

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	„Bioloogiline ravi mepolizumab`iga hüpereosiinofiilse sündroomi (HES) korral, 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 ülaserva.</i>	1530
Kuupäev	17.05.2023

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Hinnatakse, kas teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ning põhjendatud Eesti oludes. Vajadusel esitatakse omapoolsed täiendused/parandused koos selgituste ja põhjendustega ning viidetega vastavatele allikatele, mille põhjal on soovitus tehtud.

Taotluses on esitatud hüpereosiinofiilse sündroomi (HES) kui haiguste grupi täpsem iseloomustus vastavalt Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (WHO) ja Rahvusvahelise Eosiinofiilia Ühingu Hüpereosiinofiilsete Haiguste Töögrupi (the Hypereosinophilic Diseases Working Group of the International Eosinophil Society) välja töötatud kriteeriumitele ning kõnealuse sündroomi ravi näidustused ja eesmärgid.

HES defineeritakse kui hüpereosiinofiiliat (HE) ja eosinofiilide poolt vahendatud organkahjustust ja/või düsfunktsiooni. Termin „HES“ ei kehti juhtudel, kus hüpereosiinofiiliaga (HE) patsiendil on sedastatav muu tekkemehhanismiga organkahjustus. HES-i diagnoosimisel on oluline varane HE võimalike sekundaarsete põhjuste elimineerimine, seega täpne igakülgne diagnostika, mida on taotluses rõhutatud.

Teiseks on taotluses kirjeldatud HES-i kaasaegseid ravivõimalusi, pöörates eraldi tähelepanu ravile inimese interleukiin-5 (IL-5) suhtes suurt afiinsust ja spetsiifilisust omava humaniseeritud monoklonaalse antikeha (IgG1, kapa) mepolizumabiga. IL-5 on põhiline tsütokiin, mis vastutab eosinofiilide kasvu, diferentseerumise, aktivatsiooni ja elulemuse eest. Mepolizumab inhibeerib IL-5 bioaktiivsust, blokeerides IL-5 seondumise eosinofiilide rakupinnal ekspresseeritud IL-5 retseptorkompleksi alfaahelaga, pärssides sel viisil IL-5 signaaliülekanne ning vähendades eosinofiilide produktsiooni ja elulemust.

Taotluse eesmärk, mepolizumab`i näidustus kasutamiseks täiendava ravina ebapiisavalt kontrollitud HES-iga patsientidel ilma tuvastatava mittehematoloogilise sekundaarse põhjuseta, on põhjendatud, võttes aluseks läbi viidud hiljutisi teadusuuringuid ning ravisoovitusi, mida on taotluses üksikasjalikult kirjeldatud.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Hinnatakse, kas esitatud haiguse või tervises seisundi iseloomustus (sh. etioloogia, levimus, sümptomaatika) on adekvaatne ja ajakohane.

Taotluses toodud viited HES-i esinemissageduse ja levimuse kohta on ammendavad, kuna värskemaid epidemioloogiliste uuringute tulemusi pole publitseeritud ning tegemist on haruldase sündroomiga. HES-i levimus on 0,36-6,3 juhtu 100 000 elaniku kohta. Diagnoosimisel on enamus patsiente vanuses 20-50 aastat, kuid HES on kirjeldatud ka lastel. Meestel diagnoositakse sagedamini HES-i türosiinkinaasi retseptori PDGFRA ja PDGFRB geeniberratsioonidega varianti (1).

