

# PRAXIS REPORT



Copyright Georg Thieme Verlag KG 2023

## Cefiderocol bei schweren MRGN-Infektionen – eine Bestandsaufnahme mit klinischem Update

## Praxis Report

Cefiderocol bei schweren MRGN-Infektionen  
März 2023  
ISSN 1611-7891

Dieser Praxis Report ist den Zeitschrift AINS und intensiv up2date beigelegt. Diese Ausgabe des Praxis Report entstand mit freundlicher Unterstützung der Shinoigi GmbH, Berlin.

**Diese Publikation erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeberschaft der AINS und intensiv up2date.**

### Autor\*innen

Dr. Beatrice Grabein  
Klinikum der Universität München  
Stabstelle Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene  
Campus Großhadern  
Marchionistraße 15  
81377 München  
E-Mail: [beatrice.grabein@med.uni-muenchen.de](mailto:beatrice.grabein@med.uni-muenchen.de)

Dr. Kora Huber  
Consultant Infektiologie  
Medizinjournalistin  
E-Mail: [Kora.L.Huber@t-online.de](mailto:Kora.L.Huber@t-online.de)

### Für den Verlag

Joachim Ortleb, Dr. Isabelle Ronge  
E-Mail: [Joachim.Ortleb@thieme.de](mailto:Joachim.Ortleb@thieme.de)

### Vertrieb

Malik Zighmi  
E-Mail: [Malik.Zighmi@thieme.de](mailto:Malik.Zighmi@thieme.de)

### Satz

Fotosatz Buck, Kumhausen  
E-Mail: [mail@fotosatzbuck.de](mailto:mail@fotosatzbuck.de)

### Titelbild

© [sinhyu/stock.adobe.com](https://sinhyu/stock.adobe.com)

### Verlag

© 2023. Thieme. All rights reserved.  
Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart  
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart  
Tel. 07 11 / 89 31-0, Fax 07 11 / 89 31-2 98  
[www.thieme.de](http://www.thieme.de)

## Druck

Grafisches Centrum Cuno GmbH & Co. KG,  
Gewerbering West 27, 39240 Calbe (Saale)

## Manuskripte

Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

## Copyright

Der Report und alle in ihm enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

## Fotokopien

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme des Reports in Lesezirkel ist nicht gestattet.

## Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autor\*innen, Herausgebende und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Reports entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jede\*r Benutzende ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten oder einer Spezialistin festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Report abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzenden. Autor\*innen und Verlag appellieren an alle Benutzenden, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Thieme unterstützt einen Sprachgebrauch, der darauf zielt, die Gleichstellung aller Geschlechter widerzuspiegeln. Aus Gründen der Lesbarkeit kann es vorkommen, dass nur das generische Maskulinum verwendet wird, damit sind aber alle Geschlechter gleichermaßen gemeint.

## Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Report berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.



# PRAXIS REPORT

- |                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| <p>2 Impressum</p> <p>3 Editorial</p> | <p>4 <b>Cefiderocol – ein Antibiotikum für schwere „4MRGN“-Infektionen als Antwort auf die Vorgaben der WHO</b></p> <p>11 Literatur</p> |
|---------------------------------------|---|



Dr. Beatrice Grabein,  
München



Dr. Kora Huber,  
Frankfurt a. M.

