

Vorschläge zum Ersatz von Piperacillin/Tazobactam während dem Lieferengpass

Kommentar: Bei den aufgeführten Empfehlungen handelt es sich nicht um generelle Vorschläge zur empirischen Therapie bei den genannten Indikationen, sondern um gezielte Vorschläge zum Ersatz von Piperacillin/Tazobactam, in den Fällen, wo dieses Antibiotikum bei Erhältlichkeit verabreicht würde. Überlegungen zur empirischen Behandlung von multiresistenten Keimen (z.B. ESBL) sind nicht Gegenstand dieser Vorschläge.

Die gezielte Therapie nach Nachweis des Erregers oder der Erreger richtet sich nach den Resultaten der Resistenztestung und der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des entsprechenden Antibiotikums und die empirische Therapie muss dementsprechend angepasst werden.

Die genannten Vorschläge sollen mit den Infektiologen/Infektiologinnen vor Ort an den individuellen Patienten und die lokale Resistenzepidemiologie angepasst werden. Eine Übersicht über die sich rasch ändernde Resistenzepidemiologie findet sich auf www.anresis.ch.

Piperacillin/Tazobactam

Piperacillin/Tazobactam hat ein einmaliges Spektrum, welches gram-negative Bakterien inklusive *Pseudomonas aeruginosa*, gram-positive Bakterien inklusive *Enterococcus faecalis* sowie anaerobe Bakterien umfasst. Dieses Spektrum macht Piperacillin/Tazobactam attraktiv für die empirische Therapie bei schweren Krankheitsbildern infolge abdominaler Infektionen und nosokomial erworbener Infektionen.

Piperacillin/Tazobactam wird wohl zu häufig eingesetzt. Es ist z.B. nicht die Erstlinientherapie bei ambulant erworbenen Pneumonien oder Abdominalinfektionen mit niedrigem a priori Risiko für *Pseudomonas aeruginosa*, wo Amoxicillin oder Amoxicillin/Clavulansäure (Pneumonien) oder Amoxicillin/Clavulansäure oder Ceftriaxon ± Metronidazol (Abdominalinfektionen) indiziert sind.

Alternativen zu Piperacillin/Tazobactam

Das Cephalosporin der vierten Generation Cefepim hat ein mindestens gleich breites Spektrum bei gram-negativen Bakterien, schliesst aber anaerobe Bakterien nicht mit ein. Dies kann durch eine Kombination mit Metronidazol erreicht werden. *Enterococcus faecalis* wird mit dieser Kombination nicht behandelt, dies ist zu Beginn einer empirischen Therapie vertretbar.

Die Kombination von Amoxicillin/Clavulansäure mit einem Aminoglykosid (z.B. Gentamicin, Tobramycin oder Amikacin) entspricht in etwa dem Spektrum von Piperacillin/Tazobactam, geht aber gerade bei hämodynamisch instabilen Patienten mit einem hohen Risiko einer signifikanten Nephrotoxizität einher. Zudem ist die Penetration der Aminoglykoside ins Lungengewebe suboptimal.

Das Cephalosporin der fünften Generation Ceftobiprol hat ein mindestens gleich breites Spektrum wie Piperacillin/Tazobactam auf der gram-negativen Seite, wirkt auch gegen *Enterococcus faecalis* und methicillinresistente Staphylokokken, schliesst aber anaerobe Bakterien nicht mit ein und ist in der Schweiz für komplizierte Pneumonien zugelassen. Als Reserve-Antibiotikum soll es in der Schweiz restriktiv verwendet werden.

Die Kombination von Ciprofloxazin und Clindamycin hat theoretisch, mit Ausnahme der Enterokokken, ein ähnlich breites Spektrum im gram-negativen (Ciprofloxazin), gram-positiven und anaeroben Bereich (Clindamycin) wie Piperacillin/Tazobactam. Allerdings sind rund 20% der *Enterobacteriaceae* wie *E.coli*, über 10% von *P. aeruginosa* und über 10% von *St. aureus* in der Schweiz resistent gegen diese Kombination, was ihren empirischen Einsatz bei kritisch kranken Patienten erschwert. Diese Medikamentenkombination kann angesichts der guten Bioverfügbarkeit auch per os verabreicht werden.

Die Verwendung des Reserve-Antibiotikums Meropenem als Ersatz für Piperacillin/Tazobactam soll in der Schweiz nur in Ausnahmefällen erfolgen. Das Spektrum des Meropenem ist mindestens gleich breit wie das von Piperacillin/Tazobactam mit Ausnahme der Enterokokken.

Diese Liste ist nicht vollständig. Für bestimmte klinische Situationen und für Patienten mit spezifischen Allergien sind andere Alternativen zu Piperacillin/Tazobactam möglich. Diese sollten mit einem Facharzt/einer Fachärztin für Infektiologie evaluiert werden.