WHO defineerib HES-i kui idiopaatilist HE-t kliiniliste manifestatsioonidega (2016); hilisem konsensus-definitsioon tutvustab laiemat seost idiopaatilise ja teiste HES tüüpide vahel, arvestades võimalikuks saanud diagnostilisi teste ja tekkepõhjuste identifikatsiooni (2), seega defineerib HES-i kui HE-d, mis on organi lõppkahjustuse põhjuseks, sõltumata eosinofiilia põhjustest:

Hüpereosinofiilse sündroomi definitsioonid

WHO HES definitsioon	Konsensus-definitsioon
Absoluutne eosinofiilide hulk (AEC) $>1,5 \times 10^9/L$ kauem kui 6 kuud	AEC $>1,5 \times 10^9/L$ 2-s vähemalt 1-kuulise intervalliga uuringus ja/või koe HE
Lõpp-organite manifestatsiooni tõendid	Organi kahjustus ja/või düsfunktsioon, mis on põhjustatud koe HE-st ning teised organikahjustuste põhjused on välja lülitatud
„Idiopaatiline“ – välistatud on reaktiivsed HE, HES lümfotsütaarne variant, CEL-NOS, WHO-defineeritud maligniteetid, eosinofiiliaga assotsieeruvate MPN või AML/ALL PDGFRA; PDGFRB, FGFR1 või PCM1-JAK2 muutustega	Hõlmab multiipelseid kliinilisi klassifikatsioone, nagu idiopaatiline, primaarne (klonaalne, neoplastiline), sekundaarne (eeldatavalt tsütokiinidest põhjustatud - kaasa arvatud lümfotsütaarne variant) ja hereditaarne

ALL, äge lümfoidleukeemia; AML, äge müeloidleukeemia; CEL-NOS, krooniline eosinofiilne leukeemia – teisiti täpsustamata; MPN, müeloproliferatiivne kasvaja; WHO, World Health Organization

Taotluses on kirjeldatud HES-i avaldumisvorme ning kliinilise pildi varieeruvust, tuues välja statistika sagedamini esinevate organsüsteemide kahjustuste kohta.

HES-i patsientide ravi eesmärk on vere ja kudede eosinofiilia taseme vähendamine, sümptomite redutseerimine ja haiguse progressiooni (elundite kahjustuse) ärahoidmine.

Kuna HES võib hõlmata erinevaid organeid ning haiguste spekter on lai, on diagnostika keeruline. Pärast eosinofiilia võimalike sekundaarse põhjuste elimineerimist on vajalik vere ja luuüdi morfoloogiline analüüs, standardne tsütogenetika, FISH (fluorescence in situ hybridization), NGS (next generation sequencing) ning volutsütomeetriselised uuringud (immuunfenotüüpiseerimine) lümfotsüütide klonaalsuse ja immuunfenotüübi määramiseks (2,3). Seega on diagnoosi kinnitamiseks ning mepolizumab'i ravi näidustuse hindamisel õigustatud sellise otsuse tegemine pädeva spetsialistide ekspertkomisjoni poolt piirkondlikus haiglas, nagu taotluses on mainitudki.

Selgitamaks HES-i diagnostika ja raviotsuse komplitseeritust, lisan eosinofiiliaga seotud haiguste diagnostika ja ravi algoritmi, mis põhineb HES-i 2016. aasta WHO parandatud ja täiendatud klassifikatsioonil (2, lisana algoritmi väljatrukk samast artiklist).

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

Hinnatakse taotluses esitatud kliiniliste uuringute ja/või metaanalüüside asjakohasust ning tulemuste usaldusväärsust taotluses esitatud näidustusel. Analüüsitakse, esitatud on andmed asjakohaste tulemusnäitajate kohta ning kas tulemused (nii tulemusnäitaja numbriline väärtus, usaldusintervalli andmed kui ka olulisuse tõenäosuse näitaja (*p*-value) on korrektsed, statistiliselt ning kliiniliselt olulised.

Diagnostilise uuringu korral hinnatakse uuringu karakteristikuid: ohutus¹, täpsus², spetsiifilisus³, tundlikkus⁴ ning selgitatakse, millist mõju avaldab uuringu tulemus haiguse edasisele ravile ning patsiendi tervisele pikema perioodi jooksul.

Taotluses esitatud kliiniliste uuringute tulemused on asjakohased ja usaldusväärsed. Kirjeldatud on III faasi randomiseeritud uuringuid (kliiniline uuring 200622 topeltpime, platseebokontrolliga, ning avatud pikendusuuring 205203). Teadaolevalt lisaandmeid ja täpsustavaid tulemusi pole publitseeritud.

