

Einleitung und Hintergrund:

Das neue Cephalosporin Ceftolozan (CLZ) ist in fixer Kombination mit dem Betalaktamase-Inhibitor Tazobactam (TAZ) unter dem Namen Zerbaxa[®] im Handel und stellt bei der Therapie multiresistenter *Pseudomonas-aeruginosa*-Stämme und Extended-Spectrum-Betalaktamase (ESBL)-produzierenden Enterobakterien eine wertvolle Therapieoption dar [1]. Cephalosporine weisen wie alle Betalaktam-Antibiotika eine zeitabhängige Wirksamkeit auf. Bei Intensivpatienten wird zumeist das PK/PD-Ziel verfolgt, die Plasmakonzentration des Cephalosporins während des gesamten Dosierintervalls über der MHK des Erregers zu halten (100%T > MHK) [2]. Für den Betalaktamase-Inhibitor Tazobactam wird ebenfalls eine zeitabhängige Wirksamkeit angenommen [3].

Zerbaxa[®] wird gemäß Fachinformation alle 8 Stunden als Kurzinfusion in NaCl 0,9 % oder Glucose 5 % verabreicht. Wie die Simulation der Plasmakonzentrationen zeigt (Abb. 1), werden die pharmakokinetischen Zielparameter bei Kurzinfusion nicht zuverlässig erreicht. Insbesondere die im Vergleich zu CLZ schnellere Elimination von TAZ führt zu sehr niedrigen TAZ-Talspiegeln. Dagegen legt die Simulation nahe, dass durch eine kontinuierliche Gabe vermutlich selbst strengere PK/PD-Ziele (100%T > 4xMHK), wie sie gerade bei kontinuierlicher Gabe zur Vermeidung einer Resistenzentwicklung häufig empfohlen werden [4], erreicht werden können und dabei die CLZ/TAZ-Ratio über die ganze Zeit konstant (bei ca. 1:8) bleibt.

Die kontinuierliche Applikation setzt jedoch eine ausreichende Stabilität beider Wirkstoffe über den ganzen Zeitraum der Infusion voraus. Eine Literaturrecherche legt zwar eine ausreichende Stabilität beider Substanzen nahe [5], in der deutschen Fachinformation zu Zerbaxa[®] werden jedoch keine konkreten Angaben zur längeren Lagerung bei Raumtemperatur und Licht gemacht. Ziel dieser Analysen war es, diese Stabilitätsdaten den behandelnden Ärzten zur Verfügung zu stellen.