## Cefiderocol erfüllt wichtigen Medizinischen Bedarf

Aufgrund der Fortschritte in der Medizin ist es gelungen, viele Menschenleben zu retten. Hierzu gehören erfolgreiche Organtransplantationen, die Anwendung neuer Therapieoptionen bei Krebserkrankungen oder auch die Durchführung großer chirurgischer Eingriffe und die intensivmedizinische Versorgung. Diese Maßnahmen, welche die körpereigene Immunabwehr schwächen, erhöhen jedoch das Patientenrisiko für Infektionen, besonders auch das Risiko für Infektionen durch multiresistente Erreger. Die Durchführung dieser Operationen und Therapien ist nur dann ethisch vertretbar und erfolgreich, wenn auch effiziente Antiinfektiva zur Verfügung stehen, mit denen diese Infektionen, wenn sie auftreten, erfolgreich bekämpft werden können. Deshalb hat die WHO der Entwicklung neuer Antibiotika hohe Priorität zugeteilt. Am dringlichsten („Priority urgent“) werden Antibiotika gebraucht, die auch dann noch wirksam sind, wenn die üblicherweise sehr effizienten Carbapenem-Antibiotika bei gramnegativen Erregern nicht mehr eingesetzt werden können. Dies sind Infektionen mit Carbapenem-resistenten Enterobacterales, Carbapenem-resistenten Pseudomonas aeruginosa und Carbapenem-resistenten Acinetobacter baumannii, die in Deutschland auch als „4MRGN“ bezeichnet werden und mit hoher Morbidität und hoher Letalität assoziiert sind. Zur Bekämpfung dieser nach WHO kritischsten Erreger wurde Cefiderocol entwickelt. Sein Wirkspektrum umfasst alle diese Erreger, unabhängig vom zu Grunde liegenden Carbapenem-Resistenzmechanismus und es erfasst auch „4MRGN“, die Metallo-Betalaktamasen (MBL) bilden. Als Siderophor-Antibiotikum hat Cefiderocol einen einzigartigen Zelleintrittsmechanismus, der es ihm ermöglicht, als „trojanisches Pferd“ in die Bakterienzelle einzudringen und die bakteriellen Resistenzmechanismen zu überwinden. Hierdurch hebt sich Cefiderocol von den anderen neueren Antibiotika zur Therapie von „4MRGN“ ab. Cefiderocol ist zugelassen für die Behandlung schwerer Infektionen durch aerobe gramnegative Bakterien unabhängig von der Lokalisation und Indikation, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Dass Cefiderocol bei diesen Patienten Leben rettet, wurde im Rahmen des Compassionate-Use-Programms, des Early Access-Programms (EAP) sowie in klinischen Studien und der Anwendung im klinischen Alltag bestätigt.

# Cefiderocol – ein Antibiotikum für schwere „4MRGN“-Infektionen als Antwort auf die Vorgaben der WHO

Herausgeberinnen/Herausgeber: Dr. Beatrice Grabein,  
München  
Dr. Kora Huber,  
Frankfurt a. M.

## ZUSAMMENFASSUNG

Cefiderocol (Fetcroja®) ist das 1. zugelassene Siderophor-Antibiotikum, das aufgrund seiner chemischen Struktur aus einem Cephalosporin und einem Katechol-Siderophor über einen neuartigen Zelleintrittsmechanismus und ein dadurch optimiertes Wirkprinzip verfügt [7, 14, 34, 42]. Cefiderocol überwindet die Resistenzmechanismen gramnegativer Bakterien und ist auch dann noch wirksam, wenn andere Antibiotika keine Aktivität mehr aufweisen. Dies konnte sowohl mikrobiologisch als auch klinisch eindrucksvoll belegt werden [3, 8, 15, 21, 43].

## Antibiotikaresistenzen – auch im 21. Jahrhundert eine besondere Bedrohung

Die steigende Zahl resistenter Bakterien gegen eine Vielzahl an Antibiotika bereitet auch im 21. Jahrhundert Grund zur Sorge und gehört nach Aussage der WHO zu den größten Herausforderungen und Bedrohungen für die Gesundheitsversorgung. Hierbei stellen bakterielle Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger (MRGN), insbesondere Carbapenem-resistente Erreger für den Patienten ein besonderes Risiko dar [40]. Auch nach erfolgreicher Operation, erfolgreicher Organtransplantation, nach effizienter immunsuppressiver Therapie oder erfolgreicher intensivmedizinischer Behandlung wird der Patient nur dann überleben, wenn seine Infektion adäquat, das heißt mit einem wirksamen Antibiotikum rechtzeitig behandelt wird und geheilt werden kann [38]. Die Auswahl des richtigen Antibiotikums muss Patientenindividuell, Infektions-spezifisch und Erreger-spezifisch erfolgen.

Besonders besorgniserregend ist der weltweite Resistenzanstieg gegenüber Carbapenemen, die lange Zeit als sichere Option bei schweren MRGN-Infektionen eingesetzt werden konnten. Carbapenem-resistente (CR) Enterobacterales, CR *Pseudomonas aeruginosa* und CR *Acinetobacter baumannii* wurden von der Weltgesundheitsorganisation daher als besonders kritisch eingestuft. Auch in Deutschland steigt die Inzidenz, wie aktuelle Zahlen des Robert-Koch-Instituts bestätigen. Dabei ist die Zunahme der CR-Erreger, die Metallo-Betalaktamasen (MBL) bilden, besonders

beunruhigend, da die hierfür zur Verfügung stehenden Therapieoptionen sehr limitiert sind [28].

