



Ceftolozana/Tazobactam

Como as características
farmacológicas dessa recente
cefalosporina contribuem para sua
ação destacada antipseudomonas

Prof. Dr. James Albiero

CRF-PR 4.855

Prof. Dr. James Albiero

CRF-PR 4.855

Farmacêutico Clínico; Especialista em Farmacologia; Mestre e Doutor em PK/PD de Antimicrobianos; Estágio em *Stewardship* de Antimicrobianos no Hospital da Universidade do Sul da Califórnia (LA-EUA); Professor de Especializações em Farmácia Clínica; Sócio Diretor e Consultor da Albiero & Meyer Serviços de Farmácia Clínica e Hospitalar Ltda

Ceftolozana/Tazobactam

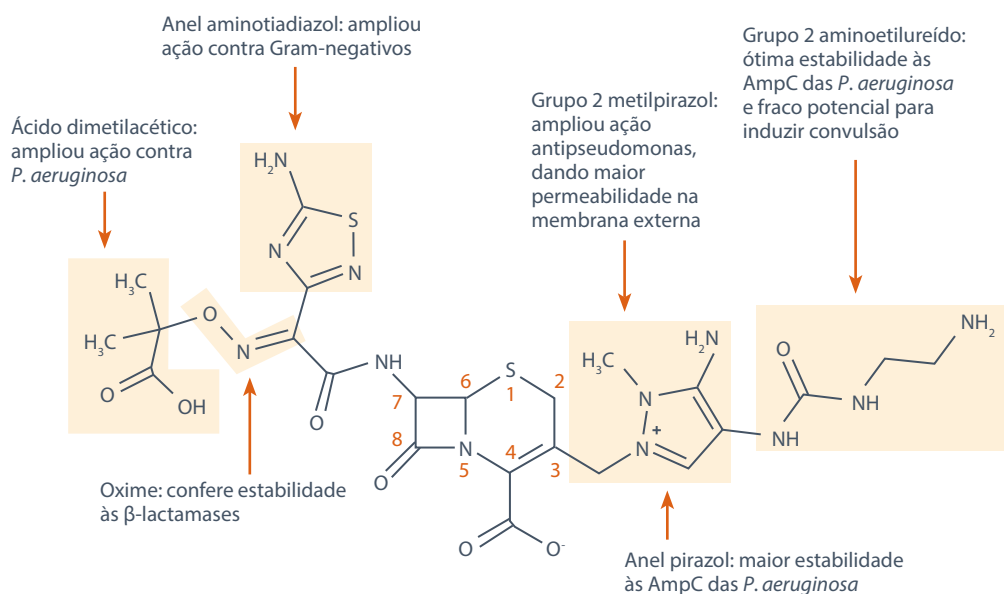
Como as características farmacológicas dessa recente cefalosporina contribuem para sua ação destacada antipseudomonas

A resistência microbiana tornou-se um dos mais graves problemas de saúde no mundo, causando altas taxas de morbimortalidade, elevação nos gastos com saúde, obsolescência dos antimicrobianos e desestímulo para desenvolver novos agentes.¹ Ceftolozana/tazobactam é um recente antibacteriano com destacada ação contra *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente e espécies de Enterobacteriaceae produtoras de ESBL (betalactamase de espectro estendido), sendo um dos primeiros agentes favorecidos pela lei GAIN (*Generating Antibiotic Incentive Now*).²

Estrutura molecular e atividade

Ceftolozana é uma recente cefalosporina com semelhança molecular à ceftazidima; no entanto, alterações nas cadeias laterais ligadas ao núcleo cefêmico conferiram-lhe superioridade, classificando-a de geração avançada. As alterações moleculares apontadas (Figura 1) forneceram vantagens que incluem maior atividade contra bacilos Gram-negativos, principalmente em *P. aeruginosa*, grande estabilidade às

Figura 1. Estrutura molecular e atividade da ceftolozana.

