

Odpornost na protimikrobna zdravila in bolniki s sepso/septičnim šokom v dobi personalizirane medicine: ali delamo vse, kar je v naši moči?

Prof. dr. Matjaž Jereb, dr. med.

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja - EIT, UKCL

Medicinska fakulteta, UL

11.9.2025, UKC Ljubljana

Razkritje

To predavanje je sponzorirano s strani podjetja Merck Sharp and Dohme, inovativna zdravila d.o.o. (MSD).

Vsi pogledi in informacije predstavljene v tem predavanju predstavljajo mnenje predavatelja in ne družbe MSD.

MSD ne priporoča uporabe svojih zdravil izven odobrenih indikacij. Prosimo preberite celoten „Povzetek glavnih značilnosti zdravila“.

Predavatelj dobiva honorarje za svetovanje in predavanja za podjetja – AOP Orphan Pharmaceuticals, Astellas, LENIS, Medicopharmacia, MEDIS, Merck-Sharp-Dohme, Pfizer

A petri dish containing a bacterial lawn. A human silhouette is formed by a dense concentration of dark, fuzzy bacterial growth. The surrounding area is covered with a lighter, more uniform bacterial growth, with some small, distinct colonies visible. The petri dish is placed on a white surface.

10% Human. 90% Bacteria.

Bacteria in the human body outnumber our own cells 10 to 1.

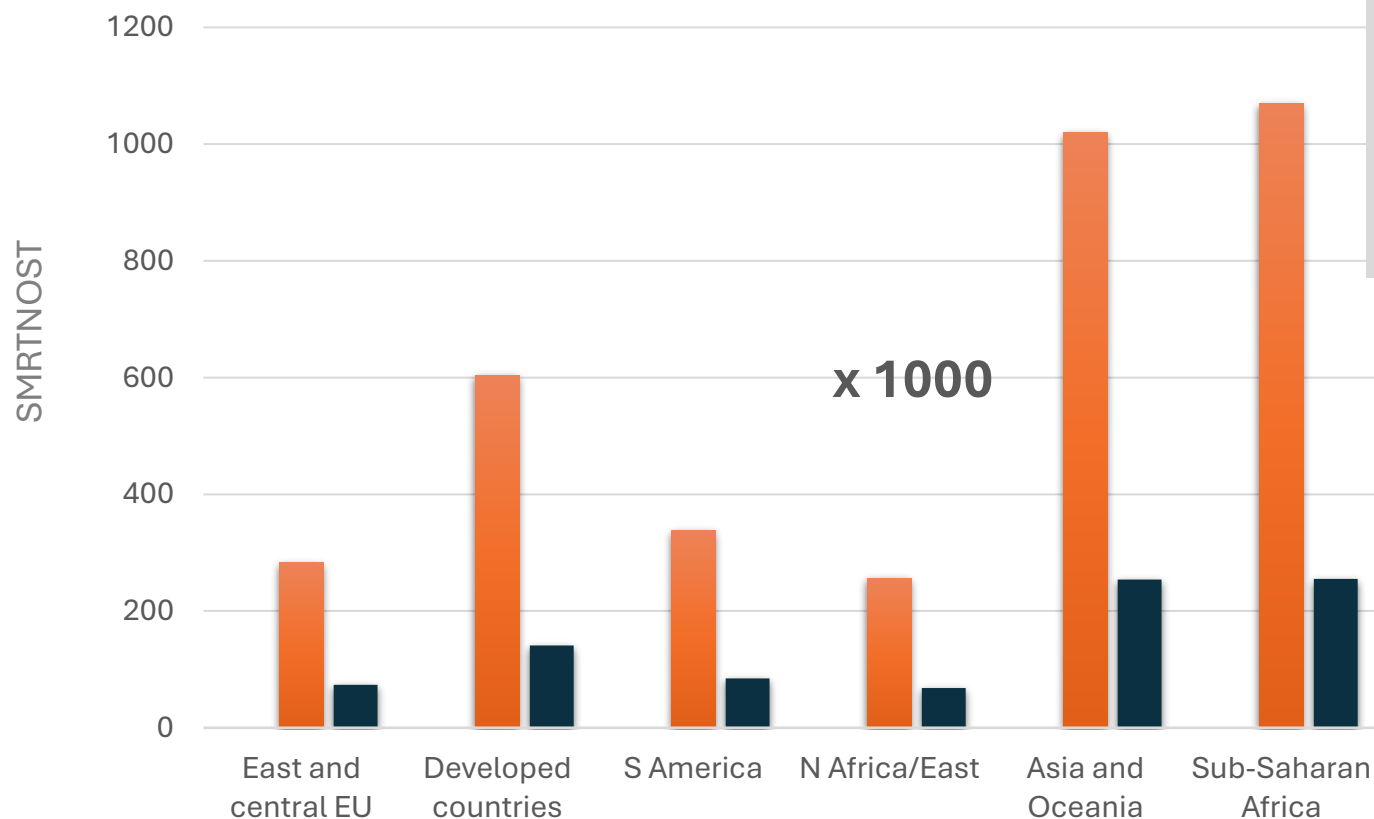
- Bakterije se hitro prilagodijo in postajajo na antibiotike odporne
- Razvoj novih antibiotikov ne sledi pojavi odpornih mikroorganizmov
- Odporni mikroorganizmi se širijo v domače okolje in znotraj bolnišnic
- Nevarnost, da se vrnemo v obdobje pred antibiotiki

- > 670 000 okužb z odpornimi bakterijami letno v EU
- 35 000 ljudi umre zaradi okužb z odpornimi bakterijami v EU letno
- 100 ljudi umre zaradi okužb z odpornimi bakterijami v EU vsak dan
- Ocenjuje se, da bo leta 2050 zaradi okužb z odpornimi bakterijami po svetu umrlo 10 milijonov ljudi
- Na antibiotike postane odporna bakterija, ne človek in ne žival
- > 70 odstotkov okužb z odpornimi bakterijami se pojavi v bolnišničnem okolju

Odpornost na antibiotike in atributivna smrtnost

- 4,95 M umrlih zaradi okužb z VOB* leta 2019 ■
- Atributivna smrtnost 1,27 M ■

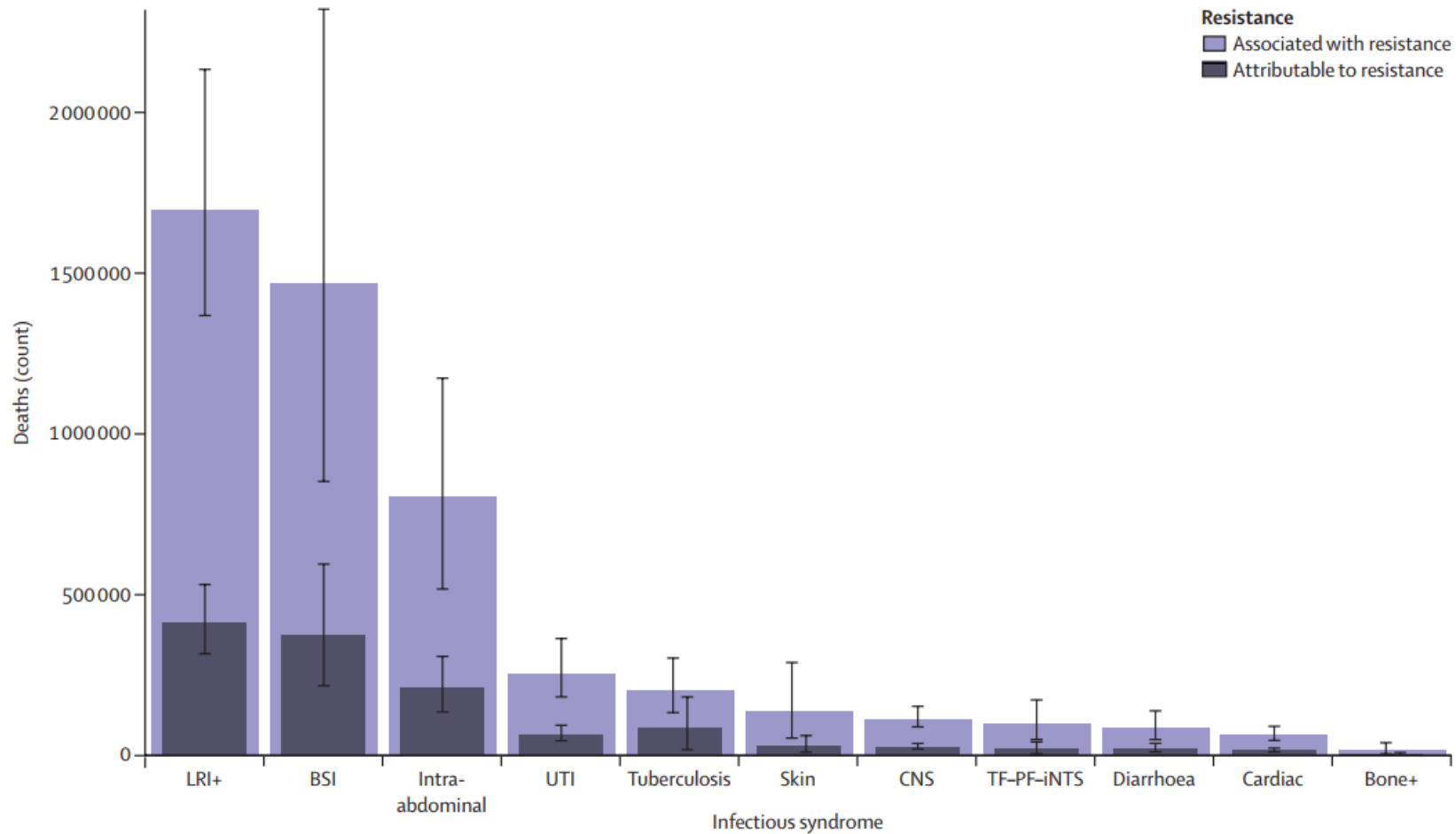
- Ocena atributivne smrtnosti zaradi odpornosti bakterij na antibiotike v različnih okoljih
- V analizo vključenih 12 infekcijskih sindromov, 23 mikroorganizmov, 18 antibiotikov ali kombinacij iz 204 držav in regij v letu 2019
- Vključenih je bilo 471 M zapisov ali izolatov
- Uporabljen je bil statističen sistem modeliranja za oceno bremena protimikrobne odpornosti za vsa vključena okolja



Murray CJL, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet 2022;399:629-55.

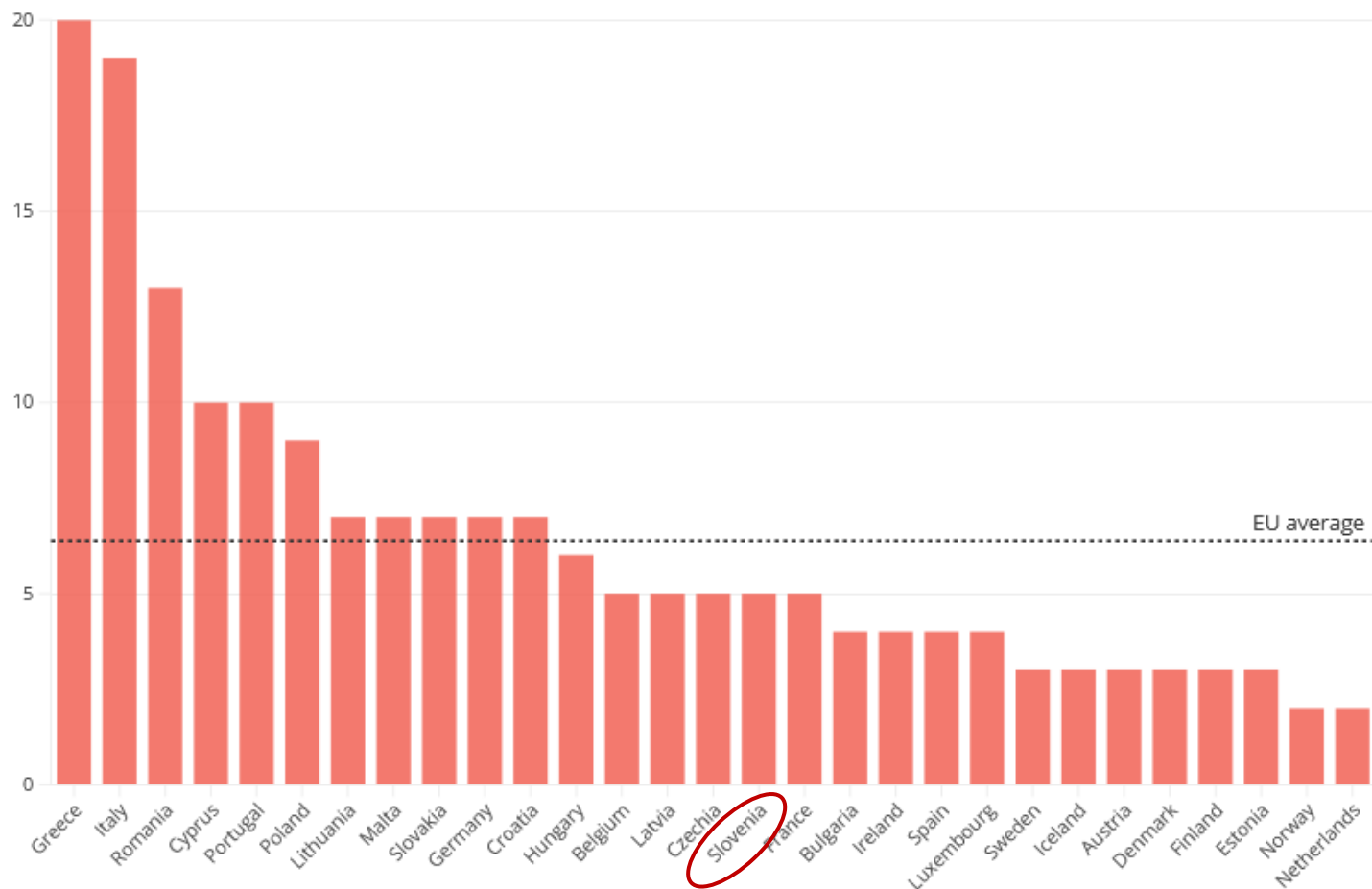
*VOB= večkratno odporne bakterije

Breme okužb z odpornimi mikroorganizmi



Murray CJL, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet 2022;399:629-55.

