

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Infektsioonhaiguste Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Paldiski mnt. 62, 10617 Tallinn
1.3 Taotleja telefoninumber	7318660
1.4 Taotleja e-posti aadress	Matti Maimets Matti.Maimets@ut.ee
1.5 Kaastaotleja	Kaastaotleja : Eesti Anestesioloogide Selts Kaastaotleja esindaja : Juri Karjagin
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	Eesti Anestesioloogide Selts Juri.Karjagin@kliinikum.ee
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Matti Maimets
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	7318660
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Matti.Maimets@ut.ee
2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	UUS KOOD
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Multiresistentsete bakterite (sh ESBL) poolt põhjustatud infektsiooni ravi – üks ravipäev tigetsükliiniga.
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist <u>ühe</u> kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
X Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu	

¹ Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või haigekassa.

- Uue ravimiteenuse lisamine loetellu
- Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse
- Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse
- Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)
- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)²
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2.

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁷ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulga“

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

Taotleme teenuskoodi loomist multiresistentsete bakterite, sh ESBL raviks tigetsükliiniga.

Eraldi teenuskoodi loomisel multiresistentsete bakterite raviks on kaks peamist eesmärki:

1. Laiendada reistentsete tekitajate poolt põhjustatud infektsioonide ravivõimalusi.
2. Antibiootikumide optimaalne ja säästlik kasutamine (antibiotic stewardship).

Taotletava teenuse ravimit ei ole võimalik inkorporeerida tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva sepsise ravipäeva komplekshinda (484R), sest multiresistentsete bakterite poolt põhjustatud infektsiooni raviotsus ei tulene sellest, kas haige seisund vastab sepsise kriteeriumitele vaid tavapärasele ravile mitte alluva multiresistentse tekitaja (MDR) olemasolust. Paljudel juhtudel ei vasta MDR infektsioon sepsise definitsioonile.

Resistentset infektsiooni tuleb ravida kõikides aktiivravi haiglates. Taotletava raviteenuse kasutamise kriteeriumiks on infektsioonikontrolliteenistuse konsultatsioon ning järelvalve.

Tigetsükliin, glütsüültsükliinide rühma kuuluv antibiootiline ravim, on näidustatud täiskasvanutel ja lastel alates 8.a vanusest tüsistunud naha ja pehmete kudede infektsioonide, v.a. diabeetiliste jalainfektsioonide raviks ning tüsistunud kõhusiseste infektsioonide raviks. Ravimil on lai toimespekter Gram-positiivsete ja Gram-negatiivsete bakterite suhtes, kaasa arvatud anaeroobid. Tigetsükliinil on soodne profiil neerukahjustuse ja maksakahjustusega patsientidel kasutamiseks. Ravimil ei ole *in vitro* uuringutes täheldatud koostoimeid teiste antibiootikumiklassidega, puuduvad kliiniliselt olulised koostoimed.

Tigetsükliini kasutatakse juhul, kui muud alternatiivsed antibiootikumid ei sobi, võttes arvesse kohalikke juhiseid antibakteriaalsete ainete kasutamise kohta. (Ref 2)

Euroopas läbiviidud jälgimisuuringutes on saavutatud soodsaid ravitulemusi komplitseeritud cIAI ja cSSTI ravis. (Ref 5).

Tigetsükliini profiil on sobiv kasutamiseks loodava teenuskoodi raames vastavalt näidustusele ning laiendaks oluliselt multiresistentsete bakterite poolt põhjustatud infektsiooni ravivõimalusi.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.

NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid

Resistentset infektsiooni tuleb ravida kõikides aktiivravi haiglates tõestatud või tõenäoliste MDR (ESBL) korral. Taotletava raviteenuse kasutamise kriteeriumiks on infektsioonikontrolliteenistuse konsultatsioon ning järelvalve.

Tigetsükliin on näidustatud täiskasvanutele ja lastele alates 8. aasta vanusest järgmiste infektsioonide ravimiseks:

- tüsistunud naha- ja pehmete kudede

ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.

infektsioonid, välja arvatud diabeetilised jalainfektsioonid;

- tüsistunud kõhusisesed infektsioonid.
- Tigetsükliini tohib kasutada ainult neil juhtudel, kui muud alternatiivsed antibiootikumid ei sobi. Tuleb võtta arvesse ametlikke juhiseid antibakteriaalsete ainete kasutamise kohta.

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

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

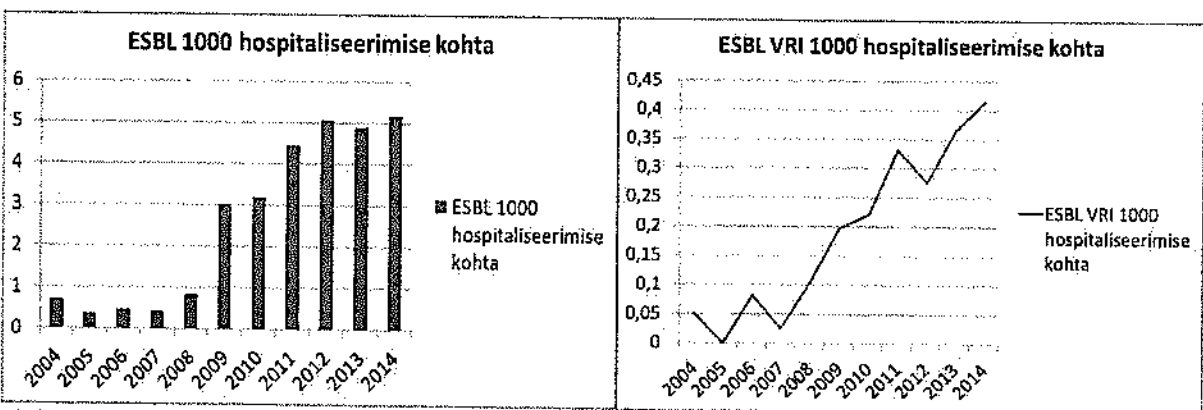
Gram-negatiivsete bakterite resistentsus olemasolevate ravimite suhtes tõuseb kogu maailmas ja ka Eestis on näha tõusutrendi.

