

INFEKTIONEN DURCH ESBL-BILDNER: MÜSSEN ES IMMER CARBAPENEME SEIN ODER GIBT ES ALTERNATIVEN AUS DER „BETALAKTAM-FAMILIE“?

Dr. Béatrice Grabein

Stabsstelle Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

28.03.2018



Conflict of Interest

- Vortragstätigkeit, Beratertätigkeit

Astellas

Basilea

Bayer

Biotest

Correvio

Infectopharm

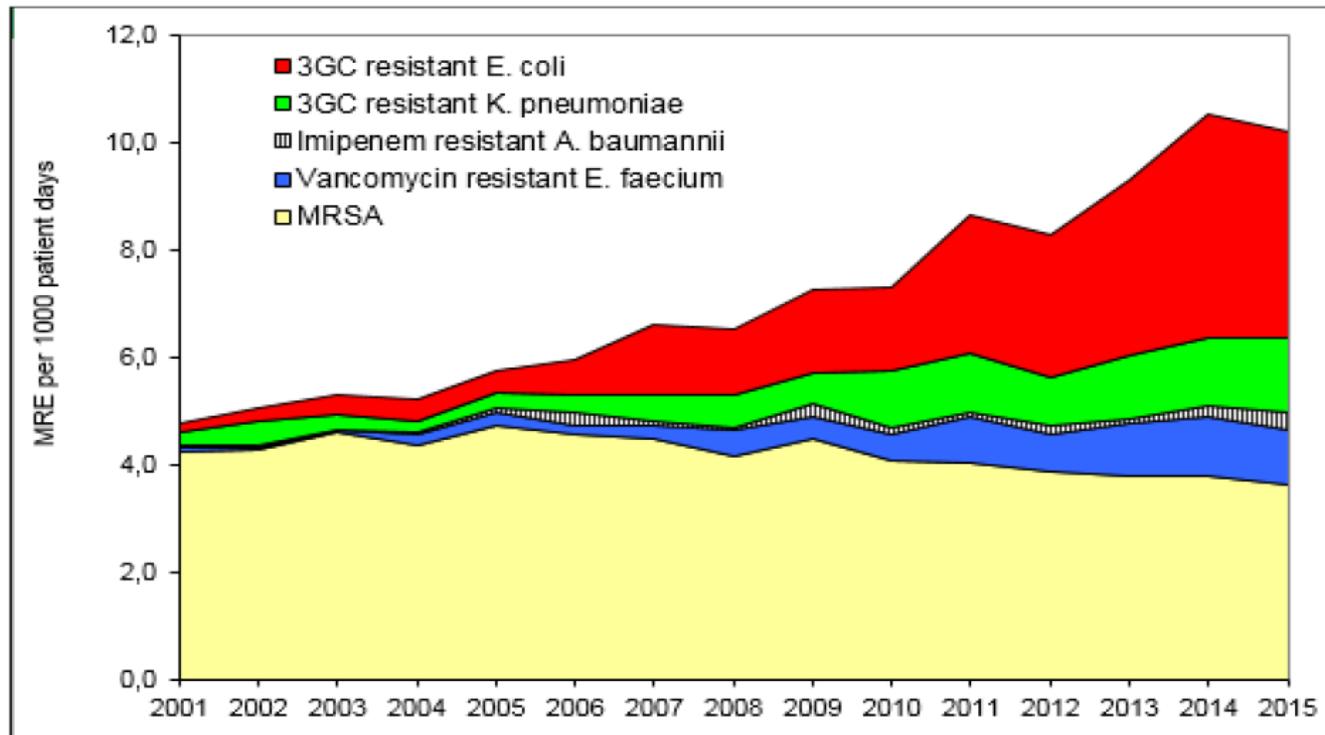
MSD

Pfizer



SITUATION MULTIRESISTENTER ERREGER AUF DEUTSCHEN INTENSIVSTATIONEN

Häufigkeiten resistenter Erreger auf deutschen Intensivstationen (2001-2015)



SARI: Surveillance der Antibiotika-Anwendung und Resistenz auf ITS

Gastmeier P, Meyer E et al. 2016: SARI: Surveillance der Antibiotika-Anwendung und Resistenz auf ITS

THERAPIEOPTIONEN BEI ESBL-BILDNERN

- Carbapeneme gelten als Mittel der Wahl
- Nicht-Betalaktam-Optionen: Tigecyclin, Aminoglykoside, Fosfomycin, ggf. Fluorchinolone, Cotrimoxazol
- Betalaktame mit Wirksamkeit gegenüber ESBL-Bildnern
 - Oxyiminocephalosporine
 - Cephamicine
 - Betalaktam-Betalaktamaseinhibitor-Kombinationen
 - Temocillin