Odpornost na antibiotike in atributivna smrtnost na 100 000 prebivalcev / 2020

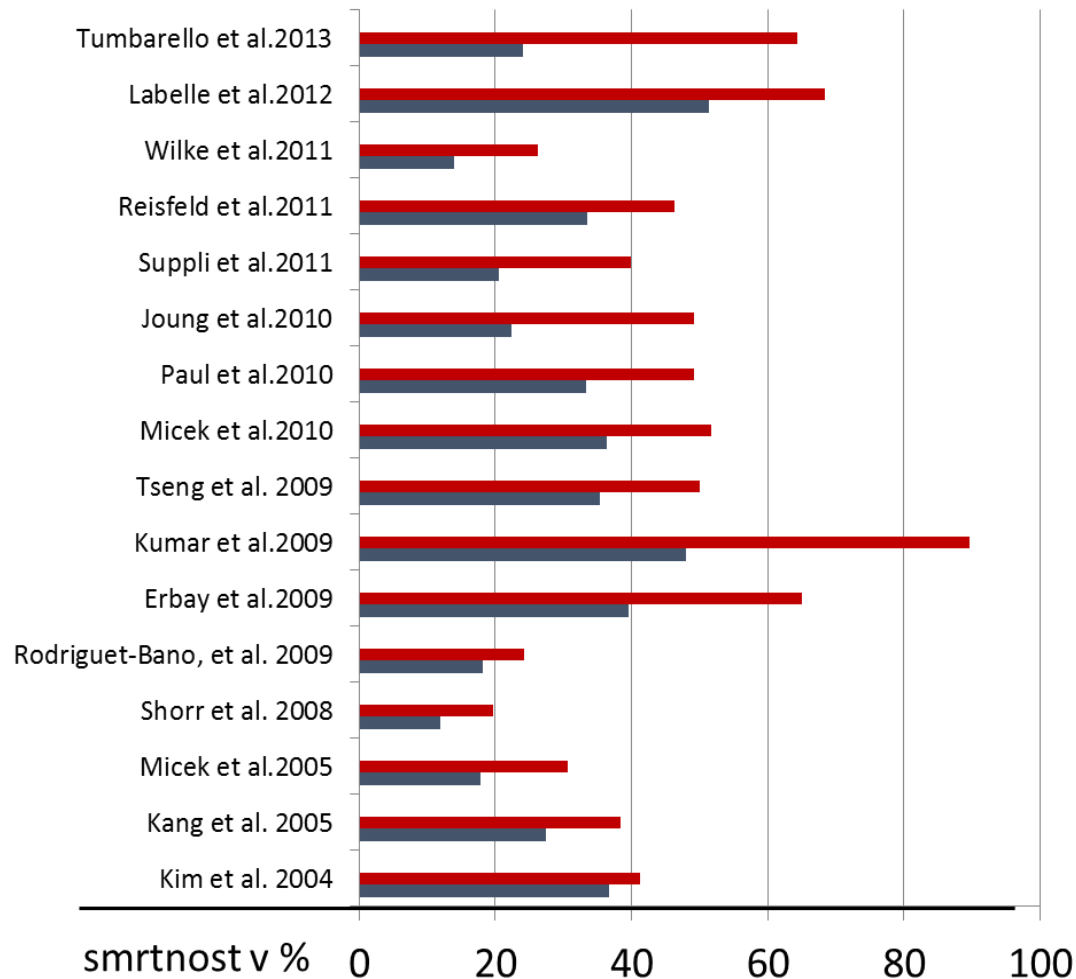


[www.ecdc.europa.eu/Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020.](https://www.ecdc.europa.eu/Assessing-the-health-burden-of-infections-with-antibiotic-resistant-bacteria-in-the-EU-EEA-2016-2020)
Stockholm: ECDC; 2022. / Dostop preverjen 2. septembra 2025

Incidence and outcome of inappropriate in-hospital empiric antibiotics for severe infection: a systematic review and meta-analysis



- Sistematični pregled in metaanaliza 27 raziskav
- Cilj: ugotoviti pogostost neustrezne izkustvene antibiotične terapije pri bolnikih s hudo okužbo in vpliv na smrtnost

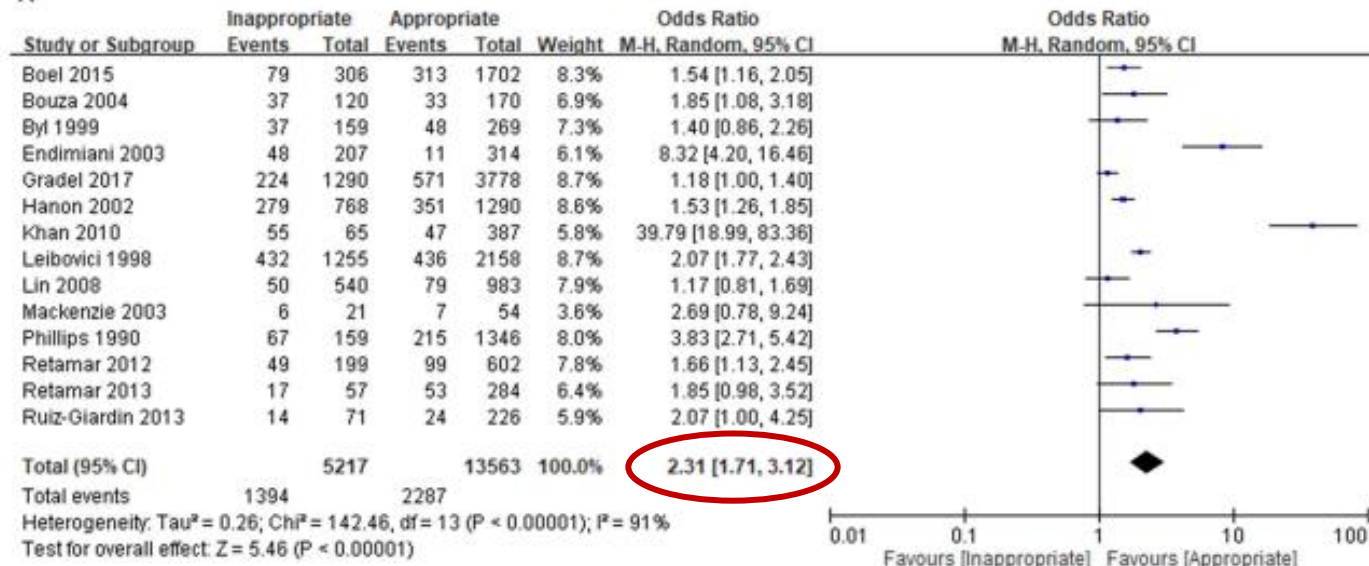


Nepravilen antibiotik 14 do 79%

- nepravilen atb. - smrtnost 14 do 89%
- pravilen atb. - smrtnost 12 do 51%

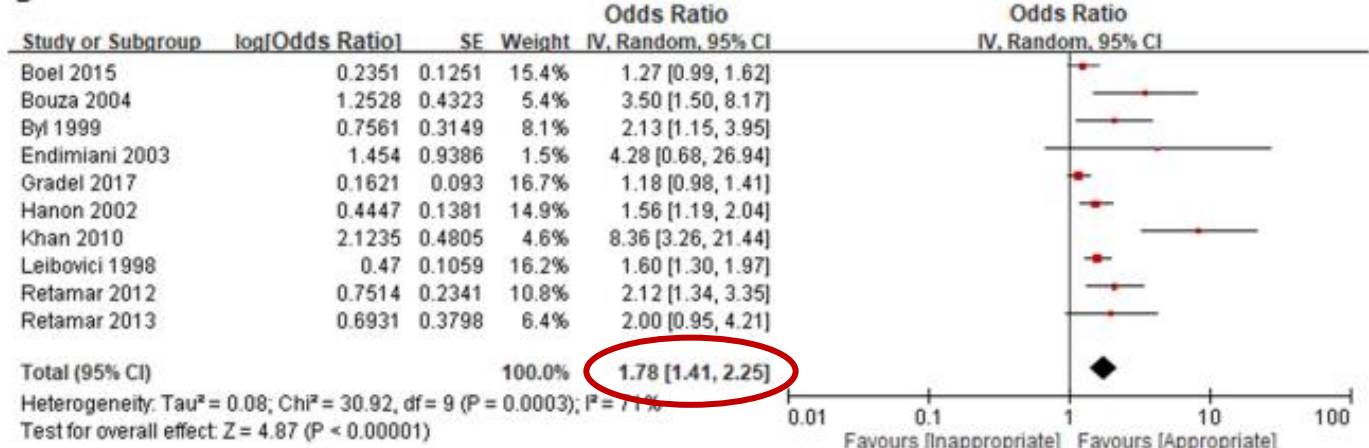
Effects of Inappropriate Administration of Empirical Antibiotics on Mortality in Adults With Bacteraemia: Systematic Review and Meta-Analysis

A



- Sistematični pregled in metaanaliza 198 raziskav
- 89.962 odraslih bolnikov z bakteriemijo
- Cilj: ugotoviti vpliv neustrezne izkustvene antibiotična terapije na smrtnost

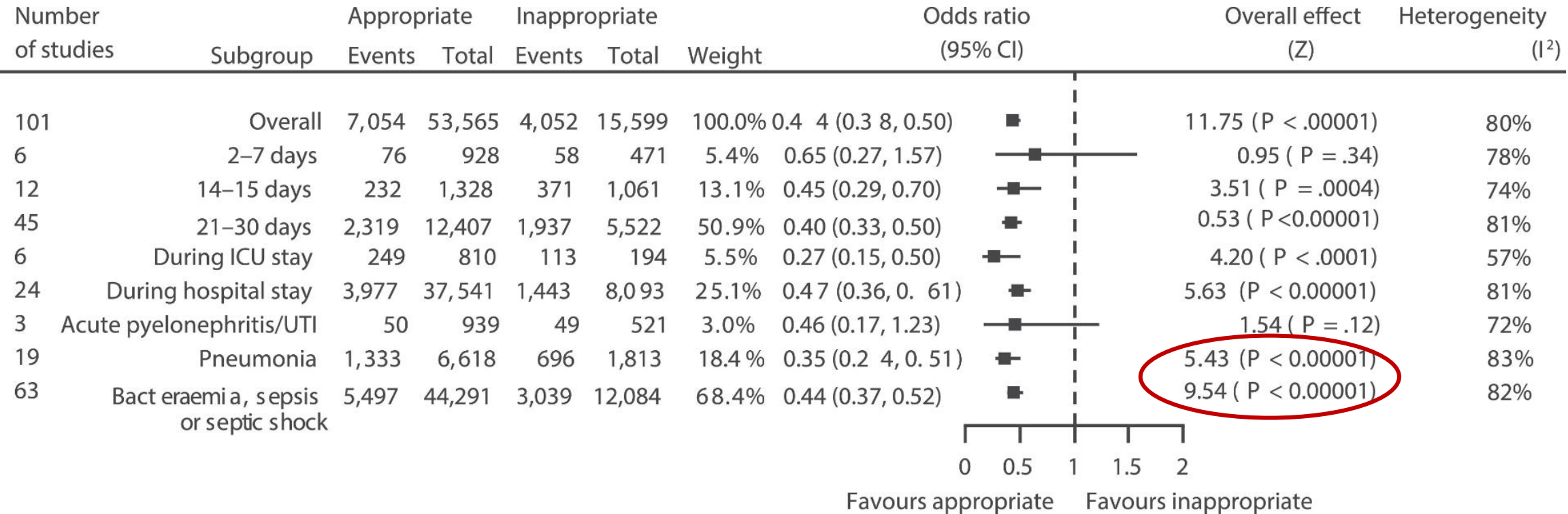
B



Systematic review of the impact of appropriate versus inappropriate initial antibiotic therapy on outcomes of patients with severe bacterial infections

