

Piperacillin/Tazobactam

H. Burgmann

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien

Piperacillin/Tazobactam

Piperacillin/Tazobactam ist ein Breitspektrum-Antibiotikum mit ausgezeichnetem Wirk- und Sicherheitsprofil. Es findet Verwendung in der Therapie zahlreicher Infektionen [1].

Aufbau

Piperacillin (Abbildung 1) (Molekulargewicht: 539,5) ist ein semisynthetisches Ureidopenicillin mit antibakterieller Aktivität gegen Gram-positive und Gram-negative Aerobier- und Anaerobierbakterien. Die Verwendung von Piperacillin wurde allerdings durch das vermehrte Auftreten von Betalaktamase-produzierenden Bakterien eingeschränkt.

Abbildung 1: Piperacillin

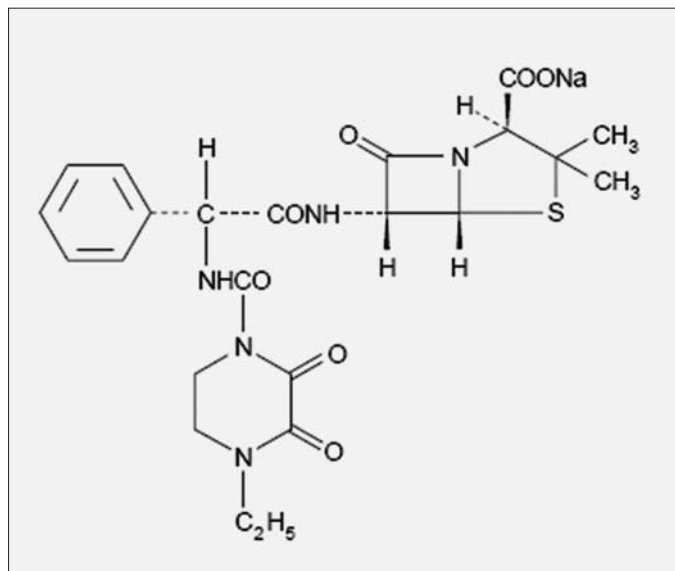
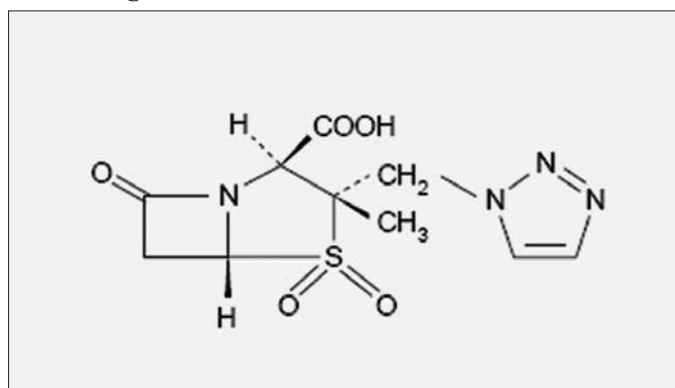


Abbildung 2: Tazobactam



Tazobactam (Abbildung 2) [2] (Molekulargewicht: 322,3) ist ein synthetisches Penicillansäuresulfon, welches einen Betalaktam-Ring besitzt und sich von der 6-Aminopenicillansäure ableitet. Es wirkt als Betalaktamasehemmer und schützt Piperacillin vor der Zerstörung durch Betalaktamaseenzyme. Wenn es mit Piperacillin kombiniert wird, wird das Spektrum auf zahlreiche Betalaktamaseproduzierte Keime inklusive Staphylokokken und viele Enterobakterien, *Haemophilus influenzae* und *Bacteroides* spp. erweitert.

Pharmakodynamik

Wie andere Betalaktame entfaltet Piperacillin seine bakterizide Aktivität durch Bindung an das Penicillin-bindende Protein der Bakterienzellwand. Dies führt zu einer Hemmung der Zellwandsynthese und evtl. zur Zellyse.

