

Are first-generation cephalosporins obsolete? A retrospective, non-inferiority, cohort study comparing empirical therapy with cefazolin versus ceftriaxone for acute pyelonephritis in hospitalized patients

JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 03/2016

ATHENA L. V. HOBBS, KATHERINE M. SHE2, MITCHELL J. DALEY, R. GORDON HUTH, THERESA C. JASO, JACK BISSETT5 AND VAGISH HEMMIGE

Epidemiologie

- 25/10000 Frauen zwischen 15 und 34 Jahren, ca. 200.000 Hospitalisationen in den USA
- E.coli in 75-95%
- Guidelines IDSA:
 - Fluorochinolone
 - Aminoglykoside +/- Ampicillin
 - Breitspektrumcephalosporine
 - Breitspektrumpenicilline +/- Aminoglykosid
- Weissbuch:
 - Breitspektrumcephalosporine
 - Fluorochinolone
- Warum Cefazolin?
 - Cefazolin in kleiner, Singlecentre, singleblinded, prospektiven Studie im Iran 2010 getestet (non-inferior zu Ceftriaxon)
 - Lokal: Ecoli sensibel in 91% (Cefazolin) und 98% (Ceftriaxon)
 - Wirkspektrum (Compendium): Infektionen der Harn- und Geschlechtswege durch Escherichia coli, P. mirabilis, Klebsiellen.

Hypothese

Ist Cefazolin non-inferior zu Ceftriaxon in der empirischen Therapie der akuten Pyelonephritis bei hospitalisierten Patienten?

Methode

- Retrospektive, non-inferiore, multizentrische, Kohortenstudie in den USA (Texas) 2009-2015
- Datensammlung über Patientenakten
- Einschluss:
 - Hospitalisationspflichtige Patienten mit Pyelonephritis
- Ausschluss:
 - keine Dokumentation von typischen Symptomen (Flankenschmerz, untere Rückenschmerzen, Dysurie, Pollakisurie)
 - Kein Fieber
 - keine Leukozytose ($>12 \times 10^3/\text{ul}$)
 - Schwangere
 - ICU-Pflichtigkeit
 - mehr als eine Dosis eines anderen AB mit gram – Wirkung vor Einschluss
 - urologische Abnormalitäten (Urethrastriktor, renale Stents, kongenitale Fehlbildungen, renale Zysten, neurogene Blase, Steine, Nierenabszess, vesico-urethralen Reflux, Katheter)

Outcome

- Primäres Outcome:

- Vollständige Regredienz der Symptomatik + Fieberfreiheit nach 72h oder + normale Leukozytenzahl nach 72h

- Sekundäres Outcome:

- Länge des stationären Aufenthaltes
- 30 Tages Re-Hospitalisation aufgrund Zystitis oder erneuter Pyelonephritis

Statistik

- Hypothese dass es keine Differenz zwischen beiden Gruppen in Hinsicht auf primäres Outcome gibt mit non-inferior margin -15%
- 92 Patienten in jeder Gruppe für 80% Power um eine Differenz von 15% zwischen den Gruppen zu identifizieren

