

Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu muutmise taotlus

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Infektsioonhaiguste Selts</i> <i>Kaastaotleja : Eesti Anestesioloogide Selts</i>
Postiaadress	<i>Paldiski mnt. 62, 10617 Tallinn</i> <i>Kaastaotleja : L.Puusepa 8, 51014, Tartu, 51014</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>7318660</i> <i>Kaastaotleja : 731 8322</i>
E-posti aadress	<i>Matti.maimets@ut.ee</i> <i>Kaastaotleja : Juri.Karjagin@kliinikum.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Matti Maimets</i> <i>Kaastaotleja esindaja : Juri Karjagin</i>

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)

2.1. Teenuse nimetus	<i>Gramnegatiivsete multiresistentsete bakterite (sh. ESBL) poolt põhjustatud infektsiooni ravi – üks vial tseftolosaani/tasobaktaami.</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	<i>Uus kood</i>
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>Kinnitatud või tõenäolise multiresistentse GNB poolt põhjustatud infektsiooni korral juhul kui muud antibiootikumid ei ole kohaldatavad.</i> <i>Konsiiliumi otsuse alusel (raviarst ja infektsioonikontrolli teenistuse arst)</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine ²

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

² 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

	<input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

3. Tõendus põhjus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Antud taotluse kontekstis ei ole kriitiline mitte konkreetne haiguse diagnoos, vaid hoopis tavapärasele ravile eeldatavalt mitte alluva multiresistentse tekitaja olemasolu.

Antibiootikumide järk-järgult suurenev resistentsus olemasolevate ravimite suhtes on maailmas tervishoiuga tegelevate organisatsioonide poolt rõhutatud kriitiline probleem tervishoius. (Euroopa Haiguste Ennetamise ja Kontrolli Keskus (ECDC), viide 1)

Toome järgnevas osaliselt kokkuvõtlikke väljavõtteid ECDC publikatsioonist (1) :

E. coli is among the most common causes of blood stream infection in Europe, and **prompt access to effective antimicrobial treatment is essential** to reduce the health-related and economic burden caused by this type of infection. (viide 1, lk 14)

Pseudomonas aeruginosais recognised as a major cause of health-care-associated infection. Due to its ubiquitous nature and potential virulence, **P. aeruginosais** a challenging pathogen to control in healthcare settings. Prudent anti-microbial use and high standards of infection control are essential to prevent the situation from deteriorating. (viide 1, lk 37)

välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1-2 ning 8.1.