Tazobactam hemmt irreversibel viele Betalaktamasen, die von wichtigen Gram-negativen oder Gram-positiven aeroben oder anaeroben Bakterien produziert werden. Tazobactam hat eine sehr niedrige Affinität für Penicillin-bindende Proteine und zeigt daher eine sehr geringe intrinsische antibakterielle Aktivität.

Wirksamkeit

Tabelle 1: Wirksamkeit von Piperacillin/Tazobactam

Gram-positive Bakterien

Piperacillin/Tazobactam zeigt eine gute *In vitro*-Aktivität gegenüber dem Großteil von Gram-positiven Bakterien inklusive der Betalaktamase-produzierenden.

Piperacillin/Tazobactam entfaltet gute Wirksamkeit gegen Methicillin-/Oxacillin-empfindliche Stämme von *Staphylococcus aureus* und Koagulase-negativen Staphylokokken. Wie andere Betalaktam/Betalaktamasekombinationen ist Piperacillin/Tazobactam unwirksam gegenüber Methicillin-resistenten *S. aureus* und ist generell inaktiv gegenüber anderen Stämmen von Methicillin-resistenten Staphylokokken inkl. Methicillin-resistenter Koagulase-negativer Staphylokokken.

Tabelle 1: Wirksamkeit von Piperacillin/Tazobactam

Überwiegend sensible Arten	Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können	Von Natur aus resistente Erreger
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen		
<p><i>Enterococcus faecalis</i> <i>S. aureus</i>, Methicillin-empfindlich <i>S. epidermidis</i>, Methicillin-empfindlich <i>S. haemolyticus</i>, Methicillin-empfindlich <i>S. hominis</i>, Methicillin-empfindlich <i>S. agalacticae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i> Streptokokken der Viridans-Gruppe</p>	<p><i>E. faecium</i></p>	<p><i>Corynebacterium jeikeium</i> <i>S. aureus</i>, MR <i>S. epidermidis</i>, MR <i>S. haemolyticus</i>, MR <i>S. hominis</i>, MR</p>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen		
<p><i>Eikenella corrodens</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>E. coli</i> <i>H. influenzae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>M. morgani</i> <i>P. mirabilis</i> <i>P. vulgaris</i> <i>P. aeruginosa</i></p>	<p><i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Serratia marcescens</i></p>	<p><i>Legionella pneumophila</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
Anaerobe Mikroorganismen		Andere Mikroorganismen
<p><i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.</p>		<p><i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>

Penicillin-empfindliche *Streptococcus pneumoniae*-Stämme sind hoch empfindlich gegenüber Piperacillin/Tazobactam. Pip/Taz zeigt aber auch gute Aktivität gegen intermediär und Penicillin-resistente Pneumokokken.

Piperacillin/Tazobactam zeigt auch Aktivität gegenüber *Enterococcus faecalis*, während *Enterococcus faecium*-Stämme resistent sind.

Gram-negative Bakterien

Piperacillin/Tazobactam ist aktiv gegenüber einem Großteil von Plasmid-mediierten, Betalaktamase-produzierenden (und nicht Betalaktamase-produzierenden) Gram-negativen Bakterien. Einige Non-Fermenter sind ebenfalls empfindlich auf die Kombination.

Enterobakterien: Stämme von *E. coli*, *S. marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* (und anderen *Klebsiella* spp.), *Enterobacter aerogenes* und *Citrobacter* spp. sind generell empfindlich oder intramediär empfindlich auf Piperacillin/Tazobactam. Andererseits gibt es aber auch Hinweise von Resistenz gegenüber einigen *Citrobacter freundii*- und *Enterobacter cloacae*-Stämmen.

Andere Gram-negative Bakterien

Piperacillin/Tazobactam zeigt exzellente Aktivität gegenüber Betalaktamase- und nicht Betalaktamase-produzierenden Stämmen von *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis*.

Non-Fermenter

Piperacillin/Tazobactam ist aktiv gegen Piperacillin-empfindlich Stämme von *Pseudomonas aeruginosa*. Auch andere Stämme von *Pseudomonas* befinden sich im Wirkungsspektrum. Piperacillin/Tazobactam zeigt auch gute Aktivität gegenüber *Acinetobacter* spp.