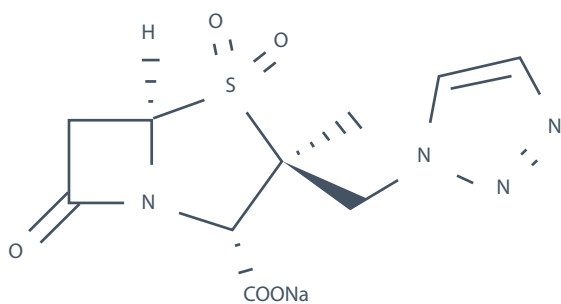


Adaptada de Zhanel et al., 2014.³

β -lactamases AmpC e ação das bombas de efluxo (MexAB-OprM), e melhor permeabilidade na membrana externa.³

A associação do tazobactam, inibidor irreversível das B-lactamases já bem conhecido (Figura 2), melhorou a atividade contra espécies de Enterobacteriaceae produtoras de ESBL e alguns anaeróbios como *Bacteroides* spp.⁴

Figura 2. Estrutura molecular do tazobactam.



Adaptada de Cho et al., 2015.⁴

Mecanismo de ação

A ação bactericida da ceftolozana acontece pela complexação nas proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs) que impede a biossíntese da parede celular, causando a morte bacteriana. A existência de diferentes importâncias nos tipos de PBPs para distintas espécies de micro-organismos embasa a ação diferenciada dos agentes β -lactâmicos contra diferentes bactérias. A ceftolozana atua principalmente em PBP3 na família Enterobacteriaceae, entretanto, nas PBP1b, PBP1c, PBP2 e PBP3 das *P. aeruginosa*, que são essenciais para a viabilidade desse patógeno não fermentador, a ceftolozana apresenta o dobro de afinidade quando comparada à ceftazidima. Além disso, é um fraco substrato para as bombas de efluxo, e sua baixa afinidade às PBP4 contribui para a fraca expressão de β -lactamase AmpC, que são mecanismos comuns de resistência das *P. aeruginosa*.^{5,6}

Perfil de sensibilidade epidemiológica na América Latina

O estudo que avaliou a atividade *in vitro* de ceftolozana/tazobactam e outros agentes contra 2.415 espécies de Gram-negativos, incluindo 537 isolados de *P. aeruginosa*, coletados de 2013 a 2015 em 12 centros médicos da América Latina (Argentina, Brasil, Chile e México), demonstrou que esse novo antimicrobiano foi o mais potente dos β -lactâmicos testados contra *P. aeruginosa* ($MIC_{50/90}$ 0,5/16 mg/L), inibindo o crescimento de 86,8% dos isolados na concentração inibitória mínima (MIC) de ≤ 4 mg/L.⁷

Com base nos valores de MIC_{50} , a ceftolozana/tazobactam foi duas vezes mais ativa que o meropenem, oito vezes mais ativa que a ceftazidima e a cefepima e 16 vezes mais ativa que a piperacilina/tazobactam em isolados de *P. aeruginosa*. Além disso, manteve moderada atividade contra isolados resistentes a ceftazidima e meropeném, demonstrando sensibilidade para 56,5% e 66,1%, respectivamente, dos isolados, de acordo com o *breakpoint* sensível (≤ 4 mg/L), definido pelos comitês CLSI e EUCAST (Tabela 1).⁷⁻⁹

Considerando apenas os isolados coletados no Brasil, a sensibilidade da *P. aeruginosa* à ceftolozana/tazobactam, foi ainda maior, com mais de 90% de sensibilidade, contra 77% de sensibilidade à ceftazidima e 64% ao meropeném (Tabela 2).⁷

Farmacocinética/ Farmacodinâmica (PK/PD)

Como demonstrado por outras cefalosporinas, a ceftolozana é classificada como tempo-dependente, correlacionando melhor sua eficácia bactericida *in vivo* pelo índice de PK/PD: percentagem do período de tempo entre as doses em que a concentração livre do antimicrobiano permanece sobre a MIC ($\%fT > MIC$).¹⁰