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

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

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

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

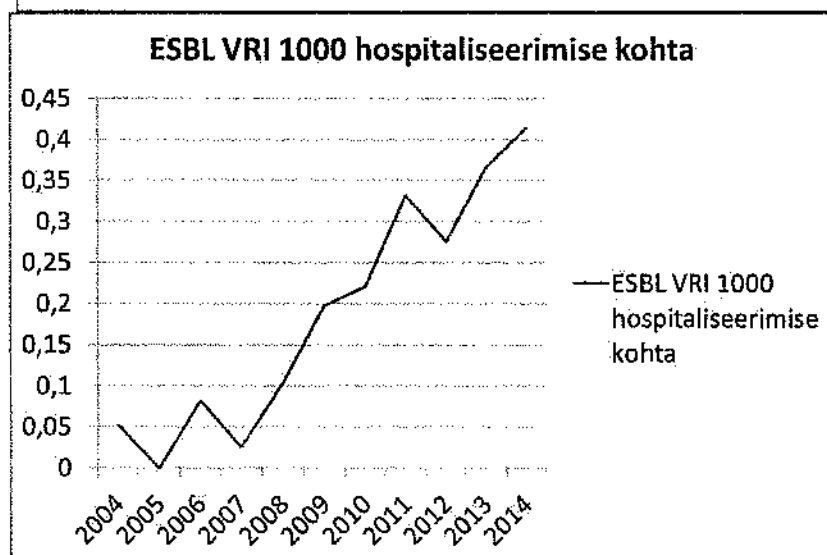
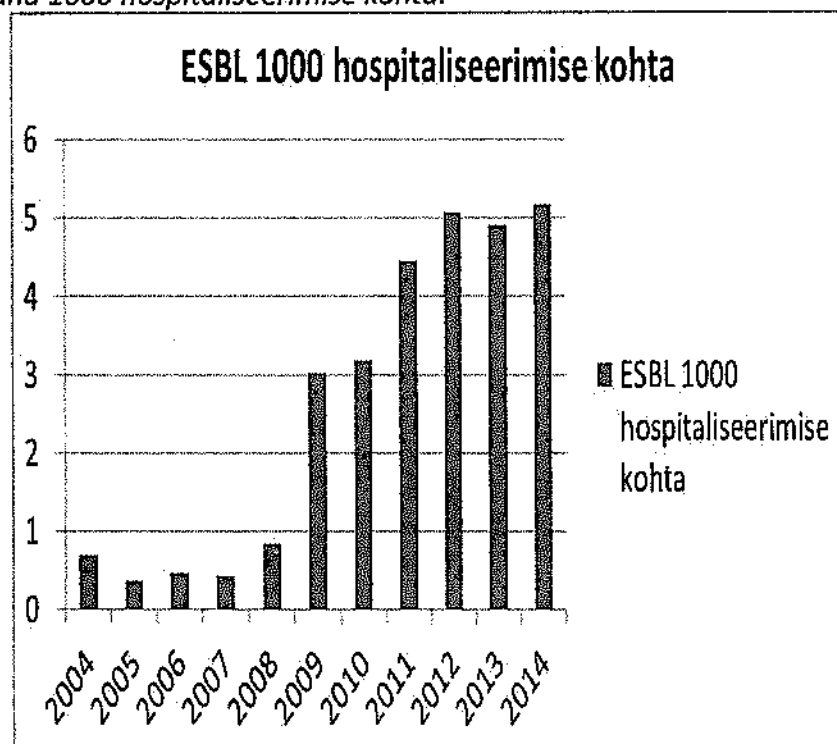
Eesti olukord:

Viimastel aastatel on MDR (multi-drug resistance) sh. ESBL (extended spectrum betalactamases) bakterite esinemine infektsoonitekitajana kasvav probleem ka Eestis.

Näiteks:

ESBL-de esinemissageduse tõus Põhja- Eesti Regionaalhaiglas :

– ESBL esinemine 1000 hospitaliseerimise kohta ja esinemine vereringeinfektsioonide tekitajana 1000 hospitaliseerimise kohta:



MDR (multi-drug- resistance) *Pseudomonas aeruginosa* esinemissageduse tõus Põhja-Eesti Regionaalhaiglas