Vajadusel esitatakse lisaandmed ja täpsustused tulemuste osas ning lisatakse põhjendused ja kasutatud kirjanduse viited. Kui hindajale on teada muud asjakohased uuringud, mille kohta taotluses ei ole esitatud viiteid, esitab hindaja need hinnangus alljärgneva tabeli kuju koos viidetega allikatele:

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>	
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	
Uuringu pikkus	
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	

¹ Uuringu ohutus (safety) näitab uuringu teostamisest tekkivate kõrvaltoimete esinemist.

² Uuringu täpsus (accuracy) näitab uuringu võimet eristada uuritava haigusega patsiendid nendest, kellel uuritavat haigust ei ole

³ Uuringu spetsiifilisus (specificity) näitab negatiivsete juhtude osakaalu, mis on õigesti identifitseeritud.

⁴ Uuringu tundlikkus (*sensitivity*) näitab tegelikult positiivsete juhtude osakaalu, mis on õigesti identifitseeritud

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	
---	--

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Hinnatakse, kas taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.

Taotluses esitatud andmed mepolizumabiga ravi võimalike kõrvaltoimete ning tüsistuste ja nende ravi kohta on asjakohased.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside aluse, hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas on korrektsed ja asjakohased. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.

Taotluses on esitletud HES-i raviks mepolizumabi kasutamisest seni publitseeritud kliiniliste uuringute andmed (4).

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Hinnatakse, kas taotluses nimetatud alternatiivid on kohased ning käsitletavad antud tervise seisundi hindamiseks või raviks tavapraktikana / standardravina. Hinnatakse, kas taotletava teenuse oodatavad olulised lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele on adekvaatselt esitatud ning võrdlus alternatiividega korrektne. Vajadusel esitatakse omapoolsed ettepanekud koos põhjendustega.

Taotluses loetletud tavapraktika/standardravi võimalused on korrektselt esitatud. Probleemi keerukuse selgitamiseks esitan täiendavalt lühendatud kokkuvõtte HES-i ravikäsitlusest koos selgitustega (3):

Ravimi klass	Näide	Sihthmärk	Kommentaariid
Glükokortikosteroid (GKS)	Suukaudne prednisoon ja ekvivalendid, toopiline GKS (nt budesoniid)		Esmavalikuravi enamiku HES-i tüüpide korral; pikaajalist kasutamist limiteerivad toksilisus ja resistentsus
Tsütotoksiline	Hüdroksüurea Metotreksaat Tsüklofosfamiid	Jagunevad rakud	Konventsionaalne II valiku ravi idiopaatilise HES-i ja mõne HES-i müeloidse variandi puhul, koos steroidiga või steroidile refraktaarsuse korral eosinofiilse granulomatoosi ja polüangiidi (EGPA) jt reumatoloogiliste kattuvate sündroomide korral. Suur doos võib eosinofiiliat kiiresti redutseerida, kuid toksilisus on suur.

Immuunmoduleeriv	Interferoon-alfa (IFN- α) Tsüklosporiin (CyA)		Konventsionaalne II valiku ravi HES-i lümfoidse variandi ja mõne idiopaatilise HES korral (IFN- α). Alternatiivina II valik HES-i lümfoidse variandi korral (CyA) –renaalne toksilisus on oluline probleem.
Bioloogiline	Mepolizumab Benralizumab	IL-5 IL-5 retseptor	Kinnitatud näidustus on HES ja EGPA ning astma ravi.
Türosiinkinaasi inhibiitorid	Imatinib Ruksolitinib	Mitmed JAK	Peaaegu 100%-line efektiivsus PDGFR-seotud HES-i müeloidsete kasvajatate ravis; mõningane efektiivsus müeloidsete joontega teiste HES-de ravis (Imatinib) Kinnitatud näidustus: JAK2-mutatsioonidega assotsieeruvate müeloidsete kasvajatate ravi (Ruksolitinib)

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

Hinnatakse, kas taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhendeid ning kas taotluses viidatud ravijuhendid toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel. Vajadusel esitatakse omapoolsed viited ravijuhistele.

