

W. R. Heizmann
H. Derendorf

Kriterien zur Abgrenzung der Kombinationen Piperacillin/Tazobactam und Piperacillin/Sulbactam

Eingegangen: 14. Dezember 2004
Akzeptiert: 3. Januar 2005

Criteria for comparison of the combinations piperacillin/tazobactam and piperacillin/sulbactam

■ **Zusammenfassung** Eine Kombination aus β -Laktam-Antibiotikum und β -Laktamase-Inhibitor (Clavulansäure, Tazobactam, Sulbactam) erweitert das Wirkungsspektrum des Antibiotikums (z. B. Anaerobier) und führt dazu, dass Erreger mit β -Laktamase-Bildung zumindest teilweise wieder sensibel gegenüber dem Antibiotikum als eigentlich wirksamer Substanz werden. In Deutschland sind die β -Laktamase-Inhibitoren Tazobactam und Sulbactam zur Therapie schwerer Infektionen in Kombination mit Piperacillin zugelassen. In dieser Übersichtsarbeit werden pharmakokinetische, pharmakodynamische und klinische Daten von Piperacillin/Tazobactam und Piperacillin/Sulbactam verglichen. Insgesamt ist die klinische Wirksamkeit von Piperacillin/Tazobactam bei nosokomial erworbener Pneumonie, schweren intraabdominalen Infektionen oder Fieber bei neutropenischen Patienten sehr gut dokumentiert und der Wirksamkeit von Carbapenem oder Cefalosporinen der 3. Generation (z. B. Ceftazidim) gleichwertig oder überlegen. Da kontrollierte klinische Studien zu Piperacillin/Sulbactam weitestgehend fehlen, ist eine Einschätzung seiner Effektivität im Vergleich zu anderen Substanzen nicht möglich.

■ **Summary** Combination of β -lactam antibiotics and β -lactamase inhibitors (clavulanic acid, tazobactam, sulbactam) extends the spectrum of the β -lactam (e.g. anaerobes) and makes pathogens with β -lactamase production at least partially sensitive to the antibiotic. In Germany, tazobactam and sulbactam are both licensed for therapy of severe infections in combination with piperacillin. This review compares pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical data of piperacillin/tazobactam and piperacillin/sulbactam. The efficacy of piperacillin/tazobactam in the treatment of patients with nosocomial pneumonia, severe intra-abdominal infections or fever of unknown origin in neutropenic patients is equivalent or better than comparators like carbapenems or 3rd generation cephalosporins (e.g. ceftazidime). Because there is a paucity of controlled clinical data, an estimation of the clinical efficacy of piperacillin/sulbactam in comparison to other substances is not possible.

Wolfgang R. Heizmann (✉)
Zentrum für Mikrobiologie
und Infektiologie
Mahlower Str. 24
12049 Berlin, Germany
E-Mail: wrheizmann@aol.com

Hartmut Derendorf
College of Pharmacy
University of Florida
Gainesville
FL 32610 USA
E-Mail: hartmut@cop.ufl.edu

■ **Schlüsselwörter** Piperacillin – Tazobactam – Sulbactam – Vergleich – Wirksamkeit

■ **Key words** Piperacillin – tazobactam – sulbactam – comparison – efficacy

Einleitung

Acylureidopenicilline wie Mezlocillin oder Piperacillin sind auch noch lange Jahre nach ihrer Einführung in die Therapie wichtige Antibiotika bei Patienten mit schweren Infektionen. Allerdings bildete schon immer eine Vielzahl von Erregern, insbesondere aus der Familie Enterobacteriaceae (z.B. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) oder *Staphylococcus aureus*, β -Laktamasen, die zur Unwirksamkeit der genannten Chemotherapeutika durch Spaltung des β -Laktamrings führen.

Durch die Entwicklung von Inhibitoren der β -Laktamasen (Clavulansäure, Sulbactam, Tazobactam) gelingt es in Kombination mit einem β -Laktamantibiotikum bei einem großen Teil der Keime in Abhängigkeit von der Art der gebildeten β -Laktamasen eine Wirksamkeit wieder herzustellen. β -Laktamantibiotika und β -Laktamasehemmer sind in Deutschland als feste Kombinationen zugelassen (Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam sowie Piperacillin/Tazobactam) oder aber als variabler Kombinationspartner (Sulbactam; Combactam®) mit einem β -Laktamantibiotikum. Sulbactam hat u.a. die Zulassung zur Kombination mit Piperacillin und steht hinsichtlich des Wirkungsspektrums sowie den Indikationen im direkten Vergleich mit der festen Kombination Piperacillin/Tazobactam (Tazobac®).

Vielfach werden beide Kombinationen als gleichwertig angesehen und gegeneinander ausgetauscht. Es bedarf jedoch einer

genaueren Analyse, um die postulierte Gleichwertigkeit in Zeiten der „evidence based medicine“ zu hinterfragen.

Pharmakodynamik, Mikrobiologie

■ In-vitro-Vergleich der Inhibition verschiedener β -Laktamasen

Der Vergleich der so genannten IC_{50} (Konzentration des Inhibitors mit einer 50%igen Inhibition der Hydrolyse von Nitrocefin, einem chromogenen Cefalosporin) zwischen Tazobactam und Sulbactam ergab für Tazobactam sehr viel niedrigere IC_{50} -Konzentrationen bei der Mehrzahl der untersuchten β -Laktamasen wie z.B. bei *S.aureus*- β -Laktamasen, TEM-1, TEM-2, SHV-1, SHV-2, CAZ-3 und anderen (Payne DJ et al. 1994). Damit zeigt Sulbactam bezogen auf μ M Substanz bei den klinisch bedeutsamsten β -Laktamasen eine signifikant geringere Enzyminhibition als Tazobactam (Tab. 1).

Tab. 1 50%ige Hemmung der β -Laktamase-Aktivität (IC_{50}) der wichtigsten β -Laktamasen durch Sulbactam bzw. Tazobactam (Substrat: Nitrocefin; nach Payne DJ et al. 1994)

β -Laktamase	IC_{50} (μ M)	
	Sulbactam	Tazobactam
TEM-1	6,1	0,04
TEM-2	8,7	0,05
SHV-1	17	0,14
SHV-2	2,8	0,13
CAZ-3	2,5	0,06
<i>S. aureus</i> Russell	26	2,3

■ Vergleich Tazobactam vs. Sulbactam hinsichtlich der Pharmakodynamik (PD)

Pharmakodynamik beschreibt, vereinfacht ausgedrückt, die Abtötungsgeschwindigkeit eines Keims, wenn er verschiedenen bzw. sich laufend veränderten Konzentrationen eines Antibiotikums ausgesetzt ist.