2012

2013

2014

2015

MDR *P. aeruginosa*

21

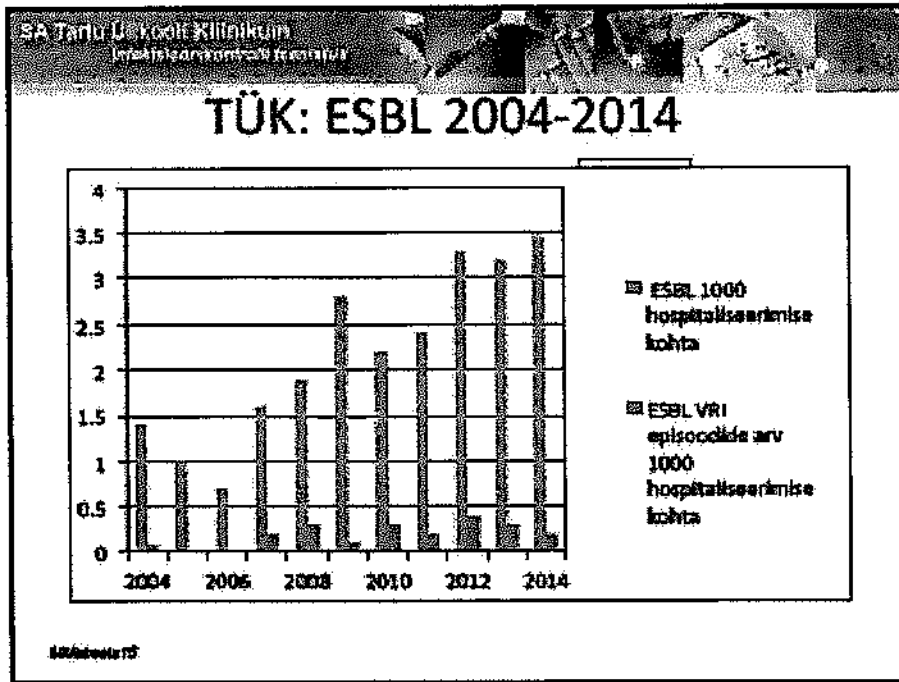
36

22

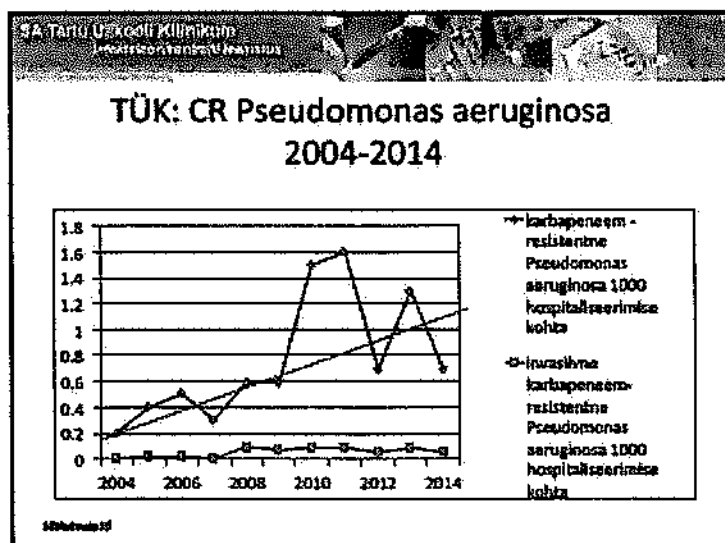
42

ESBL-de esinemissageduse tõus TÜK :

– ESBL esinemine 1000 hospitaliseerimise kohta ja esinemine vereringeinfektsioonides 1000 hospitaliseerimise kohta:



CR(carbapenem resistance) *Pseudomonas aeruginosa* esinemissageduse tõus TÜK

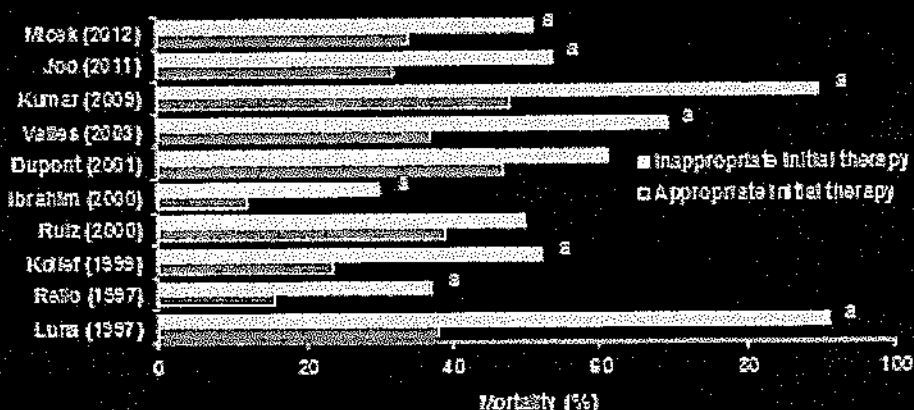


3.2. teenuse tõenduspõhisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Osa 1 : Tervishoiuprobleemi olemus

Allolevas on toodud ülevaade, milles on näidatud sobiliku teraapiaavaliku olulisust kliinilisele tulemusele . Kui ei suudeta tagada haigutekitajasse toimivat antibakteriaalset ravi, siis tõenäosus, et patsient sureb, kasvab drastiliselt. (viited 2-11).

Inappropriate Initial Antibiotic Therapy Leads to Increased Mortality



Inappropriate initial antimicrobial therapy is defined as an antimicrobial regimen that lacks *in vitro* activity against the isolated organism(s) responsible for the infection.¹

*P < 0.05.