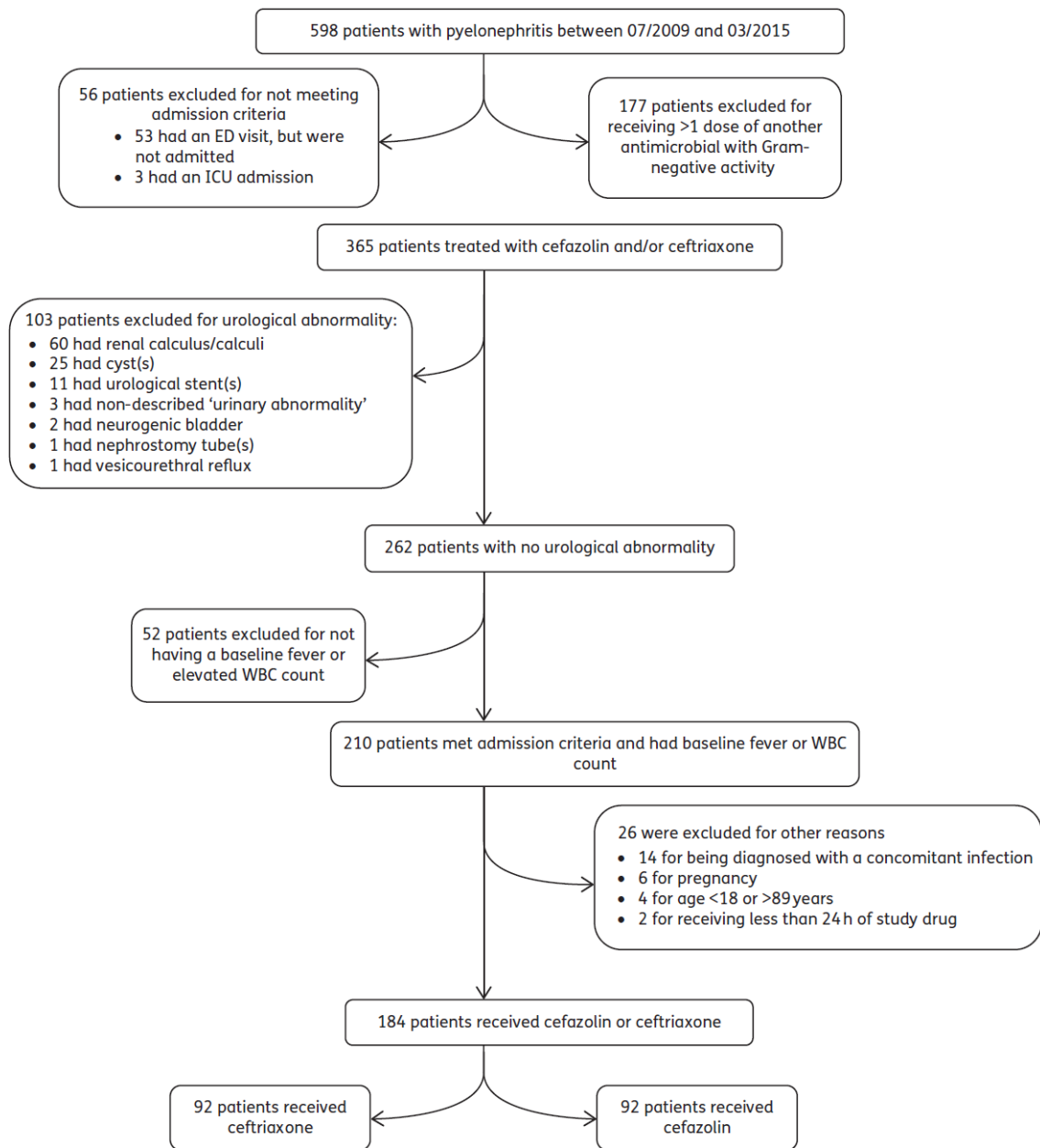


Figure 1. Flow diagram of study design.

Table 1. Baseline characteristics

Characteristic	Cefazolin (N=92)	Ceftriaxone (N=92)
Age (years), mean (SD)	43 (17.2)	43 (20.1)
Male, <i>n</i> (%)	12 (13.0)	4 (4.3)
Charlson comorbidity index, median (IQR)	0 (0–1)	0 (0–1)
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	24 (26.1)	25 (27.2)
Baseline WBC count ($\times 10^3$ cells/ μ L), mean (SD)	14 (5.0)	14 (4.9)
Baseline temperature ($^{\circ}$ C), mean (SD)	38.4 (1.0)	37.9 (5.9)
Febrile at baseline, <i>n</i> (%)	60 (65.2)	64 (69.6)
Leucocytosis at baseline, <i>n</i> (%)	63 (68.5)	64 (69.6)
Bacteraemia, <i>n</i> (%)	7 (7.6)	9 (9.8)
Identified pathogen susceptible, <i>n</i> (%)	87 (94.6)	89 (96.7)
Receipt of another antibiotic prior to study drug, <i>n</i> (%)	54 (58.7)	21 (22.8)
piperacillin/tazobactam	1 (1.1)	2 (2.2)
cefepime	1 (1.1)	2 (2.2)
fluoroquinolone	3 (3.2)	5 (5.4)
ceftriaxone	48 (52.2)	NA
cefazolin	NA	12 (13.0)
aminoglycoside	1 (1.1)	0 (0)
Duration of intravenous antibiotics (days), mean (SD)	3.4 (1.4)	3.6 (1.7)
CT/ultrasound-confirmed pyelonephritis, <i>n</i> (%)	56 (60.9)	50 (54.3)
Antipyretic dose in mg over the first 5 days of hospitalization, mean (SD)		
acetaminophen	3414 (2531.4)	3070 (2984.3)
ibuprofen	230 (629.6)	163 (602.5)
ketorolac	12 (42.9)	15 (45.6)
naproxen	30 (202.5)	NA

NA, not applicable.