Die pharmakodynamischen Wirkungen von Piperacillin/Tazobactam bzw. Piperacillin/Sulbactam wurde von Lister et al. (1997) in einem pharmakokinetischen Modell bei verschiedenen Bakterienstämmen mit β -Laktamasebildung untersucht. Erhebliche Unterschiede in der PD zeigten sich bei einem *E.coli*-Stamm mit TEM-1- β -Laktamase (eine der häufigsten β -Laktamasen), bei dem es trotz ausreichender Sulbactam-Konzentrationen zu einem Wiederanwachsen nach 4–6 h kam, während die Piperacillin/Tazobactam-Kombination ein solches Phänomen bei gleicher Inhibitor-Konzentration verhinderte. Eine im Vergleich zu Piperacillin/Sulbactam verbesserte Abtötungskinetik war auch bei *K. pneumoniae* mit einer SHV-1 β -Laktamase zu beobachten (Lister PD et al. 1997). Entscheidend für die Wirksamkeit der Kombinationen Piperacillin/Tazobactam und Piperacillin/Sulbactam ist in erster Linie nicht allein die initiale Konzentration des β -Laktamaseinhibitors, sondern auch die Konzentration zum Zeitpunkt des Beginns des Wiederanwachsens – bei gleichen Konzentrationen war Tazobactam offensichtlich wirksamer als Sulbactam. Dieses Ergebnis steht in engem Zusammenhang mit den oben dargestellten Ergebnissen der Studie von Payne et al. (1994).

■ Mikrobiologische Untersuchungen zur minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Piperacillin/Tazobactam und Piperacillin/Sulbactam, Tierversuche

Untersuchungen zur Wirksamkeit beider Kombinationen bei klinischen Erstisolaten eines Universitäts-Klinikums zeigten bei der Testung von *E.coli* erhebliche Unterschiede zwischen Piperacillin/Tazobactam und Piperacillin/Sulbactam, immerhin waren 7% (n=67) der Piperacillin/Tazobactam empfindlichen Stämme gegen Piperacillin/Sulbactam resistent (Rodloff et al. 2001)! Dieser Unterschied bei *Escherichia coli* konnte in einer weiteren Studie bestätigt werden (Frank et al. 2003). Im Übrigen lässt die letztgenannte Arbeit keinerlei Rückschluss auf die Häufigkeit einzelner Arten in Materialien von Patienten auf Intensivstationen zu, da 50 bis 100 konsekutive Isolate einzelner Arten getestet wurden. Daher relativiert sich der Hinweis auf die bessere Wirksamkeit von Piperacillin/Sulbactam bei *Acinetobacter baumannii* im Vergleich zu Piperacillin/Tazobactam, da dieser Erreger in Materialien des unteren Respirationstraktes (ohne Berücksichtigung von Sputumproben) nur etwa in einer Frequenz von ca. 2% unter Einschluss von langzeitbeatmeten Patienten vorkommt (eigene Daten, 2003). Zwar kann *A. baumannii* schwere nosokomiale Pneumonien verursachen oder Ursache anderer nosokomialer Infektionen sein, dennoch muss der Nachweis dieses Keims ähnlich wie bei *Pseudomonas aeruginosa* im Kontext mit der Klinik des Patienten interpretiert werden. Bei *A. baumannii* ist auch nicht die Wirksamkeit der Kombination entscheidend, sondern die Eigenwirksamkeit von Sulbactam. Zur Therapie einer *Acinetobacter*-Infektion würde beispielsweise auch

die Gabe von Ampicillin/Sulbactam in entsprechender Dosierung ausreichend sein.

Besonders deutlich werden die Unterschiede zwischen den β -Laktamaseinhibitoren, wenn Stämme mit bereits vorhandener Resistenz gegen Piperacillin untersucht werden. Bei 215 Isolaten aus der Familie *Enterobacteriaceae* mit Resistenz gegen Piperacillin wurden bei einer Piperacillin-Konzentration von 8 mg/L plus 4 mg/L Tazobactam immerhin 82,5% der Stämme im Vergleich zu nur 49,3% bei 8 mg/L Piperacillin plus 8 mg/L Sulbactam gehemmt (Grimm et al. 2003). Ein absoluter Unterschied von 33,2% (relativer Unterschied 60%). Trotz einer doppelt so hohen Konzentration von Sulbactam lagen die MHKs für Piperacillin/Sulbactam höher als die für Piperacillin/Tazobactam.

Zumindest ein klinischer Fallbericht lässt die Schlussfolgerung zu, dass die *In vitro* gefundenen Ergebnisse auch klinisch von Relevanz sind, da es bei einem Patienten mit Infektion durch *E. coli* und Therapie mit Piperacillin/Sulbactam zu einem Therapieversagen kam. Dieser Stamm war resistent gegen Piperacillin/Sulbactam und sensibel gegenüber Piperacillin/Tazobactam auf Grund der Bildung einer TEM-1- β -Laktamase (Westphal K et al. 2000).

Die bessere *In-vitro*-Aktivität von Piperacillin/Tazobactam wird auch im Tierexperiment im Vergleich zu Piperacillin/Sulbactam deutlich, in welchen bei Infektionen durch *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* Piperacillin/Sulbactam zwei- bis vierfach weniger wirksam war (Kuck NA et al. 1989).

Sowohl enzymkinetische, pharmakodynamische, mikrobiologische und tierexperimentelle Untersuchungen zeigen im Vergleich eine klar besser dokumentierte Inhibition von β -Laktamasen durch Tazobactam, die sich in

den Empfindlichkeitstestungen widerspiegelt.

Es konnte in der Vergangenheit gezeigt werden, dass die Verfügbarkeit des Inhibitors für dessen Wirkung essentiell ist (Dalla Costa T et al. 1997). Nicht richtig ist dagegen die manchmal geäußerte Meinung, dass es für die Wirkung des Inhibitors nur auf dessen Initialkonzentration ankommt und nicht auf dessen Pharmakokinetik (Rodloff AC et al. 2001). Vergleicht man die *In-vitro*-Aktivität von Piperacillin/Tazobactam-Kombinationen, die identische Initialkonzentrationen beider Komponenten haben und identische pharmakokinetische Profile des Betalactams Piperacillin, aber unterschiedliche Halbwertszeiten des Inhibitors Tazobactam, ist deutlich sichtbar, dass die Wirksamkeit bei der kürzeren Halbwertszeit deutlich abgeschwächt ist (Liu Q, K Rand, H Derendorf, 2004). Die pharmakokinetischen Eigenschaften haben also unmittelbare Auswirkungen auf die pharmakodynamische Potenz der Betalactam/Betalactamase-Inhibitor-Kombination.

Damit ist eine Gleichsetzung der beiden Inhibitoren aus der Sicht von *In-vitro*-Daten nicht möglich. Gerade in den Indikationsgebieten beider Kombinationen – schwere septische Infektionen – bedarf es einer großen therapeutischen Sicherheit in der kalkulierten Primärtherapie, die bei der Kombination Piperacillin/Sulbactam nicht im gleichen Maße wie bei Piperacillin/Tazobactam gegeben ist.