Antimikroobne resistentsus enamikus EU liikmesriikides on endiselt suur või tõusuteel, eriti selliste bakterite puhul, nagu *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli* (ESBL), *Klebsiella pneumoniae* (ESBL) ja *Pseudomonas aeruginosa*. (Ref.1)

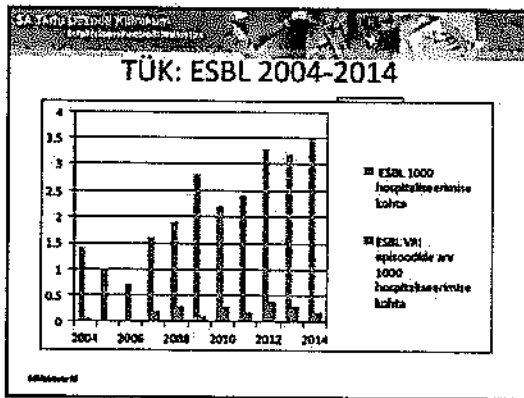
Näiteks on *E.coli* üks enamlevinud vereringe infektsioonide põhjustest Euroopas ja kiire juurdepääs efektiivsele antimikroobsele ravile on hädavajalik, et vähendada koormust tervishoiule- ja majandusele, mida seda tüüpi infektsioonid põhjustavad. (Euroopa Haiguste Ennetamise ja Kontrolli Keskus (ECDC) (Ref1)

Pseudomonas aeruginosa't tuntakse kui nosokomiaalsete infektsioonide üht peamisi põhjustajaid. Oma laia levimuse ja potentse virulentsuse tõttu on *P.aeruginosa* kontrolli all hoidmine tervishoiusektoris keeruline ülesanne. (Ref1)

Eesti olukord: Viimastel aastatel (2009-2014) on multiresistentsete bakterite esinemine infektsioonitekitajana kasvav probleem ka Eestis. Andmed ESBL esinemissageduse tõusu kohta 1000 hospitaliseerimise kohta ja esinemine vereringe infektsioonides tekitajana 1000 hospitaliseerimise kohta SA PERH-is (slaidid 1-2) ja SA TÜKis (slaid 3).



slaid 1 ja 2. ESBL Esinemissagedus SA PERH-is aastatel 2004-2014.

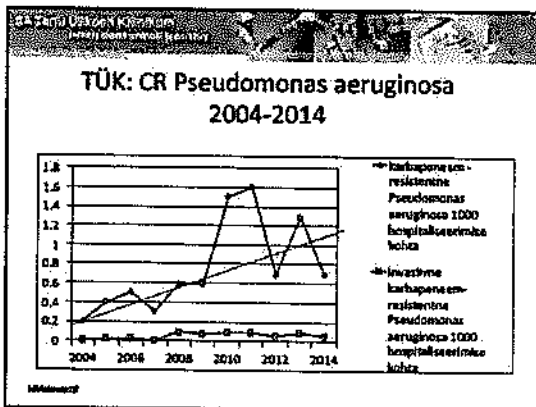


slaid 3. ESBL esinemine 1000 hospitaliseerimise kohta ja esinemine vereringe infektsioonides (VRI) tekitajana 1000 hospitaliseerimise kohta SA TÜK-s aastatel 2004-2014.

Samuti näeme Eestis karbapeneemresistentse *Pseudomonas aeruginosa* esinemissageduse tõusu. MDR *Pseudomonas aeruginosa* esinemisageduse tõus Põhja-Eesti Regionaalhaiglas aastatel 2012-2015.

	2012	2013	2014	2015
MDR <i>P. aeruginosa</i>	21	36	22	42

Slaid 4. Andmed SA TÜK 2004-2014.



Kuna Gram-negatiivsete bakterite resistentsus olemasolevate ravimite suhtes tõuseb kogu maailmas ja ka Eestis on näha ilmset tõusutrendi, siis on eesmärk leida täiendavaid võimalusi patsientidele sobivamate ravivõimaluste pakkumiseks tavapärasele ravile eeldatavalt mitte alluva multiresistentse tekitaja olemasolu korral.

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhisis

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

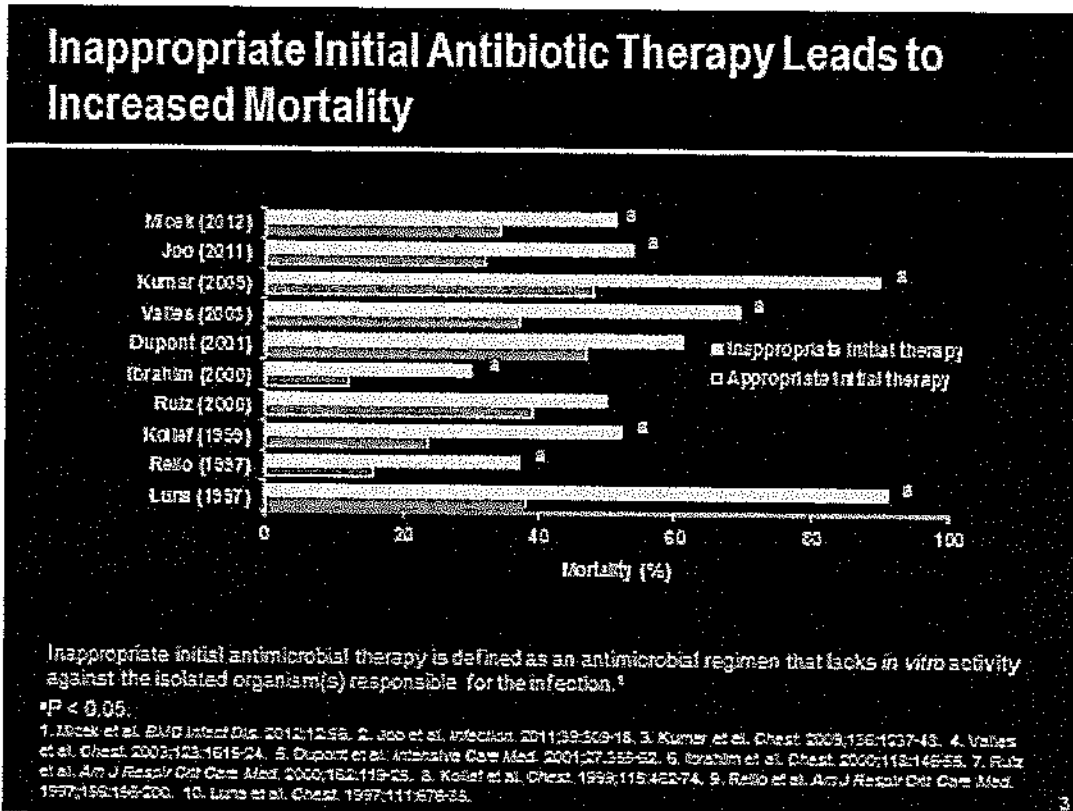
Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimising valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Ni. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina

kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Viimasel ajal on publitseeritud raporteid MDR patogeenide poolt põhjustatud infektsioonide kohta, mille puhul ravivalikud on piiratud. (Ref.8)

Sobilik ravivalik on oluline kiire kliinilise tulemuse saavutamiseks. Kui ei suudeta tagada haigustekitajasse toimivat antibakteriaalset ravi, siis tõenäosus, et patsient sureb, kasvab märkimisväärselt. (Ref. 9-17)

Slaid 4. Ebasobiv esmane antibiootiumravi valiku tulemuseks on suremuse suurenemine.



