

# **Ist Piperacillin/Tazobactam eine Alternative zur Therapie mit Carbapenemen bei Infektionen durch ESBL-Bildner?**

Sören Gatermann

Abteilung für Medizinische Mikrobiologie, Ruhr-Universität  
Bochum

[soeren.gatermann@rub.de](mailto:soeren.gatermann@rub.de)

# Warum macht man es bisher anders?

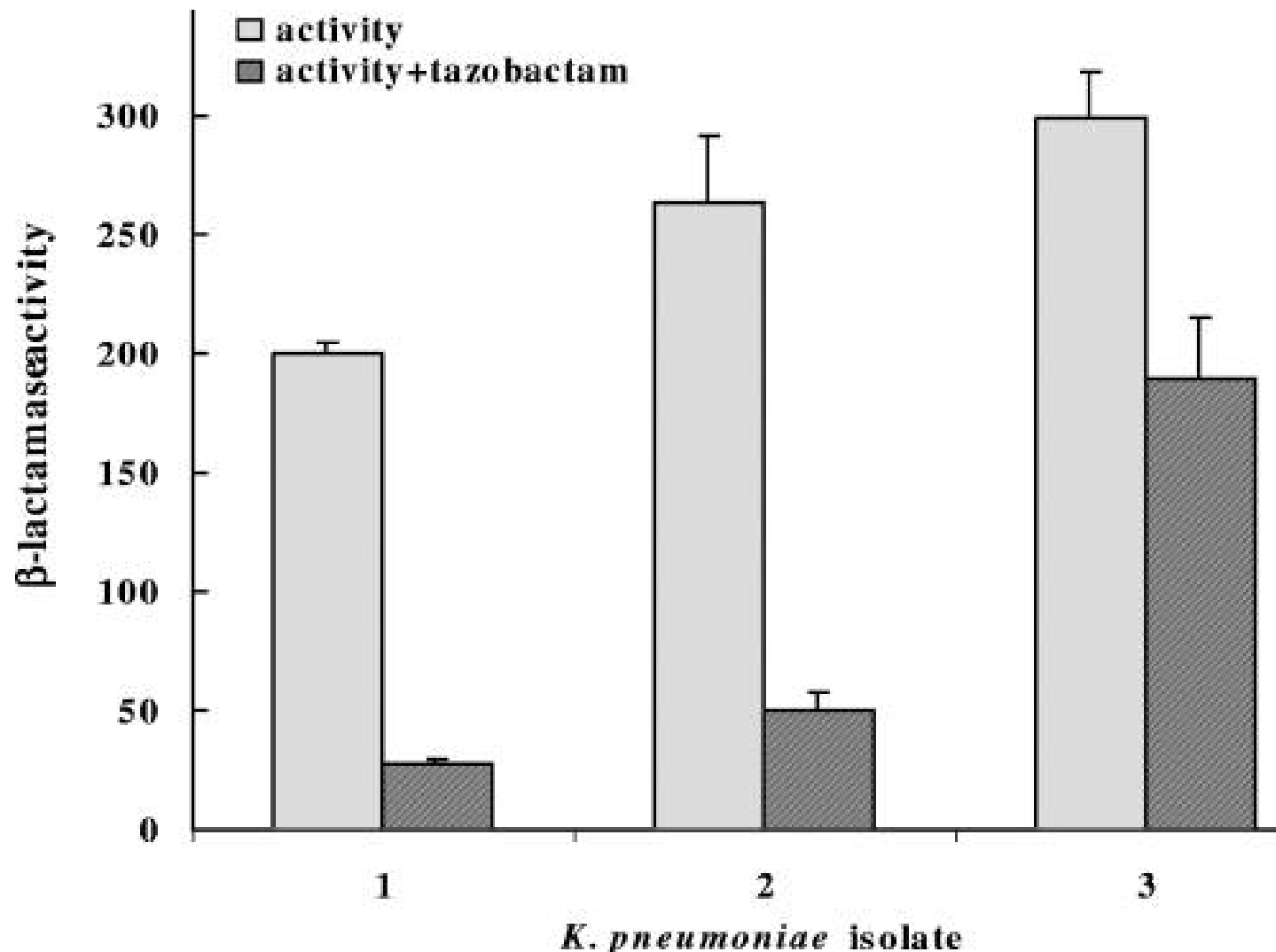
# Intraabdominale Abszesse

## ***K. pneumoniae*, TEM26**

| Antibiotikum | log(CFU/g) |
|--------------|------------|
| Kontrolle    | 8,76       |
| Ceftazidim   | 8,00       |
| Pip/Taz      | 3,87       |
| Tic/Clav     | 3,74       |
| Cefepime     | 3,15       |
| Cefotaxime   | 2,61       |
| Imipenem     | 2,41       |