HES-ile pühendatud ravijuhised otseselt puuduvad.

Selgitamaks HES-i diagnostika ja raviotsuse komplitseeritust, lisan eosinofiiliaga seotud haiguste diagnostika ja ravi algoritmi, mis põhineb HES-i 2016. aasta WHO parandatud ja täiendatud klassifikatsioonil (2, lisana algoritmi väljatrükk).

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Hinnatakse, kas taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta: vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused ja ravimiteenuste korral raviskeem), kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud on asjakohaselt kirjeldatud. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.

Lisaks analüüsitakse taotleja poolt esitatud kuluandmeid: kas esitatud ressursid, nende mahud ja optimaalne kasutusaeg on usutavad.

Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus, andmed kaasatava personali rollide, teenuse osutamise koha ja kasutatavate tarvikute kohta on adekvaatsed. Teenuse osutamine ei nõua täiendavaid investeeringuid ega ümberkorraldusi.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad. Vajadusel täpsustatakse informatsiooni alapunktides 9.1-9.6 koos põhjendustega.

Taotluses esitatud andmed kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks on asjakohased ja ammendavad.

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

9.3. Raviarve eriala

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta Eestis on korrektsed ja asjakohased. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.

Mepolizumabi ei ole teadaolevalt Eestis HES-i ravis kasutatud.

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

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed, arvestades teenuse osutajate arvu Eestis, olemasolevat infrastruktuuri jm. Hinnatakse, kas patsientide jaotus taotluses esitatud näidustuste lõikes ning esitatud selgitused on õiged ja asjakohased. Hinnatakse, kas teenuse prognoos arvestades teenust vajavate isikute arvu ning keskmist teenuse kasutuskordade arvu isiku kohta, on õige ja asjakohane. Vajadusel esitatakse oma ettepanekud koos põhjendustega muudatuste kohta.

Taotluses esitatavad andmed patsientide arvu kohta on adekvaatsed, esitatud selgitused asjakohased ja õiged, teenuse prognoosimise alused on realistlikud.

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

Hinnatakse, kas taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed uue teenuse seoste kohta kehtiva loeteluga ning mõju töövõimetusele, kas on esitatud kõik asjakohased teenused, mida uus teenus hakkab asendama ning kas on taotluses adekvaatselt esitatud andmed teenuste asendamise osakaalude ja uute ravijuhtude kohta. Vajadusel lisatakse omapoolsed täiendused alapunktides 12.1-12.7 ning ettepanekud koos põhjendustega.

Taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed ning toodud esile seosed kehtiva tervishoiuteenuste loeteluga. Täiendavaid tervishoiuteenuseid ei lisandu ja mõju töövõimetusele on marginaalne (pigem töövõimetus võiks efektiivse ravi korral väheneda).

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

- 12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule
- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?
- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?
- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.
- 12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.
- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

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

Hinnatakse patsiendi omaosaluse vajalikkust, omaosaluse protsenti ja maksmise võimalusi arvestades Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda;

2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;

3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.

Mepolizumabiga ravi eesmärgiks on vere ja kudede eosinofiilide pikaajaline vähendamine, et hoida ära organkahjustusi – haiguse parandamise kaudu taanduvad sümptomid ning paraneb elukvaliteet. Alternatiivi mepolizumabile praegu pakkuda pole. Ravi on piisava efektiivsuse ja oluliste kõrvaltoimete puudumise korral pidev ning patsiendi omaosalus ei saa olla arutelu objektiks.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär-, ala või liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased. Vajadusel esitatakse täiendavad andmed.

Taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär-, ala- või liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Hinnatakse, kas patsiendi isikupära võib mõjutada ravi tulemusi; kui jah, siis lisatakse selgitused, kuidas võib see ravi tulemusi mõjutada.