Table 2. Urine and blood culture organisms

	Cefazolin, n (%)	Ceftriaxone, n (%)
Urine cultures	N=92	N=92
<i>Escherichia coli</i>	59 (64.1)	51 (55.4)
mixed growth ^a	15 (16.3)	19 (20.7)
no growth ^b	6 (6.5)	10 (10.9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (4.3)	6 (6.5)
not ordered	1 (1.1)	2 (2.2)
CoNS	1 (1.1)	1 (1.1)
<i>Candida</i> spp.		1 (1.1)
<i>Enterobacter</i> spp.		2 (2.2)
<i>Gardnerella vaginosis</i>	1 (1.1)	
group B <i>Streptococcus</i>	1 (1.1)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (1.1)	
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (1.1)	
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (2.2)	
Blood cultures	N=7	N=9
<i>Escherichia coli</i>	6 (85.7)	9 (100)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (14.3)	

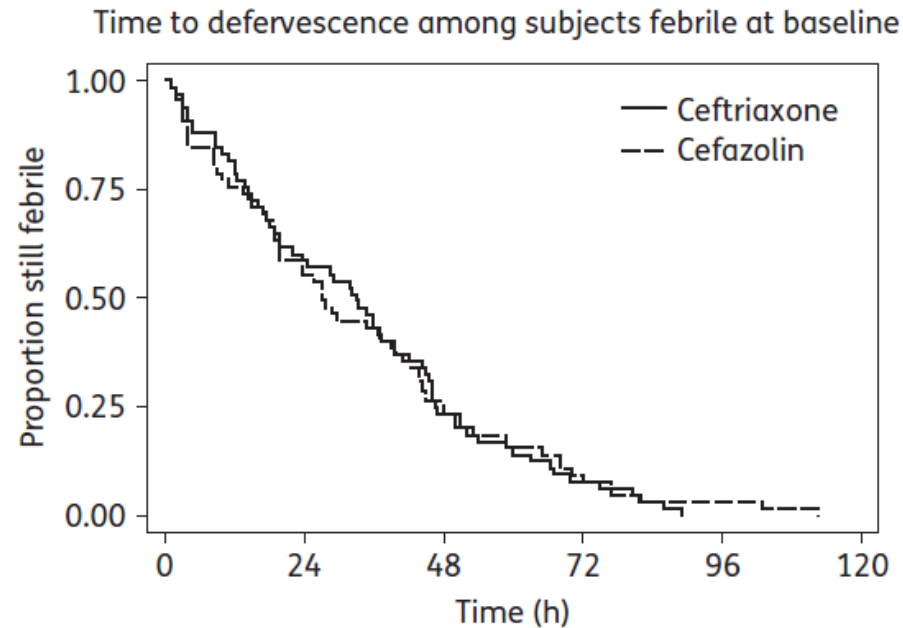
Of note, 5/70 (7.1%) identified isolates were resistant to cefazolin and 3/61 (4.9%) identified isolates were resistant to ceftriaxone.

^aMixed growth: 8/15 (53.3%) cefazolin patients and 10/19 (52.6%) ceftriaxone patients received antibiotics prior to admission.

^bNo growth: 4/6 (66.7%) cefazolin patients and 9/10 (90%) ceftriaxone patients received antibiotics prior to admission.

