

Ertapenem v iniciálnej antiinfekčnej monoterapii náhlych brušných príhod

MUDr. Michal Gergel, prof. MUDr. Juraj Olejník, CSc.

Chirurgická klinika SZU a UNB, Nemocnica akad. L. Déreza, Bratislava

Cieľ: Vyhodnotenie klinickej účinnosti antibiotickej terapie komunitných vnútrobrušných infekcií pri náhlych brušných príhodách karbapenemovým antibiotikom I. typu ertapenemom v monoterapii. **Materiál a metódy:** Retrospektívna analýza klinického efektu u 52 pacientov hospitalizovaných pre náhlu brušnú prírodu zápalovú alebo perforačnú behom 16 mesiacov v rokoch 2011 – 2012, ktorí boli iniciálne liečení ertapenemom. Zároveň sme vyhodnotili mikrobiologické nálezy a výskyt rezistentných kmeňov. **Výsledky:** Celková účinnosť liečby bola 86,5 % pri 40,4 % miere komplikácií a 3,8 % mortalite. Priemerná dĺžka hospitalizácie bola 10,4 ($\pm 6,04$) dňa, dĺžka antibiotickej liečby 6,8 ($\pm 3,01$) dňa. Najčastejšími zistenými pôvodcami boli *E. coli* a *Streptococcus* sp. ESBL tvoriace kmene sme zaznamenali u 2 pacientov. 4 z 5 pacientov s nálezom *Pseudomonas aeruginosa* si nevyžiadali rozšírenie antibiotického režimu. **Záver:** V súlade s literárnymi údajmi je účinnosť monoterapie ertapenemom dostatočná a predstavuje efektívnu alternatívu kombinovaných antibiotických režimov.

Kľúčové slová: komunitné vnútrobrušné infekcie, ertapenem, monoterapia, iniciálna antibiotická liečba.

Ertapenem in first line antibiotic monotherapy for inflammatory acute abdomen

Aim: Evaluation of clinical effectiveness of ertapenem (type I. carbapenem antibiotic) monotherapy of community acquired intraabdominal infections in acute abdomen. **Material and methods:** We retrospectively evaluated 52 patients treated for acute abdomen (inflammatory and perforation) over 16 months in 2011-2012 using ertapenem monotherapy as first line antibiotic. We also evaluated microbiological findings and presence of polyresistant pathogens. **Results:** Overall efficacy of antibiotic treatment was 86,5%, with complication rates and mortality rates of 40,4% and 3,8% respectively. Average hospital stay was 10,4 ($\pm 6,04$) days, average antibiotic treatment 6,8 ($\pm 3,01$) days. Most frequent pathogens were *E. coli* and *Streptococcus* sp. ESBL producing microorganisms were detected in 2 patients. 4 of 5 patients with detected *Pseudomonas aeruginosa* did not require augmentation of antibiotic regime. **Results:** In accordance with current literature, ertapenem monotherapy is effective and represents an equal alternative for currently used combination regimes.

Key words: community acquired intraabdominal infections, ertapenem, monotherapy, first line antibiotic therapy.

Slov. chir., 2012; roč. 9(2): 59–63

Úvod

Vnútrobrušné infekcie (*intraabdominal infection*, IAI) sú najčastejšie infekcie na chirurgických pracovištiach a významnou mierou prispievajú k hospitalizačnej morbidite a mortalite. Typickou komunitnou vnútrobrušnou infekciou je náhla brušná príhoda – zápalová a perforačná. Komplexná liečba vnútrobrušných infekcií stojí na troch vzájomne sa dopĺňajúcich pilieroch – efektívny chirurgický výkon, antiinfekčná liečba a adjuvantná liečba (intenzívna starostlivosť, nutriícia, imunomodulácia a pod.). Prvé dva prístupy môžeme zhrnúť pod pojem kontrola a sanácia infekčného zdroja, kde sa vzájomne dopĺňajú. V špecifických prípadoch (subakútne apendicitída, akútne divertikulitída, cholecystitída) môžu hrať antibiotiká dominantnú úlohu, na druhej strane, nie každá chirurgicky sanovaná IAI vyžaduje antibiotickú liečbu (nekomplikovaná apendicitída). V žiadnom prípade však nemožno chápať antibiotiká ako náhradu dostatočne radikálneho chirurgického výkonu či trankvilizér pre operátora.