Tabela 1. Atividade *in vitro* de ceftolozana/tazobactam e outros agentes β -lactâmicos contra isolados de *P. aeruginosa* coletados em centros de saúde da América Latina

<i>P. aeruginosa</i> e agentes β-lactâmicos	MIC (mg/L)		% Sensível (CLSI e EUCAST)
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
<i>P. aeruginosa</i> (537)			
Ceftolozana/tazobactam	0,5	16	86,8
Cefepima	4	> 16	73,4
Ceftazidima	4	> 16	70
Meropeném	1	> 8	64,2
Piperacilina/tazobactam	8	> 16	68,9
<i>P. aeruginosa</i> (Ceftazidima R)			
Ceftolozana/tazobactam	4	> 32	56,5
Cefepima	> 16	> 16	23,6
Ceftazidima	> 16	> 16	0
Meropeném	8	> 8	24,8
Piperacilina/tazobactam	> 64	> 64	16,1
<i>P. aeruginosa</i> (Meropeném R)			
Ceftolozana/tazobactam	2	> 32	66,1
Cefepima	16	> 16	40,1
Ceftazidima	> 16	> 16	37
Meropeném	> 8	> 8	0
Piperacilina/tazobactam	64	> 64	34,4

MIC: concentração inibitória mínima; MIC₅₀: concentração inibitória mínima para 50% dos isolados; MIC₉₀: concentração inibitória mínima para 90% dos isolados; CLSI: *Clinical and Laboratory Standards Institute*; EUCAST: *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*; Ceftazidima R: resistente à ceftazidima, Meropeném R: resistente ao meropeném.

Adaptada de Pfaller et al., 2017.⁷

Tabela 2. Atividade antimicrobiana do ceftolozana/tazobactam, ceftazidima e meropeném contra isolados de *P. aeruginosa* estratificada por países da América Latina

País (nº de isolados)	% de isolados sensíveis de acordo com CLSI e EUCAST		
	Ceftolozana/ tazobactam	Ceftazidima	Meropeném
Argentina (119)	83,2	61,3	64,7
Brasil (213)	90,6	77	64,3
Chile (89)	77,5	49,4	51,7
México (116)	90,5	81,9	73,3

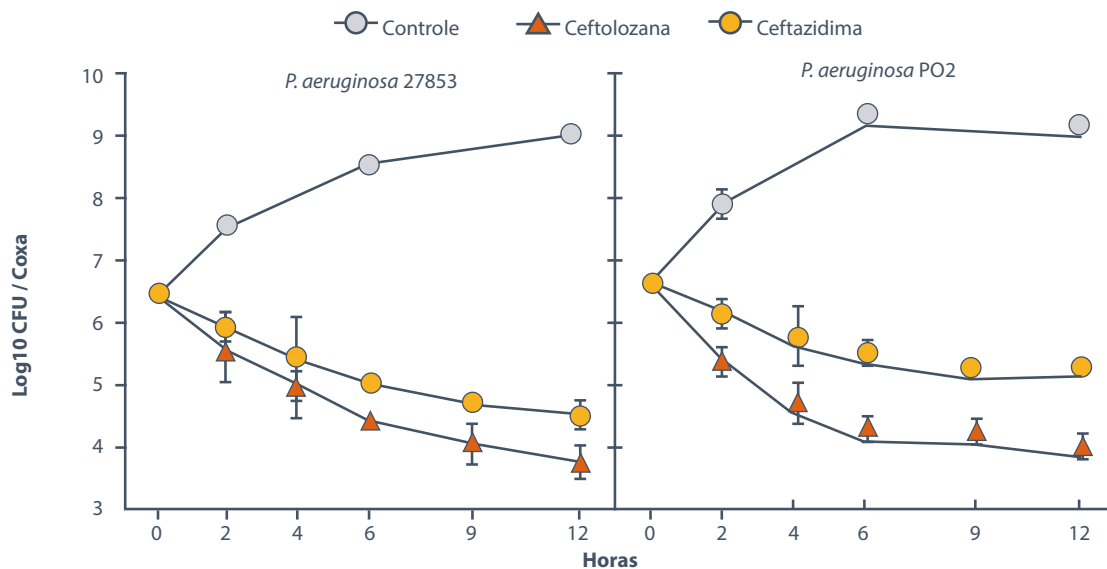
CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute; EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.
Adaptada de Pfaller et al., 2017.⁷