Thauvin-Eliopoulos AAC 1997 (41):1053

# Kunstklappenendocarditis



# Inokulumeffekt

| <i>K. pneumoniae</i> isolate | MIC (µg/ml) of: |                        |                        |                        |                        |                  | FOX <sup>a</sup> | AMK |     |
|------------------------------|-----------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------|------------------|-----|-----|
|                              | CIP             | PIP-TZ                 |                        | MEM                    |                        | FOX <sup>a</sup> |                  |     | AMK |
|                              |                 | 10 <sup>5</sup> CFU/ml | 10 <sup>7</sup> CFU/ml | 10 <sup>5</sup> CFU/ml | 10 <sup>7</sup> CFU/ml |                  |                  |     |     |
|                              |                 |                        |                        |                        |                        |                  |                  |     |     |
| 1                            | 0.38            | 4                      | >256                   | 0.094                  | 0.094                  | 12               | 8                |     |     |
| 2                            | 6               | 8                      | >256                   | 0.094                  | 0.094                  | 12               | 8                |     |     |
| 3                            | 6               | >256                   | >256                   | 0.094                  | 0.094                  | 16               | 8                |     |     |

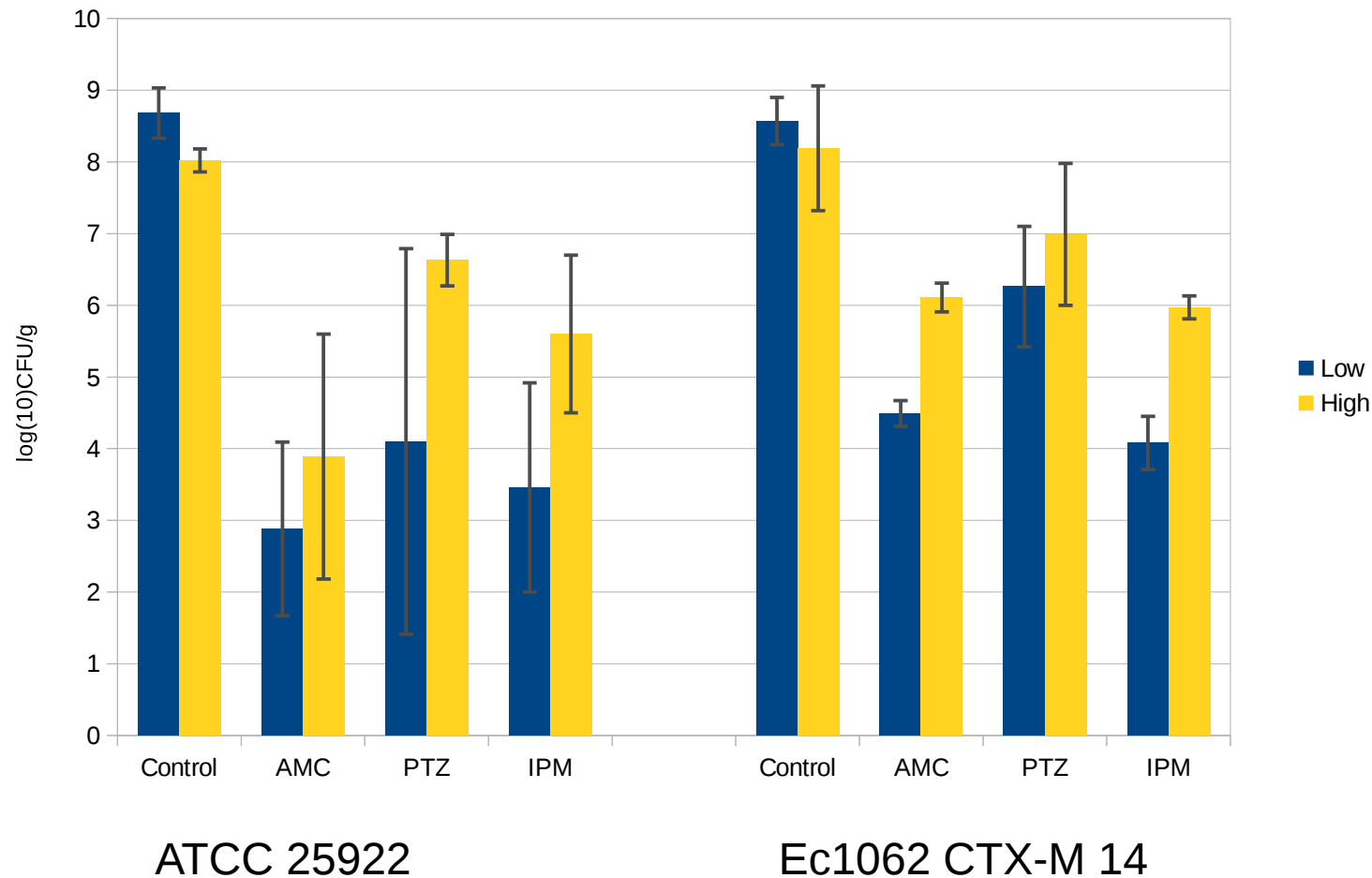
<sup>a</sup>FOX, cefoxitin.