Piperacillin ist instabil gegen Betalaktamasen und wird durch diese zerstört. Tazobactam inaktiviert zahlreiche klinisch relevante Betalaktamasen. Besondere Aufmerksamkeit wird unter anderem den Extended-Spectrum-Betalaktamasen (ESBL) gewidmet, da diese weltweit zunehmen und die meisten Substanzen der Betalaktamgruppe betreffen. Tazobactam ist *in vitro* der effizienteste Inhibitor auch bei ESBL [3]. Studien haben gezeigt, dass Piperacillin/Tazobactam auch bei ESBL-produzierenden Keimen effektiv eingesetzt werden kann.

Anaerobier

Piperacillin/Tazobactam ist höchst aktiv gegen *Bacteroides fragilis* (inklusive Cefoxitin- und Clindamycin-resistenter Stämme). Die Aktivität ist zumindest genauso gut wie die von Ampicillin/Sulbactam oder Amoxicillin/Clavulansäure.

Andere Anaerobier wie *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. und *Peptococcus* spp. werden ebenfalls gut durch Piperacillin/Tazobactam abgedeckt.

Pharmakokinetik [4, 5]

Weder Piperacillin noch Tazobactam werden aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Kombination Piperacillin/Tazobactam wird als langsamer Bolus oder als Infusion in einer 8:1- oder 4:1-Ratio verabreicht. Die beiden Substanzen können gleichzeitig verabreicht werden, da sie ähnliche pharmakokinetische Profile bei Erwachsenen und Kindern aufweisen. Zunehmend an Bedeutung erreichte in den letzten Jahren die prolongierte bzw. auch kontinuierliche Verabreichung von Piperacillin/Tazobactam [6, 7, 8]. So konnten Lorente et al. bei Patienten mit Gram-negativer Respirationspneumonie höhere klinische Heilungsraten bei kontinuierlicher Gabe beobachten. Lodise et al. [9] zeigten bei kritisch kranken Patienten mit *P. aeruginosa*-Infektion signifikant geringere 14-Tage-Mortalität bei prolongierter Verabreichung von Piperacillin/Tazobactam in Vergleich zu Bolusapplikation (30 min) (12,2 vs. 31,6%).

Die Spitzenkonzentrationen im Serum werden unmittelbar nach intravenöser Gabe erreicht.

Die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Piperacillin/Tazobactam schwankte nach einer Einmalgabe von 4/0,5 g Piperacillin/Tazobactam bei gesunden erwachsenen Probanden zwischen 264,4 bis 368 und 29,1 - 39 mg/l. Es konnte weder bei Piperacillin noch bei Tazobactam ein Hinweis auf Akkumulation nach der Verabreichung von multiplen Dosen bei gesunden Probanden oder bei Patienten mit Infektionen beobachtet werden. Nach mehrfacher Gabe (4/0,5 g 6- oder 8-stündlich) war die Ratio von Piperacillin C_{max} zu Tazobactam C_{max} ungefähr 8 zu 1.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Piperacillin im Steady-State reicht von 15 - 21 Litern (bei Gesunden oder bei Patienten mit Infektionen). Die korrespondierenden Werte von Tazobactam waren 18 - 34,6 Liter. Piperacillin und Tazobactam werden beide zu ungefähr 20% an Plasmaprotein gebunden. Die Verteilung von Piperacillin und Tazobactam erfolgt rasch innerhalb von 30 Minuten nach dem Ende einer 30-minütigen Infusion. Beide Komponenten sind hydrophil und penetrieren gut in unterschiedliche Gewebe und Körperflüssigkeiten.

Metabolismus und Elimination

Bei den Erwachsenen werden ungefähr 50 - 60% der verabreichten Dosis von Piperacillin und Tazobactam renal durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden. Bei einmaliger oder mehrmaliger Verabreichung von Piperacillin und Tazobactam an gesunden Probanden lag die Plasmahalbwertszeit von Piperacillin und Tazobactam zwischen 0,7 und 1,2 Stunden und war von der Dosis und der Infusionszeit unabhängig.