Patsiendi isikupära ja ravitulemuste vahel pole seost.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Hinnatakse, kas tulenevalt näidustusest, kasutusviisist, ravikvaliteedi tagamise vajadusest vms on põhjendatud lisada teenusele kohaldamise tingimusi. Põhjendatuse korral sõnastada kohaldamise tingimused.

Tulenevalt HES-i kliinilise pildi ja diagnostika keerukusest toimub mepolizumabiga ravi alustamise otsuse tegemine piirkondliku haigla vähemalt kolmeliikmelise pädeva ekspertkomisiooni (konsiiliumi) poolt (taotluses p7). Pärast edukat 3-kuulist ravi (ravimi manustamine 300 mg 4-nädalase intervalliga) võib patsient jätkata ravimi manustamist kodus või elukohajärgses tervisekeskuses, kuid ravi efektiivsuse ja jätkamise/katkestamise eest vastutab patsiendi raviarst-vastava eriala spetsialist piirkondlikus haiglas.

Taotletava tervishoiuteenuse sidumiseks diagnoosikoodiga RHK-10 klassifikaatori järgi soovitatakse lisada vastava lõpp-organ kahjustuse diagnoosile täiendavaks D72.1 Eosinofiilia.

17. Kokkuvõte

Esitatakse kokkuvõtte koostatud hinnangust, kus kajastatakse alljärgnevat informatsiooni. Millisel näidustusel teenuse hüvitamist taotletakse. Milline on teenuse tulemuslikkus ja ohutus võrreldes alternatiivsete raviviisidega. Kuidas on ravijuhendites teenust kajastatud? Millised kohaldamise tingimused tuleks sätestada, et oleks tagatud tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalne kasutus.

Taotletav tervishoiuteenus „Bioloogiline ravi mepolizumab`iga hüper eosinofiilse sündroomi (HES) korral, 4-nädalane ravikuur“ on näidustatud täiendava ravina täiskasvanud patsientidele, kelle on ebapiisavalt kontrollitud hüper eosinofiilne sündroom (HES) ilma tuvastatava mittehematoloogilise sekundaarse põhjuseta. Teenuse tulemuslikkus ja ohutus võrreldes alternatiivsete raviviisidega on tõestatud III faasi platseebo-kontrollitud kliinilistes uuringutes; tulemused olid statistiliselt usaldusväärsed. Ravi mepolizumabiga lisandub varasemale 1.-2. valiku HES-i ravile, kusjuures nende doosid võivad vajada redutseerimist.

WHO kehtivaid ravijuhiseid HES-i osas pole, 2016.a. eosinofiilsete haiguste klassifikatsioon on revideeritud ning 2022.a-ks töötatud välja diagnostika ja ravi algoritm.

Tervishoiuteenuse ohutuks ja optimaalseks kasutuseks on vajalik konkreetse patsiendi ravi alustamist puututava otsuse tegemine piirkondlikus haiglas pädeva eriarstide konsiiliumi poolt ning ravi jätkamine/lõpetamine piirkondliku haigla vastava pädevusega eriarsti juhendamisel (vastutusel).

18. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viited esitatakse järgmiselt:

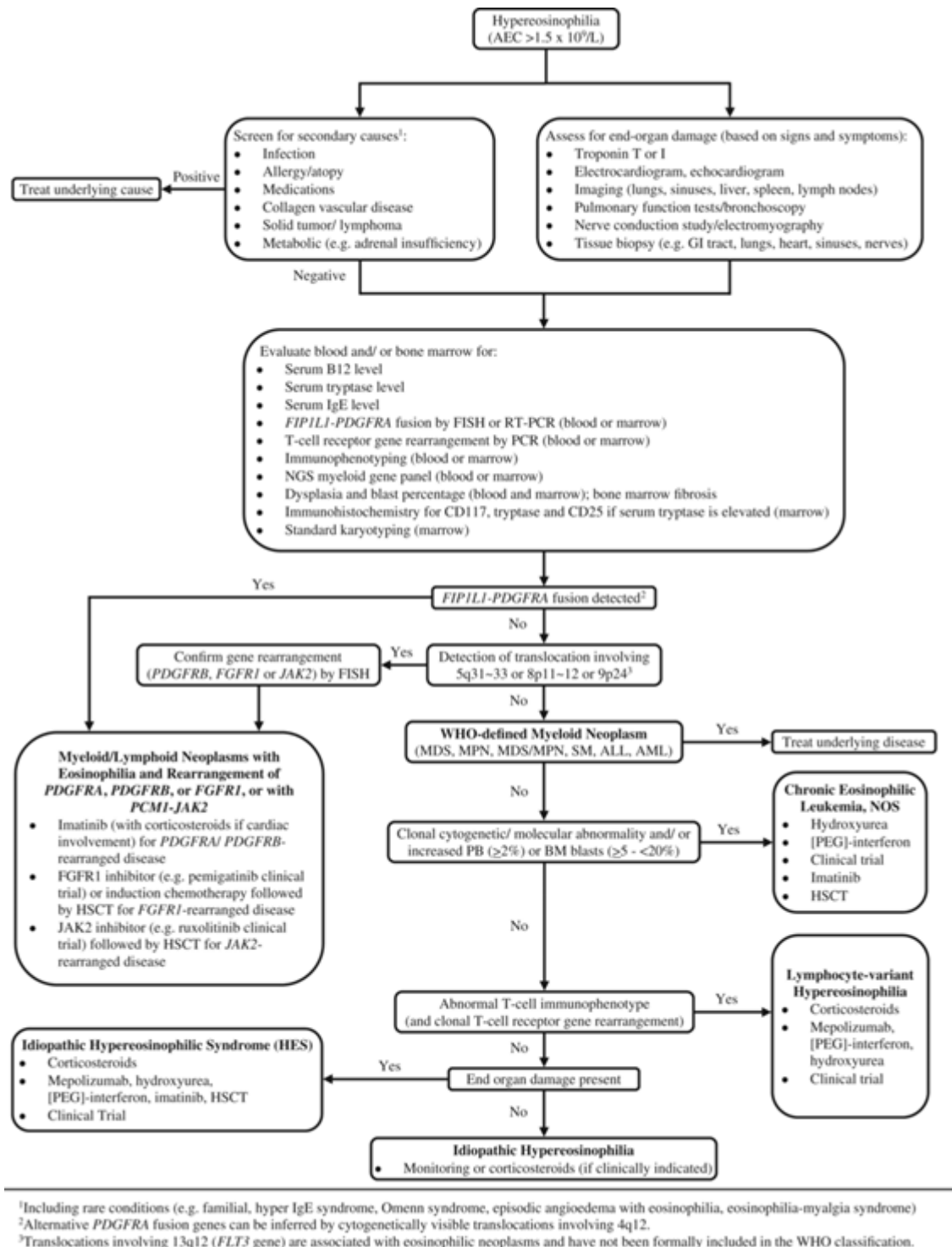
Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7),595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse viidatud materjalidest elektroonsed või paberandjal koopiad.

1. Roufosse F et al. Hypereosinophilic syndromes: Clinical manifestations, pathophysiology and diagnosis. Updated Jul 22, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/>

2. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am. J Hematol*, 2022;97(1):129-148. doi:10.1002/ajh.26352.
3. Klion AD. Approach to the patient with suspected hypereosinophilic syndrome. ASH Education Program. *Hematology* 2022:47-54. doi 10.1182/hematology.2022000367.
4. Roufosse et al. Hypereosinophilic syndromes: Treatment. Updated Nov 30,2022. <https://www.uptodate.com/contents/>
5. Arber DA et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical and genomic data. *Blood*, 15 Sep 2022; 40 (11):1200-1228.
<http://ashpublications.org/blood/article-pdf/140/11/1200/1921032/bloodbld2022015850c.pdf>.



LISA

Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am. J Hematol*,2022;97(1):129-148. doi:10.1002/ajh.26352.