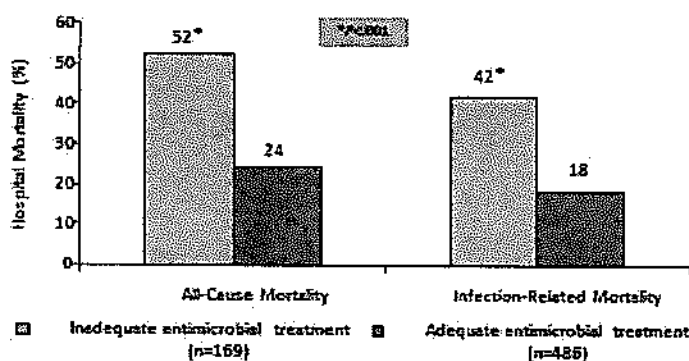
ATS/IDSA ravijuhises rõhutatakse, et ... ravi alguses sobiva antibiootikumi valik (st kohe esimese korraga õige antibiootilise ravimiga alustamine) on tõsiste infektsioonidega hospitaliseeritud patsientide ravis väga oluline. (Ref 15; 18) Slaid 5.

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."

– ATS/IDSA Guidelines

A Study by Raebler and Colleagues: Evaluating the Impact of Inadequate Antimicrobial Therapy on Mortality



ATS—American Thoracic Society; IDSA—Infectious Diseases Society of America.

Adapted from Raebler, RA, et al. *Chest*. 1999;115:402-414.
ATS/IDSA. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;171:338-415.

- Eraldi teenuskoodi loomine multiresistentsete infektsioonide raviks tõestatud ja/ või tõenäoliste MDR (sh ESBL) korral on 2 peamist eesmärki: 1. laiendada resistentsete tekitajate poolt põhjustatud infektsioonide ravivõimalusi 2. Antibiootikumide optimaalne ja säästlik kasutamine (antibiotic stewardship).

Enim kasutatud ja enamasti efektiivne ravimklass Gram negatiivsete resistentsete tekitajate korral on karbapeneemid.

Samas on näidatud, et laialdane karbapeneemide kasutamine soodustab resistentsuse kujunemist antud klassi antibakteriaalsete ravimite suhtes. (KPC (*K. Pneumoniae carbapenemases*) jt.)

Ühe konkreetse ravimklassi kasutamise vähendamine parandab mikroobide tundlikkust sama klassi suhtes. Karbapeneemide vähenenud kasutamisega korreleerus karbapeneemiresistentsete *Pseudomonas spp.* And *Acinetobacte spp* (vastavalt: Spearman rho:0.155, p=0.712 ja Spearman rho:0.180, p=0.668) (Ref 19)

Eesti haiglates kasutatakse praegu multiresistentsete, sh ESBL produtseerivate bakterite poolt põhjustatud infektsioonide raviks samuti kõige enam karbapeneeme.

Osadel juhtudel kasutatakse kombinatsioonravi kolistiin/meropeneemiga ning fosfomütsiini. Kombinatsioon kolistiin/meropeneem selekteerib rohkem resistentseid tüvesid kui monoterapia. Lisaks on kolistiinil mitmeid olulisi kõrvaltoimeid ja seetõttu ei sobi see kõikidele patsientidele.

Juba praegu jäävad mõned patsiendid adekvaatse ravita, mis viib suremuse tõusuni.

Antud teenuskood võimaldaks kasutusele võtta toimivaid antibiootikume, mis on eelkõige disainitud arvestades mikroobide erinevaid resistentsuse mehhanisme. Nende ravimite kasutamisel 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. (Ref 3)

4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhisisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende luhiisloomustus, nt vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	(Ref 7) <i>The Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.)</i> 2004 alustatud longitudinaalne jälgimisuuring. Eesmärk: monitoorida globaalseid muutusi bakterite tundlikkuses komplekti antimikroobsete ravimite suhtes. Käesolevasse, Ida-Euroopat käsitlevasse analüüsi on kaasatud andmed 2004-2010 aastatest, 10 925 Gram negatiivset ja 4611 Gram positiivset isolaati 42 keskusest. Uuringus osalevad Ida-Euroopa riigid (Bulgaaria, Horvaatia, Tšehhi, Ungari, Läti, Leedu, Poola, Rumeenia, Slovakkia, Sloveenia, Türgi) saadavad igal aastal 135 Gram negatiivset ja 65 Gram positiivset isolaati. Uuringusse oodatud kliinilised isolaadid: Gram negatiivsed, <i>Acinetobacter spp.</i> (15), <i>Haemophilus influenzae</i> (15), <i>E.coli</i> (25), <i>Enterobacter spp.</i> (25), <i>Klebsiella spp.</i> (25), <i>P.aeruginosa</i> (20) and <i>Serratia spp.</i> (10); ja Gram positiivsed, <i>Enterococcus spp.</i> (15), <i>Staphylococcus aureus</i> (25), <i>Streptococcus agalactiae</i> (10) ja <i>Streptococcus pneumoniae</i> (15). Isolaadid koguti ambulatoorsetelt või hospitaliseeritud nosokomiaalse või väliskeskonnatekkese infektsiooniga patsientidelt. Igalt patsiendilt võeti vastu vaid üks isolaat. Isolaadi kaasamine ei sõltunud patsiendi haigusloost, varasemast antimikroobse ravi kasutusest, vanusest ega soost. Sobilikud olid kultuurid kõigilt keha piirkondadelt, kuid ainult 25% isolaatidest võis olla uriinist saadud kultuuridelt. Uuringusse ei kaasatud varem hoiustatud ja säilitatud isolaate.
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Monitooriti tigetsükliini, glütsüültsükliinide klassi kuuluva laia-spektriga antimikroobse agendi in vitro aktiivsust võrreldes mitmete antimikroobsete ravimite aktiivsusega oluliste Gram negatiivsete ja Gram positiivsete patogeeni suhtes.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	MIC määrati kasutades CLSI (<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>) puljongi mikrolahjenduse meetodikat. Antimikroobne tundlikkus määrati kasutades EUCAST (<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>) läviväärtusi.
4.2.4 Uuringu pikkus	Monitoorimise algus aastal 2004, uuring kestab käesoleva ajani. Siin kirjeldatud uuringu tulemused on kokkuvõtte perioodist 2004-2010.
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Tigetsükliini, glütsüültsükliinide klassi kuuluva laia-spektriga antimikroobse agendi in vitro aktiivsust võrreldes mitmete antimikroobsete ravimite aktiivsusega oluliste Gram negatiivsete ja Gram positiivsete patogeeni suhtes.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Gram negatiivsete ja Gram positiivsete isolaatide tundlikkus tigetsükliinile ja valitud antimikroobsetele agentidele. ESBL-e raporteeriti 15,3% <i>E.coli</i> ja 39,3% <i>K.pneumoniae</i> isolaatides. ESBL-positiivne <i>E.coli</i> oli väga tundlik tigetsükliinile (98,5%), meropeneemile (98%) ja imipeneemile (95,1%). Enamus antimikroobseid agente näitasid vähest aktiivsust <i>Acinetobacter baumannii</i> ja <i>Pseudomonas aeruginosa</i> suhtes. Vancomütsiini resistentsust leiti 0,9% <i>Enterococcus faecalis</i> ja 11,7% <i>Enterococcus faeciumi</i> isolaatides. Kõrget aktiivsust <i>Enterococcus faeciumi</i> suhtes näitas tigetsükliin (100%) ja linesoliid (99,7%).

