

RAFs RATIONALDOKUMENT: PIPERACILLIN/TAZOBACTAM

Produktnamn (företag)	Tazocin (Wyeth)
ATC-kod	JO1CRR05 (bredspektumpenicillin)
Godkända indikationer	Intraabdominella infektioner, svår nosokomial pneumoni, initial behandling av infektioner hos patienter med neutropeni

Av RAF bedömd indikation: Nosokomial pneumoni.

RAFs värdering: Piperacillin/tazobactam kan användas som förstahandsalternativ vid behandling av svår nosokomial pneumoni i dosen 4g x 4 iv.

Kliniska data: I en dubbelblind, randomiserad studie av 136 patienter med nosokomial pneumoni jämfördes piperacillin/tazobactam med ceftazidim båda i kombination med tobramycin. Piperacillin/tazobactam var signifikant bättre i både klinisk ($p=0.006$) och bakteriologiska utläkning ($p=0.003$) jämfört med ceftazidim. Doseringen av piperacillin/tazobactam var 4g x 6 iv. jämfört med 2g x 3 iv för ceftazidim (1). Andra studier på IVA patienter med nosokomial pneumoni eller VAP visade dock ingen skillnad mellan piperacillin/tazobactam och ceftazidim (2, 3). Ytterligare studier på patienter med nosokomial pneumoni har jämfört piperacillin/tazobactam med imipenem återigen i kombination med tobramycin. Ingen skillnad i kliniska eller bakteriologisk utläkning sågs mellan dessa preparat. Doseringen var här var 6:e timme (4-6).

Farmakokinetiska och –dynamiska aspekter: En kinetikstudie på 10 patienter med VAP visade steady state plasmakoncentrationer av piperacillin på genomsnittligt 56 ± 22 mg/L 1 h efter dosering av 4 g piperacillin/tazobactam. Koncentrationen sjönk till 24 ± 14 mg/L 5 h efter infusion. Koncentrationen i ELF (epithelial lining fluid) anses vara den bästa markören på extracellulär koncentration av antibiotika i lungvävnad och var i den aktuella studien 14 ± 9 mg/L efter 5 h. Med tanke på att MIC-värden för relevanta målorganismer ligger mellan 8 och 16 mg/L blir koncentrationen i ELF efter 5 h otillräcklig för att behandla in vitro känsliga bakterier, om man utgår från önskad T/MIC på $\geq 50\%$ (7-9). Farmakokinetiska/farmakodynamiska och kliniska data talar sammantaget för att piperacillin/tazobactam bör doseras minst 4 ggr per dygn för att uppnå bästa kliniska och bakteriologiska utläkning.

Mikrobiologisk aktivitet: Piperacillin/tazobactam har god aktivitet mot streptokocker, stafylokocker, Enterococcus faecalis, de flesta anaerober, Enterobacteriaceae, Haemophilus influenzae samt Pseudomonas aeruginosa. Medlet har otillräcklig aktivitet mot Acinetobacter spp, Stenotrophomonas maltophilia samt cefalosporinresistenta Enterobacteriaceae inklusive extended-spectrum betalaktamas (ESBL)-producerande isolat. Vid behandling av Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Morganella, Providencia föreligger risk för selektion av resistens, analogt med motsvarande risk vid cefalosporinbehandling. Jämfört med ceftazidim har piperacillin/tazobactam lika god aktivitet mot Enterobacteriaceae och P. aeruginosa, men bättre aktivitet mot grampositiva organismer och anaerober. I jämförelse med karbapenemer har piperacillin/tazobactam i stort sätt överlappande aktivitet, förutom sämre aktivitet mot vissa species av Enterobacteriaceae inklusive ESBL-producerande stammar, samt mot Acinetobacter spp (10-14)

Konklusion/sammanfattning: Tillgängliga data talar för att piperacillin/tazobactam är ett av flera förstahandsalternativ vid behandling av patienter med svår nosokomial pneumoni, förutsatt dosering minst 4 ggr per dygn.