GENERELLE PROBLEME BEI DER EINSCHÄTZUNG DER WIRKSAMKEIT VON NON-CARBAPENEM-BL

- Die überwiegende Mehrzahl der Studien sind Beobachtungsstudien, meist retrospektive Kohortenstudien, Fallserien oder Einzelfallberichte
- Studien sind meist gekennzeichnet von Limitationen wie Selektions- und Informations-Bias, Fehlen einer adäquaten Kontrolle für Konfounding, Mangel an statistischer Power
- Die Verteilung der ESBL-Enzyme ist geographisch teilweise unterschiedlich



AGENDA:

CEPHAMYCINE, CEFEPIM

CEFTOLOZAN/TAZOBACTAM,
CEFTAZIDIM/AVIBACTAM

PIPERACILLIN/TAZOBACTAM



CEPHAMYCINE

- Keine der Substanzen (Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazol, Flomoxef, Moxalactam) ist bei uns zugelassen
- Daten zur klinischen Wirksamkeit bei Infektionen durch ESBL-Bildner sind rar
- Vergleiche zwischen den Cephamyocinen sind nicht existent
- Beobachtungsstudien, die Cephamyocine mit Carbapenemen vergleichen, haben kleine Patientenzahlen
- Optimale Dosierungsregime sind nicht bekannt

Tamma PD, Rodriguez-Bano J: CID 2017;64:972-80

28.03.2018

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINISCHE MIKROBIOLOGIE UND
KRANKENHAUSHYGIENE



CEPHAMYCINE

Study	Cephamycin	Carbapenem	Organism(s)	ESBL Criteria	Sites and Sources of Infection	Severity of Illness at Infection Onset	Clinical Outcomes (Cephamycins vs Carbapenems)	Select Limitations ^a
Lee et al [15]	Flomoxef (n = 7)	n = 20	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (100%)	Molecular confirmation	Site: blood-stream (100%) Sources: pneumonia (56%), intra-abdominal (19%), urinary (11%), SSTI (4%)	52% admitted to ICU	Mortality at 14 d: 29% vs 25% (ns ^b)	More severely ill patients in carbapenem arm
Doi et al [17]	Cefmetazole (n = 10)	n = 12	<i>Escherichia coli</i> (95%), <i>K. pneumoniae</i> (5%)	Disk diffusion	Site: urine (100%)	Not provided (but likely low)	Clinical cure at 4 weeks: 90% vs 100% (ns)	More patients in carbapenem group with bacteremia or complicated UTI; 90% of patients in cephamycin group received alternative agents initially
Yang et al [18]	Flomoxef (n = 29)	n = 28	<i>K. pneumoniae</i> (100%)	Disk diffusion	Site: blood-stream (100%) Source: fistula, graft, catheter (100%)	51% admitted to ICU	Mortality at 14 days: 55% vs 39% (<i>P</i> < .05)	Unclear if removal of infected hardware occurred at similar percentages across the 2 treatment groups
Pilmis et al [19]	Cefoxitin ^c (n = 8)	n = 31	<i>E. coli</i> (32%), <i>K. pneumoniae</i> (32%), <i>Enterobacter cloacae</i> (36%)	Not described	Site: urine (75%), bloodstream (25%)	Not provided	Clinical or microbiological relapse at 30 d: 13% vs 23% (ns)	Patients in carbapenem group more likely to be immunocompromised
Matsumura et al [20]	Empiric: cefmetazole or flomoxef (n = 26) Definitive: cefmetazole or flomoxef (n = 59)	Empiric: n = 45 Definitive: n = 54	<i>E. coli</i> (100%)	Disk diffusion	Site: blood-stream (100%) Source: urinary (45%), intra-abdominal (32%)	41% with severe sepsis	Mortality at 30 d in empiric group: 8% vs 9% (ns) Mortality at 30 d in definitive therapy group: 5% vs 9% (ns)	Patients in carbapenem group more ill and more likely to be immunocompromised

Abbreviations: ESBL, extended-spectrum β -lactamase; ICU, intensive care unit; ns, not significant; SSTI, skin and soft tissue infection; UTI, urinary tract infection.

^aSmall sample size, residual confounding, and confounding by indication are limitations for all included studies.

^bNot statistically significant using a *P* value $\leq .05$.

^cExcluding patients who initially received carbapenems and then converted to cephamycins.