	<p>Veerand <i>Staphylococcus aureuse</i> isolaatidest olid metitsilliin resistentsed <i>S.aureus</i> (MRSA). Kõik MRSA-d olid tundlikud tigetsükliinile, linessoliidile ja vankomütsiinile.</p> <p>Tigetsükliin toimis hästi mitmete Gram-negatiivsete patogeenide suhtes nagu <i>E.coli</i>-mille suhtes tigetsükliin oli kõige aktiivsem antimikroobne agent (tundlikkus 99,2%), samas raporteeriti madalat inhibeerivat kontsentratsiooni <i>H.influenzae</i> (MIC₉₀=0,25 mg/L) ja <i>A.baumannii</i> suhtes (MIC₉₀=2mg/L).</p> <p>Tigetsükliin toimis hästi ka <i>K.oxytoca</i> (tundlikkus 94%), <i>K.pneumoniae</i> (87%) ja <i>Enterobacter spp</i> (85,5%) puhul ehkki amikatsiin, imipeneem ja või meropeneem olid sageli sama aktiivsed (või marginaalselt aktiivsemad). Ainult 70,7% <i>S.marcescens</i> isolaatidest olid tundlikud tigetsükliinile, samas kui Aasia-Pacific piirkonnas ja Aafrikas on raporteeritud vastavalt 94,6% ja 96,3% tundlikkust. Tigetsükliin polnud aktiivne <i>P.aeruginosa</i> suhtes.</p> <p>Tigetsükliin oli selles uuringus üks efektiivsemaid antimikroobseid agente Gram-positiivsete patogeenide suhtes: kõik <i>E. faecalis</i>, <i>E.Faeciumi</i>, <i>S.agalactiae</i> ja <i>S.aureuse</i> (incl MRSA) olid tundlikud tigetsükliinile. Samas raporteeriti tigetsükliin MIC₉₀ =0,06mg/L <i>S.pneumoniae</i> suhtes.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>mõnede patogeenide resistentsuse ilmumine ja muutuse trendid selles.</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Raportis leitakse, et Ida-Euroopas on suurenenud resistentsus mõnede patogeenide puhul, (<i>A.baumannii</i> ja <i>K.pneumoniae</i>). MRSA osas näha langustendentsi (25,6% selles uuringus vs 41,3% globaalses T.E.S.T. uuringu analüüsis perioodist 2004-2009), ehkki regiooniti on see siiski suureks ohuks.</p>

Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8.

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

<p>4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel</p>	
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloomustus.</i></p>	<p>(Ref. 5) Prescription behaviours for tigetsükliin in real-life clinical practice from 5 European observational studies.</p> <p>See on pikaajaline jälgimisuuring, millest on erinevad autorid on tehtud mitmeid analüüse ja publikatsioone osalenud riikide kohta, sh eraldi cIAI patsientide, cSSTI patsientide kohta.</p> <p>Kogutud patsientide andmete analüüs tigetsükliini kasutamisest 5 Euroopa jälgimisuuringust, 191 keskust, 1782 patsienti, neist Saksamaal 1025, Itaalias 317, Hispaanias 115 ja 169 (2 uuringut), Prantsusmaal 156 patsienti. 61,6% mehed, pt keskmine vanus 63,4a (15-94a) BMI 27,5 (14-90)kg/m², enamus</p>

<i>nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	(80,2%) olid saanud varasemat antibakteriaalset ravi, kaasuvaid haigusi oli 91% patsientidest. (neist hüpertensioon 63%, diabeet mellitus 35,4%, neerupuudulikkus (33,5%). 21,6% patsientidest olid rasvunud, 19,2 suitsetajad, 9,7% raporteeriti alkoholi liigtarvitamine.
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Komplitseeritud infektsioonid võivad olla polümüikroobse tekkega ja põhjustatud erinevate aeroobsete ja anaeroobsete Gram-positiivsete ja Gram-negatiivsete bakterite poolt, mille hulgas võivad esineda ka multiresistentsed tüved.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	NA
4.2.4 Uuringu pikkus	Jälgimisuuringud perioodil juuli 2006 - oktoober 2011. Uuringutes kokku said 1591 patsient (89,3%) standardannuse tigetsükliini (100mg +50mg 2x päevas). Keskmine ravi pikkus oli 11,1 päeva (1-78 päeva), pikim keskmine ravi pikkus oli Hispaania-2. Uuringus (13,8 päeva) ja kõige lühem keskmine ravi pikkus Prantsusmaal (9,9 päeva).
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Tigetsükliini ravitulemus: Tigetsükliini kasutati esimese rea ravina 642 patsiendil (36,3%) ja teise rea ravina 1127 (63,7%) juhtudel. Tigetsükliini kasutati erinevate infektsioonide raviks, sh mõnede, mille jaoks puudub registreeritud näidustus. Tigetsükliini kasutamisosuse monoterapias või koos teiste antibiootikumidega tegi raviarst ja enamus patsiente sai tigetsükliini standard doosis, keskmine ravi pikkus 11,1 päeva. Umbes 58,3% patsientidest sai tigetsükliini registreeritud näidustusel cIAI (44,1%) ja cSSTI (14,3%), pooled patsiendid said ravimit monoterapiana. Kokku sai 49,6% patsientidest kombinatsioonis tigetsükliiniga ka teisi antibakteriaalseid ravimeid, kuid erinevused monoterapia ja kombinatsioonravi kasutamise vahel on riigiti suured. Kombinatsioonravi kasutamine oli kõige sagedasem Hispaania-2 uuringus 84%, ja madalaim Itaalias (24,3%). Kõige sagedamini kasutati kombinatsiooniks 3 ja 4 põlvkonna tsefalosporiine, fluorokinoloone ja karbapeneeme, mida võidi anda aktiivsuse tõttu pseudomonase suhtes. Peamine tigetsükliini kasutamise põhjus oli eelneva antibiootilise ravi ebaõnnestumine (46,1%), infektsioon tingis laia spektriga antibiootikumi kasutamise (41,4%) või kahtlustati infektsiooni põhjustajana resistentset patogeeni (39,4%). Prantsusmaal oli tigetsükliini kasutamise põhjuseks 17,9% juhtudest patsiendi neerupuudulikkus.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse</i>	