## Wodurch unterscheidet sich Cefiderocol von anderen Beta-Laktam-Antibiotika?

Cefiderocol besteht aus einem Cephalosporin und einem Katechol-Siderophor. Die günstigen Eigenschaften eines Cephalosporins wie hohe Bakterizidie, gute Verträglichkeit und geringes Interaktionspotenzial werden mit den Eigenschaften eines Siderophors vereint. Siderophore sind eisenbindende Moleküle, die von Bakterien freigesetzt und zur Aufnahme von extrazellulärem Eisen genutzt werden. Eisen ist für das Zellwachstum gramnegativer Bakterien essenziell und damit überlebenswichtig. Mit seiner Katechol-Einheit imitiert Cefiderocol ein bakterielles Siderophor und wird dadurch auch aktiv über das bakterielle Eisentransportsystem ins Zellinnere gramnegativer Bakterien aufgenommen. Über diesen Eintrittsmechanismus werden Porinkanal- und Effluxpumpen-vermittelte Resistenzmechanismen gramnegativer Erreger weitestgehend umgangen. Cefiderocol verhält sich also wie ein „Trojanisches Pferd“. Es werden somit hohe Cefiderocol-Konzentrationen im periplasmatischen Raum erreicht und die Bindung an die Zielmoleküle, die Penicillin-bindenden Proteine, kann ungehindert erfolgen. Die Zellwandsynthese wird gehemmt, die Bakterienzelle stirbt ab.

Zusätzlich ist Cefiderocol durch seine besondere chemische Struktur vor der Hydrolyse durch klinisch

relevante Beta-Laktamasen aller Klassen, inklusi-  
ver Metallo-Beta-Laktamasen zuverlässig geschützt.  
Cefiderocol ist also stabil gegenüber allen, bei MRGN  
teilweise sogar in Kombination vorhandenen Resis-  
tenzmechanismen, wie Porinkanalverlust, Effluxpum-  
pen und Beta-Laktamasen.

Cefiderocol ist lokalisationsunabhängig für die  
Behandlung von MRGN-Infektionen zugelassen, wenn  
nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfü-  
gung stehen [6, 7, 9, 10, 33, 34, 39, 42].

Die mikrobiologischen Daten zeigen, dass Cefiderocol  
selbst dann noch über eine hohe In-vitro-Wirksamkeit  
verfügt, wenn andere innovative Antibiotika (-Kombina-  
tionen) schon unwirksam sind (► **Abb. 1**) [7, 16, 36, 42].  
Nye et al. berichten über den erfolgreichen klinischen  
Cefiderocol-Einsatz bei Mukoviszidose-Exazerbation mit  
hoch resistenten Burkholderia cepacia-Komplex [24].

Dass Cefiderocol bei kritisch kranken Patienten mit  
Infektionen durch hoch resistente Bakterien wirk-  
sam ist, auch wenn andere Therapieoptionen nicht  
erfolgreich waren, konnte im Rahmen des weltweiten  
Compassionate-Use-Programms bei 160 Patienten  
vor Einführung des Präparates und des Early-Access-  
Programms bei 853 Patienten gezeigt werden. Für  
diese Patienten war Cefiderocol die letzte Option, um  
irreversible Gewebeschäden, Amputationen oder den  
Tod zu verhindern [3, 8, 10, 20, 21, 43].

- Im Early-Access-Programm wurden bis Septem-  
ber 2022 insgesamt 853 Patienten aus 17 Ländern  
(die häufigsten waren Spanien, Italien, Frankreich,

## ÜBERWINDUNG VON MULTIRESISTENZEN

Zelleintrittsmechanismus u. hohe Betalaktamase-Stabilität  
verleihen Cefiderocol das Potenzial, die MRGN-Resistenz-  
mechanismen zu überwinden [39]:

- Effluxpumpen-Hochregulation
- Porinkanalveränderungen
- Beta-Laktamasen:
  - KPC
  - OXA-Carbapenemasen
  - Metallo-Beta-Laktamasen

Dies gilt für Enterobacterales (z. B. Klebsiella pneumoniae),  
Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter baumannii sowie  
Stenotrophomonas maltophilia.