Tamma PD, Rodriguez-Bano J: CID 2017;64:972-80

28.03.2018

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINISCHE MIKROBIOLOGIE UND
KRANKENHAUSHYGIENE

CEFEPIM

- Oxyimino-Cephalosporin mit verbesserter Stabilität gegenüber Breitspektrum-Betalaktamasen
- „Inokulum-Effekt“ in vitro und in Tiermodellen beobachtet
- Bei hohen Erregerzahlen war Cefepim im Gegensatz zu Meropenem nicht mehr bakterizid wirksam gegenüber ESBL-Bildnern
- Optimale Dosierung für Erreichen der pharmakodynamischen Targets unklar (3x2g bei MHK von 4 oder 8mg/l)
- Beobachtungsstudien zum Vergleich von Cefepim und Carbapenemen bei Infektionen durch ESBL-Bildner liefern widersprüchliche Ergebnisse

Tamma PD, Rodriguez-Bano J: CID 2017;64:972-80

28.03.2018

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINISCHE MIKROBIOLOGIE UND
KRANKENHAUSHYGIENE



CEFEPIM

Study	Cefepime (Dosing if Available)	Carbapenem	Organism(s)	ESBL Criteria	Sites and Sources of Infection	Severity of Illness at Infection Onset	Clinical Outcomes (Cefepime vs Carbapenems)	Select Limitations ^a
Zanetti et al [41]	n = 13; 2 g every 8 h	n = 10	<i>Klebsiella pneu- moniae</i> (96%), <i>Enterobacter aerogenes</i> (4%)	Not provided	Site: pneumonia (100%)	100% admitted to ICU	Clinical response: 69% vs 100% ($P < .05$)	Cefepime MIC distributions not provided; baseline comparisons specifically for ESBL producers not provided
Goethaert et al [39]	n = 21; 2 g every 8 h	n = 23	<i>E. aerogenes</i> (100%)	Disk diffusion and molecular confirmation	Sites: pneumonia (64%), bloodstream (16%), urine (5%), intra-abdominal (14%), bone (0.3%)	100% admitted to ICU	Mortality at 30 d: 33% vs 26% (ns)	~80% of patients (equally in both groups) received combination antibiotic therapy; bacteremia more likely in carbapenem group; analysis limited to isolates con- taining bla _{TEM-24} gene
Chopra et al [40]	Empiric: cefepime monotherapy n = 43 Definitive: cefepime monotherapy n = 9	Empiric: carbapenem monotherapy n = 14 Definitive: carbapenem monotherapy n = 33	<i>K. pneumo- niae</i> (83%), <i>Escherichia coli</i> (17%)	Disk diffusion	Site: bloodstream (100%) Sources: catheter (75%)	41% admitted to ICU	In-hospital mortality for empirical group: 40% vs 36% (ns) In-hospital mortality for definitive group: 33% vs 36% (ns)	Cefepime dosing not described; baseline comparisons of patients receiving cefepime vs carbapenems not provided
Lee et al [42]	Empiric: n = 21 Definitive: n = 17 1 g every 8 h (41%) and 2 g every 12 h (47%)	Empiric: n = 91 Definitive: n = 161	<i>Enterobacter cloacae</i> (55%), <i>E. coli</i> (24%), <i>K. pneumoniae</i> (21%)	ESBL Etest strip and molecular confirmation	Site: bloodstream (100%) Sources: pneumonia (24%), catheter (21%), intra-ab- dominal (16%), skin and soft tissue (6%), urinary (22%)	67% had Pitt bacte- remia score ≥ 4	Mortality at 30 d in definitive therapy group: 59% vs 17% ($P < .01$)	21% of patients receiving cefepime had cefepime MICs $>8 \mu\text{g/mL}$; propensity score analysis used but no description of variables included in generating propen- sity score, making residual confounding possible
Wang et al [38]	n = 17; 2 g every 8 h (71%) and 1 g every 8 h (29%)	n = 51	<i>E. coli</i> (32%), <i>Klebsiella spp</i> (63%), <i>Proteus mirabilis</i> (3%)	ESBL Etest strip	Site: bloodstream (100%) Sources: catheter (44%), urinary (31%), biliary (9%), pneumonia 15%), intra-abdominal (13%), skin and soft tissue (3%)	29% admitted to ICU	Mortality at 14 d: 41% vs 20% ($P = .08$)	No patients received continuous-infusion cefepime

Tamma PD, Rodriguez-Bano J: CID 2017;64:972-80

FAZIT CEPHAMYCINE UND CEFEPIM

- Datenlage uneindeutig, keine prospektiv randomisierten Studien
- Einsatz bei Infektionen durch ESBL-Bildner nur bei nicht schweren Infektionen in Infektionsorten, wo hohe Konzentrationen erreichbar sind (Urin)
- Cefepim 3x2g pro Tag applizieren, möglicherweise als prolongierte oder kontinuierliche Infusion

