

**Bezeichnung: Ceftazidim****Synonym:** Cephalosporin der Gruppe 3b**Handelsname:** Fortum, verschiedene Generika**Akkreditiert:** ja**Pathophysiologie:**

Ceftazidim ist ein Cephalosporin der Gruppe 3b. Die Einteilung der Cephalosporine erfolgt ausschließlich durch die unterschiedliche antibakterielle Aktivität der Antibiotika.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften weisen bei den einzelnen Substanzen erhebliche Unterschiede in der Elimination auf.

Ceftazidim wird wie die meisten Antibiotika dieser Gruppe überwiegend unverändert renal ausgeschieden. Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit bei nierengesunden Patienten liegt bei ca. 2 Stunden.

Cephalosporine verteilen sich extrazellulär wie die Penicilline mit einem relativen Verteilungsvolumen von 0,2 bis 0,4 l/kg Körpergewicht.

Cephalosporine werden im Allgemeinen sehr gut vertragen. Allergische Reaktionen sind weniger häufig als bei den Penicillinen. Kreuzallergien zu den Penicillinen sind eher selten (< 10 %).

Cephalosporine der Gruppe 3 haben ein breites Wirkungsspektrum mit einer ausgeprägten antibakteriellen Aktivität gegenüber gramnegativen Bakterien. Ceftazidim hat eine sehr gute *Pseudomonas*-Wirksamkeit.

Eingeschränkt wird ihr Wirkungsspektrum allerdings durch die Ausbreitung von *Enterobacteriaceae* mit „Extended-Spektrum“-Beta-Lactamasen (ESBL), die auch die Cephalosporine der Gruppe 3 inaktivieren. In Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor können jedoch auch ESBL-Bildner erfasst werden.

Für die Behandlung von Infektionen, bei denen Staphylokokken vermutet oder nachgewiesen werden, ist Ceftazidim nicht geeignet, da die *in vitro*-Aktivität gegenüber Staphylokokken unzureichend ist. Ceftazidim ist auch gegenüber Streptokokken und Pneumokokken klinisch unwirksam.

Die zugelassenen Indikationen des Antibiotikums umfasst Erkrankungen aller Organsysteme, soweit sie durch empfindliche Erreger verursacht werden.

In Kombination mit dem Beta-Lactamase-Inhibitor Avibactam verbessert sich die Wirksamkeit gegenüber Stämmen von *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*, die ESBL-Enzyme, AmpC-Beta-Lactamasen und bestimmte Carbapenemasen wie KPC oder OXA-48 produzieren. Ceftazidim/Avibactam ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen, komplizierten Harnwegsinfektionen und nosokomialen Pneumonien. Eine weitere zugelassene Indikation ist die Behandlung von Infektionen durch aerobe gram-negative Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen.

**Indikation:**

Für Cephalosporine ist die Gefahr unerwünschter toxischer Wirkungen eher gering, da sie eine relativ große therapeutische Breite besitzen.

Für diese Art von Antibiotika ist eine blutkonzentrationsorientierte Therapie nur bei bestimmten Patientengruppen (insbesondere Intensivpatienten) empfehlenswert und insbesondere dann notwendig, wenn eine kontinuierliche Applikation erfolgt. Bei kontinuierlicher Antibiotikagabe sollte immer ein TDM durchgeführt werden, da prinzipiell die Gefahr besteht, dauerhaft die MHK des Erregers zu unterschreiten. Dies hat eine mangelnde Wirksamkeit des Antibiotikums zur Folge und begünstigt die Selektion resistenter Mutanten.

Hintergrund der dauerhaften Applikation ist, dass die effektive Wirkung von Beta-Lactam-Antibiotika nur entfaltet werden kann, wenn während der Wachstumsphase der bakteriellen Zellwand die jeweilige MHK möglichst dauerhaft überschritten wird.