Deutschland und Belgien) behandelt. Schwere  
lebensbedrohliche Infektionen wie Bakteriämie/  
Sepsis und nosokomiale Pneumonien (HAP), ins-  
besondere auch Beatmungspneumonien ver-  
ursacht durch hoch resistente gramnegati-  
ve Erreger, in 1. Linie Carbapenem-resistente  
Pseudomonas aeruginosa und Carbapenem-  
resistente Acinetobacter baumannii, wurden mit  
Cefiderocol behandelt. Die Ergebnisse belegen  
die Wirksamkeit von Cefiderocol im klinischen  
Alltag und unterstreichen den Einsatz bei kri-  
tisch kranken Patienten mit schweren Infektionen  
durch MRGN-Erreger [3, 8, 21, 43].

- In der Zulassungsstudie APEKS-cUTI bei komplizierten Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis, war Cefiderocol der Vergleichsmedikation Imipenem/Cilastatin überlegen (Post-hoc-Analyse) [29].

	Enterobacterales					P. aeruginosa				Acine- tobac- ter	Steno- tropho- monas
	AmpC	KPC	ESBL	OXA-48	MBL	AmpC	Efflux ↑	Porin ↓	MBL		
Imipenem/ Relebactam	●	●	●	○	○	●	●	●	○	●	○
Meropenem/ Vaborbactam	●	●	●	○	○	●	○	○	○	●	○
Ceftazidim/ Avibactam	●	●	●	●	○	●	○	●	○	○	○
Ceftolozan/ Tazobactam	○	○	●	○	○	●	●	●	○	○	○
Eravacyclin	●	●	●	●	●	○	○	○	○	●	●
Cefiderocol	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

● zumeist wirksam    ● teilweise wirksam    ○ unwirksam

resistenzbedingte Wirklücken bestehen selbst für neuere Kombinationen aus Betalaktam und Betalaktamase-Inhibitor, nicht jedoch für Cefiderocol

► **Abb. 1** Cefiderocol überwindet die 3 entscheidenden Mechanismen der Carbapenem-Resistenz bei MRGN [16].

- In der APEKS-NP Zulassungsstudie bei Patienten mit nosokomialen Pneumonien, einschließlich Beatmungspneumonien, erreichte Cefiderocol den primären Endpunkt der Nichtunterlegenheit im Vergleich zu einer Meropenem-Hochdosis-therapie, verabreicht als „extended infusion“. Bei HAP-Patienten mit Beatmung lag die Gesamletalität in der Cefiderocol-Gruppe mit 14% numerisch niedriger als in der Hochdosis-Meropenem-Gruppe (24%), statistische Signifikanz wurde nicht erreicht [41].

Die offene, erregere fokussierte CREDIBLE-CR-Studie belegt die Wirksamkeit und Sicherheit von Cefiderocol bei schweren Infektionen bei Hochrisikopatienten durch Carbapenem-resistente gramnegative Erreger in einer sehr heterogenen Patientenpopulation mit meist komplexen Grunderkrankungen. In den beiden Behandlungsgruppen gab es zum Zeitpunkt der Randomisierung beträchtliche Unterschiede. Patienten in der Cefiderocol-Gruppe waren insbesondere bei Acinetobacter-Infektionen schwerer krank (► **Tab. 1**) [2, 18, 39].

► **Tab. 1** CREDIBLE-CR: Patienten, Erreger, Therapieerfolg, Letalität [2, 18, 39].

		Cefiderocol-Gruppe	BAT-Gruppe
Patient auf ICU bei Einschluss	alle	56%	43%
	Acinetobacter baumannii	81%	47%
septischer Schock in Vorgeschichte oder bei Randomisierung	alle	19%	12%
	Acinetobacter baumannii	26%	6%
Acinetobacter spp. (Anzahl)		37	17
Stenotrophomonas maltophilia (Anzahl)		5	0
Alter ≥ 65		63%	45%
Antibiotika in Monotherapie		83%	29%
Kreatinin-Clearance < 30		20%	14%
Letalität CRE		13,8%	27,3%
klinische Heilung CRE		66%	45%
klinische Heilung MBL-Bildner		75%	29%
Letalität bei Pseudomonas aeruginosa		13%	22%
klinische Heilung Pseudomonas aeruginosa		75%	55%
therapiebedingte Nebenwirkungen	alle	15%	22%
	schwere	1%	10%

BAT: „best available therapy“; CRE: Carbapenem-resistente Enterobacterales; MBL: Metallo-Beta-Laktamasen