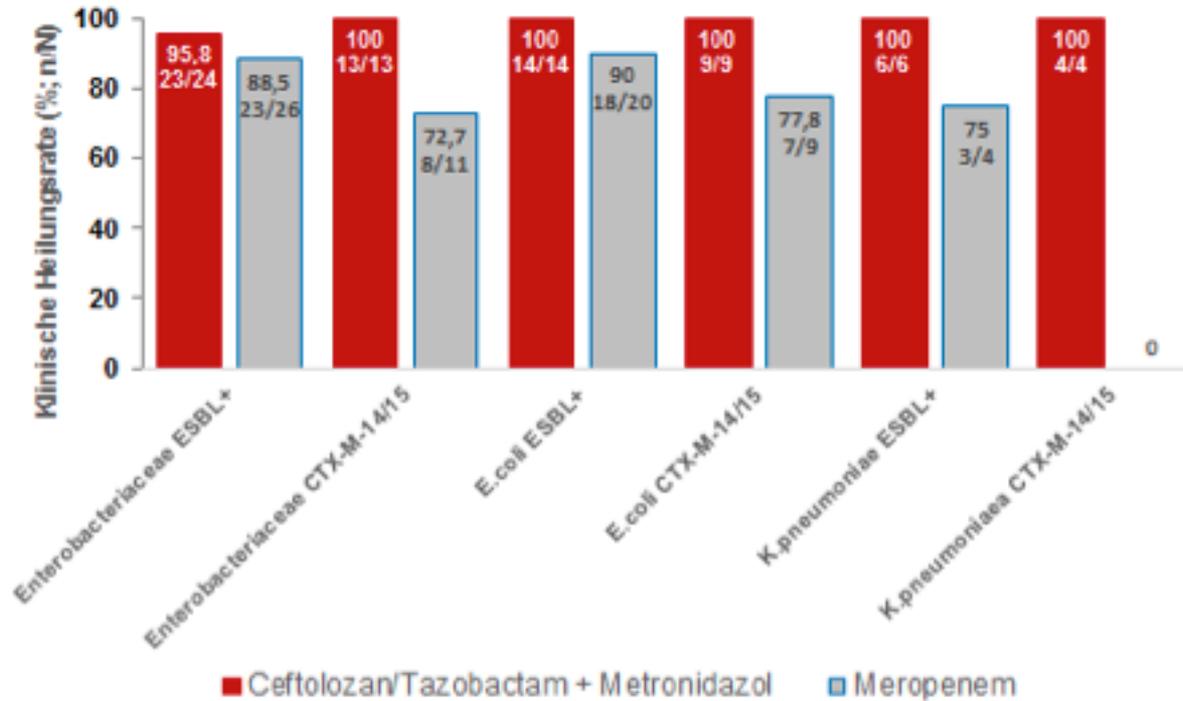


CEFTOLOZAN/TAZOBACTAM UND CEFTAZIDIM/AVIBACTAM

- Hohe in vitro-Aktivität gegenüber ESBL-Bildnern, höher bei CAZ/AVI als bei Ceftolozan/Tazobactam und bei Ceftolozan/Tazobactam höher gegenüber ESBL-bildenden *E. coli* als gegenüber ESBL-bildenden *K. pneumoniae*
- Daten bisher nur aus Zulassungsstudien
- CAZ/AVI-Wirksamkeit bei Harnwegsinfektionen durch ESBL-Bildner 89,3% (67/75 Patienten), bei cIAI 81,8% (36/44 Patienten)



ASPECT-CIAI KLINISCHE HEILUNGSRATEN BEI ESBL-BILDNERN



MEM = Meropenem; TOL/TAZ + MTZ = Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol;
 TOC: Test of Cure; ME-Population=mikrobiologisch auswertbar;

Solomkin J et al., Exp Opin Pharmacother 2015;16:271-80



ASPECT-CUTI: MIKROBIOLOGISCHE ERADIKATION

	Number of patients with a specific baseline pathogen/total number with baseline pathogens (%)		Percentage difference (95% CI)
	Ceftolozane-tazobactam	Levofloxacin	
Gram-negative aerobes			
All	287/323 (88.9%)	263/340 (77.4%)	11.5 (5.8 to 17.1)
Enterobacteriaceae spp	281/316 (88.9%)	255/327 (78.0%)	10.9 (5.2 to 16.6)
<i>Escherichia coli</i>	237/262 (90.5%)	226/284 (79.6%)	10.9 (4.9 to 16.8)
ESBL producers	27/36 (75.0%)	18/36 (50.0%)	NA
CTX-M-14/15*	20/27 (74.1%)	13/25 (52.0%)	NA
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	21/25 (84.0%)	14/23 (60.9%)	23.1 (-2.1 to 45.4)
ESBL producers	7/10 (70.0%)	2/7 (28.6%)	NA
CTX-M-15*	5/8 (62.5%)	1/4 (25.0%)	NA
<i>Proteus mirabilis</i>	10/10 (100.0%)	8/11 (72.7%)	27.3 (-5.6 to 56.6)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2/6 (33.3%)	6/7 (85.7%)	-52.4 (-78.8 to -0.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6/7 (85.7%)	7/12 (58.3%)	27.4 (-15.9 to 56.3)
Gram-positive aerobes			
All	8/21 (38.1%)	16/20 (80.0%)	-41.9 (-63.0 to -11.8)
<i>Enterococcus faecalis</i>	5/16 (31.3%)	12/16 (75.0%)	-43.8 (-66.4 to -9.2)
<i>Enterococcus faecium</i>	1/2 (50.0%)	3/3 (100.0%)	-50.0 (-90.6 to 19.3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3/4 (75.0%)	1/1 (100.0%)	-25.0 (-69.9 to 56.9)