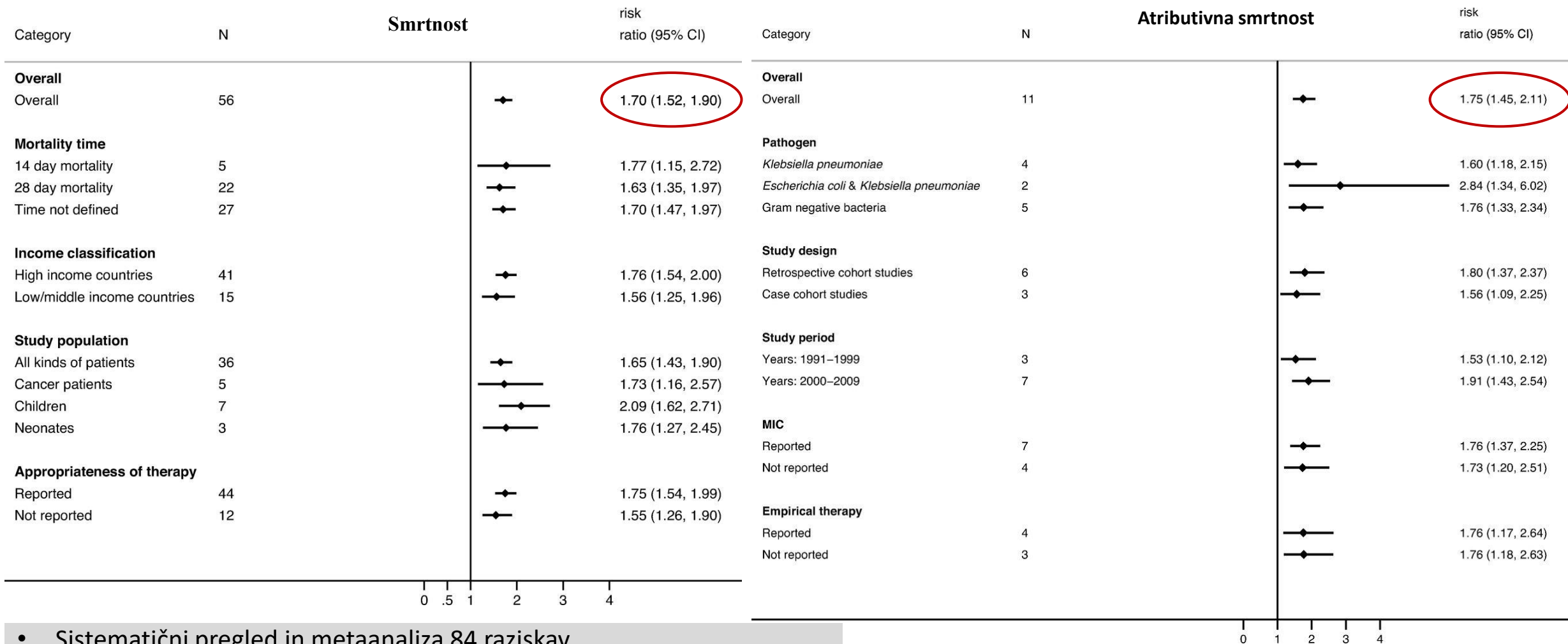


- Sistematični pregled in metaanaliza – 114 raziskav
- odrasli bolniki s hudo bakterijsko okužbo
- Cilj: ugotoviti vpliv prepozne ustrezne antibiotične terapije na smrtnost, uspeh zdravljenja in čas hospitalizacije



ESBL enterobakterije in smrtnost

Shamsrizi P, et al. BMJ Open 2020;10:e03026



- Sistematični pregled in metaanaliza 84 raziskav
- 22.030 bolnikov s sepsa
- Cilj: oceniti smrtnost pri okužbah z enterobakterijami, ki izločajo betalaktamaze razširjenega spektra (ESBL)

ESBL= Betalaktamaze razširjenega spektra (v angl.: extended spectrum beta lactamases-ESBL)

Major Article

Association between carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and death: A systematic review and meta-analysis

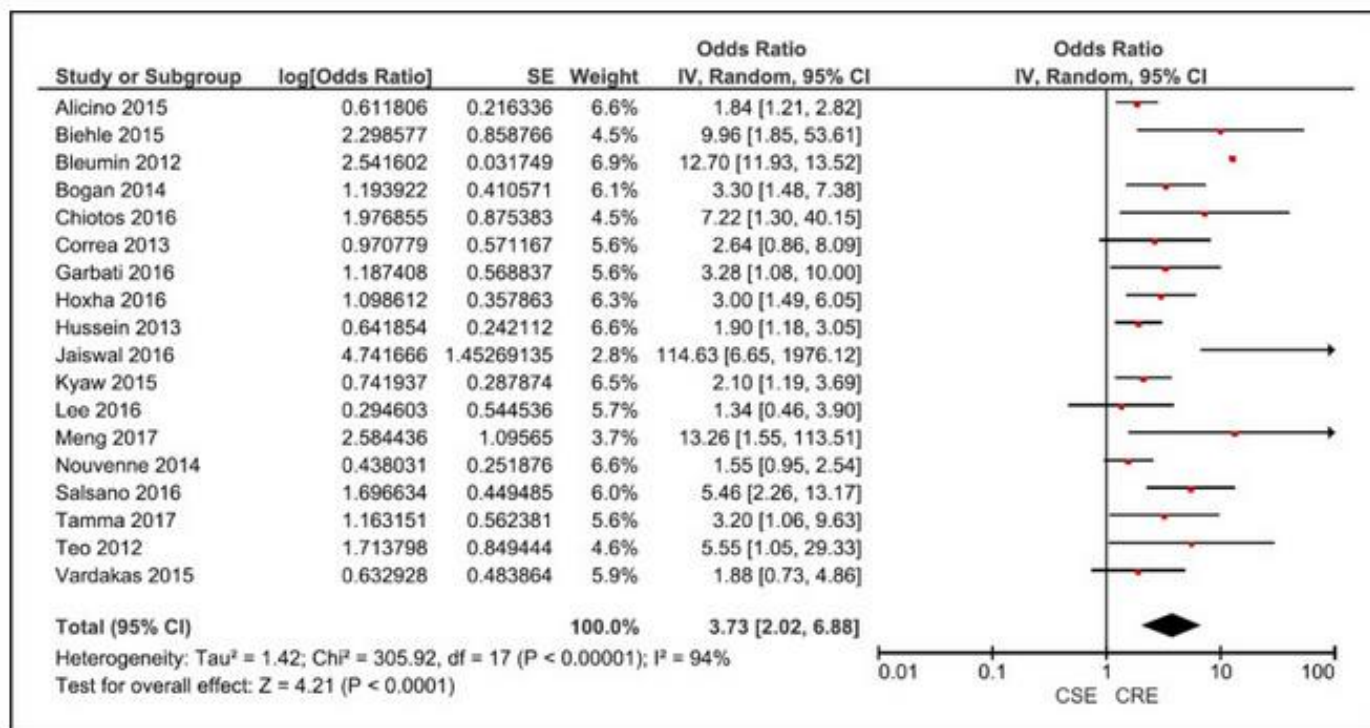
Suluck Soontaros MSc ^{a, b}, Nattawut Leelakanok PhD ^b

- Sistematični pregled in metaanaliza 21 raziskav
- Cilj: oceniti smrtnost pri okužbah z enterobakterijami odpornimi na karbapeneme (CRE)

21 raziskav

CRE 3,06%

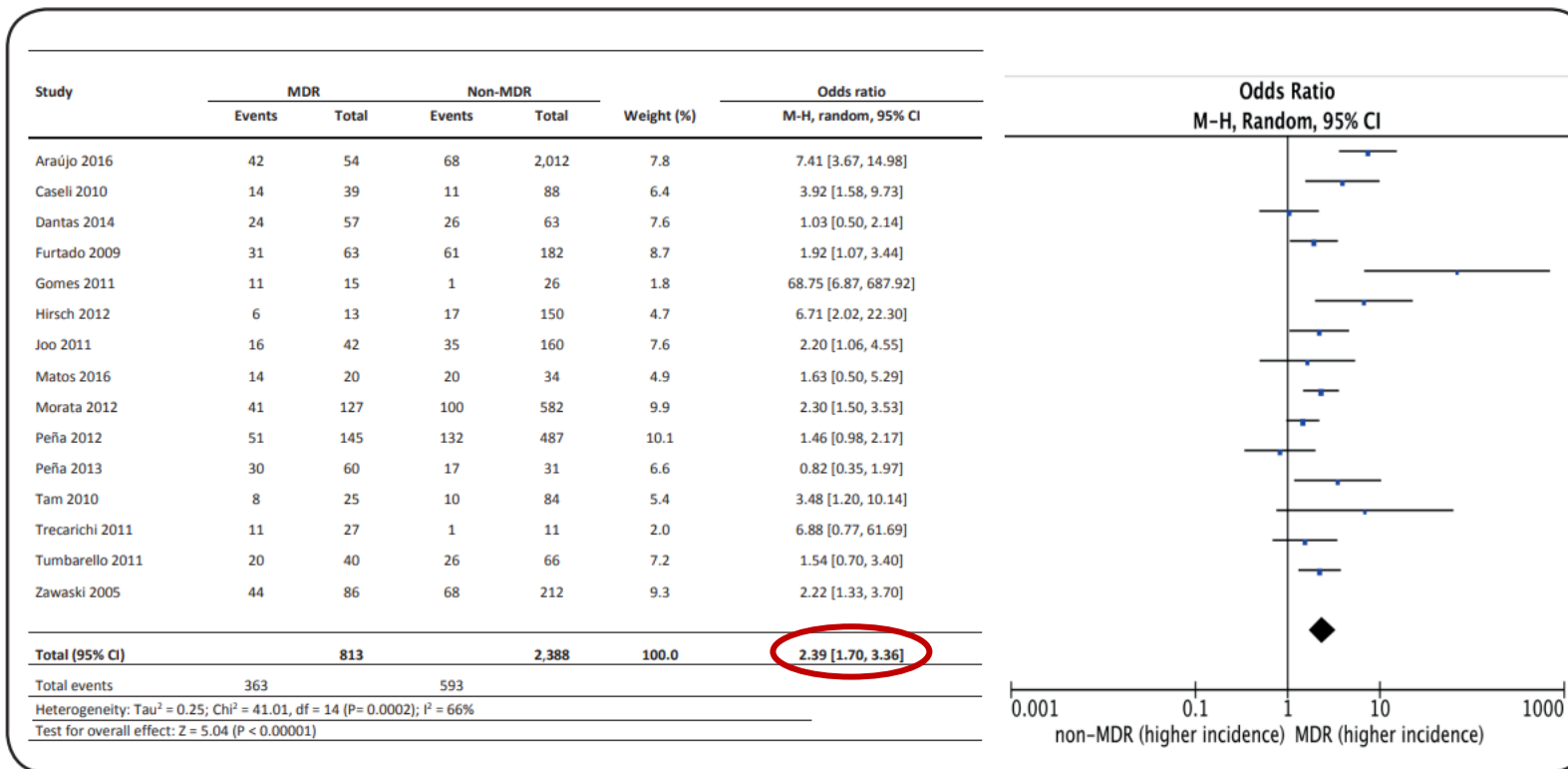
CRE višja smrtnost (razmerje obetov = 3,73)



Soontaros S, et al. Am J Infect Control 2019;47:1200-12.

CRE =Proti karbapenemom odporne enterobakterije(v angl.: Carbapenem resistant enterobacteriaceae – CRE)

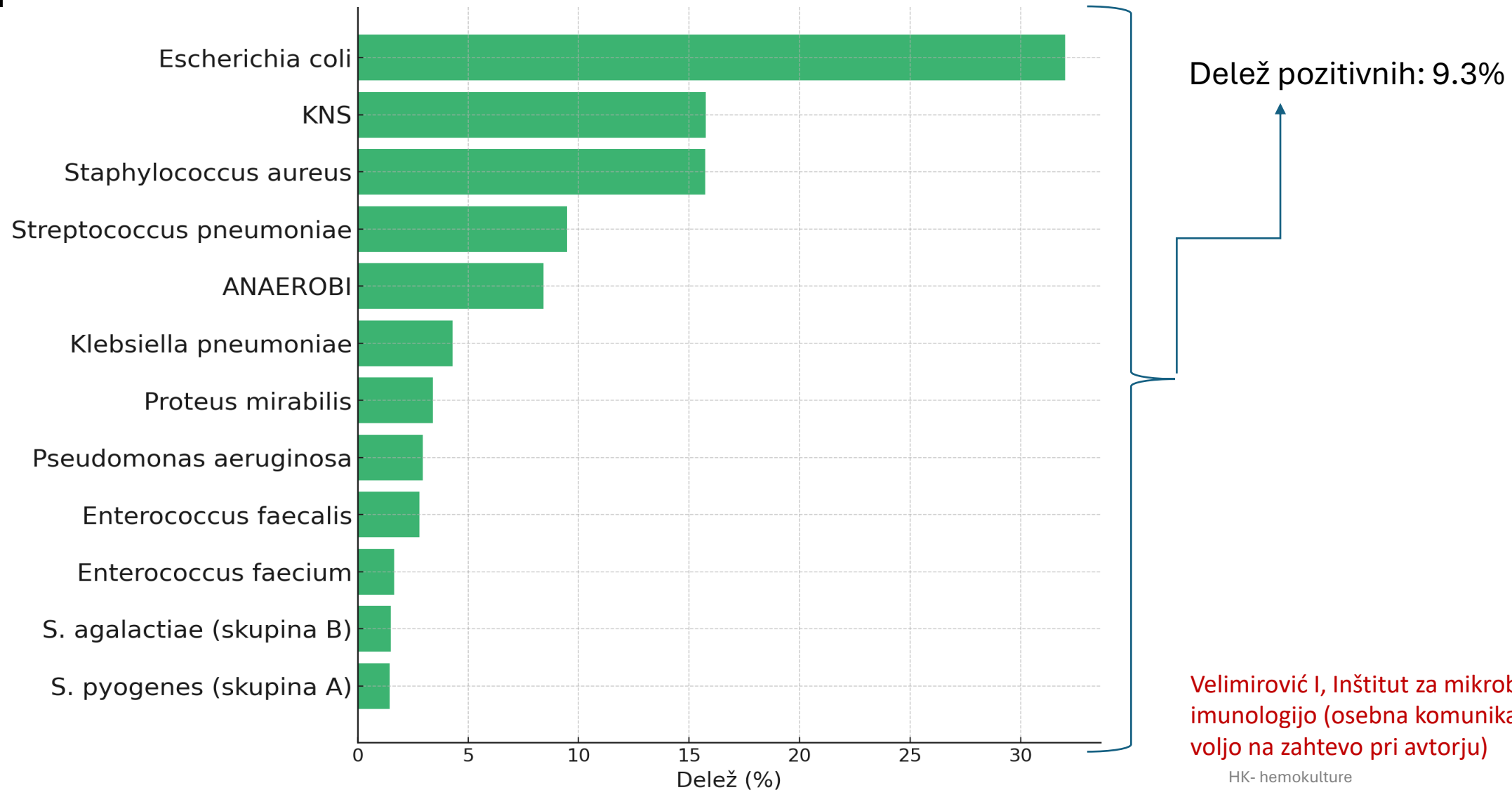
Večkratno odporni *Ps. aeruginosa* in smrtnost