Pharmakokinetik (PK)

Pharmakokinetik beschreibt Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung einer Substanz im menschlichen Körper.

Unterschiede bestehen nicht nur bei den mikrobiologischen

und pharmakodynamischen Eigenschaften von Sulbactam und Tazobactam, auch ihr pharmakokinetisches Verhalten ist deutlich anders (de la Pena A, Derendorf H 1999). So hat Sulbactam eine niedrigere Gesamtclearance von 192–275 ml/min (Blum RA et al. 1989; Reitberg DP et al. 1988; Ripa S et al. 1990; Wildfeuer A et al. 1989) im Vergleich zu Tazobactam mit 322–418 ml/min (Sörgel F, Kinzig M 1993). Der Unterschied kommt dadurch zustande, dass Sulbactam nahezu ausschließlich renal ausgeschieden wird, während Tazobactam zusätzlich zu etwa 30% in der Leber metabolisiert wird (Bryson HM, Brogden RN 1994; Derendorf H, Dalla Costa T 1996; Halstenson CE et al. 1994). Dies führt dann auch zu kürzeren Halbwertszeiten des Tazobactams von etwa 20–40 Minuten (Sörgel F, Kinzig M 1993), während sie für Sulbactam bei etwa einer Stunde liegen (Wildfeuer A et al. 1989; Brown RM et al. 1982; Foulds G 1986; Foulds G et al. 1985a). Ein weiterer deutlicher Unterschied besteht in der Plasmaproteinbindung der beiden Inhibitoren, die für Tazobactam bei 20–23% liegt (Sörgel, F., M. Kinzig 1993), während sie bei Sulbactam mit 38% nahezu doppelt so hoch ist (Foulds G et al. 1985b). Dies ist von grosser Relevanz, da nur die freien, ungebundenen Konzentrationen für die pharmakodynamische Wirkung verantwortlich sind. Das unterschiedliche Ausscheidungsverhalten bedingt schliesslich auch, dass sich die Clearance von Sulbactam und Tazobactam in Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unterschiedlich verändern (Blum RA et al. 1989; Reitberg DP et al. 1988; Derendorf H, Dalla Costa T 1996). Während die Clearance von Sulbactam sich parallel zu der des Ampicillins verändert, kann das gleiche bei Tazobactam und Piperacillin beobachtet wer-

den, so dass diese beiden Paare aus pharmakokinetischer Sicht jeweils ideale Kombinationen darstellen (de la Pena A, Graebe A, Derendorf H 2000). Eine kreuzweise Kombination, z.B. die von Sulbactam und Piperacillin, führt dann bei diesen Patienten zu Dosierungskomplikationen. Während bei der fixen Kombination von Piperacillin und Tazobactam keine Dosisveränderung nötig ist, wird empfohlen, bei der Kombination von Sulbactam und Piperacillin in Patienten mit Kreatininclearancewerten unter 40 ml/min die Sulbactamdosis auf die Hälfte zu reduzieren, die Piperacillindosis aber unverändert zu lassen. Aus dieser unterschiedlichen Dosisempfehlung wird auch nochmal deutlich, dass Tazobactam und Sulbactam keineswegs als 'gleich' zu bewerten sind.

Die Zeit über der MHK in einem Dosierungsintervall bei einer Dosierung von $3 \times 4,5$ g/d Piperacillin/Tazobactam beträgt in Abhängigkeit vom Erreger 60% (*P. aeruginosa*) bis 100% (*K. pneumoniae*) (Occhipinti DJ et al. 1997) und liegt damit über dem theoretisch geforderten Wert von >50% (Craig WA 1995). Bei Patienten mit schweren Verbrennungen wurde ebenfalls die PK von Piperacillin/Tazobactam untersucht, es zeigten sich Veränderungen der PK im Sinne verlängerter Halbwertszeiten von Piperacillin/Tazobactam, eine wahrscheinliche Diffusion der Substanzen in die Verbrennungswunden, sowie eine fehlende Akkumulation (Dosierung $4 \times 4,5$ g/d) (Bourget et al 1996). Weitere PK-Studien liegen für Patienten mit Gallenwegsobstruktionen (Westphal J-F et al. 1997) und intraabdominalen Infektionen (Jhee SS et al. 1995) sowie für Kinder (Reed MD et al. 1994) vor.

Da eine der Hauptindikationen von Piperacillin/Tazobactam die Therapie schwerer Infektionen ist, d.h. häufiger Einsatz bei Patien-

ten auf Intensivstationen, müssen auch Daten über das pharmakokinetische Verhalten von Piperacillin/Tazobactam bei Niereninsuffizienz bzw. bei Hämofiltration (CVVH) und Hämodiafiltration (CVVHDF) bekannt sein.

Während einer Hämodialyse über 3,2 h werden 31% der Piperacillin-Dosierung und 39% der Tazobactam-Dosierung aus dem Blut entfernt (Johnson CA et al. 1992).

Die Halbwertszeit von Piperacillin/Tazobactam bei CVVHDF beträgt etwa das 4fache des Normalwertes. Bei CVVH und CVVHDF (1 oder 2 L/h) wird eine Gabe von 4,5 g Piperacillin/Tazobactam alle 8–12 h empfohlen (Valtonen M et al. 2001, Mueller SC et al. 2002). Da Piperacillin bei Peritonealdialyse über 28 h zu 5,5% und Tazobactam zu 10,7% eliminiert werden, ist eine zusätzliche Gabe nach Dialyse nicht erforderlich (Johnson CA et al. 1992).

Das pharmakokinetische Verhalten von Piperacillin/Tazobactam ist sehr gut dokumentiert und zeigt bei normaler Nierenfunktion ein lineares Verhalten für beide Substanzen. Studien zur PK bei biliären und intraabdominalen Infektionen sowie für Kinder liegen ebenfalls vor.

Klinische Studien

Die notwendigen Grundvoraussetzungen für einen therapeutischen Einsatz sind in den Abschnitten 1 und 2 geschildert. Letztendlich entscheidend ist jedoch der erfolgreiche und sichere Einsatz in der Klinik. Hierüber können objektiv nur kontrollierte klinische Studien Auskunft geben. Einzelbeobachtungen oder unkontrollierte Anwendungsbeobachtungen erlauben nur sehr eingeschränkte Aussagen, wie beispielsweise die, ob eine Substanz überhaupt bei

einem ausreichend hohen Prozentsatz der Patienten wirksam ist oder hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen.