1. Mook et al. *EMO Infect Dis*. 2012;12:56. 2. Jojo et al. *Infection*. 2011;39:309-13. 3. Kumar et al. *Chest*. 2009;136:1237-42. 4. Velas et al. *Chest*. 2003;123:1615-24. 5. Dupont et al. *Intensive Care Med*. 2001;27:355-62. 6. Ibrahim et al. *Chest*. 2000;118:148-55. 7. Ruiz et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:119-25. 8. Kofter et al. *Chest*. 1999;115:462-74. 9. Raso et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:195-200. 10. Luna et al. *Chest*. 1997;111:975-83.

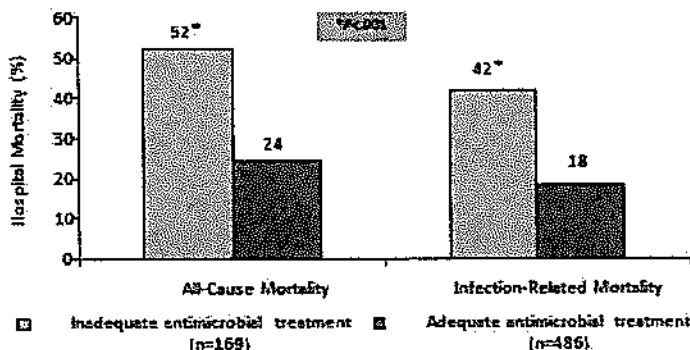
3

Importance of Initial, Appropriate Antibiotic Therapy

"...selection of initial appropriate antibiotic therapy (ie, getting the antibiotic treatment right the first time) is an important aspect of care for hospitalized patients with serious infections."

– ATIS/IDSA Guidelines

A Study by Kofter and Colleagues Evaluating the Impact of Inappropriate Antimicrobial Therapy on Mortality



ATIS-American Thoracic Society/IDSA-Infectious Diseases Society of America.

Adapted from Kofter, AA et al. *Chest*. 1999;115:462-74.
 ATIS/IDSA. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;171:200-416.

Osa 2 : uue taotletud teenuskoodiga kaetud ravimi andmed

Tseftolosaan/tasobaktaam (viide 12,13):

Drug has both Gram positive and Gram negative activity.

- *Enterobacteriaceae covered including ESBLs and beta-lactamases (including groups TEM, SHV, CTX-M, OXA).*
- *P. aeruginosa susceptible including isolates with chromosomal AmpC, loss of outer membrane porin (OprD) or up-regulation of efflux pumps (MexXY, MexAB).*

Antipseudomonal activity improved by lack of effect on drug by typical resistance mechanisms including efflux pumps, reduced uptake through porins and modification of PBPs.

Ravim on Euroopa Liidus taotluse esitamise ajal registreeritud.

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

Antud kontekstis on oluline tekitajapõhine ravi, kus toimiva antibakteriaalse ravi dikteerib bakteri resistentsuse profiil. Universaalseid ravijuhised puuduvad, kuna ei ole olemas standardseid situatsioone ja iga konkreetset haigusjuhtu tuleb käsitleda eraldi arvestades haigustekitaja tundlikkust.

Antud teemavaldkonnas on oluline erialaorganisatsioon EUCAST.

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST

EUCAST is a standing committee jointly organized by ESCMID, ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) and European national breakpoint committees.

EUCAST tegeleb pidevalt küsimusega – kuidas anda raviarstile tagasisidet/ soovitusi, kuidas konkreetset patsienti kinnitatud või tõenäolise tekitaja puhul ravida.

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

Kogu maailmas kasvab järk-järgult bakterite resistentsuse olemasolevate ravimite suhtes.

Mikrobioloogia labor määrab haigustekitaja tundlikkuse (resistentsuse) olemasolevate antibiootikumide suhtes. Selle info põhjal raviarst ja/või infektsiooni kontrolli arst määrab sobiva ravi.

