serra-Baldrich E, Gonçalo M, Storck M, Greiwe I, Nau T, Steinke S, Dugas M, Ständer S, Zeidler C; EPP Consensus Conference Participants 2017. Chronic nodular prurigo: clinical profile and burden. A European cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Oct;34(10):2373-2383. doi: 10.1111/jdv.16309. Epub 2020 May 12. PMID: 32078192.
7. Yosipovitch G, Mollanazar N, Ständer S, Kwatra SG, Kim BS, Laws E, Mannent LP, Amin N, Akinlade B, Staudinger HW, Patel N, Yancopoulos GD, Weinreich DM, Wang S, Shi G, Bansal A, O'Malley JT. Dupilumab in patients with prurigo

nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Nat Med.* 2023 May;29(5):1180-1190. doi: 10.1038/s41591-023-02320-9. Epub 2023 May 4. PMID: 37142763; PMCID: PMC10202800.

8. Cao P, Xu W, Jiang S, Zhang L. Dupilumab for the treatment of prurigo nodularis: A systematic review. *Front Immunol.* 2023 Jan 20;14:1092685. doi: 10.3389/fimmu.2023.1092685. PMID: 36742321; PMCID: PMC9895771.
9. Ständer, S., Zeidler, C., Augustin, M., Darsow, U., Kremer, A.E., Legat, F.J., Koschmieder, S., Kupfer, J., Mettang, T., Metz, M., Nast, A., Raap, U., Schneider, G., Ständer, H., Streit, M., Schut, C. and Weisshaar, E. (2022), S2k guideline: Diagnosis and treatment of chronic pruritus. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 20: 1387-1402. <https://doi.org/10.1111/ddg.14830>