# Meinungen zum Inokulumeffekt

- A beta-lactamase-related inoculum effect generally predicts clinical failure.
  - Livermore CMI 1997 (3):S10
- The inoculum effect is a laboratory artifact
  - Craigh Diagn Microbiol Infect Dis. 2004 (50):229.

# Tierexperimentelle Daten

## *E. coli*



# Inokulumeffekt

## Letalität

|           |         | Low Inoc. | High Inoc. |
|-----------|---------|-----------|------------|
| ATCC25922 | Control | 100       | 100        |
|           | AMC     | 0         | 0          |
|           | PTZ     | 53,3      | 100        |
|           | IPM     | 0         | 6,7        |
|           |         |           |            |
| Ec1062    | Control | 68,8      | 100        |
|           | AMC     | 0         | 0          |
|           | PTZ     | 6,7       | 26,7       |
|           | IPM     | 0         | 0          |

# Tierexperimente - *K. pneumoniae*

## *K. pneumoniae*-Stämme N=45

| Antibiotikum | MIC-High/MIC-low |
|--------------|------------------|
| Pip/Taz      | 8                |
| Cefotaxim    | 8                |
| Cefepime     | 8                |
| Meropenem    | 2                |

## Pneumoniemodell Letalität

|           | low inoculum | high inoculum |
|-----------|--------------|---------------|
| Pip/Taz   | 0            | 100           |
| Meropenem | 0            | 0             |
| Control   | 100          | 100           |

Harada CMI 2014 (20):O831-9

# Gründe für Zurückhaltung

- klinische und experimentelle Daten zeigten eine schlechtere Wirksamkeit von Pip/Taz
- diese hängt offenbar mit dem bei der Substanz beobachteten Inokulumeffekt zusammen

# Pip/Taz bei *E. coli*- Bakteriämien

| MIC [mg/L] | Retamar (UTI) | Rodríguez-Baño (UTI/Galle) | Retamar (nicht UTI) |  |
|------------|---------------|----------------------------|---------------------|--|
| ≤ 2        | 0/7           | 0/18                       | 0/11                |  |
| 4-8        | 0/2           | 3/10                       | 3/8 (37.5%)         |  |
| >8         | 0/2           | 1/7                        | 4/9 (44.4%)         |  |

Letalität

Dosis meist 4,5g q6h

Retamar et al AAC 2013 (57): 3402

Rodríguez-Baño et al CID 2012 (54) :167

# Pip/Taz bei *E. coli*

## Success

Gavin

| MHK       | non UTI | UTI |
|-----------|---------|-----|
| $\leq 16$ | 10/11   | 6/6 |
| $>16$     | 1/5     |     |

eigene Schlussfolgerung:  
wenn  $\%T > \text{MHK} \geq 40$ , dann success

Gavin et al AAC 2006 (50): 2244

# Pip/Taz bei *E. coli*

|    | %T>MHK | Ergebnis |  |
|----|--------|----------|--|
| 1  | 8      | Versagen |  |
| 2  | 9      | Versagen |  |
| 3  | 47     | Erfolg   |  |
| 4  | 47     | Erfolg   |  |
| 5  | 48     | Erfolg   |  |
| 6  | 59     | Versagen |  |
| 7  | 82     | Erfolg   |  |
| 8  | 95     | Erfolg   |  |
| 9  | 100    | Erfolg   |  |
| 10 | 100    | Erfolg   |  |
| 11 | 100    | Erfolg   |  |