Initial nimmt die Bakterizidie mit steigenden Konzentrationen des Antibiotikums bis zum 4- bis 5-fachen der MHK zu. Medikamentenkonzentrationen darüber hinaus können jedoch meist das Therapieergebnis nicht weiter verbessern. Dieser pharmakokinetisch-pharmakodynamische Zusammenhang wird als zeitabhängige (nicht konzentrationsabhängige) Bakterizidie beschrieben. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, dass bei Beta-Lactam-Antibiotika die Konzentration des ungebundenen Antibiotikums innerhalb eines Dosierungsintervalles für mindestens 40 bis 60 % dieser Zeit die MHK des jeweiligen Erregers am Infektionsort überschreiten sollte um eine effektive Wirkung zu erzielen. Ergebnisse klinischer Studien bei Intensivpatienten sprechen dafür, dass 100% der Zeit oberhalb der MHK das Outcome weiter verbessern können.

Dies gilt insbesondere bei Patienten mit hohen extrazellulären Verteilungsräumen und einer gesteigerten Clearance-Rate. Hierzu zählen vor allem Patienten mit einer hyperdynamen Kreislaufsituation und einem kapillären Leck. Insbesondere Patienten mit Sepsis, hohen Drainagenverlusten, Blutungen, großflächigen Verbrennungen, Aszites, schwerer Pankreatitis, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, Herzinsuffizienz, Ödemen, Hämofiltration und Dialyse, sowie Schwangere und Patienten mit zystischer Fibrose, könnten davon profitieren.

### Fazit

Empfohlen wird die prolongierte/kontinuierliche Gabe bei Patienten, deren pharmakokinetische Parameter (Verteilungsvolumen, Clearance) von Normalpopulationsdaten deutlich abweichen (z. B. Patienten mit Sepsis und septischem Schock, zystischer Fibrose oder Patienten mit schweren Infektionen durch Erreger mit verminderter Empfindlichkeit). Die kontinuierliche Applikation ist nur unter TDM zu empfehlen. Die prolongierte Gabe eines Beta-Lactam-Antibiotikums ist auch ohne TDM sicher durchführbar.

### Präanalytik:

Probentransport und Abnahme:

Siehe hierzu die [Informationen](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

### Einflussfaktoren:

Salicylsäure, der Metabolit der Acetylsalicylsäure eluiert zur Zeit des internen Standards. 9,5 Stunden nach Einnahme von 250 mg Aspirin wurden ca. 10% der ISTD-Fläche gefunden. Es sind falsch niedrige Antibiotika-Befunde möglich.

### Störfaktoren:

Keine bekannt.

**Einheit:** mg/l

**Umrechnung:** entfällt

### Probenmaterial:

**Im Plasma** Li-Heparin-Plasma, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen (4,9ml Gelmonovette):



**Referenzbereiche:**

Therapeutische Bereiche:

Die minimale Hemmkonzentration **MHK** ist die kleinste Wirkstoffkonzentration einer antimikrobiellen Substanz, z. B. eines Antibiotikums, welche die Erregervermehrung noch verhindert.

Der Begriff **C<sub>max</sub>** kommt aus der Pharmakokinetik und beschreibt den Spitzenplasmaspiegel nach Verabreichung des Arzneimittels.

	Minimale Hemm-Konzentration <b>MHK</b> S-sensible Stämme	Minimale Hemm-Konzentration <b>MHK</b> R-resistente Stämme	Maximale Plasmaspiegelkonzentration <b>C<sub>max</sub></b>
<b>Ceftazidim</b>	1 mg/l	4 mg/l	170 mg/l

**Methode/Messverfahren/Gerät:**

HPLC-Messung mit anschließender UV-Detektion

**Kalibration/Rückführbarkeit:**

Herstellung durch Einwaage von Reinsubstanz.

**Analysenfrequenz:**

3-mal wöchentlich (Montag, Mittwoch, Freitag), **die Probe sollte bis 10 Uhr im Labor vorliegen.**

**Die Bestimmung erfolgt in der ZEKCh ab dem:**

14.05.2019

**Literatur/Quelle der Referenzbereiche:**

Arbeitsvorschrift für die HPLC-Bestimmung Antibiotika im Serum/Plasma, 07/2018 V1 der Fa. Chromsystems, München.

EUCAST Website der European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing; Clinical breakpoints - bacteria (v 9.0) - pdf for printing (1 Jan, 2019), EUCAST-Homepage-Link: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/), Stand: 17.05.2019

S2k Leitlinie: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018; AWMF-Registernummer 082-006; aktualisierte Version, erstellt am 2. Januar 2019  
Herausgeber: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)