<i>olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel	
4.2.1 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>	Tigecycline usage in critically ill patients: a multicentre porospective observational study in the Intensive care setting. (Ref.27) Prantsusmaa, 26 intensiivravi osakonda (ICU) 156 patsienti, (64% mehed, vanus 60 +/-15a) Kaasamisel oli 53% SOFA score ≥ 7 ; 93% oli saanud eelnevalt infektsioonivastast ravi. Prospektiivne vaatlusuuring,
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Tigetsükliini sai esmavalikuna 47%, enamasti kombinatsioonravi osana (67%), 56% cIAI raviks, 19% SSTI raviks, ja ka muude infektsioonide tõttu. 76% ravitud infektsioonidest olid nosokomiaalsed. Bakteeremiat raporteeriti 12% patsientidest. Ravi kestuse mediaan oli 9 päeva.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	NA
4.2.4 Uuringu pikkus	Sept 2008 – aprill 2010 Koguti ICU osakonna järjestikused patsiendijuhtumid, täiskasvanud patsiendid, kes said ravi tigetsükliiniga. Andmed ravi algusest kuni 7 päeva peale ravi lõppu. Elulemus registreeriti 28.ndal päeval.
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Tigetsükliini kasutamine praktikas, soodne ravivastus.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Ravivastus, klassifitseeritud SOFA score (<7 või ≥ 7) põhjal. (SOFA – secuenial organ failure assessment) Üldine soodne ravivastus oli 60% ravi lõpus ja 53% 7 päeva peale ravi lõppu. Elulemus 28.ndal päeval oli 85% ja statistilist erinevust ei nähtud vanuse gruppide vahel (87% vs 80% $<70a$ ja $\geq 70a$ seas vastavalt, $p=0,408$) Tigetsükliini kombineeriti teiste antimikroobsete ravimitega 65% juhtudest, sarnasel määral nii vanuse kui SOFA skoori lõikes. (Tulemused ei erinenud statistiliselt oluliselt)
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Erinevate faktorite mõju elulemusnäitajatele.

<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Elulemus 28.päeval oli kõrgem patsientidel, kel BMI\leq 35kg/m² kui BMI>35kg/m² (87% vs 63% p=0,003) ja statistiliselt oluliselt kõrgem patsientide osas, kes ei kuulunud kõige raskemasse haiguse astme rühma) (96 vs 75% p<0,001)</p> <p>Elulemus oli 86% IAI, 93% SSTI ja 80% muude infektsioonidega patsientide rühmas.</p> <p>Ravivastus oli parem patsientidel kes said ravi > 9 päeva 70% vs 40%.(p<0,001)</p> <p>Kokkuvõttena järeldavad autorid järeldavad, et tigetsükliinravi soodne ravivastuse määr uuringus oli võrreldav teiste ICU uuringutes raporteeritud uuringute tulemusega. Tigetsükliin sobib alternatiivseks raviks ICU patsientidele.</p>
--	--

4.3 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	iiveldus, oksendamine, diarröa
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	sepsis/septiline šokk, kopsupõletik, abstsess, infektsioonid; osalise aktiveeritud tromboplastiiniaja (aPTT) pikenemine, protrombiiniaja (PT) pikenemine; hüpoproteineemia, hüpoproteineemia; peeringlus; flebiit; kõhuvalu, düspepsia, anoreksia; seerumi aspartaataminotransferaasi (ASAT) ja seerumialaniinaminotrans-feraasi (ALAT) aktiivsuse tõus, hüperbilirubineemia kihelus, nahalööve; haavade paranemise aeglustumine, reaktsioon süstekohas, peavalu; seerumi amülaasitaseme tõus, vereplasma ureaalämmastiku (BUN) taseme tõus
Rasked kõrvaltoimed	Tüsistunud naha- ja pehmete kudede infektsioonide ja tüsistunud kõhuõõne infektsioonide III ja IV faasi kliinilistes uuringutes esines infektsiooniga seotud raskeid kõrvaltoimeid sagedamini tigetsükliiniga (7,1%) kui võrdlusravimitega ravitud patsientidel (5,3%). Täheldati olulisi erinevusi sepsise/septilise šoki esinemises tigetsükliini kasutamisel (2,2%), võrreldes võrdlusravimitega (1,1%). ASAT ja ALAT kõrvalekaldeid esines tigetsükliiniga ravitud patsientidel sagedamini pärast ravi, kuid võrdlusravimiga ravitud patsientidel sagedamini ravi ajal. Kõigis tüsistunud naha- ja pehmete kudede infektsioonide ja tüsistunud kõhuõõne infektsioonide III ja IV faasi uuringutes esines surmajuhtumeid 2,4%-l (54/2216) tigetsükliiniga ravitud patsientidest ja 1,7%-l (37/2206) aktiivsete võrdlusravimitega ravitud patsientidest.
Võimalikud tüsistused	
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkimud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i>	
<i>Nt. Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfüinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i>	
<p>Väga sagedased kõrvaltoimed: pöörduv iiveldus (21%) ja oksendamine (13%), mis tekkisid tavaliselt varakult (1...2. ravipäeval) ja olid üldiselt raskusastmelt kerged või mõõdukad.</p> <p>(European Medicines Agency- EMA) Euroopa Raviameti teostatud riski/kasu analüüsi hinnangul on tigetsükliinist saadav kasu suurem kui võimalikud raviga kaasnevad riskid. (Ref.6)</p>	

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

Kogu maailmas kasvab järk-järgult bakterite resistentsuse olemasolevate ravimite suhtes. Konkreetse taotletava teenuse kontekstis ei ole olemas kehtivat rahvusvahelist ravijuhist, juhitudakse EUCASTi soovistest. (vt punkt 5.3)

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

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

Põhjaliku ülevaate tigetsükliini kasutusest praktikas on toodud eelpool (vt p. 4.2) toovad autorid Bassetti, M., Eckmann, C., et al uuringus, "Prescription behaviours for tigecycline in real-life clinical practice from five European observational studies." (Ref 5.)

Peamised tigetsükliini kasutamise põhjustena toodi välja 1. eelneva antibiootilise ravi ebaõnnestumine (46,1%); 2. infektsioon tingis laia spektriga antibiootikumi kasutamise (41,4%) või 3. kahtlustati infektsiooni põhjustajana resistentset patogeeni (39,4%). Prantsusmaal oli tigetsükliini kasutamise põhjuseks 17,9% juhtudest patsiendi neerupuudulikkus.