Mikrobiológia komunitných vnútrobrušných infekcií je daná lokalizáciou zdroja v rámci tráviaceho traktu (GIT). Kým v hornom úseku

GIT-u dominuje grampozitívna flóra (žalúdok, jejunum), aborálne prevláda zmiešaná gramnegatívna a anaeróbna flóra. Faktom ale je, že prevažná väčšina vnútrobrušných infekcií má polymikrobiálny charakter. Z gramnegatívnych patogénov sa najčastejšie vyskytuje *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae*, z grampozitívnych dominujú nepyogénne streptokoky.

Smutnou realitou je šíriaca sa rezistencia baktérií na antibiotiká, ako v nemocničnom prostredí, tak aj v komunite. Z pohľadu najčastejších patogénov sa ako hlavný problém javí výskyt širokospektrálnych betalaktamáz (*extended-spectrum beta lactamases*, ESBL) u enterobaktérií (najmä *Klebsiella pneumoniae* a *Escherichia coli*), čo v liečbe diskvalifikuje cefalosporíny. Pri paralelnej rezistencii na fluorochinolóny a aminoglykozidy sa spektrum spoľahlivo použiteľných prípravkov zužuje prakticky len na karbapenemy. Problematika multirezistentných grampozitívnych kmeňov (medzi nimi najmä meticilín rezistentných stafylokokov) hrá pri vnútrobrušných infekciách skôr okrajovú úlohu. Anaeróby si zachovávajú spoľahlivú citlivosť na metronidazol (1), naopak klindamycín pre vzra-

stajúcu rezistenciu kmeňov *Bacteroides fragilis* stráca v tejto indikácii miesto.

Ako komplikovaná vnútrobrušná infekcia je v literatúre definovaná infekcia presahujúca postihnutý orgán – intraabdominálny absces, cirkumskriptná či difúzna peritonitída. Nekomplikovaná vnútrobrušná infekcia vo väčšine prípadov pri efektívnej chirurgickej sanácii nevyžaduje antibiotickú liečbu, odporúča sa štandardná antibiotická profylaxia. Infekcie s primárne konzervatívnou liečbou (akútne divertikulitída) z tohto hľadiska možno považovať za komplikované – chirurgická sanácia sa neuskutočnila.

Optimálny antibiotický režim má spĺňať nasledujúce kritériá (2, 3, 4):

1. Spektrum: u nízkorizikových pacientov je potrebné pokryť bežné gramnegatívne, grampozitívne a anaeróbne kmene, pokrytie enterokokov a *Pseudomonas aeruginosa* nie je nutné. Prístup k vysokorizikovým pacientom je podobný ako k pacientom s nozokomiálnym typom infekcie, líši sa hlavne pokrytím *Pseudomonas aeruginosa*, do úvahy prichádza aj empirická antimykotická liečba.

Tabuľka 1. Rizikové faktory pre zlyhanie prvotnej antibiotickej liečby vnútrobrušných infekcií (4, upravené)

- vysoký vek
- pokročilé štádium ochorenia (ťažká sepsa, septický šok)
- oneskorenie liečby o viac ako 24 h
- významná komorbidita
- hypoalbuminémia
- závažná malnutícia

Zlyhanie iniciálnej antibiotickej liečby (pri nedostatočnom pokrytí spektra patogénov) signifikantne zvyšuje mortalitu pacientov s intraabdominálnou infekciou (5, 6).