Embora todas as cefalosporinas respondam pelo mesmo índice farmacodinâmico (%fT > MIC), a ceftolozana expressa ação antibacteriana em período sobre a MIC muito menor comparada às outras cefalosporinas, demonstrando maior poder de ação dentro da classe. A ceftolozana inicia sua atividade bactericida mais rapidamente que a ceftazidima, causando estase bacteriana em %fT > MIC de 30% apenas, sendo que a ceftazidima necessita de %fT > MIC de 40%-45% para causar o mesmo

efeito. Sugere-se como justificativas para a superioridade da ceftolozana a sua maior taxa de morte bacteriana (Figura 3), destacada afinidade e amplitude às diferentes PBPs, e maior permeabilidade na membrana externa da *P. aeruginosa*.^{10,11}

Para que a posologia de ceftolozana/tazobactam seja efetiva no paciente, os regimes de dose devem proporcionar pelo menos valores de 40%fT > MIC.^{11,12} Embora os comitês CLSI,⁸ EUCAST⁹ e BrCast¹³ definam para ceftolozana/tazobactam

Figura 3. Período para atividade bactericida contra duas espécies diferentes de *P. aeruginosa* em coxa de rato neutropênico.



Adaptada de Craig et al.¹⁰

valor de *breakpoint* sensível (MIC ≤ 4mg/L), estudos por simulação de Monte Carlo sugerem que esse antimicrobiano pode atingir MICs de valor superior.^{14,15}

Natesan et al.¹⁵ avaliaram os regimes (375 mg a cada 8 horas (q8h); 750 mg q8h; 1,5 g q8h; 3 g q8h), em diferentes períodos de infusão (1-8 horas), nas

faixas de *clearance* de creatinina (15-29 mL/min; 30-50 mL/min; 51-120 mL/min; 121-180 mL/min) contra as MICs (4; 8; 16; 32 mg/L), e demonstraram que regimes otimizados por infusão estendida apresentam potencial com PTA ≥ 90% para alcançar MICs superiores ao *breakpoint* sensível (Figura 4).

Figura 4. Probabilidade de Alcançar o Objetivo (PTA em inglês), considerando diferentes regimes de infusão e diferentes faixas de disfunção renal contra MICs de 4 a 32 mg/L.