deMatos EC, et al. Rev Soc Bras Med Trop. 2018;51:415-20.

- Sistematični pregled in metaanaliza 15 raziskav
- 3.201 okužb s *Ps. aeruginosa*
- Cilj: oceniti smrtnost pri okužbah z večkratno odpornimi bakterijami

Izolati HK iz KIBVS (2015-2024)



Velimirović I, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo (osebna komunikacija - podatki na voljo na zahtevo pri avtorju)

HK- hemokulture

Etiologija

- **Po Gramu negativne bakterije:**

- *Escherichia coli*,
- *Klebsiella spp.*

- **Glive** (npr. *Candida spp.*)

- **Po Gramu pozitivne bakterije:**

- *Staphylococcus aureus*
- KNS
- Streptokoki

Izolat	Vrsta odpornosti	Delež (%)
Klebsiella pneumoniae	ESBL	23
Escherichia coli	ESBL	8,7
K. pneumoniae	Karbapenemi	3,8
Acinetobacter spp.	večkratno odporna	23,1
P. aeruginosa	večkratno odporna	6,5
S. aureus	meticilin (MRSA)	10,1

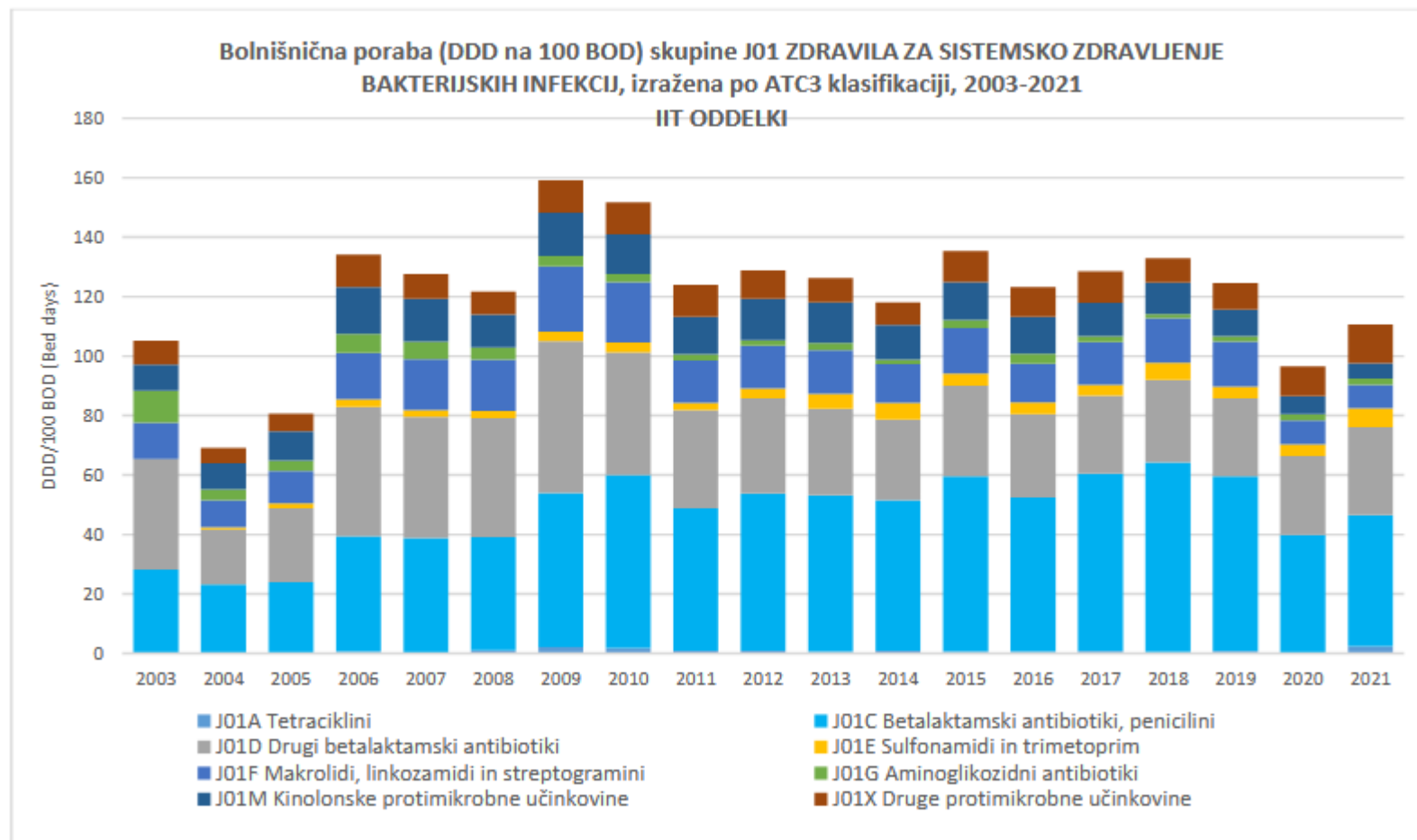
Pasti pri predpisovanju antibiotikov

- Ni dokazov bakterijske okužbe
- Ni jasne indikacije za antibiotik
- Ni mikrobioloških testov in drugih ustreznih diagnostičnih postopkov
- Načela strategije deeskalacije se ne upoštevajo
- **Predolgo predpisovanje antibiotikov**
- Zdravljenje kontaminacije/kolonizacije

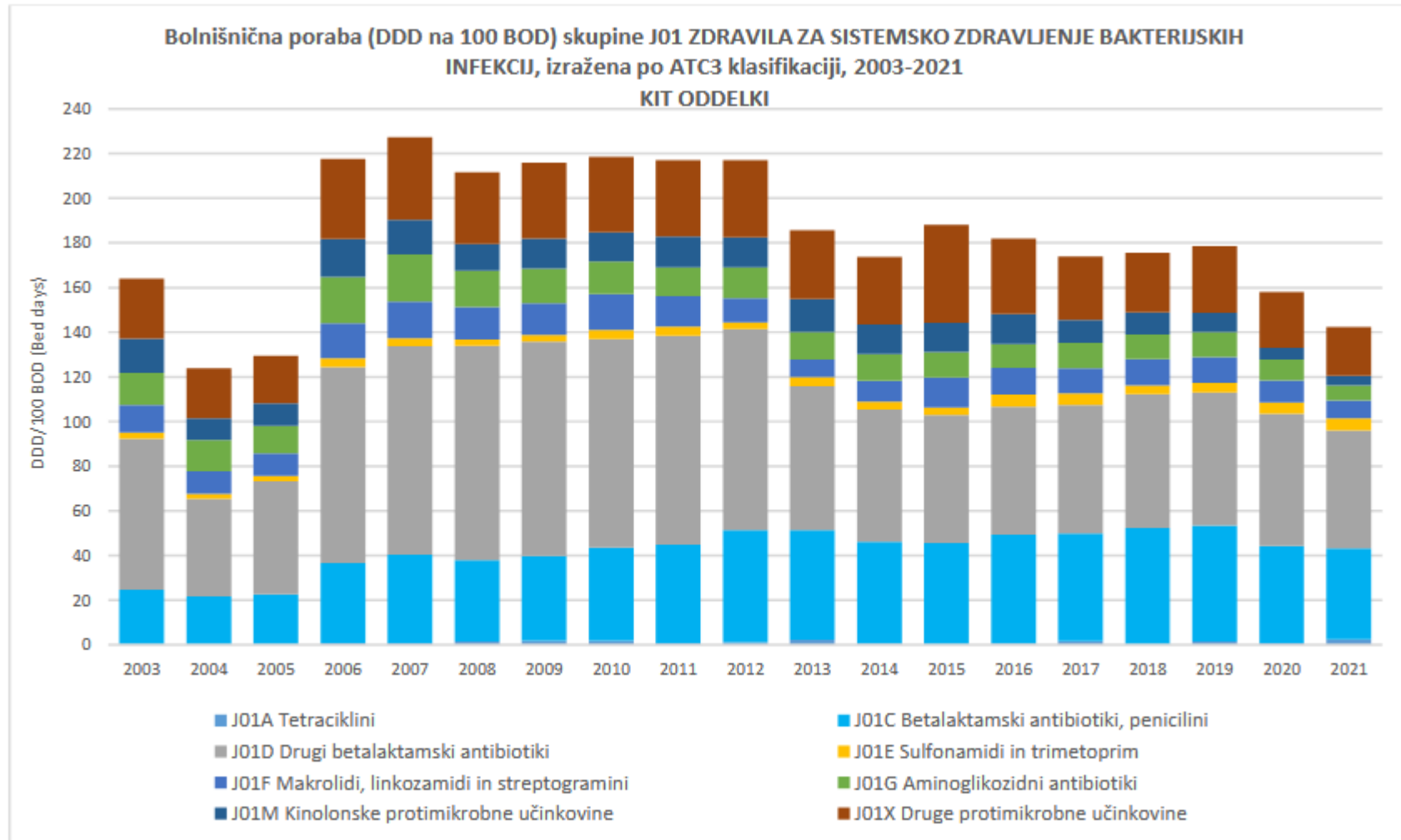
10 ključnih pravil protimikrobnega zdravljenja okužb kritično bolnih

- Ustrezen antibiotik pri sumu na okužbo
- Vpliv zdravljenja na odpornost
- Izboljšanje diagnostike
- Ocena tveganja za pojavnost okužb z VOB
- Kombinacija antibiotikov
- Vloga uveljavljenih antibiotikov
- Optimizacija zdravil
- De-eskalacija
- Trajanje
- Vloga novih antibiotikov

Poraba antibiotikov v SLO EIT od 2003 do 2021 – EIT konzervativne stroke



Poraba antibiotikov v SLO EIT od 2003 do 2021 – EIT kirurške stroke



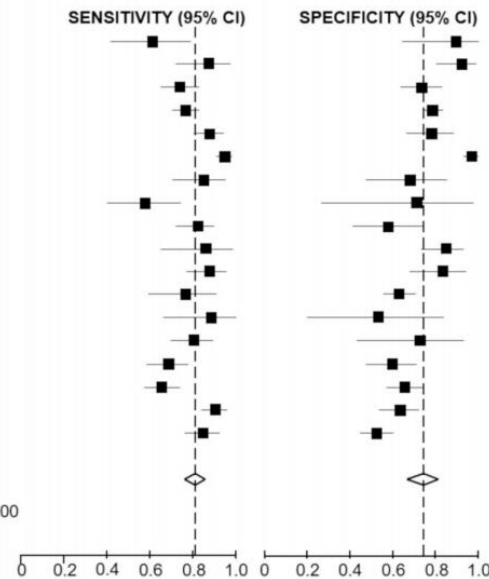


Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis

PCT

Author year	SENSITIVITY (95% CI)	SPECIFICITY (95% CI)
Ali 2016	0.61 [0.42 - 0.77]	0.89 [0.65 - 0.99]
Bacil 2003	0.85 [0.71 - 0.94]	0.92 [0.80 - 0.98]
Bauer 2016	0.73 [0.64 - 0.81]	0.74 [0.64 - 0.83]
CakirMadenci 2014	0.75 [0.69 - 0.81]	0.79 [0.74 - 0.83]
Endo 2012	0.86 [0.78 - 0.92]	0.79 [0.67 - 0.87]
Enguix-Armada 2016	0.92 [0.88 - 0.95]	0.96 [0.92 - 0.99]
Gibot 2004	0.83 [0.69 - 0.92]	0.69 [0.49 - 0.85]
Godnic 2015	0.57 [0.41 - 0.73]	0.71 [0.29 - 0.96]
Klouche 2016	0.80 [0.71 - 0.87]	0.59 [0.43 - 0.74]
Leli 2016	0.84 [0.64 - 0.95]	0.84 [0.73 - 0.92]
Miglietta 2015	0.86 [0.75 - 0.93]	0.83 [0.69 - 0.93]
Romualdo 2014	0.76 [0.59 - 0.88]	0.64 [0.57 - 0.71]
Selberg 2000	0.86 [0.65 - 0.97]	0.55 [0.23 - 0.83]
Takahashi 2016	0.79 [0.69 - 0.87]	0.73 [0.45 - 0.92]
Ugarte 1999	0.68 [0.58 - 0.76]	0.61 [0.49 - 0.72]
vanderGeest 2016	0.65 [0.57 - 0.73]	0.66 [0.58 - 0.74]
Wong 2013	0.88 [0.82 - 0.93]	0.64 [0.55 - 0.72]
Yang 2016	0.83 [0.75 - 0.90]	0.54 [0.47 - 0.61]