Probleemsete tekitajate korral on maailmapraktika ja Eesti praktika, et ravi üle otsustab multidistsiplinaarne meeskond (antibiotic stewardship team), kuhu võivad kuuluda järgmiste erialade spetsialistid: raviarst, infektsionist, mikrobioloog, infektsioonikontrolli õde, kliiniline proviisor jne.

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

Antud taotluse punkt ei ole kohaldatav.

Vastavalt ravijuhisele või infektsiooni kontrolliteenistuse arsti soovitusele, valitakse patsiendile antibiootikum, millele haigustekitaja eeldavalt allub.

Juhul, kui sellist ravimit ei õnnestu leida, siis patsiendil ravi puudub.

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga;

Selline teenus täna puudub.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

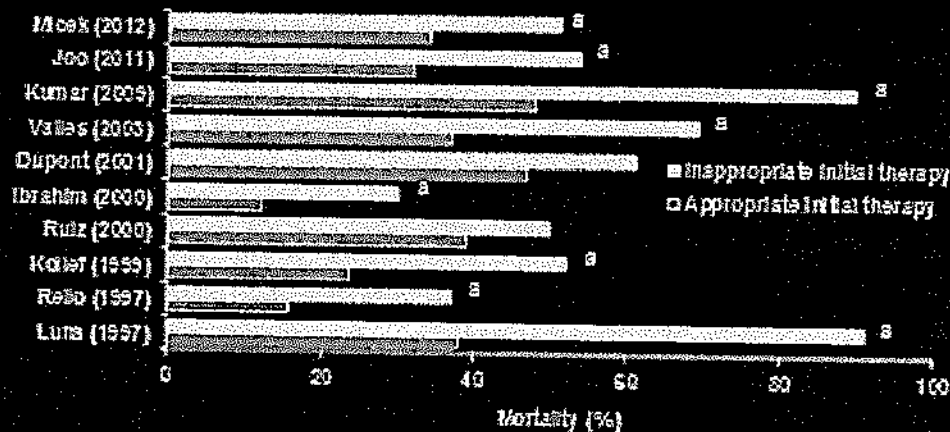
Antud taotlus on oluline infektsionistide ja intensiivraviarstide seisukohast.

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

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

*Antud teenuskood võimaldab kasutusele võtta antibiootikumi, mis on eelkõige disainitud arvestades gramnegatiivsete mikroobide s.h. *Pseudomonas aeruginosa* erinevaid resistentsuse mehhanisme. Võttes arvesse kasvavat antibiootikumide resistentsust gramnegatiivsete bakterite suhtes, on olemas vajadus uue toimiva antimikrobiaalse preparaadi järele - kasvab võimalus patsiendi tervistumiseks, väheneb haiglas olemise aeg, väheneb tüsistuste ravivajadus (nt kirurgia), surmajuhtumite vähenemine. Oluline on ka resistentsete bakterite ringluse - ja ülekande võimaluse vähenemine. (viide 14)*

Inappropriate Initial Antibiotic Therapy Leads to Increased Mortality



Inappropriate initial antimicrobial therapy is defined as an antimicrobial regimen that lacks *in vitro* activity against the isolated organism(s) responsible for the infection.¹

*P < 0.05.

1. Mook et al. *EMG Infect Dis*. 2012;12:55. 2. Jeon et al. *Infection*. 2011;39:303-12. 3. Kumar et al. *Chest*. 2009;135:1237-45. 4. Vallas et al. *Chest*. 2003;123:1915-24. 5. Dupont et al. *Intensive Care Med*. 2001;27:355-62. 6. Ibrahim et al. *Chest*. 2000;118:145-55. 7. Ruiz et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:119-25. 8. Kochar et al. *Chest*. 1999;115:482-74. 9. Reiss et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:156-200. 10. Luna et al. *Chest*. 1997;111:678-85.

3

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

Tseftolosaan/tasobaktaam

Üldiselt on ceftazolane/tazobactam hästi talutav.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 3\%$ III faasi ühendatud andmete põhjal) Zerbaxat kasutanud patsientidel olid iiveldus, peavalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus ja püreeksia, mis olid üldjuhul kerge või mõõduka raskusastmega. (viide 15)

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

Patsiente jälgitakse rutiinselt võimaliku neerupuudulikkuse suhtes ja vajadusel ravi (annuseid) korrigeeritakse. Pöörduv neerukahjustus kaalub üles surmajuhtumi või raske tüsistuse.