Referenser:

1. Joshi M, Bernstein J, Solokin J, Wester BA, Kuye O and Piperacillin/tazobactam Nosocomial Pneumonia Study Group. Piperacillin/tazobactam plus tobramycin versus ceftazidime plus tobramycin for the treatment of patients with nosocomial lower respiratory tract infection. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:389-397.
2. Álvarez-Lerma F, Insausti-Ordeñana J, Jordá-Marcos R, Maravi-Poma E, Torres-Martí A, Nava J, Martínez-Pellús A, Palomar M, Barcenilla F, and the Spanish Collaborative Group for the Study of Severe Infections. Efficacy and tolerability of piperacillin/tazobactam versus ceftazidime in association with amikacin for treating nosocomial pneumonia in intensive care patients: a prospective randomised multicenter trial. *Intensive Care Med* 2001;27:493-502.
3. Brun-Buisson C, Sollet JP, Schweich H, Brière S, Petit C, for the VAP Group. Treatment of ventilator-associated pneumonia with piperacillin-tazobactam/amikacin versus ceftazidime/amikacin: a multicenter, randomised controlled trial. *Clin Infect Dis* 1998;26:346-354.
4. Jaccard C, Troillet N, Harbarth S, Zanetti G, Aymon D, Schneider R, Chiolero R, Ricou B, Romand J, Huber O, Ambrosetti P, Praz G, Lew D, Bille J, Glauser MP, Cometta A. Prospective randomised comparison of imipenem-cilastatin and piperacillin-tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2966-2972.
5. Joshi M, Metzler M, McCarthy M, Olvey S, Kassira W, Cooper A. Comparison of piperacillin/tazobactam and imipenem/cilastatin, both in combination with tobramycin, administered every 6 h for treatment of nosocomial pneumonia. *Resp Med* 2006;100:1554-1565.
6. Schmitt DV, Leitner E, Welte T, Lode H. Piperacillin/tazobactam vs imipenem/cilastatin in the treatment of nosocomial pneumonia – a double blind prospective multicentre study. *Infection* 2006;34:127-134.
7. Boselli E, Breilh D, Cannesson M, Xuereb F, Rimmelé T, Chassard D, Saux M-C, Allaouchiche B. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of piperacillin/tazobactam 4 g/0.5 g administered to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 2004;30:976-979.
8. Lodise Jr TP, Lomaestro B, Drusano L. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007;44:357-363.
9. Sauer mann R, Zeitlinger M, Erovic BM, Marsik C, Georgopoulos A, Müller M, Joukhadar C. Pharmacodynamics of piperacillin in severely ill patients evaluated by using a PK/PD model. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22:574-578.
10. Sader HS, Hsiung A, Fritsche TR, Jones RN. Comparative activities of cefepime and piperacillin/tazobactam tested against a global collection of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. with an ESBL phenotype. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007 Mar;57(3):341-4
11. Rhomberg PR, Jones RN. Contemporary activity of meropenem and comparator broad-spectrum agents: MYSTIC program report from the United States component (2005). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007 Feb;57(2):207-15
12. Betriu C, Salso S, Sanchez A, Culebras E, Gomez M, Rodriguez-Avial I, Picazo JJ. Comparative in vitro activity and the inoculum effect of ertapenem against Enterobacteriaceae resistant to extended-spectrum cephalosporins. *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Jul;28(1):1-
13. Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM, Johnson JL, Hsiung A, Dowzicky MJ; Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST) Group. In vitro activity of tigecycline against 3989 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the United States Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program; 2004). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005 Jul;52(3):173-9.
14. Reynolds R, Potz N, Colman M, Williams A, Livermore D, MacGowan A; BSAC Extended Working Party on Bacteraemia Resistance Surveillance. Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001-2002: the BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Jun;53(6):1018-32.