■ Piperacillin/Tazobactam (Übersichtstabelle klinische Studien)

Infektionen des unteren Respirationstraktes

In einer offenen, nicht vergleichenden Studie mit 133 evaluierbaren Patienten lag die klinische Erfolgsrate einer Piperacillin/Tazobactam-Therapie bei 96%, die bakteriologische Eradikation bei 93% (Mouton Y et al. 1993). Die randomisierte Studie von Brun-Buisson et al. (1998) mit 115 evaluierbaren Patienten, welche eine beatmungsassoziierte Pneumonie hatten, zeigte bei der Anwendung von Piperacillin/Tazobactam plus Amikacin im Vergleich zu Ceftazidim plus Amikacin beim Parameter klinischer Erfolg eine Tendenz zugunsten von Piperacillin/Tazobactam, der bei der Betrachtung der bakteriologischen Eradikation (67% Piperacillin/Tazobactam vs. 49% Ceftazidim) mit $P=0,05$ signifikant war. Das Ergebnis einer ähnlichen Studie (Piperacillin/Tazobactam plus Tobramycin vs. Ceftazidim plus Tobramycin) mit 136 Patienten (nosokomiale Infektionen des unteren Respirationstraktes) erbrachte einen signifikanten Unterschied in der klinischen Heilungsrate zwischen beiden Therapieregimen: 74 vs. 50%, $P=0,006$. Dies spiegelte sich auch beim bakteriologischen Erfolg wider ($P=0,003$) (Joshi M et al. 1999). Patienten mit nosokomialer Pneumonie auf Intensivstationen ($n=124$) wurden in einer weiteren klinischen Studie entweder mit Piperacillin/Tazobactam plus Amikacin oder Ceftazidim plus Amikacin therapiert. Sowohl das klinische als

auch bakteriologische Ergebnis waren für beide Gruppen vergleichbar (OR 1,1 bzw. OR 1,2) (Alvarez-Lerma et al. 2001). Fowler et al. (2003) konnten in einer prospektiven Studie bei Patienten mit beatmungsassoziierte Pneumonie eine statistisch signifikant erniedrigte Letalität bei einer Piperacillin/Tazobactam-Initialtherapie beobachten (HR 0,41; $P=0,009$).

Insgesamt war in den klinischen Studien Piperacillin/Tazobactam bei der Therapie nosokomialer Infektionen des unteren Respirationstraktes den Vergleichssubstanzen (Ceftazidim, Imipenem) entweder gleichwertig oder aber bakteriologisch, klinisch und im Hinblick auf die Letalität überlegen.

Abdominale Infektionen

Eine randomisierte offene Studie bei Patienten ($n=113$) mit intraabdominalen Infektionen zeigte bei Piperacillin/Tazobactam im Vergleich zu Imipenem eine signifikant höhere Heilungsrate ($P=0,005$ /Brisman B et al. 1992). In einer weiteren multizentrischen Untersuchung mit finnischen Patienten war Piperacillin/Tazobactam der Therapie mit Imipenem wenigstens äquivalent (Niinikoski J et al. 1993). Über einen äquivalenten Therapieerfolg (Piperacillin/Tazobactam vs. Imipenem, $n=159$) bei nosokomialer Peritonitis berichten Jaccard et al. (1998) mit Heilungsraten von 95 vs. 93%. Eine Therapie mit Piperacillin/Tazobactam war in einer offenen randomisierten Studie mit 269 Patienten der Kombination Cefuroxim plus Metronidazol ebenfalls gleichwertig (Ohlin B et al. 1999). Bei 159 Patienten mit schwerer generalisierter Peritonitis einer multizentrischen randomisierten Untersuchung war kein Unterschied in der Piperacillin/Tazobactam-Monotherapie im Vergleich zu Piperacillin/Tazobac-

tam plus Amikacin feststellbar (Dupont H et al. 2000). Piperacillin/Tazobactam war einer Therapie abdominalen Infektionen mit Ertapenem erwartungsgemäß gleichwertig (Solomkin JS et al. 2003, Gesser RM et al. 2003).

Auch bei intraabdominalen Infektionen zeigte Piperacillin/Tazobactam im Vergleich zu hochaktiven Substanzen wie Carbapenemen eine äquivalente oder aber überlegene Wirksamkeit.

Fieber bei Patienten mit Neutropenie

Bei neutropenischen Patienten mit Fieber ($n=188$) wurden die Kombinationen Piperacillin/Tazobactam plus Amikacin mit Ceftazidim plus Amikacin in einer multizentrischen randomisierten Studie verglichen. Hierbei ergaben sich signifikante Unterschiede zum Vorteil von Piperacillin/Tazobactam sowohl hinsichtlich des klinischen Erfolgs (60,6 vs. 44,7%, $P=0,028$) als auch des Auftretens von Superinfektionen (23 vs. 41%, $P<0,008$ /Marie JP et al. 1995). Die EORTC-Studie von 1995 zeigte bei gleicher Medikation wie in der zuvor zitierten Arbeit bei 706 Fieberepisoden bei neutropenischen Patienten ebenfalls einen Vorteil zugunsten von Piperacillin/Tazobactam (Cometta A et al. 1995). Eine initiale empirische Monotherapie mit Piperacillin/Tazobactam bei febrilen neutropenischen Patienten wird von verschiedenen Autoren als effektiv eingestuft und hilft, den primären Einsatz von Glykopeptiden oder Aminoglykosiden zu vermindern (Hazel DL et al. 1997, Hess U et al. 1998, del Favero et al. 2001). Vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich des klinischen Erfolgs zeigte auch die Studie von Böhme et al. (1998), in der Piperacillin/Tazobactam mit Cefepim bei Neutropenie verglichen wurde. Auch Hess et al. (1998) fanden bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen

Tab. 2 Überblick über klinische Studien mit Piperacillin/Tazobactam

Infektionsort Studiendesign	Medikation	Patienten	Klinischer Erfolg (%)	Mikrobiologischer Erfolg (%)	Unterschiede Gleichwertigkeit	Literatur
<i>Unterer Respirationstrakt</i>						
Offen, nicht vergleichend; nosokomiale Infektionen	P/T	133	96	93	–	Mouton Y et al. 1993
Randomisiert, prospektiv; Beatmungs-assoziierte Pneumonie	P/T plus AMI vs. CAZ plus AMI	115		P/T 67 CAZ 49	mikrobiologisch p=0,06	Brun-Buisson et al. 1998
Randomisiert, prospektiv, offen; nosokomiale Pneumonie	P/T vs. IMI	154	P/T 83 IMI 71		p=0,09	Jaccard C et al. 1998
Randomisiert, prospektiv; nosokomiale Infektionen	P/T plus TOB vs. CAZ plus TOB	136	P/T 74 CAZ 50		Klinisch p=0,006 mikrobiologisch p=0,003	Joshi M et al. 1999
Randomisiert, prospektiv, offen, multizentrisch; nosokomiale Pneumonie bei Beatmung	P/T plus AMI vs. CAZ plus AMI	124	P/T 63,9 CAZ 61,5	Gleichwertigkeit	Gleichwertigkeit	Alvarez-Lerma et al. 2001
Prospektiv, Initialtherapie bei beatmungsassoziierter Pneumonie; Kohortenstudie	Verschiedene Re- gime einschl. P/T verglichen	156	P/T Letalität erniedrigt		HR 0,41 P=0,009	Fowler et al. 2003
<i>Abdominale Infektionen</i>						
Offen, randomisiert; intraabdominal	P/T vs. IMI	113	P/T 91 IMI 69		p=0,005	Brismar B et al. 1992
Randomisiert, offen, multizentrisch, intraabdominal	P/T vs. IMI	86	P/T 87 IMI 77	P/T 100 IMI 96	Gleichwertigkeit	Niinikoski J et al. 1993
Randomisiert, offen, akute Peritonitis	P/T vs. IMI	159	P/T 95 IMI 93		Gleichwertigkeit	Jaccard et al. 1998
Randomisiert, offen, prospektiv, multizentrisch Intraabdominale Infektionen	P/T vs. CXM plus MET	207	P/T 97 CXM 94		Gleichwertigkeit	Ohlin B et al. 1999
Randomisiert, offen, prospektiv, multizentrisch, schwere generalisierte Peritonitis	P/T vs. P/T plus AMI	159	P/T 56 PT+AMI 52		Gleichwertigkeit	Dupont H et al. 2000
Prospektiv, randomisiert, doppelblind, komplizierte abdominale Infektionen	P/T vs. ERTA	396	P/T 81,2 ERTA 86,7		Gleichwertigkeit	Solomkin JS et al. 2003; Gesser RM et al. 2003
<i>Fieber bei Neutropenie</i>						
Randomisiert, prospektiv, multizentrisch, Aplasie	P/T plus AMI vs. CAZ plus AMI	186	P/T 60,6 CAZ 44,7		P=0,028 weniger Superinfektion bei P/T: p<0,008	Marie JP et al. 1995
Randomisiert, multizentrisch, Neutropenie (EORTC)	P/T plus AMI vs. CAZ plus AMI	706 Fieberepisoden	P/T 61 CAZ 54		p=0,05	Cometta A et al. 1995
Randomisiert, prospektiv, Neutropenie	P/T vs. CEF	100 Fieberepisoden	P/T 34 CEF 39		Gleichwertigkeit	Böhme A et al. 1998
Randomisiert, prospektiv, offen, monozentrisch, Neutropenie	P/T plus TOB vs. CAZ plus TOB	247 Fieberepisoden	P/T 54,4 CAZ 37,6		p=0,008	Marie JP et al. 1999
Randomisiert, prospektiv, offen, Neutropenie	P/T vs. IMI	137	P/T 32,2 IMI 35,2		Gleichwertigkeit	Figuera A et al. 2001
Randomisiert, prospektiv, offen, Neutropenie	P/T vs. CEP	208 Fieberepisoden	P/T 61 CEP 63	P/T 55 CEP 50	Gleichwertigkeit	Bauduer F et al. 2001
Randomisiert, prospektiv, offen, Neutropenie	P/T plus AMK vs. CEF plus AMK	867 Fieberepisoden	P/T 51 CEF 49	P/T 39 CEF 40	Gleichwertigkeit	Sanz MA et al. 2002
Randomisiert, prospektiv, offen, Neutropenie	P/T vs. CRO plus GEN	183 Fieberepisoden	P/T 57,1 CRO 35,3		p=0,0047 P/T kosteneffi- zienter p=0,01	Gorschluter M et al. 2003

P/T Piperacillin/Tazobactam; CXM Cefuroxim; CRO Ceftriaxon; CAZ Ceftazidim; CEF Cefepim; CEP Cefpirom; IMI Imipenem; ERTA Ertapenem; AMI Amikacin; TOB Tobramycin; GEN Gentamicin; MET Metronidazol; HR Hazard ratio

und Fieber unbekannter Ursache (96 Episoden) keine Unterschiede zwischen der Therapie Piperacillin/Tazobactam und Cefprozid plus Amikacin. Piperacillin/Tazobactam plus Tobramycin war der Kombination Cefprozid plus Tobramycin (247 Episoden) eindeutig überlegen: klinischer Erfolg Piperacillin/Tazobactam 54,4 vs. 37,6%, $P=0,008$ (Marie JP et al. 1999). In einer spanischen Untersuchung mit 137 Patienten erwies sich Piperacillin/Tazobactam der Therapie mit Imipenem als gleichwertig, Vorteile für Piperacillin/Tazobactam ergaben sich hinsichtlich der Fiebertdauer und dem bakteriologischen Erfolg (Figuera A et al. 2001).

Cefepim war bei 208 Fieberepisoden neutropenischer Patienten mit einer Piperacillin/Tazobactam-Therapie gleichwertig (Bauduer F et al. 2001).

In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden und multizentrischen Studie bei Patienten mit Leukämie, Knochenmarktransplantation, Lymphomen oder soliden Tumoren wurde bei Fieber unbekannter Ursache (insgesamt 733 Episoden) die Kombinationstherapie Piperacillin/Tazobactam plus Amikacin mit einer Piperacillin/Tazobactam Monotherapie verglichen. Die Piperacillin/Tazobactam-Monotherapie war hinsichtlich des Therapieerfolgs, der Zeit bis zur Entfieberung, die Zeit bis zu einem Therapieversagen sowie bei den Gründen für ein Therapieversagen der Kombination mit Amikacin äquivalent (del Favero A et al. 2001).

Die empirische Therapie mit Cefepim plus Amikacin war bei neutropenischen Patienten mit insgesamt 867 Fieberepisoden der mit Piperacillin/Tazobactam plus Amikacin in einer offenen randomisierten Multizenterstudie ebenfalls vergleichbar (Sanz MA et al. 2002).

Signifikante Unterschiede wiederum ergaben sich bei der Ana-

lyse von 183 Fieberepisoden neutropenischer Patienten (Gorschluter M et al. 2003) im Vergleich zwischen Piperacillin/Tazobactam-Monotherapie und der Kombinationstherapie Ceftriaxon plus Gentamicin – klinischer Erfolg Piperacillin/Tazobactam 57,1 vs. 35,3, $p=0,0047$, ein Unterschied, der auch noch nach Modifikation der Primärtherapien erhalten blieb ($P=0,005$).

Damit ist Piperacillin/Tazobactam bei Patienten mit Neutropenie als Monotherapie oder in Kombination mit einem Aminoglykosid etablierten Vergleichs-substanzen ebenbürtig bzw. überlegen.

■ Sulbactam

Insgesamt sind nur wenige klinische Studien auffindbar, bei denen Sulbactam mit Piperacillin kombiniert wurde. Die Ursache hierfür mag sein, dass die Substanz Sulbactam als Kombinationspartner für β -Laktamantibiotika nur in wenigen Ländern zugelassen ist.

In einer nicht vergleichenden, offenen Studie lag der klinische Erfolg einer Piperacillin/Sulbactam-Therapie bei etwa 90% (Infektionen des unteren Respirationstraktes, intraabdominale Infektionen, Haut- und Weichteilinfektionen, komplizierte Harnwegsinfektionen/Manncke K et al. 1991).