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

Ei ole kohaldatav. Antud teenust kohaldataks haiglates, kus on juba infektsioonikontrolli teenistus.

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

Väär-, ala- ja liigkasutamine on välditav, kuna ravi alustatakse konsiiliumi otsusega ja peale mikrobioloogia laboriga konsulteerimist.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Antud taotlus on haigusetekitaja spetsiifiline.

Antud taotlus ei ole patsiendi isikupära spetsiifiline.

5. Vajadus

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

Eeldatav patsientide hulk Eestis, kellel on avastatud MDR sh KPC, ESBL haigusetekitajana ja kellel oleks vaja rakendada antud teenuskoodi, on orienteeruvalt 5 patsienti aastas, järgneva 4 aasta lõikes. Maailma üldisi antibiootikumide resistentsuse trende silmas pidades võib patsientide arv mõnevõrra aja jooksul tõusta.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal 2017	Patsientide arv aastal 2018	Patsientide arv aastal 2019	Patsientide arv aastal 2020
1	2	3	4	5
<i>Gram negatiivsete resistentsete bakterite (MDR sh. ESBL) poolt põhjustatud infektsiooni ravi –üks viaal tseftolosaani/tasobaktaami.</i>	5	8	12	18

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

Mahuprognooosi aluseks olevad andmed:

- *Patsientide arv (vaata eelmine punkt)*
- *Tavapärase ravikuuri pikkus – 7-14 päeva, keskmiselt 10 päeva*

	2017	2018	2019	2020
<i>A) Patsientide arv</i>	5	8	12	18
<i>B) Viaalide arv ööpäevas</i>	3	3	3	3
<i>C) Ravipäevade arv</i>	10	10	10	10
<i>D) Viaalide arv aastas (A*B*C)</i>	150	240	360	540

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal 2017	Teenuse maht aastal 2018	Teenuse maht aastal 2019	Teenuse maht aastal 2020
1	2	3	4	5

Gram negatiivsete resistentsete bakterite (MDR sh. ESBL) poolt põhjustatud infektsiooni ravi üks viaal tseftolosaani/tasobaktaamiga.	150	240	360	540
--	-----	-----	-----	-----

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);

Antud teenust kohaldataks haiglates, kus on juba infektsioonikontrolli teenistus.

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

Antud teenust kohaldataks haiglates, kus on juba infektsioonikontrolli teenistus.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Mikrobioloogia labori analüüs

Konsiilium

Haiglaravi koos infektsioonikontrolli teenistuse jälgimisega

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);

Regionaalhaigla, keskhaigla

Üldhaigla (juhul kui konsulteeritakse haiglaga, kus on infektsioonikontrolli teenistus)

7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

Antud teenust kohaldataks haiglates, kus on juba infektsioonikontrolli teenistus. Maakonna haiglates, kus infektsioonikontrolli teenistus puudub, peaks konsulteerima teise haiglaga infektsiooni kontrolli arstiga.

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

Antud teenust kohaldataks eelkõige haiglates, kus on juba infektsioonikontrolli teenistus ja täiendavat väljaõpet vaja ei ole.

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Antud teenust kohaldataks eelkõige haiglates, kus on juba infektsioonikontrolli teenistus.

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

Antud teenust kohaldataks eelkõige haiglates, kus on juba infektsioonikontrolli teenistus.

8. Kulutõhusus

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

Ühe viaali ehk teenuse hind on EUR 100

Ravim	A) Osa-kaal	Annustamine	Kogus päevas	Hinna alus	Ühiku hind	B) Päeva-maksumus	C) A*B Koodi hinna arvutus
tseftolosaan /tasobaktaam							
	50%	1,5 g iga 8 tunni järel IV.	4,5				
	50%	Käimasolevad uuringud NP (nosokomiaalne pneumoonia) puhul soovituslik skeem 3 g CT iga 8 tunni järel.	9				
Kokku							

8.2. teenuse osutamise kaasnivate 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;

Ei ole kohaldatav, antud teenus on kinnitatud või tõenäolise resistentse GNB poolt põhjustatud infektsiooni korral kohaldatav.