2. **Pacient:** praktické je rozdelenie pacientov na 2 skupiny – nízkorizikových a vysokorizikových. Hlavnými rizikovými faktormi zlyhania antibiotickej liečby z pohľadu pacienta je oneskorenie intervencie, vysoký vek, komorbidita a malignita, zlý nutričný stav, závažnosť ochorenia (APACHE II nad 15). Z hľadiska potenciálnej prítomnosti polyrezistentných nozokomiálnych kmeňov je mimoriadne dôležitá anamnéza pobytu v zdravotníckom (alebo sociálnom) zariadení, vrátane domovov dôchodcov, a antibiotická liečba v predchorbí (tabuľka 1).
3. **Dávkovanie a načasovanie:** včasné podanie v dostatočnej dávke – „udri zavčasu a tvrdo“, antibiotická liečba by mala byť začatá ihneď pri stanovení diagnózy vnútrobrušnej infekcie a tak, aby počas chirurgického výkonu boli dosiahnuté účinné koncentrácie liečiva.
4. **Toxicita:** preferované sú nízko toxické liečivá, pre iniciálnu liečbu preto nie sú vhodné aminoglykozidy, glykopeptidy a polypeptidy.
5. **Farmakokinetika:** rozhodujúca pre klinický efekt je koncentrácia liečiva vyššia ako minimálna inhibičná koncentrácia (MIC) pre pôvodcov infekcie v cieľovom tkanive, v našom prípade v peritoneálnej dutine (7, 8).
6. **Prehodnotenie režimu:** moderný prístup k antibiotickej liečbe závažných infekcií je de-escalácia, teda začať liečbu širokospektrálnym režimom a podľa mikrobiologického nálezu následne modifikovať liečbu na užšie spektrum, cielene. Ak uvážime polymikrobiálny charakter typickej vnútrobrušnej infekcie, je na mieste pochybnosť o reálnej výpovednej hodnote kultivačného nálezu. Je preto praktickejšie riadiť antibiotickú liečbu na prvom mieste klinickým efektom liečby a až pri jej zlyhaní alebo nedostatočnej odpovedi upravovať režim, už s prihliadnutím na kultivačný nález.

Najčastejšie používané režimy v našich podmienkach sú kombinácie cefalosporínov II. a III. generácie a fluorochinolónov s metronidazolom.

Tabuľka 2. Odporúčané antibiotické režimy pre empirickú liečbu komunitných vnútrobrušných infekcií (3, 4, upravené)

	ľahké a stredne ťažké infekcie	ťažké infekcie, rizikový pacient
monoterapia	cefoxitín, ertapenem, moxifloxacin, tige-cyklín, tikarcilín/klavulanát	imipenem, meropenem, doripenem, piperacilín/tazobaktam
kombinácia	cefalosporín I–III (cefazolín, cefuroxim, ceftriaxon, cefotaxim), ciprofloxacín, levofloxacin + metronidazol	cefepim, ceftazidim, ciprofloxacín, levofloxacin + metronidazol

Obľúbené aminopenicilíny sa pri vnútrobrušnej infekcii v súčasnosti neodporúčajú pre vzrastajúcu rezistenciu *Escherichia coli*. Rovnako trojkombinácia cefalosporínu (resp. fluorochinolónu) s metronidazolom a aminoglykozidom (gentamicín) nemá oporu v aktuálnej literatúre – pri vysokej rezistencii na aminoglykozidy a ich toxicite sa ich použitie v iniciálnej terapii neodporúča.

Nevýhodou kombinovaných režimov je komplikovanejšie dávkovanie vyžadujúce vyšší počet jednotlivých dávok, spojený s väčšou tekutinovou záťažou (pri kombinácii ciprofloxacín + metronidazol až 700 ml fyziologického roztoku) a v neposlednom rade náročnejšou ošetrovateľskou starostlivosťou. Takisto riziko liekových interakcií je vyššie. Do popredia sa preto dostáva monoterapia. Prehľad odporúčaných antibiotických režimov je v tabuľke 2.

Rovnocennosť monoterapie a kombinovaných režimov bola preukázaná vo viacerých klinických štúdiách (9, 10, 11). Z liečiv odporúčaných pre monoterapiu menej a stredne závažných infekcií je aktuálne v SR k dispozícii len **ertapenem a tygecyklín**. Aktuálna pozícia tygecyklínu je pomerne neistá, keďže je zaradený na čiernu listinu FDA (Food and Drugs Agency) pre zvýšenú mortalitu v klinických štúdiách (12). Druhý z uvedených prípravkov je ertapenem, zástupca prvej skupiny karbapenémových antibiotík. Hlavný rozdiel oproti bežne používanej rezervnej druhej skupine (imipenem, meropenem, doripenem) je v primárnej rezistencii *Pseudomonas aeruginosa* na ertapenem, čo ho predurčuje na použitie pri komunitných infekciách.