Tazobactam führt zu keiner signifikanten Veränderung der Pharmakokinetik von Piperacillin. Piperacillin scheint die Eliminationsrate von Tazobactam zu verringern.

Die biliäre Exkretion beträgt etwa 2% der verabreichten Dosis. Die mittlere Konzentration von Piperacillin in der Gallenblase war mehr als 10-fach höher als die Plasma-Piperacillin-Konzentration, was wiederum auf einen aktiven Sekretionsprozess in die Galle hinweisen würde. So ein aktiver Transport konnte für Tazobactam nicht beobachtet werden.

Piperacillin und Tazobactam haben beide eine mittlere Plasmaeliminationshalbwertszeit von ungefähr 0,8 - 1 Stunde.

Metabolismus: Piperacillin wird zu einem unbedeutenden mikrobiologisch aktiven Desethyl-Metaboliten abgebaut. Tazobactam wird zu einem einzigen Metaboliten abgebaut, der mikrobiologisch inaktiv ist.

Tabelle 2 mit pharmakokinetischen Daten.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientenpopulationen

Patienten mit renalen Störungen

Ähnlich wie bei anderen Betalaktamaseinhibitorkombinationen steigt die Plasmakonzentration von Piperacillin und Tazobactam beträchtlich an und die Halbwertszeit verlängert sich bei Patienten mit renaler Insuffizienz. Bei einer Kreatininclearance < 20 ml/min verdoppelt sich die Halbwertszeit von Piperacillin, die von Tazobactam vervierfacht sich. Daher wird bei einer Kreatininclearance unter 20 ml pro Minute eine Dosisreduktion empfohlen.

Hämodialyse entfernt etwa 30 - 40% von Piperacillin/Tazobactam. Peritonealdialyse entfernt 6% von Piperacillin und 21% der Tazobactamdosierung.

Patienten mit hepatischen Störungen

Die Pharmakokinetik von Piperacillin und Tazobactam wird bei Patienten mit hepatischen Störungen nicht signifikant verändert.

Tabelle 2: Pharmakokinetische Daten

Parameter	Tazobactam (0,5 g)	Piperacillin (4,0 g)
C _{max} (mg/l)	27,9 +/- 7,7	259,0 +/- 81,8
T _{max} (min)	30,6 +/- 1,8	30,6 +/- 1,8
T _{1/2} (h)	0,7 - 1,2	
Proteinbindung (%)	30	
V _{dss} (Verteilungsvolumen, L)	18 - 34,6	15 - 21
AUC (µg x h/ml)	47,6 +/- 13,3	361,0 +/- 80,3

Septischer Patient

Zahlreiche Studien belegen eine Veränderung der Pharmakokinetik bei Patienten mit schwerem Schock [10]. Einerseits kann durch Ödeme, Pleuraergüsse oder Aszites eine Erhöhung des Verteilungsvolumens beobachtet werden, andererseits nimmt die Clearance durch den hyperdynamischen Kreislauf zu. Für Piperacillin konnten 5-10-fach geringere Gewebespiegel mittels Mikrodialyse im Vergleich zu den korrespondierenden Plasmawerten gemessen werden [11]. Bei diesen Patienten wird daher eine Dosis-erhöhung auf 4 x 4,5 g/Tag empfohlen.

Kleinkinder und Kinder

Keine dosisabhängigen Differenzen der Pharmakokinetik von Piperacillin und Tazobactam betreffend C_{max} und AUC wurden bei Kindern und Kleinkindern mit Infektionen gefunden. Bei Säuglingen unter 6 Monaten war allerdings die Halbwertszeit länger und die totale Körperclearance geringer als bei Kindern über 6 Monaten. Daher sollte bei diesen Patienten die Dosis modifiziert werden.