Resistentne = ei ole toimivat alternatiivi

8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõenduspõhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega; *ei ole kohaldatav*

8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega *ei ole kohaldatav*

9. Omaosalus

9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

ei ole kohaldatav

10. Esitamise kuupäev	31.12.2016
11. Esitaja nimi ja allkiri	<p>Matti Maimets </p> <p>Kaastaotleja esindaja : Juri Karjagin</p> <p>Allkirjastab taotluse esitanud erialaseltsi või -ühenduse, tervishoiuteenuse osutajate ühenduse või haigekassa juhatuse esimees/president või juhatuse liige. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse digitaalselt ning lisatakse nime alla järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</p>

12. Kasutatud kirjandus

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015
<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>
2. BMC Infect Dis. 2012 Mar 13;12:56. doi: 10.1186/1471-2334-12-56.
An institutional perspective on the impact of recent antibiotic exposure on length of stay and hospital costs for patients with gram-negative sepsis.
Micek S(1), Johnson MT, Reichley R, Kollef MH.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3325861/>
3. Infection. 2011 Aug;39(4):309-18. doi: 10.1007/s15010-011-0124-6. Epub 2011 May 19.
Impact of inappropriate empiric antimicrobial therapy on outcome in Pseudomonas aeruginosa bacteraemia: a stratified analysis according to sites of infection.
Joo EJ(1), Kang CI, Ha YE, Park SY, Kang SJ, Wi YM, Lee NY, Chung DR, Peck KR, Song JH.
<http://rd.springer.com/article/10.1007%2Fs15010-011-0124-6>
4. Chest. 2009 Nov;136(5):1237-48. doi: 10.1378/chest.09-0087. Epub 2009 Aug 20.
Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock.
Kumar A(1), Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, Dodek P, Wood G, Kumar A, Simon D, Peters C, Ahsan M, Chateau D; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group.
<http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1090138>
5. Chest. 2003 May;123(5):1615-24.
Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival.
Vallés J(1), Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA.
<http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1081547>

6. Intensive Care Med. 2001 Feb;27(2):355-62.

Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia.

Dupont H(1), Mentec H, Sollet JP, Bleichner G.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11396279>

7. Chest. 2000 Jul;118(1):146-55.

The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting.

Ibrahim EH(1), Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH.

<http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1078999>

8. Ruiz et al. Am J Respir Care Med. 2000; 162:119-25

MAURICIO RUIZ, ANTONI TORRES, SANTIAGO EWIG, MARIA ANGELES MARCOS, AMALIA ALCÓN, RAFAEL LLEDÓ, MIGUEL ANGEL ASENJO, and ABEL MALDONALDO "Noninvasive Versus Invasive Microbial Investigation in Ventilator-associated Pneumonia", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 162, No. 1 (2000), pp. 119-125.

doi: [10.1164/ajrccm.162.1.9907090](https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.1.9907090)

<http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm.162.1.9907090>

9. Chest. 1999 Feb;115(2):462-74.

Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients.

Kollef MH(1), Sherman G, Ward S, Fraser VJ.

<http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1076831>

10. AM J RESPIR CRIT CARE MED 1997;156:196-200.

Rello et.al

<http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm.156.1.9607030>

11. Chest. 1997 Mar;111(3):676-85.

Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia.

Luna CM(1), Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC.

<http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1070449>

12. Zhanel GG et al: Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs* 74:31, 2014 [PMID:24352909]

13. Walkty A et al: In vitro activity of ceftolozane-tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients in Canadian hospitals in the CANWARD study, 2007 to 2012. *Antimicrob Agents Chemother* 57:5707, 2013 [PMID:23939895]

14. Hirsch EB(1), Tam VH. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2010 Aug;10(4):441-51.

doi: 10.1586/erp.10.49.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3071543/>

15. ceftazolane/tazobactan SPC, Euroopa Ravimiamet

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161014136266/anx_136266_en.pdf