Antibiotická liečba ťažkej akútnej pankreatitídy predstavuje osobitnú kapitolu. Antibiotiká sú indikované len u pacientov s dokázanou infekciou (nekrózy, peripankreatické abscesy). Ako prvá voľba sú odporúčané karbapenemy (13). Osobitne sa takisto vyčleňujú biliárne infekcie.

Cieľom práce na základe vlastných klinických údajov je vyhodnotenie klinickej účinnosti antimikrobiálnej monoterapie ertapenemom komunitných vnútrobrušných infekcií pri zápalových a perforačných náhlých brušných príhodách.

Materiál a metódy

Retrospektívne sme vyhodnotili súbor pacientov liečených v rokoch 2011 a 2012 (16 mesiacov) na

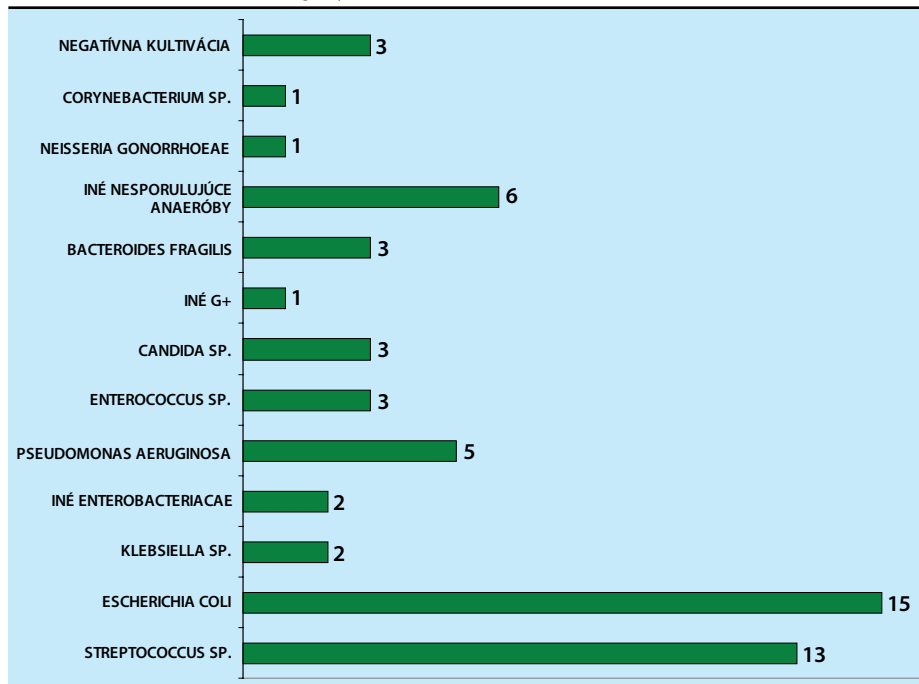
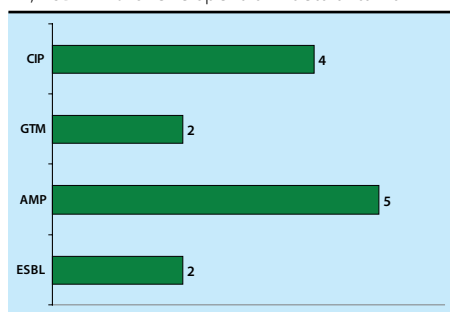
Chirurgickej klinike SZU a UNB. Ako liek prvej voľby pre komunitné vnútrobrušné infekcie v tomto období sa použil ertapenem, v standardnej dávke 1 g/24 h intravenózne. Indikačné kritérium bola komplikovaná perforačná a zápalová náhla brušná príhoda komunitného typu. Za pacientov s rizikom nozokomiálnej nákazy sme považovali pacientov hospitalizovaných dlhšie ako 3 dni pred začiatkom liečby, či hospitalizovaných za posledné 3 mesiace dlhšie ako týždeň, alebo podstúpili antibiotickú liečbu v bezprostrednom predchorbí. U pacientov s vysokým rizikom (tabuľka 1) sme v súlade s odporúčaniami preferovali režim pokrývajúci *Pseudomonas aeruginosa*. Sledovali sme účinnosť antibiotickej liečby podľa klinického efektu (febrility, dynamika zápalových parametrov, lokálny nález), štandardne sme antibiotický režim prehodnocovali na 3. deň. Ako efektívnu sme antibiotickú liečbu hodnotili pri vymiznutí alebo významnom ústupe klinických a laboratórných známkov infekcie, pričom antibiotická liečba bola ukončená bez potreby zmeny režimu. Naopak, za zlyhanie liečby sme považovali progresiu alebo stagnáciu známkov infekcie a nutnosť úpravy antibiotického režimu. Sledovali sme demografické parametre súboru (pohlavie, vek pacientov), zloženie súboru z hľadiska typu vnútrobrušnej infekcie, u operovaných pacientov sme sledovali mikrobiologický nález s dôrazom na nález kmeňov primárne rezistentných na ertapenem, druhotne sme sa zamerali na rezistenciu voči antibiotikám používaným v iných štandardných režimoch. Z ďalších parametrov sme sledovali dĺžku antibiotickej liečby, dĺžku hospitalizácie, počet reoperácií, morbiditu a mortalitu v súbore. Osobitne sme vyhodnotili súbor pacientov s nálezom mikroorganizmov primárne rezistentných na ertapenem.