Empirische Therapie

Alle Dosierungsvorschläge gelten für Erwachsene mit einer normalen Nierenfunktion

Indikation (alphabetisch)	1. Alternative	2. Alternativen
Abdominale Infektionen/Cholezystitis (cave: betrifft nur nosokomial erworben oder bei hämodynamischer Instabilität)	Cefepim 2g/12h i.v. <u>plus</u> Metronidazol 500mg/8h i.v./p.o.	Amoxicillin/Clavulansäure 2.2g/6h <u>plus</u> Gentamicin ¹ 1x5mg/kg i.v. <u>oder</u> Clindamycin 600-900/8h i.v./ <u>plus</u> Ciprofloxazin 400mg/12h i.v. <u>oder</u> Meropenem 1-2g/8h i.v.
Fieber in Neutropenie	Cefepim 2g/8h i.v. (evtl. <u>plus</u> Amikacin 1x15 mg/kg i.v., max.1.5g/d, für max. 48-72h ²)	Meropenem 2g/8h i.v.
Fieber in Neutropenie mit whs. abdominalem Fokus	Cefepim 2g/8h i.v. (evtl. <u>plus</u> Amikacin 1x15 mg/kg i.v., max.1.5g/d, für max. 48-72h ²) <u>plus</u> Metronidazol 500mg/8h	Meropenem 2g/8h i.v.
Pneumonie (ambulant <u>mit</u> Risiko für <i>P. aeruginosa</i> ³)	Cefepim 1-2g/8h i.v. <u>plus</u> Clarithromycin 500mg/12h i.v./p.o.	Ceftobiprol 500mg/8h <u>plus</u> ⁴ Clarithromycin 500mg/12h i.v./p.o. <u>oder</u> Clindamycin 600-900/8h i.v./ <u>plus</u> Ciprofloxazin 400mg/12h i.v.
Pneumonie (nosokomial, >5d nach Spitaleintritt oder antibiotische Vorbehandlung)	Cefepim 2g/12h i.v.	Ceftobiprol 500mg/8h <u>oder</u> Clindamycin 600-900/8h i.v./ <u>plus</u> Ciprofloxazin 400mg/12h i.v. <u>oder</u> Meropenem 1g/8h i.v.
Sepsis/Septischer Schock ohne Fokus (nosokomial erworben oder ambulant erworben mit Risiko für <i>P. aeruginosa</i>)	Cefepim 2g/8h i.v.	Amoxicillin/Clavulansäure 2.2g/6h <u>plus</u> Gentamicin ¹ 1x5mg/kg i.v. <u>oder</u> Meropenem 2g/8h i.v.
Sepsis postpartal oder nach Abort	Cefepim 2g/8h i.v. <u>plus</u> Metronidazol 500mg/8h i.v. (<u>plus</u> Doxycyclin 100mg/12h i.v.)	Meropenem 2g/8h i.v. (<u>plus</u> Doxycyclin 100mg/12h i.v.)
Zellulitis (bei schwerem Krankheitsbild bei Immunsuppression und/oder vorgängiger Antibiotikatherapie)	Cefepim 1-2g/8h i.v.	Amoxicillin/Clavulansäure 2.2g/8h <u>plus</u> Gentamicin ¹ 1x5mg/kg i.v. <u>oder</u> Clindamycin 600-900/8h i.v. <u>plus</u> Ciprofloxazin 400mg/12h i.v. <u>oder</u> Meropenem 1g/8h i.v.

¹ Gentamicin kann durch Amikacin 15mg/kg/24h oder Tobramycin 5mg/24h ersetzt werden, alle Aminoglykoside müssen strikt an die Nierenfunktion angepasst werden

² Zugabe von Amikacin erwägen bei Verdacht ESBL produzierende Enterobacteriaceae, stopp bei fehlendem Nachweis von resistenten Erregern (z.Bsp. ESBL in den Blutkulturen nach 48h)

³ Risikofaktoren für Pseudomonas: bekannte Atemwegskolonisation mit *P. aeruginosa*; schwere strukturelle Lungenerkrankung (v.a. Bronchiektasen, CF), schwere COPD (FEV1 <30%), Hospitalisation oder Antibiotikatherapie in den letzten 3 Monaten, Hochdosis-Chemotherapie. Bei CF, Bronchiektasen und bekannter Kolonisation ggf. Kombinationstherapie mit Amikacin (15mg/kg) bis zum Eintreffen der Resistenz bzw. Ausschluss einer Pseudomonasinfection. Falls Isolat sensibel auf Betalaktam oder Chinolon → Aminoglycosid Stopp.

⁴ Atypische Erreger können statt mit Clarithromycin auch mit Chinolonen (Ciprofloxazin, Levofloxazin, Moxifloxazin) oder Doxycyclin behandelt werden.

Präoperative Antibiotikaprofylaxe zur Endokarditisprophylaxe¹

Indikation (alphabetisch)	Alternative
Eingriffe im Bereich des Gastrointestinaltraktes bei aktiver intraabdominaler Infektion	Amoxicillin/Clavulansäure (Dosis und Dauer entsprechend spezifischer Infektion). Ggf. Anpassung gemäss Identifikation/Resistenzprüfung.
Gynäkologische Eingriffe bei aktiver Infektion	Amoxicillin/Clavulansäure (Dosis und Dauer entsprechend spezifischer Infektion) Ggf. Anpassung gemäss Identifikation/Resistenzprüfung.
Eingriffe im Bereich des Urogenitaltraktes bei aktiver Harnwegsinfektion	Amoxicillin/Clavulansäure (Dosis und Dauer entsprechend spezifischer Infektion) Ggf. Anpassung gemäss Identifikation/Resistenzprüfung.

¹gemäss den Empfehlungen der revidierten schweizerischen Richtlinien für die Endokarditis-Prophylaxe (Flückiger U, Jaussi A. Kardiovaskuläre Medizin 2008;11(12):392-400)