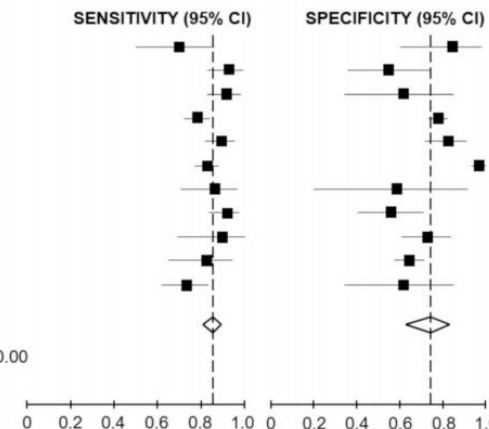
COMBINED 0.80 [0.75 - 0.84] 0.75 [0.67 - 0.81]
 Q = 93.00, df = 17.00, p = 0.00 Q = 132.11, df = 17.00, p = 0.00
 I² = 81.72 [74.01 - 89.43] I² = 87.13 [82.21 - 92.05]



P-SEP

Author year	SENSITIVITY (95% CI)	SPECIFICITY (95% CI)
Ali 2016	0.70 [0.51 - 0.84]	0.83 [0.59 - 0.96]
Behnes 2014	0.91 [0.82 - 0.97]	0.54 [0.34 - 0.72]
Behnes 2014	0.90 [0.81 - 0.96]	0.60 [0.32 - 0.84]
CakirMadenci 2014	0.77 [0.72 - 0.83]	0.77 [0.72 - 0.81]
Endo 2012	0.88 [0.80 - 0.93]	0.81 [0.70 - 0.90]
Enguix-Armada 2016	0.82 [0.76 - 0.86]	0.96 [0.92 - 0.99]
Godnic 2015	0.85 [0.70 - 0.94]	0.57 [0.18 - 0.90]
Klouche 2016	0.90 [0.82 - 0.95]	0.55 [0.39 - 0.70]
Leli 2016	0.88 [0.69 - 0.97]	0.72 [0.59 - 0.82]
Romualdo 2014	0.81 [0.65 - 0.92]	0.63 [0.56 - 0.70]
Takahashi 2016	0.73 [0.62 - 0.82]	0.60 [0.32 - 0.84]

COMBINED 0.84 [0.80 - 0.88] 0.73 [0.61 - 0.82]
 Q = 26.60, df = 10.00, p = 0.00 Q = 75.16, df = 10.00, p = 0.00
 I² = 62.41 [37.85 - 86.97] I² = 86.69 [80.04 - 93.35]



- V metaanalizo je bilo vključenih 19 raziskav.
- Vključenih je bilo 3012 bolnikov.
- Cilj: Oceniti diagnostično vlogo procalcitonina in presepsina pri kritično bolnih s sepso.

Comparison of the diagnostic accuracies of various biomarkers and scoring systems for sepsis: A systematic review and Bayesian diagnostic test accuracy network meta-analysis



The results of sensitivity analyses after influence analysis.

Biomarkers	Network meta-analysis		
	Superiority index (95 % CrI)	Pooled sensitivity (95 % CrI)	Pooled specificity (95 % CrI)
qSOFA	1.05 (0.20–3.00)	0.41 (0.31–0.51)	0.90 (0.80–0.94)
PCT	1.80 (0.43–7.00)	0.73 (0.71–0.76)	0.74 (0.72–0.77)
Presepsin	4.61 (0.71–11.00)	0.79 (0.75–0.83)	0.72 (0.65–0.77)
CRP	0.32 (0.09–1.00)	0.70 (0.65–0.74)	0.68 (0.63–0.73)
CD64	10.03 (1.67–15.00)	0.78 (0.69–0.85)	0.83 (0.73–0.90)
IL-6	1.62 (0.11–9.00)	0.73 (0.66–0.79)	0.73 (0.59–0.83)
sTREM-1	4.67 (0.08–17.00)	0.65 (0.31–0.92)	0.82 (0.52–0.95)
LBP	0.43 (0.07–3.00)	0.62 (0.31–0.84)	0.59 (0.27–0.84)
SIRS	0.54 (0.08–3.00)	0.77 (0.67–0.84)	0.50 (0.39–0.61)

- Sistematični pregled in metaanaliza 78 raziskav
- 34.234 bolnikov s sepso
- Ocena sedmih najpogostejših označevalcev vnetja
- PCT najpogosteje izbran

Impact of Rapid Organism Identification via Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Combined With Antimicrobial Stewardship Team Intervention in Adult Patients With Bacteremia and Candidemia

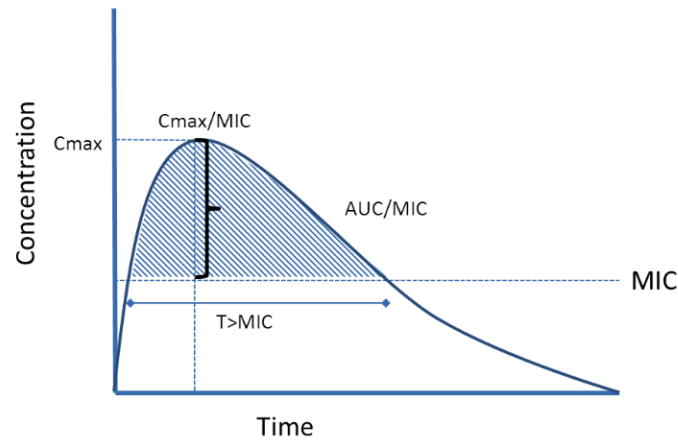
Angela M. Huang,^{1,2} Duane Newton,^{5,6} Anjly Kunapuli,^{1,2} Tejal N. Gandhi,³ Laraine L. Washer,^{3,4} Jacqueline Isip,^{1,2} Curtis D. Collins,^{1,2} and Jerod L. Nagel^{1,2}

- Analiza vpliva hitre mikrobiološke diagnostike in infektološke konziljarne službe na pravilno obravnavo bolnikov s sepsa
- Vključen 501 bolnik (245 v intervencijski skupini : 256 v kontrolni historični skupini)

● Čas do učinkovite atb terapije	30,1 vs. 20,4 h, $p = 0,021$
● Identifikacija povzročitelja	84,0 vs. 55,9 h, $p < 0,001$
● Čas do optimalne atb. terapije	90,3 vs. 47,3 h, $p < .001$
■ 30 dnevna smrtnost	20,3% vs. 12,7%, $p = 0,021$
■ Zdravljenje na EIT	14,9 vs. 8,3 dni, $p = 0,014$
■ Ponovna sepsa	5,9% vs. 2,0%, $p = 0,038$
■ 30 dnevna smrtnost po Gramu neg.	25,3% vs. 8,3%, $p = 0,003$

Odmerjanje antibiotikov

	T > MIC	C _{max} / MIC	AUC / MIC
Protimikrobno zdravilo	Betalaktami Karbapenemi Linezolid Eritromicin Klaritromicin Linkozamidi	Aminoglikozidi Metronidazol Fluorokinoloni Daptomicin	Fluorokinoloni Aminoglikozidi Azitromicin Tetraciklini Glikopeptidi Tigeciklin Linezolid

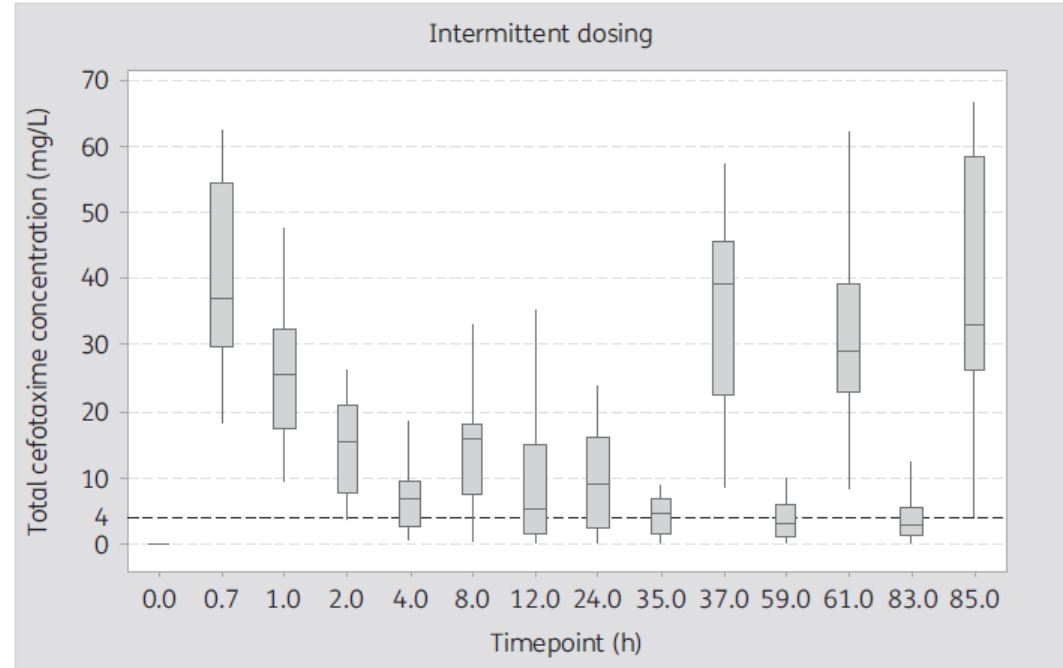
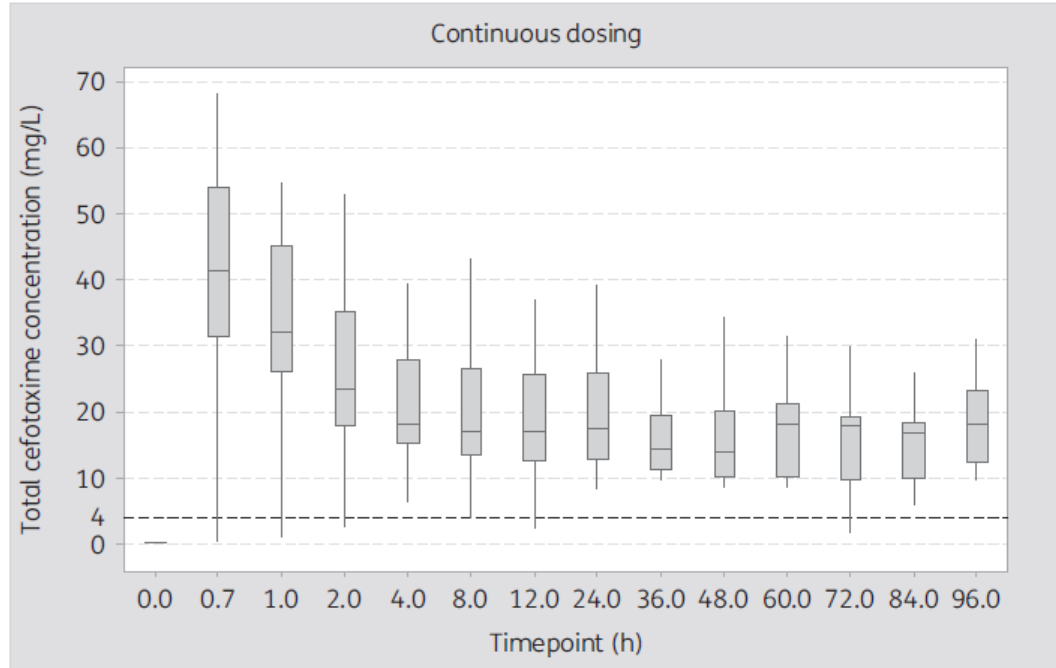


- Min. ciljna koncentracija / koncentracija > MIC > 50% časovnega intervala odmerjanja
- Optimalna ciljna koncentracija > 4 × MIC = 100% časovnega intervala odmerjanja

Roger C. J Intensive Med 2024;4:287-98.