## Cefiderocol bei schweren Infektionen durch multiresistente Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa ist nach wie vor einer der häufigsten Erreger nosokomialer Infektionen. Immungeschwächte Patienten sind besonders gefährdet, aber auch alle anderen Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren. Die Resistenz gegen ehemals gut wirksame Antibiotika stellt eine globale therapeutische Herausforderung dar. Pseudomonas aeruginosa ist in der Lage, unterschiedliche Resistenzmechanismen auszubilden, zu denen hochregulierte Effluxpumpen, Porinkanalveränderungen sowie eine Vielzahl an Beta-Laktamasen, einschließlich Carbapenemasen, gehören [20]. In Deutschland sind diese Carbapenemasen, in 1. Linie MBLs, am häufigsten VIM-2 [28]. Die meisten Pseudomonas-aeruginosa-Infektionen mit begrenzten Therapieoptionen („difficult to treat-resistance“ DTR) findet man auf der Intensivstation und in Krankenhäusern mit Langzeit-Akutversorgung. Multiresistente Pseudomonas aeruginosa sind eine Ursache für schwere Superinfektionen wie beatmungsassoziierte Pneumonien (VAP) und BSI bei kritisch kranken Patienten mit COVID-19 [19]. Zu den Risikofaktoren für DTR Pseudomonas-aeruginosa-Infektionen gehören Immundefekte, chronische Lungenerkrankungen (z. B. zystische Fibrose, COPD), die Aufnahme auf eine Intensivstation innerhalb eines Jahres und eine Carbapenem- oder Fluorchinolon-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate [17]. Pseudomonas aeruginosa ist einer der 6 führenden Erreger für Todesfälle im Zusammenhang mit Resistenz [1]. Darüber hinaus sind die Krankenhausverweildauer, die Wiederaufnahmeraten und die Kosten pro Infektion bei Fällen mit DTR P.-aeruginosa-Infektionen höher als bei Nicht-DTR-P.-aeruginosa-Infektionen [5, 20].

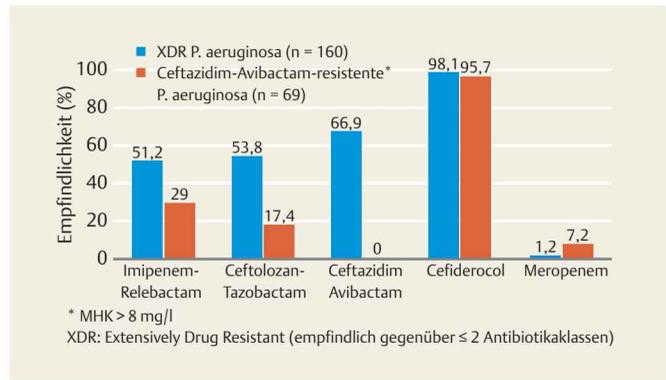
### In-vitro-Wirksamkeit im Vergleich

- Die SENTRY-Surveillance-Studie zeigte eine überlegene In-vitro-Wirksamkeit von Cefiderocol bei Pseudomonas aeruginosa im Vergleich zu allen anderen neuen Antibiotika. Dies gilt auch für Isolate, die gegenüber Ceftazidim-Avibactam, Ceftolozan-Tazobactam oder Imipenem-Relebactam resistent waren (► **Abb. 2**) [32]. Gattermann et al. bestätigte diese Ergebnisse für Pseudomonas-aeruginosa-Stämme, die bei Patienten in deutschen und österreichischen Kliniken isoliert wurden [11], Candel et al. für Isolate aus europäischen Kliniken, die im Rahmen der SIDERO-Surveillance-Studie getestet wurden [4].
- Aktuelle Daten aus dem Universitätsklinikum in Frankfurt bei 223 MDR Pseudomonas-aeruginosa-Isolaten bestätigen, dass unter den

verfügbaren neuen MRGN-Antibiotika Cefiderocol das wirksamste antipseudomonale Beta-Laktam-Antibiotikum ist und auch bei Stämmen wirkt, die gegenüber den anderen neuen Antibiotika resistent sind. Nach Testung waren 46,6% der Isolate Ceftolozan-Tazobactam-, 48,4% Ceftazidim-Avibactam- und 97,4% Cefiderocol-empfindlich [37].