Anwendungsgebiete

Piperacillin/Tazobactam ist zur Behandlung folgender systemischer und/oder lokaler bakterieller Infektionen angezeigt, bei denen empfindliche Erreger nachgewiesen und vermutet werden können.

- Außerhalb des Krankenhauses erworbene Pneumonie (ausschließlich mäßiger Schweregrad),
- nosokomiale Pneumonie (mäßig bis schwer),

- außerhalb des Krankenhauses erworbene Haut- und Weichteilinfektionen,
- komplizierte Harnwegsinfektionen,
- intraabdominelle Infektionen,
- bakterielle Infektionen bei neutropenischen Erwachsenen.

Dosierung

Die Gesamtdosis hängt von der Schwere und Lokalisation der Infektion, der Empfindlichkeit des Erregers und dem Krankheitszustand des Patienten ab und kann bis zu 3 – 4 x 4,5 g (4 g Piperacillin/500 mg Tazobactam) betragen. Höhere Dosierungen von 4 g Piperacillin/0,5 g Tazobactam alle 6 Stunden werden zur Behandlung von Patienten mit schwerer Infektion einschließlich febriler Neutropenie verwendet. Die empfohlene Tagesdosis liegt üblicherweise zwischen 100 und 200 mg Piperacillin pro kg Körpergewicht. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte die intravenöse Dosis der Einschränkung der Nierenfunktion angepasst werden. Bis zu einer Kreatininclearance von 20 ml/min kann ein normales Dosierungsintervall (8 Stunden) beibehalten werden. Wenn die Kreatininclearance weniger als 20 ml/min ist oder der Patient dialysiert wird, sollte das Dosierungsintervall auf 12 Stunden verlängert werden. Bei Patienten mit Hämodialyse beträgt die maximale Dosis 4 g Piperacillin und 0,5 g Tazobactam 2 x täglich. Da durch die Hämodialyse 30 - 50% des Piperacillins und ca. 39% des Tazobactams in 4 Stunden entfernt werden, soll eine zusätzliche Dosis von 2 g Piperacillin und 0,25 mg Tazobactam nach jeder Dialyseperiode ver-

Tabelle 3: Dosierung von Piperacillin/Tazobactam

GFR (ml/min)	Plasmakreatinin (mg/dl)	Pip/Taz (g)	Dosierungsintervall (h)	Tagesdosis Pip/Taz (g)
> 40	< 2			
40 - 20	2 - 3,2	4,5	8	13,5
19 - 2	3,3 - 10	4,5	12	9
Dialyse			12	9

Tabelle 4: Konzentrationen von Piperacillin/Tazobactam in unterschiedlichen Geweben und Körperflüssigkeiten [1]

Gewebe/Flüssigkeit	Patienten	Dosis (g)	Zeit nach Verabreichung	Konzentration	
				Pip	Taz
Bronchialsekret	Pat. mit Pneumonie	4/0,5 q6h	0,5	29,3	6,86
Lungengewebe	Pat. mit Thoraxchirurg. Eingriff	4/0,5 SD	1	67,1	14,2
Bronchialmukosa		4/0,5 SD	1	162,0	23,7
Galle	Cholezystektomie	4/0,5 SD	1,2	630,4	11,8
Knochen	Hüft-Op	4/0,5	1	21,3	2,46

abreicht werden. Durch Peritonealdialyse (CAPD) werden nur 5% der Piperacillin- und 12% der Tazobactam-Dosis entfernt. Eine zusätzliche Dosis wie bei der Hämodialyse ist nicht erforderlich (Tabelle 3).

Bei Patienten mit Hämodialyse beträgt die Maximaldosis 8 g Piperacillin und 1 g Tazobactam.

Dosierung bei Kindern

Für 2 - 12-jährige Kinder mit Körpergewicht bis zu 40 kg und normaler Nierenfunktion beträgt die empfohlene Dosis 112,5 mg/kg KG (100 mg Piperacillin/12,5 mg Tazobactam) alle 8 Stunden. Bei Kindern über 40 kg Kg wird die Erwachsenenosis angewendet.

