

β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Kombinationen für die Behandlung von ESBL *E. coli* Bakteriämien: eine post hoc Analyse von 6 prospektiven Kohorten

Rodríguez-Baño J. et al. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54 (15 January): 167-174 (editorial commentary p. 175-177)

Hintergrund:

- ESBL *E. coli* Bakteriämien ambulant und nosokomial zunehmend
- Carbapeneme sind Antibiotikum der Wahl insbesondere bei schweren Infektionen
- β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Kombinationen (BLBLI) gelten als nicht wirksam und zumindest in Beobachtungsstudien sind Carbapeneme den Cephalosporinen und Fluorchinolonen überlegen \rightarrow erhöhter Carbapenem-Verbrauch \rightarrow höhere Kosten und erhöhtes Risiko für Verbreitung von Carbapenemase-bildenden Keimen
- keine Alternative in Aussicht für Behandlung von ESBL-produzierenden Keimen
- Fact: ESBLs werden durch BLBLI grundsätzlich gehemmt, sofern nicht andere Resistenzmechanismen (z.B. Porinverlust, AmpC Bildner) oder eine β -Lactamase Hyperproduktion
- **Ziel der Studie:** Vergleich des Outcomes bei Patienten mit ESBL *E. coli* Bakteriämien behandelt mit einem BLBLI (Amoxi/Clav = AMC oder Pip/Tazo = PTZ) oder einem Carbapenem

Methodik:

- Tab. 1: post hoc Analyse von individuellen Patienten mit ESBL *E. coli* Bakteriämie (BSI = blood stream infection) eingeschlossen in 6 prospektive Studien aus Spanien
- Einschlusskriterien: (1) Alter > 17 Jahre, (2) Bakteriämie mit ESBL *E. coli* Monokultur zusammen mit Erfüllung von ≥ 2 SIRS-Kriterien, (3) Therapie mit einem BLBLI oder Carbapenem für ≥ 48 h
- Abb. 1: Bildung zweier Kohorten: ETC (= empirische Therapie-Kohorte) und DTC (= definitive Therapie-Kohorte)
- primärer Outcome: Mortalität, sekundärer Outcome: Hospitalisationsdauer nach Auftreten der Bakteriämie
- Statistik: Chi-Quadrat-Test, Cox regression model zur Kontrolle möglicher Confounder, nonparsimonious multivariate logistic regression model zur Berechnung des propensity scores (Wahrscheinlichkeit empirisch ein Carbapenem zu erhalten) in der ETC-Gruppe. SPSS software.

Resultate:

- Abb. 1 u. Tab. 2: 192 von 740 Patienten aus diesen 6 Kohorten erfüllten Einschlusskriterien, 103 wurden in die ETC, 174 in die DTC und 85 in beide Kohorten eingeschlossen
- Vergleich 30-Tages Mortalität derjenigen, die BLBLI in der ETC *und* DTC erhalten haben mit denjenigen die BLBLI in ETC und Carbapenem in DTC erhalten haben: 5.9% (2/34) vs. 9.4% (3/32) ($p=0.6$, Fisher test)
- Propensity score ($p=0.53$) \rightarrow Schwere der Krankheit resp. Komorbiditäten scheinen Antibiotika-Wahl nicht beeinflusst zu haben
- Tab. 2: Mortalitätsraten BLBLI ($n=54$) vs. Carbapeneme ($n=120$) in DTC nach 7 Tagen 1.9 vs. 4.2%, nach 14 Tagen 5.6 v. 11.7% und nach 30 Tagen 9.3 vs. 16.7%
- Tab. 3: 30-Tages Mortalität für BLBLI in Korrelation zur MHK in ETC: 0/18 vs. 4/17 wenn PTZ MHK ≤ 2 resp. ≥ 4 mg/L
- Tab. 4: eine andere Infektquelle als Urin oder Gallenwege, ein höherer Pitt score sowie die Präsentation mit schwerer Sepsis oder sept. Schock waren assoziiert mit erhöhter Mortalität; nach Korrektur für diese Faktoren ergab sich keine Assoziation von BLBLI oder Carbapenem mit Mortalität

Diskussion:

- Studie konnte keine Assoziation zw. empirischer oder definitiver BLBLI-Gabe und erhöhter Mortalität oder längerer Hospitalisationsdauer zeigen bei Patienten mit einer ESBL *E. coli* Bakteriämie im Vergleich mit einer Carbapenem Therapie
- wenn auch nicht statistisch signifikant, scheint der Schweregrad der Erkrankung Grund für die erhöhte Mortalität bei den Patienten mit Carbapenem-Therapie gewesen zu sein
- **Wirksamkeit der BLBLI bei ESBL prod. Enterobacteriaceae umstritten:**
 1. Inoculum-Effekt: PTZ-Aktivität gegen *E. coli* ist verringert bei hohem Inokulum ($\geq 10^7$ cfu/ml), dies wurde allerdings auch gezeigt bei nicht ESBL-produzierenden Erregern (AMC zeigt keinen Inokulum Effekt)
 2. Wirksamkeit Imipenem >> PTZ im Rattenmodell mit exp. intra-abdominalem Infekt mit TEM-3-produzierender *K. pneumoniae* (Grund: Dosis-abh. Wirkung von PTZ) → in dieser Studie wurde Maximaldosierung von 3 x 4.5 g PTZ verwendet
→ keine Tiermodelle untersuchten Wirksamkeit von PTZ oder AMC gegen häufigste ESBL Enzyme (CTX-M und SHV)
 3. zusätzliche Resistenzmechanismen müssen beachtet werden (β -Lactamase Hyperproduktion, Porinverlust)
 4. CAVE: Vitek System verpasst mögliche PTZ Resistenzen v.a. im Fall von CTX-M-15 und OXA-1-prod. *E. coli* (→ alternative Resistenztestung empfohlen)
 5. andere Daten mit ESBL *E. coli* Bakteriämien zeigten eine Mortalität von 2.7% unter BLBLI (1/36 Pat.), wsh. wegen generell tieferer MHK von ESBL *E. coli* gegenüber AMC und PTZ im Vgl. zu anderen Enterobacteriaceae (in dieser Arbeit korrelierte die Mortalität ebenfalls mit höherer MHK)
 6. Gleiche Autorenschaft zeigte in anderer Studie hohe Heilungsrate für Patienten mit Cystitis mit ESBL *E. coli* behandelt AMC (Bem: hohe Selbstheilungsrate als Grund?)

Fazit: PTZ und AMC können möglicherweise eingesetzt werden für eine unkomplizierte ESBL *E. coli* Bakteriämie bei Vorliegen der Resistenz und MHK (≤ 2 für PTZ) insbes. bei einer Sepsis mit Ursprung aus Harn- oder Gallengangstrakt

Limitationen der Studie:

- Studien Design (keine randomisiert kontrollierte Studie), Confounder resp. nicht gemessene Variablen nicht auszuschliessen
- Patienten aus unterschiedlichen Kohorten (zwar mit ähnlichem Design) wurden integriert
- statistische Power begrenzt aufgrund relativ kleiner Zahlen (obschon eine der grössten Kohorte)

Kommentar von F. Perez und R.A. Bonomo:

- Studie hat signifikante Implikation für klinischen Alltag wenn tatsächlich damit Carbapeneme eingespart werden könnten
- bislang galt vor allem ein Inokulum $\geq 10^7$ cfu/ml als Argument gegen den Einsatz von PTZ sowie das Vorliegen von zusätzlichen Resistenzmechanismen
- Hauptkritikpunkte:
 - Studie zeigt höchstens Benefit für Bakteriämien mit sog. tiefer Inokulum-Infektion (Urosepsis) oder wo das Inokulum z.B. durch eine (chirurgische) Intervention verringert werden kann (Gallengangstrakt)
 - Im Vergleich zu anderen Ländern zeigt die molekulare Epidemiologie in Spanien ein Überwiegen von CTX-M-Stämmen (72%) und eine viel tiefere Prävalenz von AmpC Enzymen
 - automatische Systeme zur Empfindlichkeitstestung können möglicherweise nur unzuverlässig eine PTZ Resistenz feststellen
 - PTZ übt viel stärkeren Selektionsdruck aus auf *P. aeruginosa* im Vgl. zu Ertapenem
 - die schwerst kranken Patienten wurden mit einem Carbapenem behandelt
- Das Potential der molekularen Diagnostik sollte ausgeschöpft werden und in den klin. Alltag einfließen
- neuester β -Lactamase-Hemmer Avibactam (NXL104): potenter Hemmer der Klasse A und C β -Lactamasen (inkl. ESBL, AmpC und KPC), z.B. mit Ceftazidim kombiniert (Phase II klin. Studien)