Gavin et al AAC 2006 (50): 2244

# Pip/Taz target attainment bei ESBL

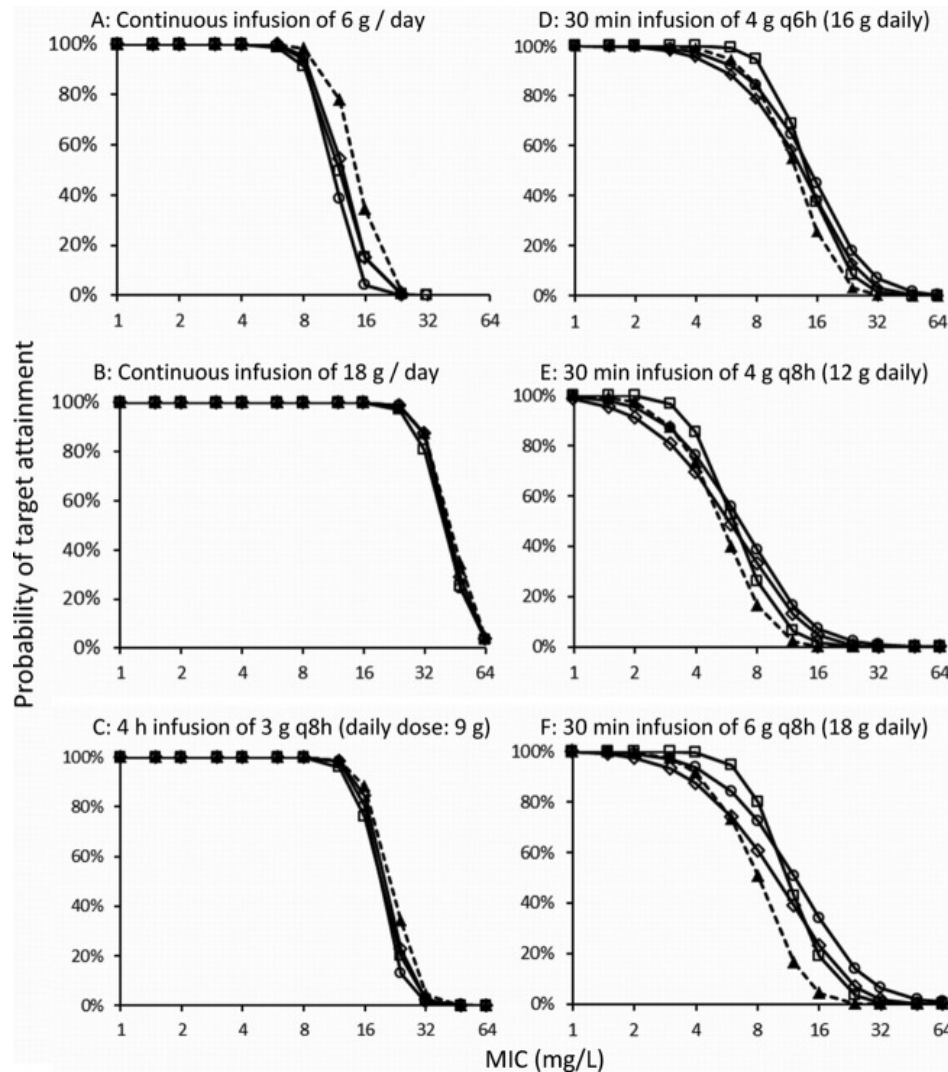
|             | <i>E. coli</i> |      | <i>K. pneumoniae</i> |      |
|-------------|----------------|------|----------------------|------|
| Dosis/T>MHK | 70%            | 30%  | 70%                  | 30%  |
| 3.375 q4h   | 0.77           | 0.96 | 0.48                 | 0.77 |
| 3.375 q6h   | 0.28           | 0.91 | 0.16                 | 0.69 |

Ambrose AAC 2003 (47): 1643

# Target attainment

- Pip/Taz
  - maximal 43% (6x3,375g)
- Cefepime
  - maximal 77% (CI)