Výsledky

Celkovo sme v sledovanom období zaznamenali 52 pacientov s komunitnou vnútrobrušnou infekciou (27 žien, 25 mužov). Vekový priemer pacientov bol 54,4 roka (20 – 97). Najčastejšími náhlými brušnými príhodami boli komplikovaná akútna apendicitída (n = 17, z toho subakútna apendicitída riešená konzervatívne v 2 prípadoch) a akútna divertikulitída hrubého čreva (n = 17, v 14 prípadoch riešená konzervatívne), perforačná

Tabuľka 3. Prehľad výsledkov liečby

	počet (n)	účinnosť liečby (%)	komplikácie (%)	letalita (%)	hospitalizácia (dni)	dĺžka ATB liečby (dni)
spolu	52	86,5	40,4	3,8	10,4 (±6,04)	6,8 (±3,01)
z toho:						
operovaní	37	83,8	45,9	5,4	11,2 (±6,42)	7,0 (±3,39)
konzervatívne	15	93,3	20	0	8,2 (±4,48)	6,2 (±1,61)
s nálezom rezistentných patogénov	9	44,4	66,7	11,1	15,1 (±8,52)	9,2 (±6,16)

Obrázok 1. Prehľad mikrobiologických nálezov**Obrázok 2.** Nálezy rezistentných kmeňov na najčastejšie používané antibiotiká (n); CIP – ciprofloxacín, GTM – gentamicín, AMP – ampicilín, ESBL – rozšírené spektrum betalaktamáz

príhoda horného GIT (n = 9) a dolného GIT (n = 4), komplikovaná gynekologická infekcia (n = 3) a primárna peritonitída (n = 2). 15 pacientov bolo liečených konzervatívne (28,8 %). Priemerná dĺžka hospitalizácie bola 10,4 dňa (±6,04), priemerná dĺžka antibiotickej terapie (charakterizovaná celkovou dĺžkou podávania antiinfektív, bez ohľadu na počet príp. režimov) 6,8 dňa (±3,01).

Komplikácie liečby sme zaznamenali u 21 pacientov (40,4 %), z toho komplikácie vyžadujúce reoperáciu u 6 pacientov. Dvaja pacienti exitovali (3,8 %).

Celková účinnosť iniciálnej antibiotickej liečby bola 86,5 %, u konzervatívne liečených pacientov 93,3 %, u chirurgicky liečených 83,8 % (tabuľka 3).

Najčastejšie zistenými infekčnými agens boli *Escherichia coli* (n = 15) a *Streptococcus sp.* (n = 13). Z ostatných patogénov to boli *Pseudomonas aeruginosa* (n = 5), *Klebsiella sp.* a iné enterobaktérie (n = 4), z anaeróbov *Bacteroides fragilis* (n = 3) a iné nesporulujúce anaeróby (n = 6). V 3 prípadoch bola zistená *Candida albicans* (obrázok 1).