MP, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti infective agents In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 10th Ed. Elsevier 2025

Odmerjanje antibiotikov



- Randomizirana kontrolirana raziskava
- Vključenih 59 kritično bolnih (29 kontinuirano odmerjanje : 30 intermitentno odmerjanje)
- Cilj: oceniti vpliv različne strategije odmerjanja antibiotikov na doseganje ciljne koncentracije

Kombinirana antibiotična terapija

- Razširimo spekter, sinergistični učinek, več neželenih učinkov
- septični šok, velika verjetnost VOB, nekrotizirajoči fasciitis, imunomodulatorni učinek...

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021



For adults with sepsis or septic shock and high risk for multidrug resistant (MDR) organisms, we suggest using two antimicrobials with gram-negative coverage for empiric treatment over one gram-negative agent.

Weak, very low quality of evidence

For adults with sepsis or septic shock, we suggest against using double gram-negative coverage once the causative pathogen and the susceptibilities are known.

Weak, very low quality of evidence

Evans L, et al. Intensive Care Med 2021;47:1181-1247.

Dejavniki tveganja za okužbe z VOB

Značilnosti bolnika	Epidemiologija	Predhoden atb	kolonizacija	Umetni materiali
Starost > 70 let	Hospitalizacija v 12 m.	aminopenicilini	ESBL v prebavilih	Urinski kateter
SB	Podaljšana hospitalizacija	cefalosporini	CRE v prebavilih	Gastro / jejunostoma
Charlson index ≥ 3	Premestitev iz druge b.	fluorokinoloni	MRSA kolonizacija	CVK
Obstr. b. sečil	EIT	karbapenemi	<i>Ps. aeruginosa</i> kolonizacija dihal	NGS
glukokortikoidi	Lokalne epi razmere	aminoglikozidi		Intubacija / MV
Imunosupresija / Nevtropenija	Vrnitev iz visoko endemičnih okolij			Hemodializa
Poškodba / operacija				
Rak				
Presaditev organa				
KOPB				

Bassetti M, et al. Expert Rev Anti Infect Ther 2017;15:55–65.

VOB= večkratno odporne bakterije, ESBL= Betalaktamaze razširjenega spektra(v angl.: extended spectrum beta lactamases – ESBL), CRE =Proti karbapenemom odporne enterobakterije(v angl.: Carbapenem resistant enterobacteriaceae – CRE), MRSA=na meticilin odporni Staphylococcus aureus, KOPB= kronična obstruktivna bolezen pljuč

Meta-analysis of risk factors for infection by multi-drug-resistant organisms in intensive care unit patients

Results of a meta-analysis of treatment-related factors for multi-drug-resistant organism infection in patients in the intensive care unit (ICU)

Influencing factors	No. of included articles	Results of heterogeneity testing		Model	Results of meta-analysis		<i>P</i>
		<i>I</i> ² (%)	<i>P</i>		OR	95% CI	
Length of ICU stay	4	88.3	<0.001	Random-effects	1.18	1.01–1.38	0.037
Nasogastric tube	5	0.0	0.466	Fixed-effects	1.30	1.25–1.35	<0.001
Parenteral nutrition	7	23.5	0.250	Fixed-effects	4.53	2.58–7.97	<0.001
Urinary catheter	2	75.3	0.044	Random-effects	0.97	0.07–12.68	0.982
Colonization pressure	2	2.8	0.310	Fixed-effects	2.11	1.44–3.08	<0.001
Arterial catheter	4	80.9	0.001	Random-effects	0.82	0.34–2.02	0.673
Mechanical ventilation	13	92.2	<0.001	Random-effects	2.99	1.81–4.95	<0.001
Tracheal intubation	3	93.1	<0.001	Random-effects	5.08	0.95–27.04	0.057
Tracheal intubation time	3	87.7	0.004	Random-effects	3.05	0.26–35.27	0.372
Tracheostomy	6	0.0	0.820	Fixed-effects	3.50	2.21–5.55	<0.001
Organ transplantation	2	0.0	0.553	Fixed-effects	0.93	0.38–2.25	0.866
Invasive operations	5	79.4	0.001	Random-effects	2.13	0.64–7.10	0.220
Surgery	5	64.3	0.024	Random-effects	1.61	0.83–3.10	0.158
Blood transfusion	3	85.9	0.001	Random-effects	1.64	0.80–3.25	0.160
Invasive surgery time >7 h	2	66.8	0.082	Random-effects	2.58	0.52–12.67	0.244
Reoperation	2	80.8	0.023	Random-effects	2.54	0.35–18.52	0.358
Central venous catheter	7	87.7	<0.001	Random-effects	3.03	1.33–6.90	0.008

CI, confidence interval; OR, odds ratio.

- Sistematični pregled in metaanaliza 29 raziskav
- 18.063 bolnikov v EIT / 2955 z VOB (večkratno odporne bakterije) okužbami
- Cilj: Oceniti dejavnike tveganja za okužbo z VOB

Meta-analysis of risk factors for infection by multi-drug-resistant organisms in intensive care unit patients

- Sistematični pregled in metaanaliza 29 raziskav
- 18.063 bolnikov v EIT / 2955 z VOB (večkratno odporne bakterije) okužbami
- Cilj: Oceniti dejavnike tveganja za okužbo z VOB

Results of a meta-analysis of drug-related factors for multi-drug-resistant organism infection in patients in the intensive care unit

Influencing factors	No. of included articles	Results of heterogeneity testing		Model	Results of meta-analysis		<i>P</i>
		<i>I</i> ² (%)	<i>P</i>		OR	95% CI	
Aminoglycosides antibiotics	3	21.9	0.278	Fixed-effects	1.81	0.92–3.57	0.086
Previous antibiotic treatment	9	0.0	0.861	Fixed-effects	2.09	1.51–2.90	<0.001
Antibiotic treatment duration	3	84.7	0.001	Random-effects	1.55	0.13–18.70	0.730
Steroids	3	54.3	0.112	Random-effects	1.50	0.48–4.70	0.485
Immunosuppressive agents	3	45.1	0.162	Fixed-effects	2.89	1.73–4.85	<0.001
Piperacillin-tazobactam	2	33.6	0.220	Fixed-effects	1.20	1.11–1.31	<0.001
Multi-antibiotic treatment	3	0.0	0.647	Fixed-effects	6.99	3.36–14.56	<0.001
Glycopeptide antibiotics	3	0.0	0.605	Fixed-effects	4.35	1.86–1.17	0.001
Carbapenems	5	38.2	0.167	Fixed-effects	2.80	1.95–4.03	<0.001
Cephalosporins	4	67.4	0.027	Random-effects	0.77	0.39–1.52	0.457
Imipenem	4	0.0	0.875	Fixed-effects	8.94	4.08–19.62	<0.001
Nitroimidazoles	3	36.1	0.209	Fixed-effects	7.67	3.34–17.62	<0.001

CI, confidence interval; OR, odds ratio.

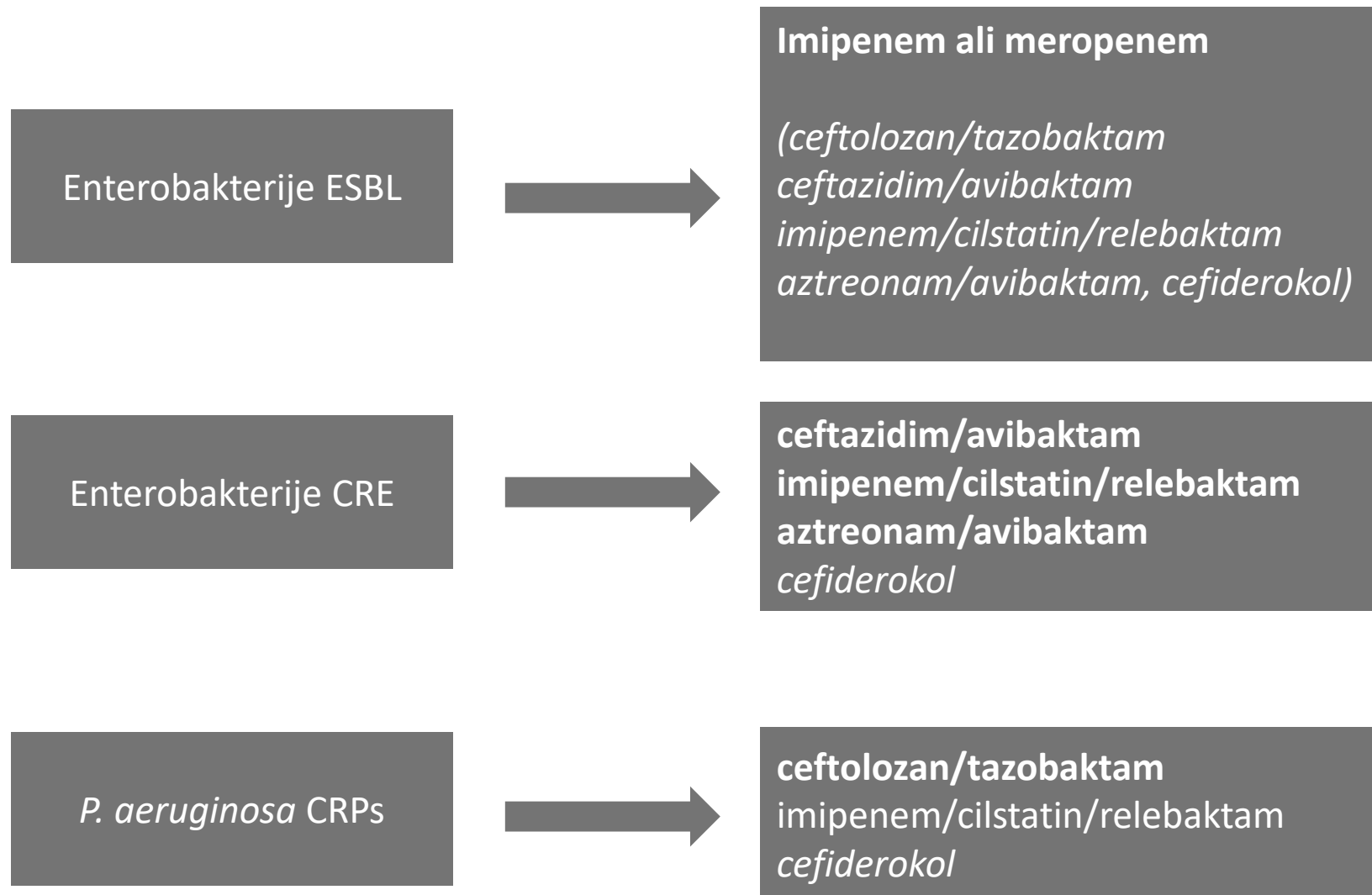
Po Gramu neg. bakterije in novi antibiotiki

	ESBL	CRE	MDR <i>P.aeruginosa</i>	MDR <i>Acinetobacter</i>
Cefiderocol	DA	KPC in NDM-1	DA	DA
Ceftolozane- Tazobactam	DA	NE	DA	NE
Ceftazidime-avibactam	DA	KPC and OXA-48 (NE za MBL)	DA	NE
Ceftaroline fosamil- avibactam	DA	KPC in OXA-48 (NE za MBL)	NE	NE
Aztreonam-avibactam	DA	MBL such as NDM	DA	NE
Imipenem/cilastatin- relebactam	DA	KPCs and some OXA-48 (NE za MBL)	DA	NE
Plazomicin	DA	most KPC, OXA 48 NE večina NDM	NE	NE
Meropenem-vaborbactam	DA	KPC (NE za MBL)	NE	NE
Eravacycline	DA	KPC	NE	DA
Murepavadin	NE	NE	DA	NE

Polakou G, et al. Ann Transl Med 2018;6:423.

Lombardi A, et al. Transpl Int 2024;37:11692.

Novejši antibiotiki – klinična uporaba pri bolnikih s sepso



Real-world *in vitro* activity of newer antibiotics against Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa*, including carbapenem-non-susceptible and multidrug-resistant isolates: a multicenter analysis



Riccobene T, et al. *Microbio Spectr* 2023;11:e03129-23.