Die Gabe von Piperacillin/Sulbactam vs. Piperacillin alleine als perioperative Prophylaxe bei kolorektalen Eingriffen ergab eine signifikante Reduktion postoperativer Infektionen ($P<0,05$), wobei dies interessanterweise nicht für *Staphylococcus aureus* galt (Steward et al. 1995).

In der einzigen Studie mit einem direkten Vergleich zwischen Piperacillin/Tazobactam und Piperacillin/Sulbactam wurde die Effektivität der Therapie von Fieberepisoden ($n=239$) bei neutro-

penischen Kindern untersucht. Interessanterweise war die Piperacillin/Sulbactam-Therapie der mit Piperacillin/Tazobactam scheinbar signifikant überlegen: 70,1 vs. 52,4%, $P=0,039$ (Fleischhack G et al. 2001). Tatsächlich ist ein Vergleich oder eine Berechnung der Signifikanz von Einflussgrößen in der besagten Studie zwischen den Patienten mit Piperacillin/Tazobactam- bzw. Piperacillin/Sulbactam-Therapie gar nicht möglich, da zwei völlig unterschiedliche Patienten-Kollektive in beiden Therapiearmen eingeschlossen wurden, welche sich hinsichtlich Alter, Grunderkrankung, Dauer und Ausmaß der Neutropenie sowie Art der Infektion unterschieden.

Die Zahl klinischer Studien für Piperacillin/Sulbactam ist insgesamt sehr gering, die Datenlage lässt eine klinische Bewertung der Effektivität von Piperacillin/Sulbactam im Vergleich zu Piperacillin/Tazobactam oder anderen potenten Chemotherapeutika bei schwer kranken Patienten nicht zu.

Schlussfolgerung

Im Zeichen der Kosteneinsparungen im Gesundheitswesen erfolgt offensichtlich in einigen Kliniken der Austausch von Piperacillin/Tazobactam gegen Piperacillin/Sulbactam durch die Arzneimittelkommissionen, unter der Annahme einer Gleichwertigkeit beider Kombinationen. Es ist daher unabdingbar, zu überprüfen, ob diese Annahme auch tatsächlich Gültigkeit hat. Wesentlich ist die ausführliche Dokumentation der klinischen Wirksamkeit. Es liegen für Piperacillin/Tazobactam zahlreiche klinische Studien bei schwerstkranken Patienten (z.B. Infektionen des unteren Respirationstraktes, abdominale Infektionen, Fieber unbekannter Ursache

bei Neutropenie) vor, die eine Gleichwertigkeit oder auch Überlegenheit von gegenüber Carbapenemen oder Cefalosporinen der III. und IV. Generation zeigen. Damit kann in der empirischen Initialtherapie von der hohen Wahrscheinlichkeit eines Erfolges ausgegangen werden, einer der kritischsten Punkte bei schweren Infektionen mit (zunächst) unbekanntem Erreger (Ibrahim EH et al. *Chest*. 2000; 118:146–155; Leibovici L et al. *J Intern Med*. 1998; 244:379–386; Luna CM et al. *Chest*. 1997; 111:676–685; Alvarez-Lerma F et al. *Intensive Care Med*. 1996; 22:387–394; Rello J et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156:196–200).

Gleichzeitig kann die Verordnung von Piperacillin/Tazobactam anstelle von Cefalosporinen mit breitem Wirkungsspektrum wie z. B. Ceftazidim unabhängig von Hygienemaßnahmen (die natürlich dadurch nicht hinfällig werden!) zu einem signifikanten Rückgang der Resistenzraten von *K.pneumoniae* und *P.mirabilis* mit Resistenz gegen die erwähnte Substanzgruppe führen (Bantar C 2004)

Dies alles ist für Piperacillin/Sulbactam nicht ausreichend in randomisierten vergleichenden Studien dokumentiert. Gerade dieser Mangel verbietet aber die

Annahme einer Gleichwertigkeit von Piperacillin/Sulbactam nicht nur gegenüber Piperacillin/Tazobactam sondern vor allem auch gegenüber anderen anerkannten antimikrobiellen Therapiemöglichkeiten bei Patienten mit schweren Infektionen wie Ceftazidim oder Imipenem.

Weiterhin existieren unzureichende pharmakokinetischen Daten für die Kombination Piperacillin/Sulbactam, auch hier wird völlig unzulässig von den Kombinationen Ampicillin/Sulbactam bzw. Amoxicillin/Sulbactam auf Piperacillin/Sulbactam geschlossen. Gerade bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Nierenersatzverfahren ist es für eine Steuerung der Therapie essentiell, entsprechende Dosisanpassungen ohne Wirkungsverlust vorzunehmen.

Pharmakodynamische und mikrobiologische Daten weisen ebenfalls auf wichtige Unterschiede hin. Das nationale Gremium für die Festlegung der Grenzwerte des Testausfalls der Empfindlichkeitstestung (DIN E10) hat in den letzten Sitzungen nach langen und intensiven Diskussionen beschlossen die Testkonzentrationen für Sulbactam von 8 mg/L auf 4 mg/L herabzusetzen, um die schwächere Wirkung des Sulbactams als β -Laktamaseinhibitor bei der

Empfindlichkeitstestung zu berücksichtigen. Damit soll die Zahl falsch empfindlicher Testergebnisse, die zu einer falschen Therapie führen könnten, reduziert werden. Darüber hinaus wurde beschlossen, eine Zusatzbemerkung aufzunehmen, die festlegt, dass die Ergebnisse von Piperacillin/Tazobactam nicht im Rahmen einer Stellvertretertestung auf Piperacillin/Sulbactam übertragen werden können. Es ist also notwendig, die jeweils zur Therapie verwendete Substanzkombination zu untersuchen!

Unberücksichtigt bleibt in dieser Zusammenfassung die Betrachtung aus der Sicht der Arzneimittelsicherheit, wobei es interessant wäre, wie häufig die Applikation von Sulbactam alleine ohne den Kombinationspartner vorkommt. Dies ist in Zeiten mit Überlastung der Mitarbeiter (Stellenabbau, Dokumentationsaufwand, Verkürzung der Liegedauer) auf Station nicht ohne Interesse.

In der Gesamtschau aller vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse lässt sich ein Austausch von Tazobactam gegen Sulbactam aus klinischer, pharmakokinetischer und mikrobiologischer Sicht nicht rechtfertigen und kann den Erfolg einer empirischen antibiotischen Therapie gefährden.