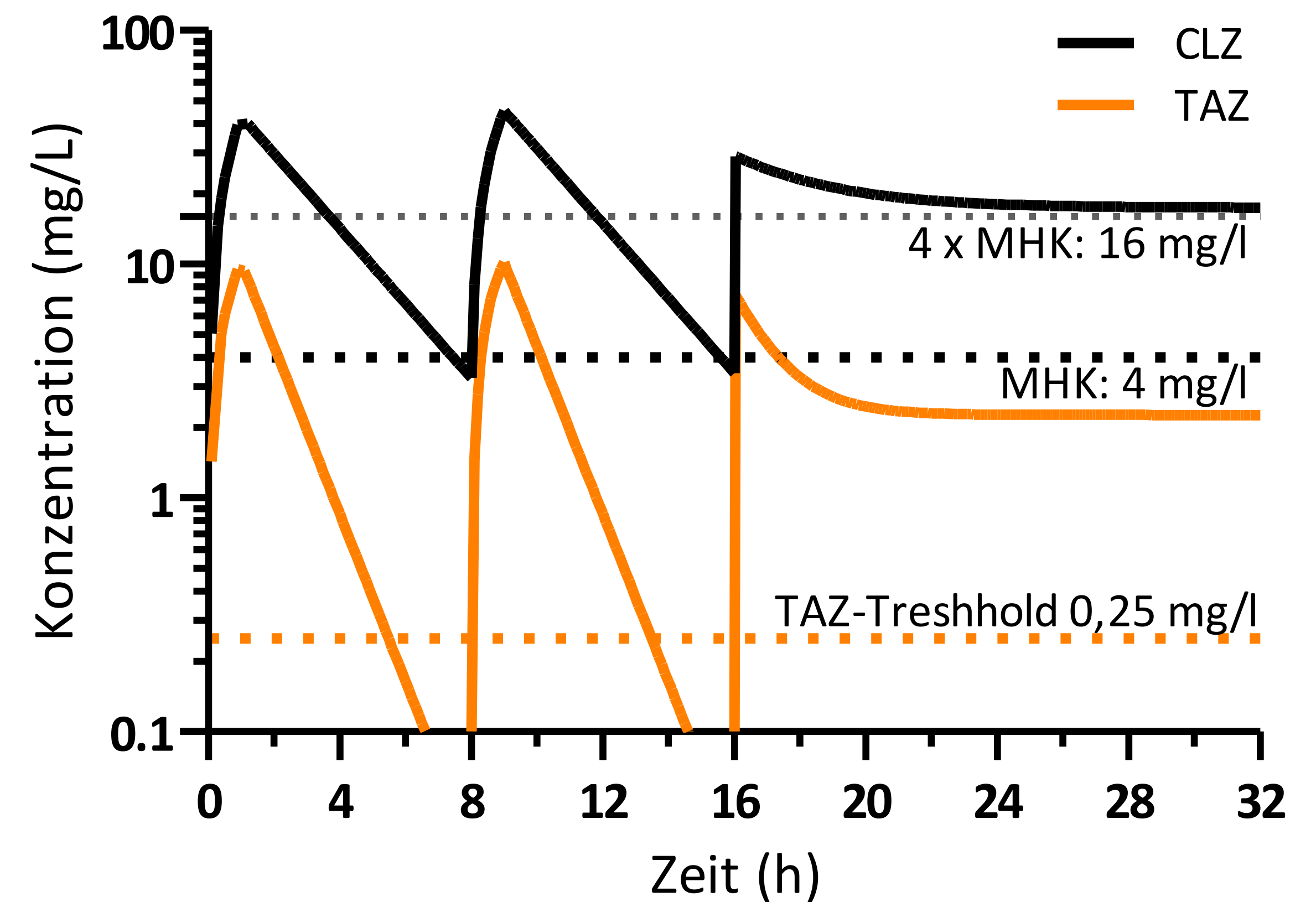


Abb. 1: Simulation einer Ceftolozan (CLZ)/Tazobactam (TAZ)-Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve; Dosierung gemäß den Zerbaxa[®]-Fachinformationen (1 g/0,5 g CLZ/TAZ als einstündige Kurzinfusion alle 8 Stunden) bis zum Zeitpunkt 16 h, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion (mit initialer Aufsättigungsdosis von 0,5 g/0,25 g CLZ/TAZ als einmaliger Bolus); schwarze gepunktete Linien: EUCAST MHK-breakpoint von CLZ für *Pseudomonas aeruginosa* (4 mg/L) und der vierfache Wert (16 mg/L); orange gepunktete Linie: zu überschreitender TAZ-Schwellenwert von 0,25 mg/L, der (in Kombination mit CLZ) in einem *in vitro*-Versuch für transgene *E. coli*-Stämme, die große Mengen der Betalaktamase CTX-M-15 produzieren, ermittelt wurde [3].

Methoden:

- Lösungen von Ceftolozan/Tazobactam in einer Konzentration von 20/10 mg/mL und 10/5 mg/mL wurden in den von der Fachinformation zugelassenen Lösungsmitteln 0,9 % NaCl und 5 % Glucose hergestellt (jeweils n=1).
- Die Inkubation der Prüflösungen erfolgte in Polypropylen-Tubes bei Raumtemperatur (22 C) und ohne Lichtschutz über 24 h.
- Eine Gehaltsbestimmung erfolgte bei Versuchsbeginn, sowie nach 1, 4, 8 und 24 h mit Hilfe der HPLC und UV Detektion.
- Zusätzlich wurde zu jedem Analysenzeitpunkt der pH-Wert bestimmt und die Lösung optisch begutachtet.