ESBL=extended-spectrum β -lactamases. NA=not applicable, as CIs were not calculated. *Belong to a subset of extended-spectrum β -lactamase-producing pathogens.

Table 2: Microbiological eradication at the test-of-cure visit by baseline pathogen in the per-protocol population

Wagenlehner FM et al., Lancet 2015; 385:1949-56

FAZIT CEFTOLOZAN/TAZOBACTAM UND CEFTAZIDIM/AVIBACTAM

- Trotz in vitro-Wirksamkeit und trotz limitierter Daten zur klinischen Wirksamkeit aus den Zulassungsstudien eher zurückhaltend einsetzen bei Infektionen durch ESBL-Bildner, da:
- Reservierung dieser Substanzen für Infektionen durch multiresistente Pseudomonaden und Carbapenemase-Bildner (nur CAZ/AVI)



WEITERE BETALAKTAM-BETALAKTAMASEHEMMER-KOMBINATIONEN

- Amoxicillin/Clavulansäure (in D/A nicht parenteral verfügbar)
- Ampicillin/Sulbactam (keine Daten)
- Ticarcillin/Clavulansäure (in D/A nicht verfügbar)
- Cefoperazon/Sulbactam (in D/A nicht verfügbar)
- Piperacillin/Tazobactam



PIPERACILLIN/TAZOBACTAM BEI ESBL-BILDNERN

- In vitro-Wirksamkeit häufig gegeben
- Inokulum-Effekt analog zu Cefepim beschrieben
- Keine prospektiv randomisierten Studien bisher abgeschlossen und publiziert (MERINO läuft)
- Beobachtungsstudien zeigen unterschiedliche Ergebnisse
- Kritisch kranke Patienten auf Intensivstationen sind deutlich unterrepräsentiert
- Häufig keine Angaben zur Dosierung, nie Angaben zur Applikation (Bolus, prolongiert, kontinuierlich)



PIPERACILLIN/TAZOBACTAM

Study	β L- β LI	Carbapenem	Organism(s)	ESBL Criteria and β L- β LI MIC Distribution, μ g/mL	Sources of Bacteremia	ICU Admission at Infection Onset	Clinical Outcomes (β L- β LI vs carbapenems)	Select Limitations ^a
Kang et al [49]	n = 36	n = 78	<i>Escherichia coli</i> (68%), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (32%)	Not provided	Sources: not provided	Not provided	Mortality at 30 d: 22% vs 27% (ns)	Baseline comparisons not provided
Rodriguez-Baño et al [47]	Empiric cohort: n = 72 Definitive cohort: n = 54	Empiric cohort: n = 31 Definitive cohort: n = 120	<i>E. coli</i> (100%)	Molecular detection MICs: \leq 1 (29%), 2 (23%), 4 (11%), 8 (17%), 16 (20%)	Source: urinary or biliary (70%)	13%	Mortality at 30 d in empiric cohort: 10% vs 19% (ns) Mortality at 30 d in definitive cohort: 9% vs 17% (ns)	Generalizability to patients infected with ESBL bloodstream infections from high-inoculum sources, elevated piperacillin MICs, and severe infections not clear
Harris et al [50]	n = 24 (100% 4.5 g per dose PTZ)	n = 23	<i>E. coli</i> (86%) <i>K. pneumoniae</i> (14%)	Cefotaxime nonsusceptible MICs: \leq 4 (71%) and 8 (29%)	Sources: urinary (47%), biliary (9%)	15%	Mortality at 30 d: 8% vs 17% (ns)	More immunocompromised patients in carbapenem group, generalizability to patients infected with ESBL bloodstream infections from high-inoculum sources, elevated piperacillin MICs, and severe infections not clear
Ofer-Friedman et al [8]	n = 10 (dosing regimens not described)	n = 69	<i>E. coli</i> (53%), <i>K. pneumoniae</i> (28%), <i>Proteus mirabilis</i> (19%)	Disk diffusion MICs: median 8	Sources: pneumonia (34%), skin and soft tissue (28%), biliary (17%), intra-abdominal (9%)	>50%	Mortality at 30 d: 60% vs 34% ($P = .10$) Mortality at 90 d: 80% vs 48% ($P = .03$)	Endpoint of 90-d mortality may not be representative of mortality due to poor antibiotic treatment choices; dosing not described
Tamma et al [51]	n = 103 (40% received 4.5 g per dose PTZ)	n = 110	<i>K. pneumoniae</i> (68%), <i>E. coli</i> (31%), <i>P. mirabilis</i> (1%)	Disk diffusion MICs: 2 (1%), 4 (39%), 8 (46%), 16 (14%)	Sources: catheter (46%), urinary (21%), intra-abdominal (17%), biliary (9%), pneumonia (9%)	34%	Mortality at 14 d: 17% vs 8% ($P < .05$) Mortality at 30 d: 26% vs 11% ($P < .01$)	Only ~40% received 4.5 g every 6 h; no patients received extended-infusion therapy
Ng et al [53]	Empiric cohort: n = 97 (~100% 4.5 g)	Empiric cohort: n = 57	<i>E. coli</i> (67%), <i>K. pneumoniae</i> (33%)	Resistance to third-generation cephalosporins MICs: not provided	Sources: catheter (4%), urinary (59%), biliary (9%), pneumonia (9%), intra-abdominal (5%)	9%	Mortality at 30 d: 31% vs 30% (ns)	PTZ MIC distribution not provided; unclear what proportion of infections were due to ESBL producers
Gutiérrez-Gutiérrez et al [52]	Empiric cohort: n = 170 (65% received 4.5 g per dose PTZ) Definitive cohort: n = 92 (83% received 4.5 g per dose PTZ)	Empiric cohort: n = 195 Definitive cohort: n = 509	<i>E. coli</i> (73%), <i>K. pneumoniae</i> (19%)	Elevated cephalosporin MICs with molecular confirmation of ~30% of cohort MICs: not provided	Sources: urinary (45%), biliary (12%)	11%	Mortality at 30 d in empiric cohort: 18% vs 20% (ns) Mortality at 30 d in definitive cohort: 10% vs 14% (ns)	Generalizability to patients infected with ESBL bloodstream infections from high-inoculum sources, elevated piperacillin MICs, and severe infections not clear