# Dosierungsschemata

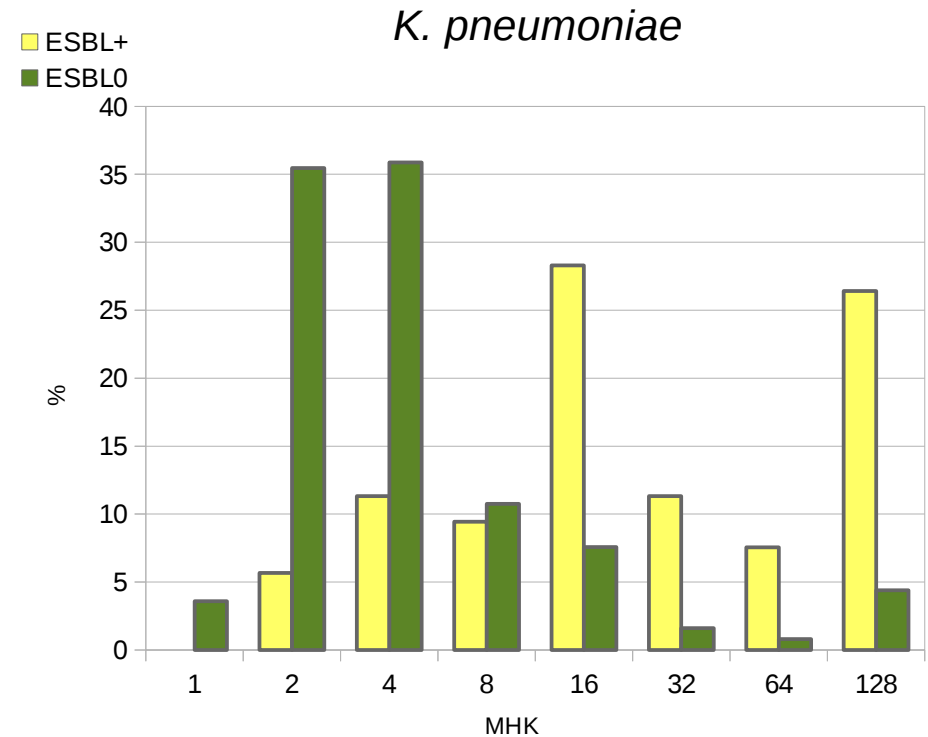
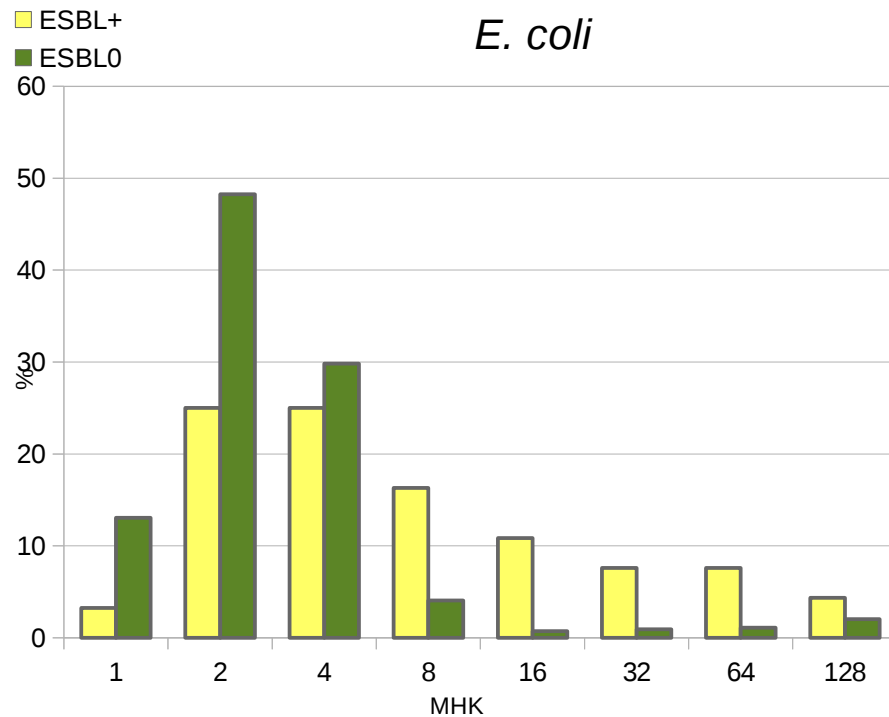


Derzeitige EUCAST breakpoints 8/16

Bei üblichen Dosen eher 4  
(Frei et al JAC 2008 (61):621)

Landersdorfer et al AAC 2012 (56): 5715

# MHK-Verteilung bei ESBL



Daten: PEG-Resistenzstudie 2013

# Es ist eine Alternative, wenn

- die MHK niedrig ist (2, 4 oder 8 mg/L)
- die Dosierung richtig ist

**Anteil der Stämme, die therapierbar wären**

| Grenzwert | <i>E. coli</i> | <i>K. pneumoniae</i> |
|-----------|----------------|----------------------|
| $\leq 2$  | 28             | 6                    |
| $\leq 4$  | 53             | 17                   |
| $\leq 8$  | 69             | 26                   |
| $\leq 16$ | 80             | 55                   |

# Praktische Konsequenz

---

- bei ESBL als „I“ angeben