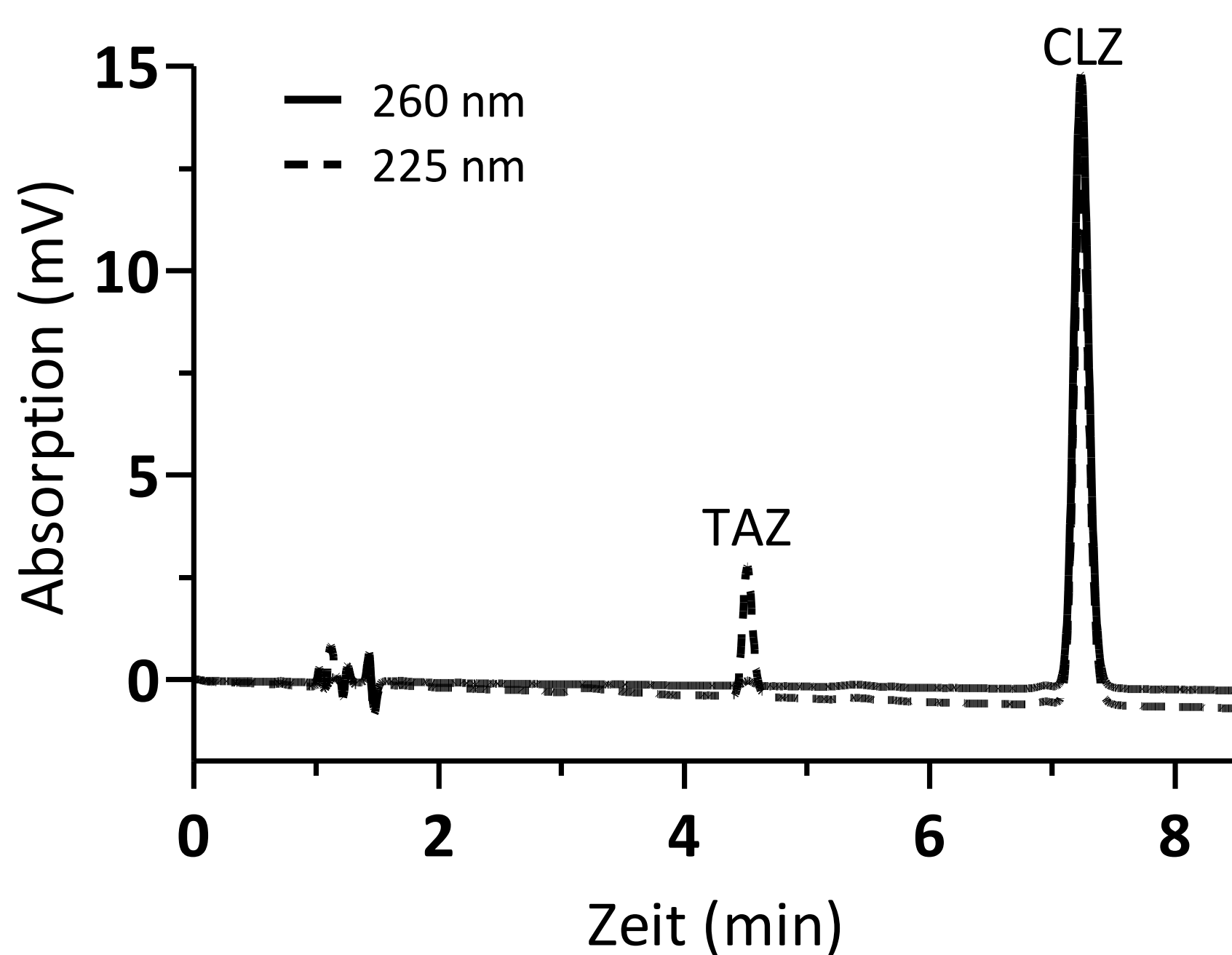


Abb. 2: Chromatogramm von 10/5 mg/L Ceftolozan (CLZ)/Tazobactam (TAZ) in Wasser; Chromatographisches Trennsystem: Analytische Säule: Cortecs T3 2.7µ 100 x 3mm (40° C); Eluent: 50 mM Phosphatpuffer/Acetonitril 1000:26 (v:v), pH ca. 3,4; Flussrate: 0,5 ml/min; Injektionsvolumen: 1µL.

Ergebnisse:

- Sowohl Ceftolozan als auch Tazobactam zeigten sich unabhängig von den untersuchten Ausgangskonzentrationen und Trägerlösungen über 24 Stunden unter Realbedingungen (Raumtemperatur, Lichteinfluss, Polypropylen-Tubes) stabil.
- Optische Erscheinung sowie pH-Wert (5,7-5,9) der Untersuchungslösungen blieben unverändert.