β-LACTAM/ β-LACTAMASE INHIBITOR COMBINATIONS (BLBLICS) FOR THE TREATMENT OF BACTEREMIA DUE TO ESBL-*E.COLI*

Post-hoc Analyse von 6 prospektiven Kohorten

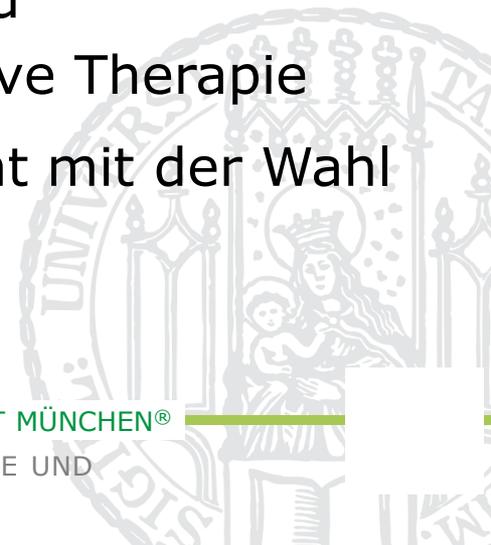
Laetalitäts-Outcome:

- Kein Unterschied zwischen BLBLICs (11.4%) und Carbapenemen (19.4%) bei Einsatz als empirische Therapie
- Kein Unterschied zwischen BLBLICs (9.3%) und Carbapenemen (16.7%) bei Einsatz als definitive Therapie
- Multivariante Analyse zeigt, dass Outcome nicht mit der Wahl des Antibiotikums korreliert ist

Rodriguez-Bano J et al. CID 2012;54:167-74

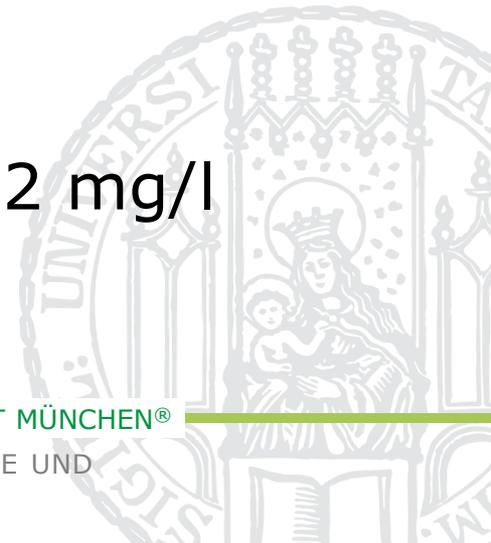
KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINISCHE MIKROBIOLOGIE UND
KRANKENHAUSHYGIENE