Ergebnisse

- Das primäre Outcome wurde erreicht in 87% der Cefazolin- und 85,9% in der Ceftriaxon-Gruppe (absolute Differenz 1,1%, 95% CI – 11,1% zu 8,9%, P=0,83), schlussendlich wurde die 15%-non-inferior Schwelle nicht überschritten



Ergebnisse Sekundäres Outcome

- Medianer stationärer Aufenthalt: 68,5h (Cefazolingruppe) vs. 63,3h (Ceftriaxongruppe)
- 1 Patient mit stationärer Wiederaufnahme (Cefazolingruppe) vs. keiner (Ceftriaxongruppe)

Ergebnisse

Table 5. Discharge antibiotic regimens

	Cefazolin (N=92)	Ceftriaxone (N=92)	P
β -Lactam	60 (65.2)	50 (54.3)	0.13
Fluoroquinolone	16 (17.4)	31 (33.7)	0.01
Sulfamethoxazole/trimethoprim	12 (13.0)	2 (2.2)	0.01
Nitrofurantoin	2 (2.2)	2 (2.2)	1
No antibiotics	2 (2.2)	7 (7.6)	0.12
Duration of therapy (days), mean (SD)	8.4 (4.2)	7.2 (3.3)	0.02 ^a

Diskussion

■ Limitationen

- Nicht randomisiert, observierend, gewisse Confounders können nicht ausgeschlossen werden
- Retrospektiv, basierend auf Dokumentation, die Fehlern unterlegen ist
- Nebenwirkungen (C. difficile) oder klinischer Verlauf nach Absetzen des AB sind nicht erfasst worden
- Dosierung und Dauer der IV und PO Therapie waren nicht standardisiert
- Ambulante Re-Zystitis/Pyelonephritis wurde nicht erfasst
- Urologische Abnormalitäten wurden ausgeschlossen (somit kann auf diese Patientengruppe nicht rückgeschlossen werden (1/3 der initial gescreenten Patienten))
- 1 Dosis eines anderen AB war erlaubt (ca 52% der Patienten in der Cefazolingruppe bekamen Ceftriaxon (in der Subgruppenanalyse jedoch kein Unterschied zwischen denen, die ein anderes AB zuvor bekommen haben und die, die gleich Cefazolin bekommen haben))
- Lokale Resistenzen müssen beachtet werden (hier: E.coli in 88,7% S bei BP \leq 8mg/l)
- CLSI reduzierte den BP in 2014 auf \leq 2mg/l, dieses wurde hier nicht berücksichtigt (zuvor \leq 8mg/l)

Diskussion

- Stärken
 - Erfüllung der statistischen Kriterien
 - Resistenzgerechte Therapie, keine Gefährdung von Patienten
 - Es ist noch „Luft nach oben“50%: 3x1g/d, 46% 2x1g/d

Enterobacteriaceae

Cephalosporins ¹	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Note Numl Lette
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Cefaclor	-	-		-	-	1. The and pl generi
Cefadroxil (uncomplicated UTI only)	16	16	30	12	12	
Cefalexin (uncomplicated UTI only)	16	16	30	14	14	does r health
Cefazolin	-	-	-	-	-	
Cefepime	1	4	30	24	21	2. The as this where
Cefixime (uncomplicated UTI only)	1	1	5	17	17	
Cefotaxime	1	2	5	20	17	3. For 4. Bre
Cefoxitin (screen) ²	NA	NA	30	19	19	
Cefpodoxime (uncomplicated UTI only)	1	1	10	21	21	
Ceftaroline	0.5	0.5	5	23	23	
Ceftazidime	1	4	10	22	19	
Ceftibuten (UTI only)	1	1	30	23	23	
Ceftobiprole	0.25	0.25	5	23	23	
Ceftolozane-tazobactam	1³	1³	30 10	23	23	
Ceftriaxone	1	2	30	23	20	
Cefuroxime iv⁴, E. coli, Klebsiella spp. and P. mirabilis	8	8	30	18	18	
Cefuroxime oral (uncomplicated UTI only)	8	8	30	18	18	
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Ciprofloxacin	0.5	1	5	22	19	

Species: **Escherichia coli** (Method: **MIC**)