Sama jälgimisprogrammi andmeid analüüside kohta on mitmeid publikatsioone, näiteks tuuakse Eckman et al 2013 välja kliinilise tulemusnäitajad: cIAI patsientidel saavutati soodne kliiniline tulemus 77,4% juhtudest. (Ref 20)

Teises publikatsioonis toob Montravers P, et al välja, et 79,6% cSSTI patientidel kes said ravi tigetsükliiniga monoterapijana või kombinatsioonravis saadi soodne kliiniline tulemus ilma vajaduseta edasiseks antibiootiliseks raviks. Kliinilise ravivastuse % erines riigiti. Prantsusmaal, kus kõik patsiendid olid intensiivravi osakonnas oli see 62,5%, Hispaania-1 uuringus, kus vaid 1 patsient oli intensiivravi osakonnas) oli ravivastus 93,8%. (Ref 21)

Vaatamata arengutele diagnostika, kirurgilise ja antimikroobse ravi võimalustes on komplitseeritud intra-abdominaalsete infektsioonidega seotud suremus ikkagi väga kõrge.

WSES (*World Society of Emergency Surgery*) ravijuhis intra-abdominaalsete infektsioonide raviks toob välja: Ehkki tigetsükliinil puudub *in vitro* aktiivsus *P.aeruginosa* või *P.mirabilise* suhtes, on see arvestatav ravivõimalus komplitseeritud IAI-de puhul tänu soodsale *in vitro* aktiivsusele anaeroobsete organismide, Enterococcide, mitmete ESBL-ja karbapenemaasi-tootvate Enterobacterite, Acinetobacter species ja *Streptomonas maltophilia* suhtes.

Tigetsükliini kasutamine IAI ravis on eriti kasulik tänu selle unikaalsetele farmakokineetilistele omadusele; ravim elimineeritakse aktiivse biliaarse sekretsiooni teel ja seetõttu suuteline põhjustama kõrget biliarset ja fekaalset kontsentratsiooni. (Ref. 22)

Tigetsükliini soovivad MRSA puhul cSSTI raviks kasutada mitme Euroopa riigi infektsioonhaiguste ravijuhised.

a) Italian Society of Infectious Diseases and International Society of Chemotherapy (soovitus A I) (Ref.23)

b) Gruppo italiano di Studio Infezioni Gravi (GISIG) soovitus B I) (Ref.24)

c) British Society of Antimicrobial Chemotherapy (soovitus B I) (Ref.25)

Soovituse tugevus: A-tugev tõendus, B-mõõdukas tõendus C-nõrk tõendus; Tõenduse kvaliteet I-vähemalt 1 korralikult randomiseeritud, kontrollitud kliiniline uuring, II-tõendus vähemalt üks korraliku disainiga mitterandomiseeritud uuring, III-tõendus

autoriteetsete allikate arvamused

Lõuna-Aafrika vastavate erialade seltside koostöös 2010 avaldatud ravijuhises *Guideline Summary: appropriate use of tigecycline* on selgitused, millisel puhul tuleks tigetsükliini kasutada monoterapijana ja millal kombineerituna teiste antimikroobsete ravimitega (see sõltub tekitajast ja tundlikkusest). Kokkuvõttes öeldakse, et tigetsükliin sobiv empiiriline valik monoterapias cIAI ja cSSTI juhul kui:

Kahtlustatakse resistentseid organisme (va. infektsioonid pseudomonasega);

Patsient on saanud varasemat antibiootikumravi (viimase 3 kuu jooksul);

Varasem ravi on osutunud ebaefektiivseks

Patsient on allergiline beta-laktaamidele;

On kahtlus vankomütsiini tolerantsusele;

Tegemist on eakate patsientidega ja/või on tegu hooldekodu patsientidega

Esinevad kaasuvad haigused, nt neerupuudulikkus. (Ref 26)

Kirjanduses leidub viimasel ajal publitseeritud raporteid MDR patogeene poolt põhjustatud infektsioonide kohta, mille puhul ravivalikud on piiratud, on juhtunud tähelepanu tigetsükliini sagedasema kasutamise võimalusele kombinatsioonravi osana juhtudel, mis jäävad väljapoole registreeritud näidustust. Nii on kasutatud tigetsükliini edukalt kombinatsioonravis karbapenemaasi produtseeriva *Klebsiella pneumoniae* KPC ja MDR *Acinetobacter baumani* põhjustatud eluohtlike nakkuste puhul. Autorid leiavad, et tigetsükliini peaks rohkem kasutama registreeritud näidustustel ning MDR Gram-negatiivsete infektsioonide kombinatsioonravi osana vajadusel ka väljaspool näidustust. (Ref. 8)

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu
Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenus ed, soodusravimid, meditsiiniseadme d) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav	Alternatiiv Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.	Lisaselgitus / märkused Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info
haiglaravi teenus	330R Sepsise ravi vankomütsiini, karbapeneemi, linesoliidi, tsefepiimi või piperatsilliiniga, Ühe päeva raviannus	63.63 EUR <ul style="list-style-type: none">• Paljudel juhtudel ei vasta MDR infektsioon sepsise definitsioonile.• Kehtiv kood ei sisalda tigetsükliini
haiglaravi teenus	484R Sepsise antibakteriaalne ravi, ühe toimeaine päevane	30.01 EUR <ul style="list-style-type: none">• Paljudel juhtudel ei vasta MDR

	raviannus	infektsioon sepsise definitsioonile. • Kehtiv kood ei sisalda tigetsükliini
--	-----------	--

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises		Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>		
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>		
1. N/A				
2.				

5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.

Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Konkreetses taotletava teenuse kontekstis ei ole olemas kehtivat rahvusvahelist ravijuhist, juhitudakse EUCASTi soovitustest.

Antud kontekstis on oluline tekitajapõhine ravi, kus toimiva antibakteriaalse ravi dikteerib bakteri resistsentsuse 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) on ESCMID, ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) and Euroopa rahvuslike lävendikomiteede poolt loodud komitee, mis tegeleb pidevalt küsimusega, kuidas anda raviarstile tagasisidet ning soovitusi, kuidas konkreetset patsienti kinnitatud või tõenäolise tekitaja puhul ravida.

Tigetsükliini kasutamisel monoterapias või kombinatsioonravi osana viie Euroopa jälgimisuuringu raames saadi kliinilise efektiivsusnäitajana positiivne ravivastus 79,6% cSSTI ja 77,4% cIAI puhul.

Tigetsükliini kasutamise põhjusteks oli eelneva ravi ebatõhusus (46,1%), ravimi lai antibiootiline spekter (41,4%) ja kahtlus resistentsele patogeeni (39,3%). (Ref.4)

Tigetsükliini annuse kohandamine ei ole vajalik kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh A ja Child-Pugh B) ega neerukahjustusega patsientidel. Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini esinenud ravimiga seotud kõrvaltoimed olid pöörduv iiveldus (21%) ja oksendamine 13%, mis olid raskusastmelt kerged või mõõdukad. (Ref 2.)