Piperacillin/Tazobactam wird weitgehend in den Geweben und Körperflüssigkeiten einschließlich der Darmschleimhaut, Gallenblase, Lunge, Galle und Knochen verteilt. Die mittleren Gewebekonzentrationen belaufen sich in der Regel auf 50-100% der Konzentrationen in Plasma. Konzentrationen von Piperacillin/Tazobactam in unterschiedlichen Geweben/Flüssigkeiten nach single dose (SD) oder Mehrfachapplikation als *iv*-Infusion über 30 min (Tabelle 4).

Neuere Studien belegen auch eine exzellente Gewebeanreicherung im Pankreassaft [12] bzw. Kiefer- und Hüftknochen [13].

Nebenwirkungen

Am häufigsten treten gastrointestinale Störungen auf, selten zentralnervöse, kardiovaskuläre Beeinträchtigungen

Tabelle 5: Nebenwirkungen von Piperacillin/Tazobactam (häufig: 1/100 - 1/10; gelegentlich: 1/1000 - 1/100)

häufig	gelegentlich
Durchfall	Infektion aufgrund resistenter Keime
Übelkeit	Leukopenie
Erbrechen	Neutropenie
Hautausschlag	Thrombozytopenie
	Überempfindlichkeitsreaktionen
	Kopfschmerzen
	Insomnie
	Hypotonie
	Phlebitis
	Obstipation
	Dyspepsie
	Stomatitis
	Anstieg der Leberenzyme (AST, ALT)
	Ikterus
	Juckreiz
	Urtikaria
	Erythem
	Anstieg des Serumkreatinins
	Fieber

Tabelle 6: Initialtherapie bei schweren Infektionen

Mittel der Wahl bei	Referenzliteratur	
Intraabdominellen Infektionen		
sekundäre Peritonitis	Eklund AE. et al.	J Antimicrob Chemother (1993)31Suppl.A:79-85
postoperative/posttraumatische Peritonitis	Barie PS. et al.	Eur J Surg (1994)Suppl.573:61-66
Cholangitis/Cholezystitis	Polk Jr HC. et al.	American Surgeon (1993)59:598-605
Divertikulitis	Brismar B. et al.	Antimicrob Agents Chemother (1992)36:2766-2773
intraabdominaler Abszess	Vestweber KH. et al.	Eur J Surg(1994)Suppl.573:57-60
	Nord CE.	Infect Dis Clin Pract(1995)Mar-Apr;4 Suppl.1:17-25
	Gorbach SL.	Intensive Care Med (1994)Jul;20 Suppl.3:27-34
	Bassotti G. et al.	World J Gastroenterol (2004) 10(15):2281-2283
Atemwegsinfektionen		
nosokomiale Pneumonie	Joshi M. et al.	J Antimicrob Chemother (1999)43:389-397
Beatmungspneumonie	Mouton Y. et al.	J Antimicrob Chemother(1993)31 Suppl.A:87-95
Pneumonie antimikrobiell vorbehandelt	Brun-Buisson C.	Clin Infect Dis (1998)Feb;26:346-354
	Jaccard C. et al.	Antimicrob Agents Chemother (1998)42:2966-2972
	Speich R. et al.	Eur J Clin Microbiol Infect Dis (1998) 17:313-317
Haut-/Weichgewebeinfektionen		
Diabetischer Fuß, Stadium 3-4	Harkless L. et al.	Surg Infect (2005)6:27-40
Dekubitalulkus mit Infektion	Tassler H. et al.	J Antimicrob Chemother (1993)31 Suppl.A:105-112
Fournier-Gangrän	Sanders CV.	Infect Dis Clin Pract (1995)Mar-Apr;Suppl.1:26-32
	Tan JS. et al.	Antimicrob Agents Chemother (1993)37:1580-1586
	File TM. et al.	Eur J Surg (1994)Suppl .573:51-55
Febrile Neutropenie		
	Cometta A. et al.	Antimicrob Agents Chemother (1995)39:445-452
	Hess U. et al.	Support Care Cancer (1998)6:402-409
	Marie JP. et al.	J Antimicrob Chemother (1998)41:57-64
	Marie JP. et al.	Support Care Cancer (1999)7:89-94
	Bauduer F. et al	Leukemia and Lymphoma (2001)Vol42(3):379-386
	Bow EJ. et al.	Clin Infect Dis(2006)43:447-459
	Viscoli C. et al.	Clin Microbiol Inf Dis (2005)12:212-216
	Favero A.	Clin Infect Dis (2001) 33:12954-1301