Literatur

1. Alvarez-Lerma F (1996) Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 22:387–394
2. Alvarez-Lerma F, Insausti-Ordenana J, Jorda-Marcos R, Maravi-Poma E, Torres-Marti A, Nava J, Martinez-Pellus A, Palomar M, Barcenilla F; Spanish Collaborative Group for the Study of Severe Infections (2001) Efficacy and tolerability of piperacillin/tazobactam versus ceftazidime in association with amikacin for treating nosocomial pneumonia in intensive care patients: a prospective randomized multicenter trial. *Intensive Care Med* 27:493–502
3. Bantar C, Vesco E, Heft C, Salamone F, Krayeski M, Gomez H, Coassolo MA, Fiorillo A, Franco D, Arango C, Duret F, Oliva ME (2004) Replacement of broad-spectrum cephalosporins by piperacillin-tazobactam: impact on sustained high rates of bacterial resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 48:392–395

4. Bauduer F, Cousin T, Boulat O, Rigal-Huguet F, Molina L, Fegueux N, Jourdan E, Boiron JM, Reiffers J, BGMT Collaborative Group (2001) A randomized prospective multicentre trial of ceftiofime versus piperacillin-tazobactam in febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma* 42:379–386
5. Blum RA, Kohli RK, Harrison NJ, Schentag JJ (1989) Pharmacokinetics of ampicillin (2.0 grams) and sulbactam (1.0 gram) coadministered to subjects with normal and abnormal renal function and with end-stage renal disease on hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 33:1470–1476
6. Böhme A, Shah PM, Stille W, Hoelzer D (1998) Piperacillin/tazobactam versus ceftiofime as initial empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients: a prospective randomized pilot study. *Eur J Med Res* 20:324–330
7. Bourget P, Lesne-Hulin A, Le Reveille R, Le Bever H, Carsin H (1996) Clinical pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam combination in patients with major burns and signs of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 40:139–145
8. Brismar B, Malmberg AS, Tunevall G, Wretling B, Bergman L, Mentzing LO, Nystrom PO, Kihlstrom E, Backstrand B, Skau T et al (1992) Piperacillin-tazobactam versus imipenem-cilastatin for treatment of intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 36:2766–73
9. Brown RM, Wise R, Andrews JM, Hancox J (1982) Comparative pharmacokinetics and tissue penetration of sulbactam and ampicillin after concurrent intravenous administration. *Antimicrob Agents Chemother* 21:565–567
10. Brun-Buisson C, Sollet JP, Schweich H, Briere S, Petit C (1998) Treatment of ventilator-associated pneumonia with piperacillin-tazobactam/amikacin versus ceftazidime/amikacin: a multicenter, randomized controlled trial. VAP Study Group. *Clin Infect Dis* 26:346–354
11. Bryson HM, Brogden RN (1994) Piperacillin/tazobactam. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 47:506–535
12. Cometta A, Zinner S, de Bock R, Calandra T, Gaya H, Klastersky J, Langenaeken J, Paesmans M, Viscoli C, Glauser MP (1995) Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 39:445–452
13. Craig WA (1995) Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 22:89–96
14. Dalla Costa T, Nolting A, Rand K, Derendorf H (1997) Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the in vitro anti-infective effect of piperacillin-tazobactam combinations. *Int J Clin Pharmacol Ther* 35:426–433
15. de la Pena A, Derendorf H (1999) Pharmacokinetic properties of beta-lactamase inhibitors. *Int J Clin Pharmacol Ther* 37:63–75
16. de la Pena A, Graebe A, Derendorf H (2000) Pharmakokinetik von Beta-Lactamase-Inhibitoren bei eingeschränkter Nierenfunktion. *Chemotherapie Journal* 9:107–113
17. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G, Furno P, Russo D, D'Antonio D, Ricci P, Martino B, Mandelli F; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) Infection Program (2001) A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 33:1295–1301
18. Derendorf H, Dalla Costa T (1996) Pharmacokinetics of piperacillin, tazobactam and its metabolite in renal impairment. *Int J Clin Pharmacol Ther* 34:482–488
19. Dupont H, Carbon C, Carlet J (2000) Monotherapy with a broad-spectrum beta-lactam is as effective as its combination with an aminoglycoside in treatment of severe generalized peritonitis: a multicenter randomized controlled trial. The Severe Generalized Peritonitis Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 44:2028–2033
20. Figuera A, Rivero N, Pajuelo F, Font P, Leyra F, de La Camara R, Arranz R, Maria Fernandez Ranada J (2001) Comparative study of piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin in febrile neutropenia (1994–1996) *Med Clin (Barc)* 116:610–611
21. Fleischhack G, Schmidt-Niemann M, Wulff B, Havers W, Marklein G, Hasan C, Bode U (2001) Piperacillin, beta-lactam inhibitor plus gentamicin as empirical therapy of a sequential regimen in febrile neutropenia of pediatric cancer patients. *Support Care Cancer* 9:372–379
22. Foulds G, Knirsch AK, Stankewich JP, Weidler DR (1985a) The parenteral kinetics of ampicillin/sulbactam in man. *Int J Clin Pharmacol Res* 5:79–86
23. Foulds G, Miller RD, Knirsch AK, Thrupp LD (1985b) Sulbactam kinetics and excretion into breast milk in postpartum women. *Clin Pharmacol Ther* 38:692–696
24. Foulds G (1986) Pharmacokinetics of sulbactam/ampicillin in humans: a review. *Rev Infect Dis* 8(Suppl5):S503–S511
25. Fowler RA, Flavin KE, Barr J, Weinacker AB, Parsonnet J, Gould MK (2003) Variability in antibiotic prescribing patterns and outcomes in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 123:835–844
26. Frank U, Mutter J, Schmidt-Eisenlohr E, Daschner FD (2003) Comparative in vitro activity of piperacillin, piperacillin-sulbactam and piperacillin-tazobactam against nosocomial pathogens isolated from intensive care patients. *Clin Microbiol Infect* 9:1128–1132
27. Gesser RM, McCarroll K, Teppler H, Woods GL (2003) Efficacy of ertapenem in the treatment of serious infections caused by Enterobacteriaceae: analysis of pooled clinical trial data. *J Antimicrob Chemother* 51:1253–1260
28. Gorschluter M, Hahn C, Fixson A, Mey U, Ziske C, Molitor E, Horre R, Sauerbruch T, Marklein G, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A (2003) Piperacillin-tazobactam is more effective than ceftriaxone plus gentamicin in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: a randomized comparison. *Support Care Cancer* 11:362–370
29. Grimm H, Blessing J, Funke G (2003) In-vitro-Aktivität von Piperacillin in Kombination mit Tazobactam sowie mit Sulbactam gegen Piperacillin-nicht-sensible Enterobacteriaceae. *Chemother J* 12:174–177
30. Halstenon CE (1994) Pharmacokinetics of tazobactam M1 metabolite after administration of piperacillin/tazobactam in subjects with renal impairment. *J Clin Pharmacol* 34:1208–1217