Tigetsükliini ja enamiku antibiootikumiklasside vahel sihtmärgil põhinev rist-resistentsus puudub. Ta on võimeline ületama kahte põhilist tetratsükliiniresistentsuse mehhanismi – ribosoomikaitset ja väljavoolu. In vitro uuringutes ei ole tigetsükliini ja teiste sageli kasutatavate antibiootikumiklasside vahelist antagonismi täheldatud. (Ref 2.)

Oluline on ka „karbapeneeme säästev strateegia“, et vähendada selektiivset survet karbapeneemide

kasutusele haiglates, kus ESBL tootvate Gram-negatiivsete bakterite prevalents on kõrge. (Ref.4)

Taotletava uue teenuskoodi loomine ja tigetsükliini kasutuselevõtt selle raames looks põhjendatud võimaluse tigetsükliini kasutamiseks Gram-negatiivsete bakterite (MDR sh ESBL) poolt põhjustatud infektsioonide raviks.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Antud teenust kohaldatakse haiglates, kus juba on infektsioonikontrolli teenistus.

Mikrobioloogia laboris määratakse haigustekitaja tundlikkus (resistentsuse) olemasolevate antibiootikumide suhtes.

Saadud info põhjal raviarst ja/või infektsiooni kontrolli arst määrab sobiva ravi.

Konsiilium: Ravi üle otsustab multidistsiplinaarne meeskond (*antibiotic stewardship team*), kuhu kuuluvad järgmiste erialade spetsialistid: raviarst, infektsionist, mikrobioloog, infektsioonikontrolli õde, kliiniline proviisor jne.

Järgneb haiglaravi koos infektsioonikontrolli jälgimisega.

Infektsioonikontrolli õde/arst jälgib ravi kulgu ja teeb vajadusel täiendavad ettepanekud ravi annuste ja ravi kestuse osas.

Tigetsükliini annustamine: Täiskasvanutel on soovitatav kasutada algannusena 100 mg ja seejärel 5...14 päeva vältel iga 12 tunni järel 50 mg.

Ravi kestus tuleb valida sõltuvalt infektsiooni raskusest ja kohast ning patsiendi ravivastusest.

Lapsed ja noorukid (vanuses 8...17 aastat)

Tigetsükliini tohib kasutada ainult 8-aastaste ja vanemate laste raviks pärast konsulteerimist arstiga, kellel on vastav infektsioonhaiguste ravi kogemus.

Lapsed vanuses 8...12 eluaastat: 1,2 mg/kg tigetsükliini intravenoosselt iga 12 tunni järel kuni maksimumannuseni 50 mg iga 12 tunni järel 5...14 päeva jooksul.

Noorukid vanuses 12...18 eluaastat: 50 mg tigetsükliini iga 12 tunni järel 5...14 päeva jooksul. (Ref 2)

Manustamisviis

Tigetsükliini manustatakse ainult intravenoosse infusioonina 30...60 minuti vältel (vt lõigud 4.4 ja 6.6). Tigetsükliini peab lastele manustama eelistatavalt 60 minutit kestva infusioonina (vt lõik 4.4). (Ref 2)

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)

Antud teenust kohaldatakse haiglates, kus juba on infektsioonikontrolli teenistus.

Regionaalhaigla, keskhaigla.

	Üldhaigla (juhul, kui konsulteeritakse haiglaga, kus on infektsioonikontrolli teenistus)
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Statsionaarselt.
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Multiresistentseid infektsioone esineb kõikidel erialadel
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	Antud teenust kohaldatakse haiglates, kus juba on infektsioonikontrolli teenistus või võimalus konsulteerida infektsioonikontrolli teenistusega Ravi kestus tuleb valida sõltuvalt infektsiooni raskusest ja kohast ning patsiendi ravivastusest. Tigetsükliini on täiskasvanutel soovitatav kasutada algannusena 100 mg ja seejärel 5...14 päeva vältel iga 12 tunni järel 50 mg. Ref 2.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i>	
Antud teenust kohaldatakse haiglates, kus juba on infektsioonikontrolli teenistus. Täiendava väljaõppe vajadus puudub.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i>	
Enamasti on vajalik sellised haiged isoleerida, see nõuab erivahendite olemasolu (kitlid, maskid, põlled; intensiivravis eraldi õde, ventilatsiooni režiimiga isolaatorit jne) Antud teenust kohaldatakse haiglates, kus juba on infektsioonikontrolli teenistus. Puudub vajadus täiendava väljaõppe, täiendavate meditsiiniseadmete järele.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	jah
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	2010
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	ca 500

8.4 Eestis teenust osutanud ravi-asutused	Regionaalhaigad, keskaiglad
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	
8.6 Ravi tulemused Eestis	Ravi on olnud edukas

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

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta Keskmiselt 10

9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku arvutustehe: $9.1 * 9.2.2 * 9.2.3$
1. aasta	100	10	1000
2. aasta	105	10	1050
3. aasta	110	10	1100
4. aasta	115	10	1150

9.3 Prognoosi aluse selgitus

Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.

Eeldatav patsientide hulk Eestis, kellel on avastatud MDR sh KPC, ESBL haigustekitajana ja kellel oleks vaja rakendada antud teenuskoodi, on orienteeruvalt 100 patsienti aastas, järgneva 4 aasta lõikes. (Ref.7) Hinnang põhineb naaberriikide kogemusel ja eeldusel, et juhtude arv võib tõusta. 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
Gram negatiivsete resistentsete bakterite (MDR sh. ESBL) poolt põhjustatud infektsiooni ravi – üks ravipäev tigetsükliiniga	100	105	110	115

Mahuprognosi aluseks olevad andmed :

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

	2017	2018	2019	2020
A) patsiente	100	105	110	115
B) keskmine päevade arv/patsient	10	10	10	10

C) taotletava koodi kasutuse maht (A*B)	1 000	1 050	1 100	1 150
<p>Juhul, kui kõigil Gram neg (MDR sh. ESBL) juhtudel sobiks raviks tigetsükliin, ravimit kasutatakse vastavalt soovitatud annusteamisskeemile ja keskmine ravipäevade arv oleks 10 oleks oodatud teenuse maht 2017. aastal 1000 aastas.</p>				
9.4				
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes		

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele	
<p>10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule</p> <p><i>Loetleda samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Ei ole kohaldatav, antud teenus on kasutatav kinnitatud või tõenäolise resistentse GNB poolt põhjustatud infektsiooni korral.</p>
<p>10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule</p> <p><i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>NA</p>
<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?</p> <p><i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i></p>	<p>hetkel puudub selline teenus.</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</p>	<p>Taotletava teenuse lisandumise puhul pole tegu uute ravijuhtudega. Vastavalt ravijuhisele või infektsioonikontrolliteenistuse arsti soovitusel valitakse patsiendile antibiootikum, millele haigustekitaja eeldatavalt allub.</p> <p>Juhul kui sellist ravimit ei õnnestu leida, siis patsiendil ravi puudub.</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse</p>	<p>NA</p>

<p>raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u></p> <p><i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</i></p> <p><i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u></p> <p><i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	NA
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?</p> <p><i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Vastavalt ravijuhisele või infektsioonikontrolliteenistuse arsti soovitusel valitakse patsiendile antibiootikum, millele haigustekitaja eeldatavalt allub.</p> <p>Juhul kui sellist ravimit ei õnnestu leida, siis patsiendil ravi puudub.</p> <p>Antud teenuskood võimaldaks kasutusele võtta toimivaid antibiootikume, mis on eelkõige disainitud arvestades mikroobide erinevaid resistentsuse mehhanisme. Nende ravimite kasutamisel 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. (Ref. 3)</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	NA

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi

maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).
 Vali on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“, „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“ või „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“.