sowie pseudomembranöse Enterokolitis. Weiters werden selten vorübergehender Anstieg der Leberenzyme und des Bilirubins im Blut sowie cholestatische Hepatitis beobachtet (Tabelle 5).

Klinische Beurteilung

Die fixe Kombination von Piperacillin/Tazobactam stellt ein bewährtes Therapiekonzept bei der Therapie schwerer Infektionen dar. Das breite Wirkspektrum umfasst fast alle relevanten Gram-positiven und Gram-negativen Erreger.

Als Indikation für Piperacillin/Tazobactam ergeben sich Infektionen, bei denen unter anderem *Pseudomonas aeruginosa* eine potenzielle Rolle haben könnte, z. B. der neutropenische bzw. der Verbrennungspatient, Patienten mit intraabdominellen Atemwegs- und Weichteilinfektionen [14] (siehe Tabelle 6).

Die Dosierung ist mit 3 x 4,5 bis 4 x 4,5 schon deutlich höher als die der anderen Betalaktamase-Kombinationen, was in der hohen MHK von *Pseudomonas aeruginosa* begründet liegt. Wesentlicher Teil der positiven Einschätzung ist die hohe Dosierungsmöglichkeit, bedingt durch eine große therapeutische Breite.

Die aktuelle klinische Literatur zur Anwendung von Piperacillin/Tazobactam belegt auch heute noch eine gute Wirksamkeit. Beispielsweise konnte in einer Studie zu Bauch-rauminfektionen eine klinische Heilung bei 97% der Patienten erreicht werden.

Bodmann et al [15] berichten über eine insgesamt 87,5% die klinische Effektivität bei einer Vielzahl im Routinebetrieb behandelnder Infektionen aus dem Zeitraum 2000-2004. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung der fixen Kombination von Piperacillin/Tazobactam in der Behandlung ein breites Spektrum mittlerer bis schwerer nosokomialer sowie außerhalb des Krankenhauses erworbener Infektionen in der klinischen Praxis untersucht. Es wurden 9488 hospitalisierte Patienten mit unterschiedlichen Infektionen, vorwiegend im Bereich der Atemwege, der Haut- und des Weichgewebes, sowie intraabdominellen Infektionen untersucht. Es wurden ausführliche Daten zur antibiotischen Therapie sowie zur klinischen und mikrobiologischen Wirksamkeit sowie

zum Profil der beobachtenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen gesammelt. Bei der Anwendung von Piperacillin/Tazobactam in der Standarddosierung konnten in Abhängigkeit von der Schwere der Lokalisation der Infektionen sehr gute klinische Ansprechraten von bis zu 93,7% beobachtet werden. Lediglich bei 1,5% der Patienten wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen, am häufigsten Diarrhoe, beobachtet.

Auch für die empirische Behandlung des neutropenischen Patienten stellt Piperacillin/Tazobactam eine bewährte Therapiestrategie dar [16] (Tabelle 7).