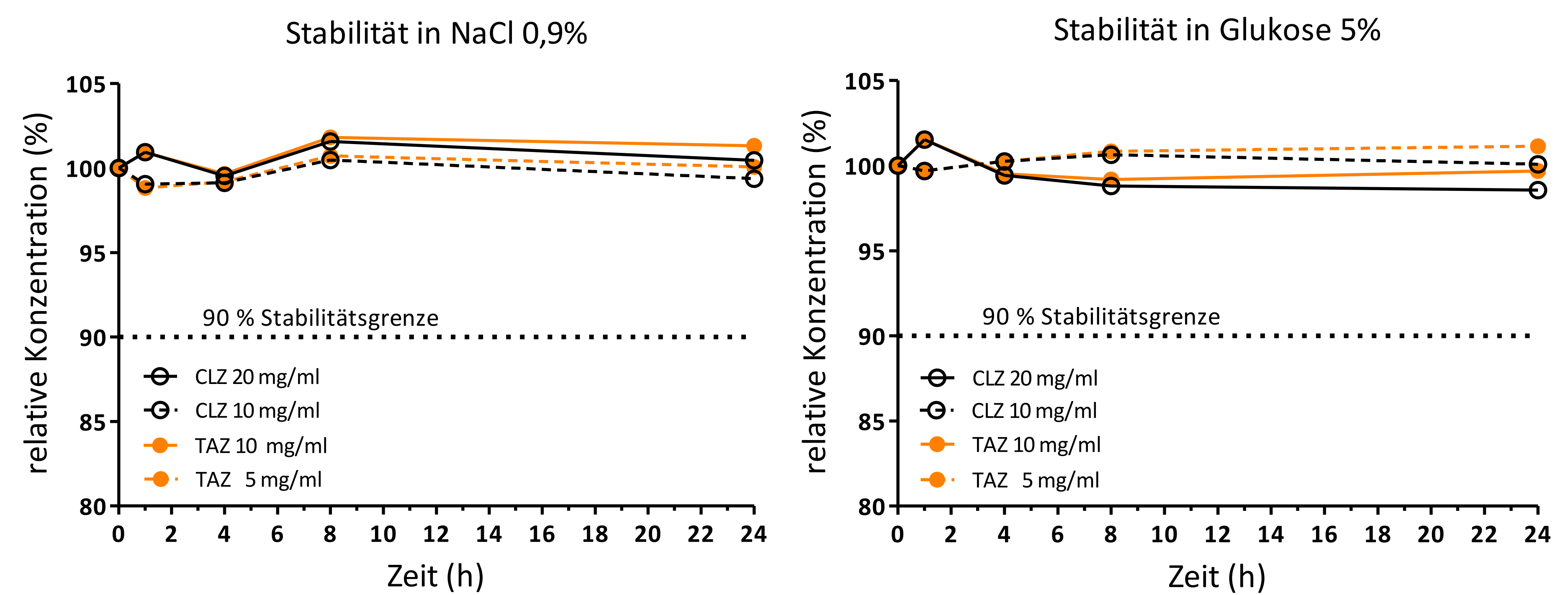


Abb. 3: Relative Konzentrationen (bezogen auf die jeweiligen Ausgangskonzentrationen) von Ceftolozan (CLZ) und Tazobactam (TAZ) in 0,9 %iger Natriumchlorid- (links) bzw. 5 %iger Glukoselösung (rechts) über 24 Stunden unter Realbedingungen (Raumtemperatur, Lichteinfluss, Polypropylen-Tubes).

Fazit:

Zerbaxa[®] ist in den von der Fachinformation zugelassenen Trägerlösungen NaCl 0,9 % oder Glucose 5 % bei Raumtemperatur und Licht über 24 Stunden stabil. Durch die von der Klinikapotheke durchgeführte Untersuchung können dem behandelnden Arzt die für eine verlängerte oder kontinuierliche Infusion benötigten Stabilitätsdaten zur Verfügung gestellt werden.

Literatur:

- [1] Cho JC, Fiorenza MA, Estrada SJ. Ceftolozane/Tazobactam: A Novel Cephalosporin/ β -Lactamase Inhibitor Combination. *Pharmacotherapy*. 2015 Jul;35(7):701-15.
- [2] Wong G, Brinkman A, Benefield RJ et al. An international, multicentre survey of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *J Antimicrob Chemother*. 2014 May;69(5):1416-23
- [3] VanScoy B, Mendes RE, Nicasio AM et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of tazobactam in combination with ceftolozane in an in vitro infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jun;57(6):2809-14
- [4] Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW et al. Applying pharmacokinetic/pharmacodynamic principles in critically ill patients: optimizing efficacy and reducing resistance development. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Feb;36(1):136-53
- [5] Terracciano J, Rhee EG, Walsh J. Chemical Stability of Ceftolozane/Tazobactam in Polyvinylchloride Bags and Elastomeric Pumps. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2017 Mar 6;84:22-25