Ravim	Annustamine	Kogus päevas	Hinna alus	Ühiku hind	Ravimi 1 päeva maksumus
tigetsükliin	Algannus 100mg, edasi 50mg x 2 i/v	2	1 viaal 5ml/50mg, info tootjalt hulgihind km- ga		

Ravimi Tygacil (tigetsükliin) 1 originaali hind on Pakendis 10 viaali (5ml).
 Üks 5 ml Tygacili viaal sisaldab 50 mg tigetsükliini. Pärast lahustamist sisaldab 1 ml 10 mg tigetsükliini.

11.2. Tervishoiuökonoomilise analüüsi kokkuvõte

Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügihooldjaga kokkuvõtte ravimi majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonoomiliseks hindamiseks⁸, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Tervishoiuökonoomilist analüüsi ei ole teostatud. Taotleme registreeritud ravimite kasutamist uue teenuskjoodi alusel Gram negatiivsete resistentsete bakterite (MDR sh. ESBL) poolt põhjustatud infektsiooni raviks vastavalt tekitaja tundlikkusele.

Toome võrdluse Eestis kasutatavate reservravimite ravipäeva maksumuse kohta.

Ravim	Annustamine	Kogus päevas	Hinna alus	Ühiku hind	Ravimi 1 päeva maksumus
tigetsükliin	Algannus 100mg, edasi 50mg x 2 i/v	2	1 viaal 5ml/50mg, info tootjalt hulgihind km- ga EUR		
kolistiin	9MM TÜ, i/v	9	PERH haiglaapteegi andmed 1MM TÜ EUR		
meropeneem	3*2 gr/ päev	6	PERH haiglaapteegi andmed 1gr EUR		
Kombinatsioon ravi kolistiin + meropeneem	Vt eelmised 2 rida				

⁸ https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/balti_juhis_ravimite_farmakoökonoomiliseks_hindamiseks.pdf

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
NA	NA	NA
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult <i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i> <i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatut 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.</i>		
Ei ole kohaldatav		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Teenuse väärkasutamine on välditav, kuna ravi alustatakse infektsioonikontrolli teenistuse otsusega.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Teenuse liigkasutamine on välditav, kuna ravi alustatakse infektsioonikontrolli teenistuse otsusega.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Antud taotlus on haigusetekitaja spetsiifiline. Antud taotlus ei ole patsiendi isikupära spetsiifiline.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Teenuse ohutu ja optimaalne kasutamine on tagatud, sest ravi alustatakse infektsioonikontrolli teenistuse otsusega.
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused	

Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.

Teenuse ohutu ja optimaalne kasutamine on tagatud, sest ravi alustatakse infektsioonikontrolli teenistuse otsusega.

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide 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.

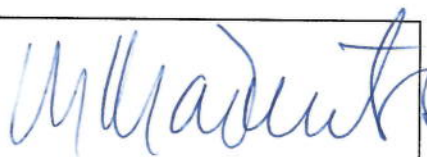
Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.

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

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. Tygacil SPC 07/2016
3. 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.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3071543/>
4. DeRosa FG , Corcione S , et al . Re-defining tigecycline therapy. The new microbiologica 38:2 (Apr. 2015):121-36
http://www.newmicrobiologica.org/TCB/allgati_pdi/2015/2/121.pdf
5. Bassetti M, Eckmann C , et al . Prescription behaviours for tigecycline in real-life clinical practice from five European observational studies. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 68. suppl 2 (1 Jul. 2013) : ii5-ii14.
6. European Medicines Agency (EMA) - (2011). CHMP renewal assessment report: Tygacil (tigecycline). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000644/WC500107432.pdf [viimati kontrollitud 30.06.2016]
7. Balode A, Punda-Polić V and Dowzicky MJ . Antimicrobial susceptibility of gram-negative and gram-positive bacteria collected from countries in Eastern Europe: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) 2004-2010. International Journal of Antimicrobial Agents 41:6 (Jun 2013); 527-35.
8. Bassetti M, et al. Is there a future for tigecycline? Intensive Care Med (2014)40:1039-1045 DOI 10.1007/s00134-014-3343-3

9. 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>
10. 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>
11. 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>
12. 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>
13. 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>
14. 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>
15. 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>

16. 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>
17. 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>
18. ATS/ IDSA Guidelines. Torres et al. Treatment Guidelines and Outcomes of Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Pneumonia
http://cid.oxfordjournals.org/content/51/Supplement_1/S48.full
19. Altunsoy A, Aypak C, Azap A, Ergönül Ö, Balık İ. The Impact of a Nationwide Antibiotic Restriction Program on Antibiotic Usage and Resistance against Nosocomial Pathogens in Turkey. *Int J Med Sci* 2011; 8(4):339-344. doi:10.7150/ijms.8.339. Available from <http://www.medsci.org/v08p0339.htm>
20. Eckmann C, et al. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(suppl 2):ii25–ii35
21. Montravers P, et al; Efficacy of tigecycline for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections in real-life clinical practice from five European observational studies. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68 Suppl 2: ii15–ii24 doi:10.1093/jac/dkt141
22. Sartelli et al. *World Journal of Emergency Surgery* (2016) 11:33 DOI 10.1186/s13017-016-0089-y Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra abdominal infections (AGORA)
23. Esposito S, et al. *J Chemother* 2011; 23:251-262
24. PanA, et al. *Int J Infect Dis* 2010; 14 suppl 4; S39-S53
25. Gould FG, et al *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 849-861
26. Brink A J, Bizoş D, Boffard KD et al, Guideline: appropriate use of tigecycline. *S Afr Med J* 2010; 100(6):388-394
27. Montravers P. Tigecyclin use in critically ill patients: a multicentre prospective observational study in the intensive care setting. *Intensive care Med* (2014) 40:988-997 DOI 10.1007/s00134-014-3323-7

<p>Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i></p>	<p><i>Matti Maimets</i> </p>
<p>Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i></p>	<p><i>Juri Karjagin</i></p>