Tabelle 7: Laut PEG-Empfehlungen (2004) wird Pip/Taz bei folgenden Indikationen empfohlen

AECB III
Bronchiektasien
Schwere ambulante Pneumonie
Nosokomiale Pneumonie
Lungenabszess
Pleuraempyem
Sinusitis
Mastoiditis
Orbitalphlegmone
Perichondritis
Peritonitis
Cholangitis
Komplizierter HWI
Urosepsis
Komplizierte Weichteilinfektion
Diabetischer Fuß
Dekubitus
Empirische Tx des febrilen neutropenischen Patienten
Sepsis

Zusammenfassung

Die fixe Kombination von Piperacillin/Tazobactam stellt auch heute noch ein effektives Therapiekonzept bei der Therapie schwerer Infektionen dar. Aufgrund der großen therapeutischen Breite kann Piperacillin/Tazobactam hoch dosiert werden, ein Umstand, der besonders bei Intensiv- oder neutropenischen Patienten eine bedeutende Rolle spielt. Die Wirksamkeit bei einerseits *P. aeruginosa* als auch bei Penicillinase-bildenden Staphylokokken ermöglicht den empirischen Einsatz der Kombination bei nosokomialen Infektionen und bei granulozytopenischen Patienten. Durch die Wirkung im anaeroben Bereich empfiehlt sich Piperacillin/Tazobactam für den Einsatz bei abdominalen Infektionen.

Literatur:

1. Perry CM, Markham A. Piperacillin/tazobactam: an updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 1999; 57: 805-43.
2. Pena Amparo de la GA, Derendorf Hartmut. Pharmakokinetik von Betalaktamase-Inhibitoren bei eingeschränkter Nierenfunktion. *Chemotherapie Journal* 2000.
3. Peterson LR. Antibiotic policy and prescribing strategies for therapy of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: the role of piperacillin-tazobactam. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 Suppl 1: 181-4.
4. Sorgel F, Kinzig M. Pharmacokinetic characteristics of piperacillin/tazobactam. *Intensive care medicine* 1994; 20 Suppl 3: 14-20.
5. Sorgel F, Kinzig M. The chemistry, pharmacokinetics and tissue distribution of piperacillin/tazobactam. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 1993; 31 Suppl A: 39-60.
6. Boselli E, Breilh D, Rimmel T, et al. Alveolar concentrations of piperacillin/tazobactam administered in continuous infusion to patients with ventilator-associated pneumonia. *Critical care medicine* 2008; 36: 1500-6.
7. Buck C, Bertram N, Ackermann T, Sauerbruch T, Derendorf H, Paar WD. Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam: intermittent dosing versus continuous infusion. *International journal of antimicrobial agents* 2005; 25: 62-7.
8. Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis-bolus versus continuous administration? *Critical care medicine* 2009; 37: 926-33.
9. Lodise TP, Jr., Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa*-infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 357-63.
10. Brunner M, Pernerstorfer T, Mayer BX, Eichler HG, Muller M. Surgery and intensive care procedures affect the target site distribution of piperacillin. *Critical care medicine* 2000; 28: 1754-9.
11. Joukhadar C, Frossard M, Mayer BX, et al. Impaired target site penetration of betalactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. *Critical care medicine* 2001; 29: 385-91.

12. Bertazzoni Minelli E, Benini A, Franco L, Bassi C, Pederzoli P. Piperacillin-tazobactam penetration into human pancreatic juice. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2008; 52: 4149-52.

13. Al-Nawas B, Kinzig-Schippers M, Soergel F, Shah PM. Concentrations of piperacillin-tazobactam in human jaw and hip bone. *J Craniomaxillofac Surg* 2008; 36: 468-72.

14. Legat FJ, Krause R, Zenahlik P, et al. Penetration of piperacillin and tazobactam into inflamed soft tissue of patients with diabetic foot infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2005; 49: 4368-71.

15. Bodmann KF, Karin Spieker. Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Piperacillin/Tazobactam in der Routineanwendung. *Chemotherapie Journal* 2007.

16. Fanci R, Bartolozzi B, Longo G, Bosi A. A prospective, open-label noncomparative study with piperacillin-tazobactam monotherapy as management of fever in patients with acute leukemia. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)* 2008; 20: 492-6.

Anschrift des Verfassers:

A.o. Univ.-Prof. Dr. Heinz Burgmann
Univ.-Klinik für Innere Medizin I
Klin. Abt. f. Infektionen und Tropenmedizin
1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20

E-Mail: heinz.burgmann@meduniwien.ac.at