LIMITATIONEN DER STUDIE

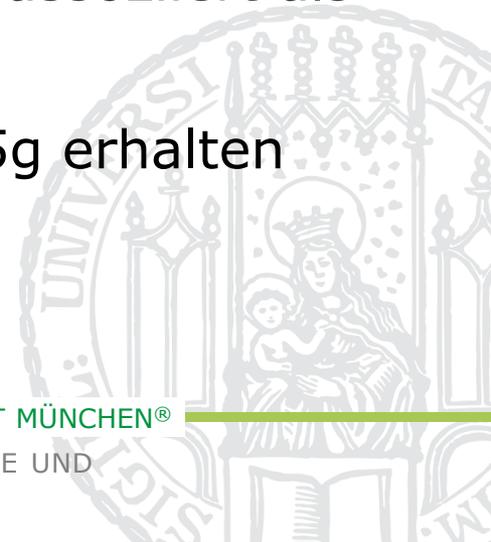
- Nur Infektionen durch *E.coli* (CTX-M) eingeschlossen
- Quelle der Blutstrominfektionen waren Harnwege und Gallenwege in 2/3 der Fälle
- Hohe Dosierung von Piperacillin/Tazobactam verwendet (4x4,5g pro Tag)
- Nur 13% der Patienten Intensivpflichtig
- Piperacillin/Tazobactam-MHK im Median 2 mg/l



Carbapenem Therapy Is Associated With Improved Survival Compared With Piperacillin-Tazobactam for Patients With Extended-Spectrum β -Lactamase Bacteremia

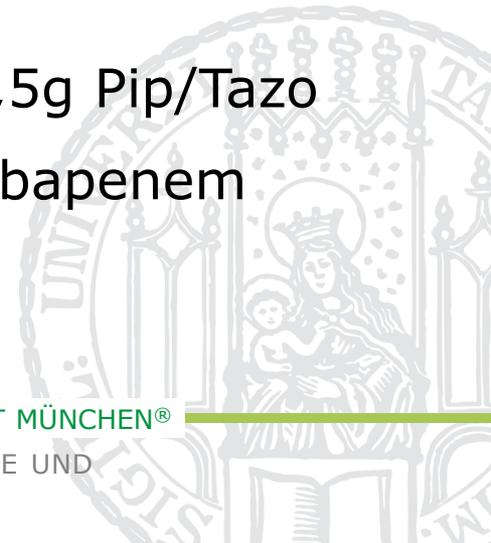
Pranita D. Tamma,¹ Jennifer H. Han,² Clare Rock,³ Anthony D. Harris,³ Ebbing Lautenbach,² Alice J. Hsu,⁴ Edina Avdic,⁴ and Sara E. Cosgrove⁵; for the Antibacterial Resistance Leadership Group *Clin Infect Dis* 2015; 60:1319-25

- Pip/Tazo signifikant mit schlechterem Überleben assoziiert als Carbapenem
- Effekt nicht nachweisbar bei Patienten, die 4x4,5g erhalten haben (!?!)



BESONDERHEITEN DER STUDIE

- ca. 1/3 der Isolate *E. coli*, 2/3 der Isolate *K.pneumoniae*
- ca. 1/3 der Patienten waren Intensivpflichtig
- Die Mehrzahl der Patienten hatten „High-inoculum“-Infektionen (Pneumonien, intraabdominelle Infektionen, Katheter-assoziierte Infektionen)
- Piperacillin/Tazobactam-MHK im Median 8mg/l
- Nur ein geringer Anteil der Patienten erhielt 4x4,5g Pip/Tazo
- Nur Patienten, die als definitive Therapie ein Carbapenem erhielten, wurden eingeschlossen



GRÖßTE KOHORTE



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents
and Chemotherapy



A Multinational, Preregistered Cohort Study of β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations for Treatment of Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*

Belén Gutiérrez-Gutiérrez,^a Salvador Pérez-Galera,^a Elena Salamanca,^a Marina de Cueto,^a Esther Calbo,^b Benito Almirante,^c Pierluigi Viale,^d Antonio Oliver,^e Vicente Pintado,^f Oriol Gasch,^g Luis Martínez-Martínez,^h Johann Pitout,ⁱ Murat Akova,^j  Carmen Peña,^k José Molina,^a Alicia Hernández,^l Mario Venditti,^m Nuria Prim,ⁿ Julia Origüen,^o German Bou,^p Evelina Tacconelli,^q Mario Tumbarello,^r Axel Hamprecht,^s Helen Giamarellou,^t Manel Almela,^u Federico Pérez,^v Mitchell J. Schwaber,^w Joaquín Bermejo,^x Warren Lowman,^y Po-Ren Hsueh,^z Marta Mora-Rillo,^{aa} Clara Natera,^{bb} Maria Souli,^{cc} Robert A. Bonomo,^{v,dd} Yehuda Carmeli,^w David L. Paterson,^{ee} Alvaro Pascual,^{a,ff} Jesús Rodríguez-Baño,^{a,gg} the REIPI/ESGBIS/INCREMENT Group