S výnimkou primárne rezistentných patogénov sme rezistenciu na ertapenem nezaznamenali. Kmene rezistentné na ampicilín sme zistili u 5, na ciprofloxacín u 4, na gentamicín u 2 pacientov (obrázok 2). ESBL tvoriace kmene boli dokázané u 2 pacientov, u jedného pacienta bol identifikovaný meticilín rezistentný koaguláza negatívny stafylokok (MRCoNS). Celkovo boli organizmy rezistentné na ertapenem vykultivované u 9 pacientov, z nich u 5 bola iniciálne liečba ertapenemom klinicky úspešná a nevyžadovala si zmenu ATB režimu. Antibiotická liečba v tejto skupine trvala priemerne 9,2 dňa, hospitalizácia 15,1 dňa. Najčastejšie sa vyskytovala

Pseudomonas aeruginosa (n = 5; 1-krát zlyhanie liečby), *Candida albicans* (n = 3; 2-krát zlyhanie liečby), *Corynebacterium jeikeium* (n = 1; 1-krát zlyhanie liečby) a MRCoNS (n = 1; 1-krát zlyhanie liečby). Špecifické nežiaduce účinky antibiotickej liečby sme nezaznamenali (alergia, intolerancia ertapenemu, klostrídiová enterokolitída...).

Diskusia

Vyhodnotenie efektívnosti antibiotickej terapie v špecifickom prípade chirurgických vnútrobrušných infekcií je problematické, pretože vlastný účinok antibiotika je len jedným z mnohých faktorov ovplyvňujúcich výsledok liečby. Účinnosť rôznych režimov sa v štúdiách pohybuje medzi 70,3 – 96,5 % (9, 10, 11, 14, 15). Naše výsledky korelujú s týmto zistením. Vyššia účinnosť v skupine konzervatívne liečených pacientov môže naznačovať, že na zlyhaní liečby sa podieľali skôr faktory chirurgickej liečby, ale taký záver by vyžadoval potvrdenie na rozsiahlejšom súbore.

Hlavné argumenty v prospech zavádzania ertapenemu do iniciálnej liečby sú 1. praktický dávkovací režim; 2. spektrum antibakteriálneho účinku, zahŕňajúce prakticky štandardné patogény s výnimkou *Pseudomonas aeruginosa*; 3. ale predovšetkým účinnosť na ESBL tvoriace kmene enterobaktérií. Tvorbu ESBL sme zaznamenali u 2 pacientov, čo je 5,4 % operovaných pacientov, pričom celosvetovo stúpa prevalencia tohto typu rezistencie, v komunite sa blíži k 10 % a stúpa. Na dôvažok, ESBL tvoriace kmene sú vo vysokom percente rezistentné aj na fluorochinolóny a aminoglykozidy (16, 17, 18).

Z 5 pacientov s kultivačným nálezom *Pseudomonas aeruginosa* si na základe klinického obrazu vyžiadali zmenu antibiotického režimu len jeden pacient. To koreluje s odporúčaniami používať v iniciálnej liečbe ľahkých a stredne závažných vnútrobrušných infekcií režimy bez protipseudomonádovej aktivity. Zároveň to potvrdzuje odporúčenie prehodnocovať liečbu predovšetkým na základe klinického efektu. Pri dobrom efekte nie je potrebné spektrum rozširovať, naopak pri klinickom zlyhaní je na mieste zvážiť rozšírenie spektra a indikáciu rezervných antibiotík aj pri nejednoznačnom mikrobiologickom náleze (2, 4).

Záver

Zistená efektívnosť ertapenemu v našom súbore pri uvedenej indikácii zodpovedá literárnym údajom. Iniciálna liečba komunitných vnútrobrušných infekcií monoterapiou ertapenemom je efektívna a bezpečná alternatíva bežne používaných kombinácií. Narastajúci výskyt

polyrezistentných (ESBL...) kmeňov v komunite zužuje spektrum spoľahlivo použiteľných antibiotík. Tento fakt vyžaduje pravidelný audit zaužívaných až „zvykových“ antibiotických režimov na jednotlivých chirurgických pracoviskách, nie iba s ohľadom na profil rezistencie miestnych nozokomiálnych kmeňov, ale najmä pôvodcov komunitných vnútrobrušných infekcií.