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

	0.002	0.004	0.008	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	ECOFF
Amikacin	0	0	0	2	1	1	8	46	153	1635	5440	2659	648	174	59	37	4	5	45	8.0
Amoxicillin	0	0	0	0	0	0	0	0	9	97	740	1694	675	43	11	692	615	58	693	8.0
Amoxicillin-clavulanic acid (fixed)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	419	2121	3307	1787	997	497	309	246	395	81	ND
Ampicillin	0	0	0	0	0	0	1	13	84	1847	10593	11342	2181	424	570	3796	1549	6683	187	8.0
Ampicillin-sulbactam (fixed)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	20	12	1	0	2	3	3	7	0	0	8.0
Ampicillin-sulbactam (ratio)	0	0	0	0	0	0	6	11	71	393	2935	1949	744	1998	1605	1085	0	0	0	8.0
Aztreonam	0	0	0	4	1103	1085	613	132	36	17	22	37	25	21	36	58	0	3	0	0.25
Cefaclor	0	0	0	0	0	0	0	2	31	60	25	22	3	0	4	2	0	1	0	4.0
Cefadroxil	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	27	7	2	1	3	2	0	16.0
Cefalexin	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	7	77	18	2	0	1	3	5	0	16.0
Cefalothin	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	110	508	1800	1060	181	38	51	10	8	32.0
Cefazolin	0	0	0	0	0	0	0	0	37	131	67	27	12	5	4	1	1	0	0	ND
Cefepime	0	0	113	245	1061	1442	432	155	109	63	41	72	58	53	67	56	34	43	0	0.125
Cefixime	0	0	3	4	22	101	297	703	676	264	65	43	41	128	6	5	1	1	1	ND
Cefoperazone	0	0	0	0	0	22	122	165	50	59	26	17	12	26	6	13	20	159	0	1.0
	0.002	0.004	0.008	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	ECOFF
Cefotaxime	0	5	40	263	1638	4916	2338	469	188	81	52	37	38	50	68	131	22	33	28	0.25
Cefotaxime-clavulanate	0	0	15	128	127	279	120	26	6	7	6	2	2	2	12	0	0	1	0	0.25
Cefoxitin	0	0	0	0	0	0	3	76	1428	4604	22911	24838	8566	2550	1148	709	22	19	0	8.0
Cefpirome	0	0	1	233	1461	1816	445	81	27	11	9	5	1	0	3	0	0	5	0	0.25
Cefpodoxime	0	0	0	0	0	0	58	553	684	154	46	21	14	11	11	13	114	0	0	2.0
Ceftaroline	0	0	1	0	102	272	167	87	52	28	18	11	13	4	62	1	11	0	0	0.5
Ceftazidime	0	0	21	53	243	1671	5422	5294	1229	329	201	141	137	146	141	79	25	25	5	0.5
Ceftazidime-clavulanate	0	0	60	52	193	572	909	753	178	49	56	30	41	17	9	17	2	1	0	0.5
Ceftibuten	0	0	2	7	23	693	1132	1412	309	76	21	13	26	66	0	0	0	1	0	1.0
Ceftiofur	0	0	0	0	0	0	5	568	1920	236	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0
Ceftobiprole	0	0	3	326	3050	1738	416	95	32	23	4	10	18	371	25	143	29	0	0	0.25
Ceftolozane-tazobactam	0	0	0	0	1	80	1995	1820	682	336	116	69	45	27	27	17	0	0	0	ND
Ceftriaxone	0	0	28	144	455	186	14	5	3	2	2	2	2	0	3	0	0	0	0	0.125
Cefuroxime	0	0	1	1	1	5	93	161	1475	4624	20855	46657	14450	3200	3799	263	260	98	73	8.0
Chloramphenicol	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	350	4944	5102	389	210	87	387	254	0	16.0
	0.002	0.004	0.008	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	ECOFF
Ciprofloxacin	14	189	3967	7300	1576	613	566	599	196	113	55	131	263	236	565	168	85	59	7	0.064

Nach Compendium

Serumkonzentrationen (mg/ml) nach i.v.- Injektion, 1 g- Dosis

nach 5 Min.	nach 15 Min.	nach 30 Min.	nach 1 Std.	nach 2 Std.	nach 4 Std.
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Elimination

Cefazolin wird unverändert mit dem Harn ausgeschieden, und zwar hauptsächlich durch glomeruläre Filtration und zu einem geringen Anteil durch tubuläre Sekretion.

Ausblick

Können wir nun nach der ersten Dosis Ceftriaxon bei Pyelonephritis die antibiotische Therapie auf Cefazolin umstellen oder empirisch mit Cefazolin beginnen?

- Und damit....
 - ...C. difficile Infektionen verhindern?
 - ...Esbl Bildung reduzieren?
 - ...evtl Kosten sparen?

Vielen Dank