- Opazovalna, retrospektivna, multicentrična raziskava
- Odrasli bolniki z osamitvijo enterobakterij ali *Ps. aeruginosa* iz kliničnih vzorcev z določitvijo protimikrobne občutljivosti
- n = 27.531 izolatov (enterobakterije 80,3%, *Ps aeruginosa* (19,7%))

Organism group	Culture source	% of isolates (n/N)				
		CZA % (n/N)	C/T % (n/N)	FDC % (n/N)	MVB % (n/N)	ERV % (n/N)
Carb-NS isolates						
Enterobacterales	All sources	85.0% (731/860)	34.6% (226/653)	<30 isolates	83.6% (56/67)	<30 isolates
	Urine	90.2% (304/337)	34.2% (104/304)	<30 isolates		<30 isolates
	Skin/wound	85.6% (167/195)	39.9% (57/143)	<30 isolates	<30 isolates	<30 isolates
	Blood	89.9% (71/79)	40.7% (24/59)	<30 isolates	<30 isolates	<30 isolates
	Respiratory	77.7% (151/193)	25.4% (30/118)	<30 isolates	<30 isolates	<30 isolates
	IA	62.5% (15/24)	<30 isolates	<30 isolates	<30 isolates	<30 isolates
	Other	71.9% (23/32)	<30 isolates	<30 isolates	<30 isolates	<30 isolates
	<i>P. aeruginosa</i>	All sources	74.8% (631/844)	84.3% (1,624/1,927)	93.3% (196/210)	<30 isolates
	Urine	77.2% (142/184)	88.7% (407/159)	100% (35/35)	<30 isolates	<30 isolates
	Skin/wound	75.5% (160/212)	86.5% (397/459)	94.4% (34/36)	<30 isolates	<30 isolates
	Blood	65.6% (21/32)	86.4% (51/59)	<30 isolates	<30 isolates	<30 isolates
	Respiratory	74.2% (291/392)	80.5% (712/884)	90.9% (120/132)	<30 isolates	<30 isolates
	IA	<30 isolates	<30 isolates	<30 isolates	<30 isolates	<30 isolates
	Other	<30 isolates	87.0% (47/54)	<30 isolates	<30 isolates	<30 isolates

Zaključki

- **Izbira antibiotika je izkustvena.**
- Bolniki s sepsa so heterogena skupina.
- Pomembna stratifikacija na podskupine.
- Različni fenotipi imajo različno prognozo.
- Obravnava prilagojena različnim endotipom, ki različno odgovorijo na okužbo, zdravljenje.
- **Pri izbiri antibiotika je potrebno upoštevati epidemiološke podatke, dejavnike tveganja za okužbo z VOB, kronične bolezni...**
- Uporaba različnih algoritmov obravnave s pomočjo umetne inteligence za zgodnejšo prepoznavo ogroženih bolnikov z individualiziranim zdravljenjem.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga dobite pri naših strokovnih sodelavcih ali na sedežu družbe!

Ime zdravila: Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg prašek za raztopino za infundiranje. Sestava: Ena viala vsebuje 500 mg imipenema v obliki imipenemijskega monohidrata, 500 mg cilastatina v obliki natrijevega cilastatinata in 250 mg relebaktama v obliki relebaktamijevega monohidrata.

Terapevtske indikacije: Zdravilo Recarbrio je indicirano za: • zdravljenje bolnišnične pljučnice (HAP – hospital-acquired pneumonia), vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem (VAP – ventilator associated pneumonia), pri odraslih, • zdravljenje bakteriemije, ki je povezana ali domnevno povezana z bolnišnično pljučnico ali s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem, pri odraslih, • zdravljenje okužb z aerobnimi gramnegativnimi organizmi pri odraslih, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene. Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil. Odmerjanje in način uporabe: Pri odraslih bolnikih, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene, je priporočljivo zdravilo Recarbrio uporabiti za zdravljenje okužb z aerobnimi gramnegativnimi organizmi le po posvetu z zdravnikom, ki ima ustrezne izkušnje z obvladovanjem infekcijskih bolezni. Način uporabe: Zdravilo Recarbrio se daje v 30-minutni intravenski infuziji. Za navodila glede priprave in redčenja zdravila pred dajanjem glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Priporočeni intravenski odmerek za bolnike z očistkom kreatinina (CrCl) ≥ 90 ml/min je 500 mg imipenema/500 mg cilastatina/250 mg relebaktama na 6 ur za 30 minut pri bolnišnični pljučnici, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem in pri okužbah z aerobnimi gramnegativnimi organizmi pri bolnikih, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene. Trajanje zdravljenja: bolnišnična pljučnica, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem: od 7 do 14 dni; okužbe z aerobnimi gramnegativnimi organizmi pri bolnikih, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene: trajanje glede na mesto okužbe, za zapletene intraabdominalne okužbe in zapletene okužbe sečil se priporoča trajanje zdravljenja od 5 do 10 dni, zdravljenje pa se lahko nadaljuje do 14 dni. Pri bolnikih, ki jim delovanje ledvic niha, je treba spremljati očistek kreatinina. Priporočeno odmerjanje zdravila Recarbrio za ocenjeni očistek kreatinina od manj kot 90 do več kot ali enako 60 ml/min je 400 mg imipenema/400 mg cilastatina/200 mg relebaktama; za ocenjeni očistek kreatinina od manj kot 60 do več kot ali enako 30 je 300 mg imipenema/300 mg cilastatina/150 mg relebaktama; za ocenjeni očistek kreatinina od manj kot 30 do več kot ali enako 15 in za končno odpoved ledvic (KOL) na hemodializi je 200 mg imipenema/200 mg cilastatina/100 mg relebaktama; zdravilo je treba uporabiti po hemodializi. Bolniki z očistkom kreatinina manj kot 15 ml/min ne smejo dobiti zdravila Recarbrio, razen če se hemodializa začne v 48 urah. Podatkov ni dovolj, da bi priporočali uporabo zdravila Recarbrio pri bolnikih na peritonealni dializi. Pri starejših bolnikih in pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter odmerka ni treba prilagoditi. Varnost in učinkovitost kombinacije imipenem/cilastatin/relebaktam pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Kontraindikacije: Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov (natrijev hidrogenkarbonat). Preobčutljivost na katero koli drugo karbapenemsko protibakterijsko zdravilo. Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, huda kožna reakcija) na katero koli drugo betalaktamsko protibakterijsko zdravilo (npr. na peniciline, cefalosporine ali monobaktame). Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Pri bolnikih, zdravljenih z betalaktamskimi antibiotiki, so poročali o resnih in občasno smrtnih primerih preobčutljivostnih (anafilaktičnih) reakcij. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Recarbrio je treba natančno poizvedeti, ali je bolnik kdaj v preteklosti imel preobčutljivostno reakcijo na karbapeneme, peniciline, cefalosporine, druge betalaktamske antibiotike ali druge alergene. Če se pojavi alergijska reakcija na zdravilo Recarbrio, je treba zdravljenje z zdravilom Recarbrio nemudoma prekiniti. Resne anafilaktične reakcije zahtevajo takojšnjo nujno zdravljenje. Med zdravljenjem z zdravilom Recarbrio je treba natančno spremljati delovanje jeter, ker obstaja tveganje za hepatotoksične učinke (npr. zvišanje transaminaz, odpoved jeter ali fulminantni hepatitis). Bolnikom z obstoječimi boleznimi jeter je treba med zdravljenjem z zdravilom Recarbrio spremljati delovanje jeter. Med zdravljenjem s kombinacijo imipenem/cilastatin/relebaktam pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Osrednje živčevje (npr. o epileptičnih napadih, stanjih zmedenosti ali mioklonični aktivnosti), zlasti če je bilo preseženo priporočeno odmerjanje imipenema. O takšnih reakcijah so najpogosteje poročali pri bolnikih z boleznimi osrednjega živčevja (npr. z možganskimi lezijami ali anamnezo epileptičnih napadov) in/ali okvarjenim delovanjem ledvic. Sočasna uporaba zdravila Recarbrio in valprojske kisline/natrijevega divalproksa ni priporočljiva. Za zdravljenje okužb pri bolnikih, ki imajo epileptične napade dobro obvladane z valprojsko kislino ali natrijevim divalproksom, je treba razmisliti o uporabi nekarbapenemskih antibiotikov. Če je potrebna uporaba zdravila Recarbrio, je treba razmisliti o dodatnem antikonvulzivnem zdravljenju. Med uporabo zdravila Recarbrio so poročali o driski, povezani s *Clostridioides difficile* (CDAD – *Clostridioides difficile*-associated diarrhoea). Možnost CDAD je treba upoštevati pri vsakem bolniku, ki dobi drisko med ali po uporabi zdravila Recarbrio. Potrebna je natančna zdravstvena anamneza, kajti poročali so, da se lahko CDAD pojavi še v dveh mesecih po uporabi protibakterijskih zdravil. V primeru suma na CDAD ali potrjene CDAD je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Recarbrio in uporabi specifičnega zdravljenja proti *C. difficile*. Ne sme se uporabiti zdravil, ki zavirajo peristaltiko. Na osnovi farmakokinetično-farmakodinamičnih analiz odmerka zdravila Recarbrio, ki je priporočen za bolnike z očistkom kreatinina (CrCl) ≥ 90 ml/min, morda ne bo zadoščal za zdravljenje bolnikov z bolnišnično pljučnico ali pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem, ki imajo očistek kreatinina (CrCl) > 250 ml/min, ali bolnikov z zapleteno intraabdominalno okužbo ali zapleteno okužbo sečil, ki imajo očistek kreatinina (CrCl) > 150 ml/min. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o drugačnem zdravljenju. Imunsko oslabei bolniki, vključno z bolniki z nevtropenijo, niso bili vključeni v klinična preskušanja. Imipenem ne deluje proti na meticilin odpornemu *Staphylococcus aureus* (MRSA) in *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) in tudi ne proti *Enterococcus faecium*. Če je znano, ali če obstaja sum, da so v infekcijsko dogajanje vpleteni ti patogeni, je treba uporabiti druga ali dodatna protibakterijska zdravila. Inhibicijski spekter relebaktama obsega betalaktamaze razreda A (npr. ESBL in KPC) in betalaktamaze razreda C, vključno s PDC. Relebaktam ne zavira karbapenemaz razreda D, npr. OXA-48, ali metalobetalaktamaz razreda B, npr. NDM ali VIM. Uporaba kombinacije imipenem/cilastatin/relebaktam lahko povzroči razrast neobčutljivih organizmov; to lahko zahteva prekinitev zdravljenja ali druge ustrezne ukrepe. Med zdravljenjem s kombinacijo imipenem/cilastatin/relebaktam lahko pride do pozitivnega rezultata direktnega ali indirektnega Coombsovega testa. Ena viala vsebuje skupno 37,5 mg natrija (1,6 mmol), kar je enako 1,9 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. To je treba upoštevati v primeru uporabe zdravila Recarbrio pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija. Zdravilo Recarbrio ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, zato je pri upravljanju vozil ali strojev potrebna previdnost. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij: Med sočasno uporabo ganciklovirja s kombinacijo imipenem/cilastatin, ki je učinkovina zdravila Recarbrio, so poročali o generaliziranih konvulzijah. Ganciklovirja se ne sme uporabljati sočasno z zdravilom Recarbrio, razen če možne koristi odtehtajo tveganje. Sočasna uporaba protibakterijskih zdravil in varfarina lahko poveča antikoagulantne učinke varfarina. Med sočasno uporabo antibiotikov in peroralnih antikoagulantov ter v krajšem obdobju po takšni sočasni uporabi je priporočljivo ustrezno spremljanje INR. Nosečnost in dojenje: Zdravilo Recarbrio se sme med nosečnostjo uporabljati le, če možna korist upravičuje možno tveganje za plod. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom Recarbrio, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. Neželeni učinki: Prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila glede popolne informacije o neželenih učinkih. Povzetek varnostnega profila: V združenih podatkih preskušanj 2. faze pri bolnikih z zapletenimi intraabdominalnimi okužbami in zapletenimi okužbami sečil, vključno s pielonefritisom, ki so prejeli imipenem/cilastatin + relebaktam (N = 431), je bil najpogostejši neželeni učinek driska (≥ 2 %). Najpogostejši neželeni učinki (≥ 2 %) pri bolnikih, ki so v preskušanju 3. faze prejeli zdravilo Recarbrio zaradi bolnišnične pljučnice ali pljučnice, povezane z umetnim predihavanjem (N = 266), so bili driska, zvišana alanin-aminotransferaza in zvišana aspartat-aminotransferaza. Povzetek neželenih učinkov: pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): eozinofilija, tromboflebitis, driska, navzea, bruhanje, zvišana alaninaminotransferaza, zvišana aspartataminotransferaza, izpuščaj (npr. eksantematozni), zvišanje alkalne fosfataze v serumu. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. Način in režim izdaje zdravila: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska. Datum zadnje revizije besedila: 19. september 2024. Samo za strokovno javnost.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga dobite pri naših strokovnih sodelavcih ali na sedežu družbe!