31. Hazel DL, Graham J, Dickinson JP, Newland AC, Kelsey SM (1997) Piperacillin-tazobactam as empiric monotherapy in febrile neutropenic patients with haematological malignancies. *J Chemother* 9:267-272
32. Hess U, Böhme C, Rey K, Senn HJ (1998) Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as an empiric therapy for fever in neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 6:402-409
33. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH (2000) The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 118:146-155
34. 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 Av (1998) Prospective randomized comparison of imipenem-cilastatin and piperacillin-tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 42:2966-2972
35. Jhee SS, Kern JW, Burm JP, Yellin AE, Gill MA (1995) Piperacillin-tazobactam pharmacokinetics in patients with intraabdominal infections. *Pharmacotherapy* 15:472-478
36. Johnson CA, Halstenson CE, Kelloway JS, Shapiro BE, Zimmerman SW, Tonelli A, Faulkner R, Dutta A, Haynes J, Greene DS et al (1992) Single-dose pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in patients with renal disease. *Clin Pharmacol Ther* 51:32-41
37. Joshi M, Bernstein J, Solomkin J, Wester BA, Kuye O (1999) Piperacillin/tazobactam plus tobramycin versus ceftazidime plus tobramycin for the treatment of patients with nosocomial lower respiratory tract infection. Piperacillin/tazobactam Nosocomial Pneumonia Study Group. *J Antimicrob Chemother* 43:389-397
38. Kuck NA, Jacobus NV, Petersen PJ, Weiss WJ, Testa RT (1989) Comparative in vitro and in vivo activities of piperacillin combined with the beta-lactamase inhibitors tazobactam, clavulanic acid, and sulbactam. *Antimicrob Agents Chemother* 33:1964-1969
39. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD (1998) The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 244:379-386
40. Lister PD, Prevan AM, Sanders CC (1997) Importance of beta-lactamase inhibitor pharmacokinetics in the pharmacodynamics of inhibitor-drug combinations: studies with piperacillin-tazobactam and piperacillin-sulbactam. *Antimicrob Agents Chemother* 41:721-727
41. Liu Q, Rand K, Derendorf H (2004) Impact of tazobactam pharmacokinetics on the antimicrobial effect of piperacillin-tazobactam combinations. *Int J Antimicrob Agents* 23:494-497
42. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC (1997) Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 111(3): 676-685
43. Manncke K, Springsklee M, Heizmann WR, Sonntag HG (1991) Sulbactam in combination with mezlocillin, piperacillin or cefotaxime. Clinical and bacteriological results in the treatment of severe bacterial infections. *Med Klin* 86(9):454-460
44. Marie JP, Vekhoff A, Cony-Makhoul P, Fiere D, Guy H, Herbrecht R, Milpied N, Pico JL, Plantier I (1995) Piperacilline/tazobactam combination + amikacin versus ceftazidime + amikacin in patients with neutropenia and fever. An open multicenter study. *Groupe d'etude des Aplasies Febriles. Presse Med* 24:397-401
45. Marie JP, Marjanovic Z, Vekhoff A, Bouvet A, Chast F, Levy V, Baudard M, Legrand O, Rio B, Delmer A, Zitoun R (1999) Piperacillin/tazobactam plus tobramycin versus ceftazidime plus tobramycin as empiric therapy for fever in severely neutropenic patients. *Support Care Cancer* 7:89-94
46. Mouton Y, Leroy O, Beuscart C, Chidiac C, Senneville E, Ajana F, Lecocq P (1993) Efficacy safety and tolerance of parenteral piperacillin/tazobactam in the treatment of patients with lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother Suppl A*:87-95
47. Niinikoski J, Havia T, Alhava E, Paakonon M, Miettinen P, Kivilaakso E, Haapiainen R, Matikainen M, Laitinen S (1993) Piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *Surg Gynecol Obstet* 176:255-261
48. Occhipinti DJ, Pendland SL, Schoonover LL, Rypins EB, Danziger LH, Rodvold KA (1997) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of two multiple-dose piperacillin-tazobactam regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 41:2511-2517
49. Ohlin B, Cederberg A, Forssell H, Solhaug JH, Tveit E (1999) Piperacillin/tazobactam compared with cefuroxime/metronidazole in the treatment of intra-abdominal infections. *Eur J Surg* 165(9):875-884
50. Payne DJ, Cramp R, Winstanley DJ, Knowles DJ (1994) Comparative activities of clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam against clinically important beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 38:767-772
51. Reed MD, Goldfarb J, Yamashita TS, Lemon E, Blumer JL (1994) Single-dose pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother*, 38:2817-2826
52. Reitberg DP, Marble DA, Schultz RW, Whall TJ, Schentag JJ (1988) Pharmacokinetics of cefoperazone (2.0 g) and sulbactam (1.0 g) coadministered to subjects with normal renal function, patients with decreased renal function, and patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 32:503-509
53. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J (1997) The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 156:196-200
54. Ripa S, Ferrante L, Prenna M (1990) Pharmacokinetics of sulbactam/ampicillin in humans after intravenous and intramuscular injection. *Chemotherapy* 36:185-192
55. Rodloff AC, Pleß B, Beer J, Spencker F-B (2001) In-vitro-Aktivität von Piperacillin/Sulbactam und Piperacillin/Tazobactam. *Chemotherapie Journal* 10:181-187
56. Sanz MA, Lopez J, Lahuerta JJ, Rovira M, Batlle M, Perez C, Vazquez L, Julia A, Palau J, Gutierrez M, Capote FJ, Ramos F, Benlloch L, Larrea L, Jarque I; Spanish PETHEMA Group (2002) Cefepime plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus amikacin for initial antibiotic therapy in haematology patients with febrile neutropenia: results of an open, randomized, multicentre trial. *J Antimicrob Chemother* 50:79-88
57. Sörgel F, Kinzig M (1993) The chemistry, pharmacokinetics and tissue distribution of piperacillin/tazobactam. *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl A):39-60

58. Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD, Christou NV, Dellinger EP, Tellado JM, Malafaia O, Fernandez A, Choe KA, Carides A, Satishchandran V, Tepler H; Protocol 017 Study Group (2003) Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg* 237:235–245
59. Stewart M, Taylor EW, Lindsay G (1995) Infection after colorectal surgery: a randomized trial of prophylaxis with piperacillin versus sulbactam/piperacillin. West of Scotland Surgical Infection Study Group. *J Hosp Infect* 29:135–142
60. Valtonen M, Tiula E, Takkunen O, Backman JT, Neuvonen PJ (2001) Elimination of the piperacillin/tazobactam combination during continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother* 48:881–885
61. Westphal JE, Brogard JM, Caro-Sampara F, Adloff M, Blickle JE, Monteil H, Jehl F (1997) Assessment of biliary excretion of piperacillin-tazobactam in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 41:1636–1640
62. Westphal K, Weigand I, Pfeil E, Krüpe H, Kremer M, Wiedemann B (2000) Nicht nur ESBL produzierende E.coli-Stämme bereiten therapeutische Probleme – ein Fallbericht. *Chemother J* 9:153–154
63. Wildfeuer A, Schmalreck A, Räder K, Eibel G, Pfaff G (1989) Studies on the synergism of sulbactam and beta-lactam antibiotics under in vitro conditions and in healthy volunteers after intravenous administration. Antibacterial activity in vitro, compatibility and pharmacokinetics of the drugs in combination. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 39:94–100