Literatúra

- Seifert H, Dalhoff A. German multicentre survey of the antibiotic susceptibility of *Bacteroides fragilis* group and *Prevotella* species isolated from intra-abdominal infections: results from the PRIS-MA study. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(11): 2405–2410.
- Blot S, De Waele JJ, Vogelaers D. Essentials for Selecting Antimicrobial Therapy for Intra-Abdominal Infections. *Drugs* 2012; 72(6): e17–e32.
- Sartelli M, Viale P, et al. WSES consensus conference: Guidelines for first-line management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 2011; 6(2): 1–29.
- Solomkin JS, Mazuski JE, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surg Infect* 2010; 11(1): 79–109.
- Edelsberg J, Berger A, et al. Economic consequences of failure of initial antibiotic therapy in hospitalized adults with

complicated intra-abdominal infections. *Surg Infect*, 2008; 9(3): 335–347.

- Krobot K, Yin D, et al. Effect of inappropriate initial empiric antibiotic therapy on outcome of patients with community-acquired intra-abdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23(9): 682–687.
- Stass H, Rink AD, et al. Pharmacokinetics and peritoneal penetration of moxifloxacin in peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58(3): 693–696.
- Wittau M, Wagner E, et al. Intraabdominal tissue concentration of ertapenem. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(2): 312–316.
- Solomkin JS, Zhao YP, et al. Moxifloxacin is non-inferior to combination therapy with ceftriaxone plus metronidazole in patients with community-origin complicated intra-abdominal infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34(5): 439–445.
- Towfigh S, Pasternak J, et al. A multicentre, open-label, randomized comparative study of tigecycline versus ceftriaxone sodium plus metronidazole for the treatment of hospitalized subjects with complicated intra-abdominal infections. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16(8): 1274–1281.
- Yellin AE, Hassett JM, et al. Ertapenem monotherapy versus combination therapy with ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intra-abdominal infections in adults. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20(3): 165–173.
- FDA Drug Safety Podcast for Healthcare Professionals: Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections. 2011; www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.

13. Olejník J, Brychta I. Aktuálny antimikrobiálny manažment ťažkej akútnej pankreatitídy. *Slov chirurgia* 2008; 5(3): 16–21.

- Namias N, Solomkin JS, et al. Randomized, multicenter, double-blind study of efficacy, safety, and tolerability of intravenous ertapenem versus piperacillin/tazobactam in treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults. *Surg Infect* 2007; 8(1): 15–28.
- Solomkin JS, Yellin AE, et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg* 2003; 237(2): 235–245.
- Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49(5): 682–690.
- Hawser SP, Bouchillon SK, et al. Incidence and antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with extended-spectrum beta-lactamases in community- and hospital-associated intra-abdominal infections in Europe: results of the 2008 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(7): 3043–3046.
- Slovak National Antimicrobial Resistance Surveillance System. 2011; www.snars.sk.

MUDr. Michal Gergel

Chirurgická klinika SZU a UNB,
Nemocnica akad. L. Déreza,
Limbová 5, 833 05 Bratislava
michal.gergel@3b2.sk



- Slovenská onkologická spoločnosť
- Slovenská lekárska spoločnosť
- Slovenská chemoterapeutická spoločnosť
- spoločnosť SOLEN
- časopis Onkológia

Vás pozývajú na

Bratislavské onkologické dni XLIX. ročník



18. – 19. október 2012
Hotel Holiday Inn, Bratislava

www.solen.sk

Organizátor

Ing. Monika Liedlová
SOLEN, s. r. o.
Lovinského 16, 811 04 Bratislava
tel.: 02/5413 1365, fax: 02/5465 1384
e-mail: kongres@solen.sk
www.solen.sk sekcia
Kongresy a semináre

HLAVNÁ TÉMA

ZRIEDKAVÉ NÁDORY (ORPHAN TUMOR)



Podujatie bude ohodnotené CME kreditmi

SOLEN
MEDICAL EDUCATION