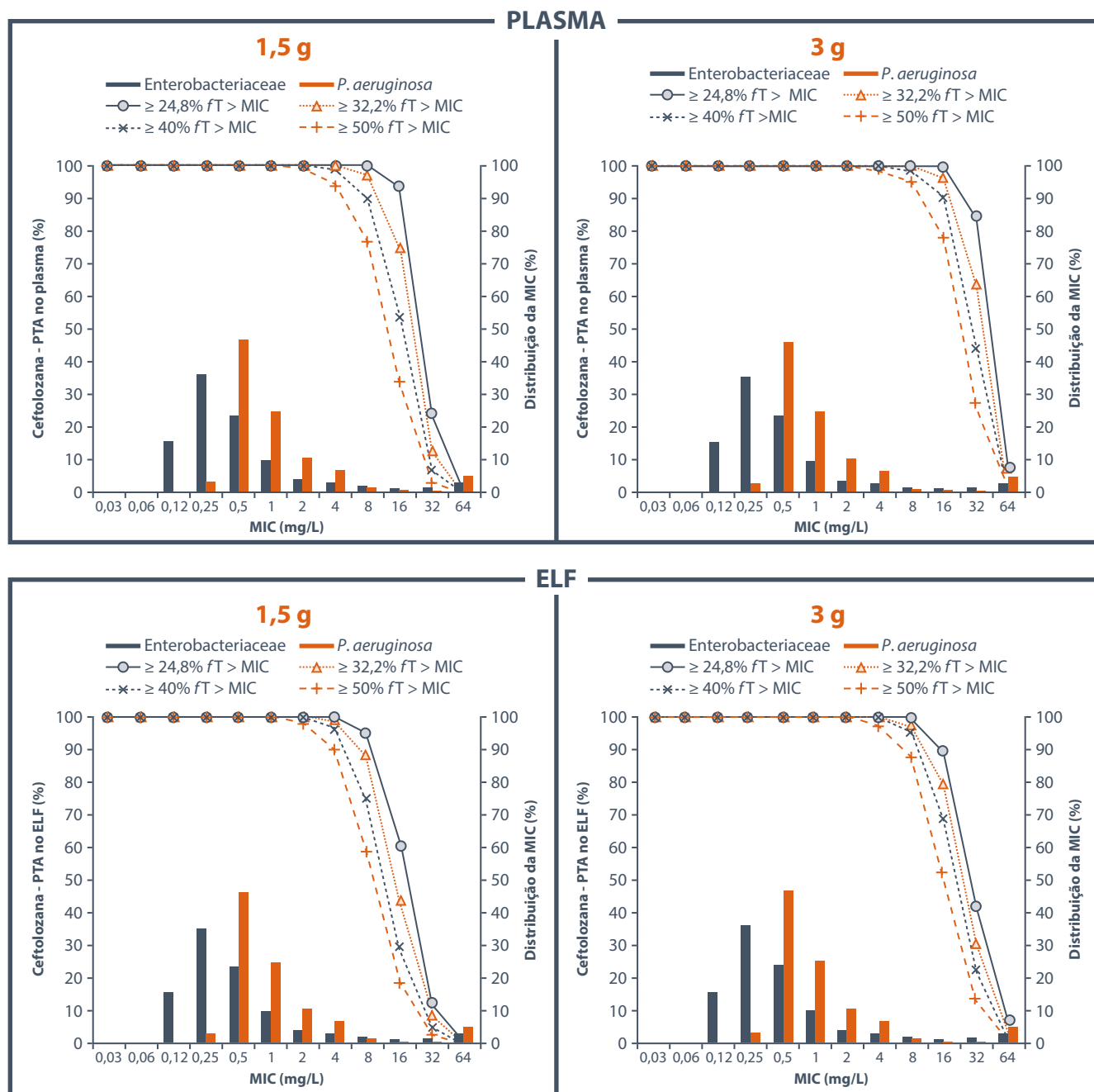


CL: *clearance* de creatinina.
Adaptada de Natesan et al., 2017.¹⁵

A análise farmacodinâmica por PK/PD também pode ser utilizada para avaliar o alcance farmacodinâmico dos regimes antimicrobianos nos diferentes sítios de infecção. Xiao et al.¹⁴ compararam o alcance farmacodinâmico dos regimes de ceftolozana/tazobactam (1,5 g q8h versus 3 g q8h – infundidos em 1 hora) capazes de combater pneumonia causada

por *P. aeruginosa* usando vários índices farmacodinâmicos ($\geq 32,2\%$ - $\geq 50\%$ $fT > MIC$), e demonstraram que apenas o maior regime fornece PTA adequada ($> 90\%$) no plasma e no fluido de revestimento epitelial (ELF) pulmonar para valores de $MIC \leq 8$ mg/L no índice $\geq 40\%$ $fT > MIC$ (Figura 5).

Figura 5. Probabilidade de atingir o objetivo. C/T em pacientes hospitalizados com pneumonia.



ELF: líquido epitelial; PTA: probabilidade de atingir o objetivo. Adaptada de Xiao et al., 2017.¹⁴

Posologias e função renal

A posologia de acordo com a função renal pode ser vista na tabela 3.