- Ime zdravila:** Zerbaxa 1 g/0,5 g prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje. **Sestava:** Ena viala vsebuje ceftolozanijev sulfat, v količini, ki ustreza 1 g ceftolozana, in natrijev tazobaktamat, v količini, ki ustreza 0,5 g tazobaktama. Po rekonstituciji z 10 ml vehikla je celotni volumen raztopine v viali 11,4 ml in vsebuje 88 mg/ml ceftolozana in 44 mg/ml tazobaktama. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Zerbaxa je pri odraslih in pediatričnih bolnikih indicirano za zdravljenje naslednjih okužb: zapletenih okužb v trebušni votlini, akutnega pielonefritisa, zapletenih okužb sečil. Zdravilo Zerbaxa je pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več) indicirano tudi za zdravljenje naslednje okužbe: bolnišnične pljučnice (HAP – hospital-acquired pneumonia), vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem (VAP – ventilator-associated pneumonia). Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo antibiotikov. **Odmerjanje in način uporabe:** Priporočena shema intravenskih odmerkov za odrasle bolnike (stare 18 let ali več) z očistkom kreatinina $> 50 \text{ ml/min}$ je 1 g ceftolozana/ 0,5 g tazobaktama na 8 ur pri zapletenih okužbah v trebušni votlini, zapletenih okužbah sečil in akutnem pielonefritisu; 2 g ceftolozana/ 1 g tazobaktama na 8 ur pri bolnišnični pljučnici, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem. Priporočena shema intravenskih odmerkov za pediatrične bolnike (od rojstva (> 32 tednov gestacijske starosti) in ≥ 7 dni po rojstvu) do manj kot 18. leta starosti) z ocenjeno glomerulno filtracijo (eGFR) $> 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ je 20 mg/kg ceftolozana / 10 mg/kg tazobaktama do največjega odmerka 1 g ceftolozana / 0,5 g tazobaktama na 8 ur pri zapletenih okužbah v trebušni votlini, zapletenih okužbah sečil in akutnem pielonefritisu. Pri otrocih s telesno maso 50 kg odmerek ne sme preseči največjega odmerka 1 g ceftolozana/0,5 g tazobaktama. **Trajanje zdravljenja** pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več) z očistkom kreatinina $> 50 \text{ ml/min}$: zapletene okužbe v trebušni votlini: 4 do 14 dni, v primeru suma na anaerobne patogene je treba zdravilo uporabiti v kombinaciji z metronidazolom; zapletene okužbe sečil in akutni pielonefritis: 7 dni; bolnišnična pljučnica, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem: 8 do 14 dni, v primeru, ko je znano oziroma v primeru suma, da grampozitivne bakterije pripomorejo k vnetnim procesom, je treba zdravilo uporabiti v kombinaciji z antibiotikom, ki deluje proti grampozitivnim bakterijam. **Trajanje zdravljenja** pri pediatričnih bolnikih (od rojstva (> 32 tednov gestacijske starosti) in ≥ 7 dni po rojstvu) do manj kot 18. leta starosti) z ocenjeno glomerulno filtracijo (eGFR) $> 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$: zapletene okužbe v trebušni votlini: od 5 do 14 dni, v primeru suma na anaerobne patogene je treba zdravilo uporabiti v kombinaciji z metronidazolom; zapletene okužbe sečil in akutni pielonefritis: od 7 do 14 dni. Celotno prikazano trajanje zdravljenja lahko vključuje intravensko zdravljenje z zdravilom Zerbaxa, ki mu sledi ustrezno peroralno zdravljenje. **Starejši bolniki (≥ 65 let), okvara jeter:** prilagoditev odmerka zgolj zaradi starosti in pri bolnikih z okvaro jeter ni potrebna. **Okvara ledvic:** pri bolnikih z blago okvaro ledvic (ocenjeni očistek kreatinina $> 50 \text{ ml/min}$) prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več) z zmerno ali hudo okvaro ledvic in bolnikih s končno odpovedjo ledvic na hemodializi je odmerek treba prilagoditi: **ocenjeni očistek kreatinina 30 – 50 ml/min:** 500 mg ceftolozana/250 mg tazobaktama intravensko na 8 ur pri zapletenih okužbah v trebušni votlini, zapletenih okužbah sečil in akutnem pielonefritisu; 1 g ceftolozana/0,5 g tazobaktama intravensko na 8 ur pri bolnišnični pljučnici, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem; **ocenjeni očistek kreatinina 15 do 29 ml/min:** 250 mg ceftolozana/125 mg tazobaktama intravensko na 8 ur pri zapletenih okužbah v trebušni votlini, zapletenih okužbah sečil in akutnem pielonefritisu; 500 mg ceftolozana/250 mg tazobaktama intravensko na 8 ur pri bolnišnični pljučnici, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem; **končna odpoved ledvic na hemodializi:** enkratni polnilni odmerek 500 mg ceftolozana/250 mg tazobaktama, ki mu po 8 urah sledi vzdrževalni odmerek 100 mg ceftolozana/50 mg tazobaktama, vsakih 8 ur do zaključka zdravljenja (ob dneh hemodialize je treba odmerek uporabiti čim prej po koncu hemodialize) pri zapletenih okužbah v trebušni votlini, zapletenih okužbah sečil in akutnem pielonefritisu; enkratni polnilni odmerek 1,5 g ceftolozana/0,75 g tazobaktama, ki mu po 8 urah sledi vzdrževalni odmerek 300 mg ceftolozana/150 mg tazobaktama vsakih 8 ur do zaključka zdravljenja (ob dneh hemodialize je treba odmerek uporabiti čim prej po koncu hemodialize) pri bolnišnični pljučnici, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem. Očistek kreatinina ocenjen z uporabo Cockcroft-Gaultove formule. Podatkov ni dovolj, da bi bilo mogoče podati priporočeno shemo odmerjanja za pediatrične bolnike z zmerno ali hudo okvaro ledvic (eGFR $\leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ali končno odpovedjo ledvic. **Pediatrična populacija:** varnost in učinkovitost ceftolozana/tazobaktama za zdravljenje bolnišnične pljučnice, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem, pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. **Način uporabe:** Vsi odmerki zdravila Zerbaxa se dajejo z intravensko infuzijo s časom infundiranja 1 ure. Vsaka viala je samo za enkratno uporabo. Za navodila glede priprave in redčenja zdravila pred dajanjem glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, preobčutljivost na kateri koli cefalosporinski antibiotik, huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, huda kožna reakcija) na katero koli drugo vrsto betalaktamskih antibiotikov (npr. na peniciline ali karbapeneme). **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Možne so resne preobčutljivostne (anafilaktične) reakcije, občasno s smrtnim izidom. Če se med zdravljenjem s ceftolozanom/tazobaktamom pojavi huda alergijska reakcija, je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti in ustrezno ukrepati. Ceftolozan/tazobaktam je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki so kdaj imeli kakršno koli drugo vrsto preobčutljivostne reakcije na peniciline ali druge betalaktamske antibiotike. Pri odraslih bolnikih, ki so prejeli ceftolozan/tazobaktam, so opazili zmanjšano delovanje ledvic. Bolnike z okvaro ledvic v izhodišču je treba med zdravljenjem redno spremljati glede sprememb v delovanju ledvic in jim po potrebi prilagoditi odmerek ceftolozana/tazobaktama. **Pomanjkanje kliničnih podatkov:** Bolniki s pomanjkljivo imunostjo, bolniki s hudo nevtropenijo in bolniki s končno odpovedjo ledvic na hemodializi niso bili vključeni v klinična preskušanja. Kliničnih podatkov o učinkovitosti pri odraslih bolnikih z zapletenimi okužbami spodnjih sečil je malo. **Diareja, povezana s Clostridioides difficile:** Pri uporabi ceftolozana/tazobaktama so poročali o kolitisu in psevdomembranskem kolitisu, povezanim z antibiotikom. Resnost takšnih okužb je lahko od blage do življenjsko nevarne. Pri bolnikih, pri katerih se med uporabo ceftolozana/tazobaktama ali po njej pojavi diareja, je zato pomembno pomisliti na to

diagnozo. V takšnih primerih je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja s ceftolozanom/tazobaktamom in o uporabi podpornih ukrepov skupaj s specifičnim zdravljenjem okužbe s *Clostridioides difficile*. **Neobčutljivi mikroorganizmi:** Uporaba ceftolozana/tazobaktama lahko spodbudi razrast neobčutljivih mikroorganizmov. Če se med ali po zdravljenju pojavi superinfekcija, je treba ustrezno ukrepati. Kombinacija ceftolozana/tazobaktama ni učinkovita proti bakterijam, ki tvorijo encime betalaktamaze. Ti encimi razgradijo ceftolozan, tazobaktamska sestavina zdravila pa jih ne zavira. **Serokonverzija direktnega antiglobulinskega testa (Coombsov test) in možno tveganje za hemolitično anemijo:** Med zdravljenjem s ceftolozanom/tazobaktamom lahko pride do pozitivnega direktnega antiglobulinskega testa (DAGT – *direct antiglobulin test*). Pri bolnikih, pri katerih je v klinični študiji med zdravljenjem prišlo do pozitivnega DAGT, ni bilo dokazov o hemolizi. **Vsebnost natrija:** Kombinacija ceftolozana/tazobaktama vsebuje 230 mg natrija na vialo, kar ustreza 11,5 % največjega priporočenega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča WHO in znaša 2 g. Viala, pripravljena (rekonstituirana) z 10 ml 0,9 % natrijevega klorida (fiziološke raztopine) za injiciranje, vsebuje 265 mg natrija na vialo, kar ustreza 13,3 % največjega priporočenega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča WHO in znaša 2 g. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Med ceftolozanom/tazobaktamom in substrati, zaviralci in induktorji encimov citokroma P450 (CYP) glede na študije *in vitro* in *in vivo* ni pričakovati pomembnih medsebojnih delovanj z zdravili. Tazobaktam je substrat OAT1 in OAT3. Sočasna uporaba ceftolozana/tazobaktama s substratom OAT1 in OAT3 furosemidom v klinični študiji ni pomembno povečala izpostavljenosti furosemidu v plazmi. Vendar pa lahko učinkovine, ki zavrejo OAT1 ali OAT3 (npr. probenecid), povečajo koncentracijo tazobaktama v plazmi. **Nosečnost:** Podatkov o uporabi ceftolozana/tazobaktama pri nosečnicah ni. Tazobaktam prehaja skozi placento. Ni znano, ali ceftolozan prehaja skozi placento. Študije tazobaktama na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja. Zdravilo Zerbaxa se sme med nosečnostjo uporabiti le, če pričakovane prednosti odtehtajo možna tveganja za nosečnico in plod. **Dojenje:** Ni znano, ali se ceftolozan in tazobaktam izločata v materino mleko. Tveganja za novorojenčce/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prekinitvijo/prenehanjem zdravljenja z zdravilom Zerbaxa, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. **Neželeni učinki: Prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila glede popolne informacije o neželenih učinkih. Povzetek varnostnega profila:** Zdravilo Zerbaxa so pri zapletenih okužbah v trebušni votlini in zapletenih okužbah sečil (vključno s pielonefritsom) pri odraslih bolnikih ocenili v nadzorovanih kliničnih preskušanjih 3. faze s primerjalno učinkovino. Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 3 \%$ v združenih preskušanjih 3. faze pri zapletenih okužbah v trebušni votlini in zapletenih okužbah sečil, vključno s pielonefritsom) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Zerbaxa, so bili navzea, glavobol, zaprtje, diareja in zvišana telesna temperatura ter so bili večinoma blagi ali zmerni. Zdravilo Zerbaxa so pri odraslih bolnikih z bolnišnično pljučnico, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem, ocenili v nadzorovanem kliničnem preskušanju 3. faze s primerjalno učinkovino. Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 5 \%$ v preskušanju 3. faze pri bolnišnični pljučnici, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Zerbaxa, so bili diareja, zvišana alanin-aminotransferaza in zvišana aspartat-aminotransferaza ter so bili večinoma blagi ali zmerni. V kliničnih preskušanjih zdravila Zerbaxa pri odraslih so ugotovili naslednje pogoste neželene učinke ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): kolitis zaradi *Clostridioides difficile*, trombocitoza, hipokalemija, nespečnost, anksioznost, glavobol, omotica, hipotenzija, navzea, diareja, zaprtje, bruhanje, bolečine v trebuhu, izpuščaj, zvišana telesna temperatura, reakcija na mestu infundiranja, zvišana alanin-aminotransferaza, zvišana aspartat-aminotransferaza, zvišane transaminaze, nepravilnosti testov jetrne funkcije, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišana gamaglutamiltransferaza; in naslednje **občasne neželene učinke** ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): kandidoza, vključno z orofaringealno in vulvovaginalno, kolitis zaradi okužbe s *Clostridioides difficile*, glivna okužba sečil, okužbe s *Clostridioides difficile*, anemija hiperglikemija, hipomagneziemija, hipofosfatemija, ishemična možganska kap, atrijska fibrilacija, tahikardija, angina pectoris, flebitis, venska tromboza, dispneja, gastritis, abdominalna, distenzija, dispepsija, flatulenca, paralični ileus, urtikarija, okvara ledvic, odpoved ledvic, pozitiven Coombsov test, zvišana serumska gama-glutamiltanspeptidaza (GGT), zvišana serumska alkalna fosfataza, pozitiven test za *Clostridioides*. Ocena varnosti pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti temelji na podatkih o varnosti iz dveh preskušanj, v katerih je zdravilo Zerbaxa prejelo 70 bolnikov z zapletenimi okužbami v trebušni votlini in 100 bolnikov z zapletenimi okužbami sečil (vključno z akutnim pielonefritsom). Varnostni profil pri teh 170 pediatričnih bolnikih je bil na splošno podoben kot pri odrasli populaciji z zapletenimi okužbami v trebušni votlini in zapletenimi okužbami sečil (vključno z akutnim pielonefritsom). V pediatrični populaciji so opazili tri dodatne neželene učinke: nevtropenijo, povečan apetit in dizgevizijo (pogostnost vseh je "pogosta"). Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 2 \%$ v združenih pediatričnih preskušanjih 2. faze) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Zerbaxa, so bili diareja, zvišana alanin-aminotransferaza in zvišana aspartat-aminotransferaza. Podatkov o varnosti bolnikov z zapletenimi okužbami v trebušni votlini, mlajših od 3 mesecev, je malo. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. **Način in režim izdaje zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waardenweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska. **Datum zadnje revizije besedila:** 25. julij 2022. **Samo za strokovno javnost.**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o. Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana, Tel: 01/52 04 201, Faks 01/52 04 350

Pripravljeno v Sloveniji, september 2025 SI-ZER-00060

Vse pravice pridržane. **Samo za strokovno javnost.**

Copyright © 2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates.

All rights reserved