- 365 Patienten in der empirischen Therapie-Gruppe
- 601 Patienten in der definitiven Therapiegruppe
- 19% Infektionen durch *K.pneumoniae*
- Letalität an Tag 30 18% versus 20% in der empirischen Gruppe
- Letalität an Tag 30 10% versus 14% in der definitiven Gruppe



BESONDERHEITEN DER STUDIE

- Nur 11% der Patienten waren intensivpflichtig
- Quellen der Bakteriämie überwiegend Harnwege und Gallenwege
- Pip/Tazo-Dosierung mit 4x4,5g bei 83% der Patienten adäquat hoch
- Subgruppenanalysen in Patienten mit Infektionen durch *K.pneumoniae*, Urin als Quelle versus nicht Urin, schwere Sepsis versus nicht-schwerer Sepsis) zeigten alle gleiches Outcome
- aber:
 - Subgruppen klein, und
 - Patienten mit BSI durch *K.pneumoniae* hatten doppelte OR nach 30 Tagen zu versterben als Patienten mit BSI durch *E. coli*



RANDOMISIERTE KONTROLLIERTE STUDIE BEI UTI

- 66 Patienten über 10-14 Tage therapiert
- Piperacillin/Tazobactam 4x4,5g versus Ertapenem 1x1g bei UTI durch ESBL-bildende *E. coli*
- Kein Unterschied in der klinischen und mikrobiologische Heilungsrate

Table 3 Clinical and microbiological outcomes according to the antibiotic groups

	Piperacillin/tazobactam (N = 33)	Cefepime (N = 6)	Ertapenem (N = 33)	p-value
Clinical success, n (%)	31 (93.9)	2 (33.3)	32 (97.0)	<0.001
Microbiological success, n (%)	32 (97.0)	2 (33.3)	32 (97.0)	<0.001
Clinical and microbiological success, n (%)	31 (93.9)	2 (33.3)	32 (97.0)	<0.001
28-days mortality, n (%)	2 (6.1)	2 (33.3)	2 (6.1)	0.108



LIMITATIONEN DER STUDIEN ZU NON-CARBAPENEM-BL

Table 2. Select Limitations of Existing Observational Studies Comparing Noncarbapenem β -Lactam Antibiotics and Carbapenems for the Treatment of Extended-Spectrum β -Lactamase Infections

- Inconsistent criteria for extended-spectrum β -lactamase production
- Confounding by indication (ie, ill-appearing patients more likely to receive the more “aggressive” therapy, ie, carbapenems)
- Differences in outcomes definitions
- Delays in initiating appropriate antibiotic therapy
- Classification issues for patients initially receiving empiric noncarbapenem β -lactam therapy, then transitioned to carbapenem therapy
- Large proportions of patients receiving combination antibiotic therapy
- Often single-center experiences
- Sample sizes limit sufficient power to detect differences between treatment approaches, if such differences exist
- Insufficient subgroups for analysis (eg, proportion of *Escherichia coli* vs *Klebsiella pneumoniae*, proportion of bla_{CTX-M} vs bla_{SHV})
- Disproportionate numbers of patients with low-inoculum and high-inoculum infections
- Differences in antibiotic susceptibility criteria utilized
- Differences in local epidemiology of in vitro activity of noncarbapenem β -lactams
- Insufficient data on dosing regimens
- Insufficient data on clinical outcomes with extended-infusion β -lactam therapy

Tamma PD, Rodriguez-Bano J: CID 2017;64:972-80



FAZIT

- Die Carbapeneme bleiben derzeit die Therapie der Wahl bei Infektionen durch ESBL-Bildner
- Piperacillin/Tazobactam ist als Carbapenem-sparende Alternative eine Option bei Patienten mit Infektionen mit niedriger Erregerlast (Harnwegsinfektionen, Gallenwegsinfektionen, Blutstrominfektionen mit diesen Quellen)
- Definitivere Einschätzung möglich nach Abschluss und Publikation von MERINO (prospektiv randomisierte Studie Meropenem versus Piperacillin/Tazobactam in Monotherapie bei Blutstrom-Infektionen durch ESBL-Bildner)



VIELEN DANK FÜR IHRE
AUFMERKSAMKEIT!

28.03.2018

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®
KLINISCHE MIKROBIOLOGIE UND
KRANKENHAUSHYGIENE



28.03.2018

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®
KLINISCHE MIKROBIOLOGIE UND
KRANKENHAUSHYGIENE