Conclusão

A boa atividade da ceftolozana/tazobactam contra isolados de Enterobacteriaceae produtoras de

ESBL e *P. aeruginosa* multirresistentes demonstrada pelas baixas MIC50/90 dos estudos epidemiológicos, e seu grande alcance farmacodinâmico, podendo atingir MICs até maiores que os definidos como *breakpoint* sensível, fazem desse recente antimicrobiano uma alternativa potencial importante para combater infecções complicadas.

Tabela 3. Posologia e função renal	
Clearance de creatinina (mL/min)	Posologia
> 50 mL/min	1,5 g q8h (infusão em 1 hora)
≥ 30-50 mL/min	750 mg q8h (infusão em 1 hora)
≥ 15- < 30 mL/min	375 mg q8h (infusão em 1 hora)
< 15 mL/min Doença renal em estágio final ou em hemodiálise	750 mg (dose inicial) + 150 mg q8h. Para pacientes em hemodiálise, administrar dose logo após a diálise

Clearance de creatinina estimado pela equação de Cockcroft-Gault.

Adaptada da bula de Zerbaxa[®] 16

Referências

1. Anne-Sophie B, Benoit G. Multidrug resistant (or antimicrobial-resistant) pathogens - alternatives to new antibiotics? *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14553.
2. Sorbera M, Chung E, Ho CW, et al. Ceftolozane/Tazobactam: a new option in the treatment of complicated gram-negative infections. *PT*. 2014;39(12):825-32.
3. Zhanel GG, Chung P, Adam H, et al. Ceftolozane/Tazobactam: A novel cephalosporin/b-lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs*. 2014;74:31-51.
4. Cho JC, Fiorenza MA, Estrada SJ. Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/β-lactamase inhibitor combination. *Pharmacotherapy* 2015;35(7):701-15.
5. Moya B, Zamorano L, Juan C, et al. Activity of a new cephalosporin, CXA-101 (FR264205), against b-lactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* mutants selected in vitro and after antipseudomonal treatment of intensive care unit patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:1213-17.
6. Moya B, Beceiro A, Cabot G, et al. Pan-b-lactam resistance development in *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains: molecular mechanisms, penicillin-binding protein profiles, and binding affinities. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:4771-8.
7. Pfaller MA, Shortridgea D, Sader HS, et al. Ceftolozane-tazobactam activity against drug-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* causing healthcare-associated infections in Latin America: report from the antimicrobial surveillance program (2013-2015). *Braz J Infect Dis*. 2017;21(6):627-37.
8. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 29th Informational supplement. CLSI M100-S29. 2019, CLSI, Wayne, PA.
9. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, 2019. Disponível em: <<http://www.eucast.org>>.
10. Craig WA, Andes DR. In: Vivo Activities of Ceftolozane, a New Cephalosporin, with and without Tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae, Including Strains with Extended-Spectrum β-Lactamases, in the Thighs of Neutropenic Mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013;57(4):1577-82.
11. Lepak AJ, Reda A, Marchillo K, et al. Impact of MIC Range for *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus pneumoniae* on the Ceftolozane In Vivo Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Target. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;58(10): 6311-14.
12. Xiao AJ, Miller BW, Huntington JA, et al. Ceftolozane/tazobactam pharmacokinetic/pharmacodynamic derived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia. *J Clin Pharmacol*. 2015;56:56-66.
13. BrCast. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Comitê Brasileiro de Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos. 2019.
14. Xiao AJ, Caro L, Popejoy MW, et al. PK/PD Target attainment with ceftolozane/ tazobactam using monte carlo simulation in patients with various degrees of renal function, including augmented renal clearance and end-stage renal disease. *Infect Dis Ther*. 2017;6:137-48.
15. Natesan S, Pai MP, Lodise TP. Determination of alternative ceftolozane/tazobactam dosing regimens for patients with infections due to *Pseudomonas aeruginosa* with MIC values between 4 and 32 mg/L. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 2813-16.
16. Bula de Zerbaxa® (sulfato de ceftolozana + tazobactam sódico). Anvisa. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7200342018&pIdAne-xo=10689298>.