### Klinische Ergebnisse mit Cefiderocol bei schwer kranken Patienten

- Cefiderocol wurde bei schwer kranken Patienten mit Infektionen durch MBL-bildende *Pseudomonas aeruginosa* und DTR-*Pseudomonas aeruginosa* im Rahmen des Compassionate-Use-Programms, des Early-Access-Programms sowie in klinischen Studien und im klinischen Alltag erfolgreich eingesetzt. Die Patienten waren vorbehandelt, in 1. Linie mit Kombinationen aus Colistin und einem Carbapenem und/oder anderen Antibiotika. Die Umstellung auf Cefiderocol erfolgte aufgrund mangelnden klinischen Ansprechens oder einer Verschlechterung unter der Kombinationstherapie bzw. aufgrund von Nebenwirkungen (z. B. Nierenversagen unter Colistin und Erhöhung der Leberparameter unter Aztreonam) (► **Tab. 2**) [3, 21, 23, 33, 39, 43].



► **Abb. 2** XDR *Pseudomonas aeruginosa*; Ergebnisse SENTRY Surveillance Europa 2020–2021 [32].

- Cefiderocol konnte als Salvage-Behandlung bei Patienten mit DTR *Pseudomonas-aeruginosa*-Infektionen (DTR-P), für die es keine anderen verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten gab, hohe Therapieerfolge erzielen [3, 21, 43].
- Meschiari et al. berichtet über 17 schwer kranke Patienten mit DTR *Pseudomonas-aeruginosa*-Infektionen, bei denen frühere Therapien versagt hatten. Insgesamt waren 15 (88,2%) Intensivpatienten, 29% mit septischem Schock, 41,2% mit beat-

► **Tab. 2** Publierte Fallbeispiele zum klinischen Einsatz von Cefiderocol bei schweren *Pseudomonas-aeruginosa*-Infektionen.

Publikation	Pathogen(e)	Infektionsquelle	Dosis	Ergebnis
Stevens	MDR <i>P. aeruginosa</i>	clAI/Osteomyelitis	0,75 g alle 12 Stunden (basierend auf der Nierenfunktion)	klinische Heilung
Edgeworth	XDR <i>P. aeruginosa</i>	bakterämische native Klappenendokarditis	2 g q8h, reduziert auf 2 g q12h (basierend auf der Nierenfunktion)	mikrobiologische Eradikation
Zingg	<i>P. aeruginosa</i> (VIM-produzierend) ( <i>A. baumannii</i> & <i>E. cloacae</i> )	Osteomyelitis	keine Angaben	klinische Heilung
Kufel	XDR <i>P. aeruginosa</i>	Empyem	2 g q8h	klinische Heilung, mikrobiologische Eradikation, unvollständig (Kolonisation)
Sigmon	MDR <i>P. aeruginosa</i>	BSI	keine Angaben	Patient entlassen, klinische Heilung vermutet
Ferry	PDR <i>P. aeruginosa</i>	Spinalabszess	keine Angaben	clinical cure
Bodro	XDR <i>P. aeruginosa</i>	Portalprotheseninfektion und Bakteriämie	2 g q8h	klinische Heilung; keine Wiederholung nach 3 Monaten
Bavaro	XDR <i>P. aeruginosa</i>	neurochirurgische Site-Infektion	2 g q8h	klinische Heilung; kein Rückfall > 44 Tage nach Behandlungsende
Bleibtreu	XDR <i>P. aeruginosa</i> (9 Patienten)	RTI (n = 8); IAI (n = 1); UTI (n = 1); BJI + SSTI (n = 1)	2 g q8h (n = 6); 0,75 g q12h (n = 1, basierend auf Nierenfunktion)	clinical cure (n = 3); immunsuppressive Therapie (klinische Heilung; n = 1); klinischer Versager (n = 3); Tod durch Infektion (n = 2)

mungsassoziierter Pneumonie (71 % COVID-19-Patienten). Weitere Indikationen waren komplizierte intraabdominale Infektionen, Ecthyma gangraenosum, nosokomiale Pneumonie mit Empyem, Osteomyelitis, primärer Bakteriämie und nosokomialer Meningitis durch externe Ventrikeldrainage. Unter Cefiderocol konnte eine klinische Heilungsrate von 70,6 % und eine mikrobiologische Heilungsrate von 76,5 % erzielt werden. Die Autoren folgern, dass diese hohen Therapieerfolge umso relevanter sind, da fast 90 % Intensivpatienten waren und alle eine Nachbeobachtungszeit von 90 Tagen hatten [21].

- Bei 2 über 50 Jahre alten immungeschwächten Blutkrebs-Patienten entwickelten sich nach Knochenmarktransplantationen lebensbedrohliche Pseudomonas-Blutstrominfektionen, für die nur Cefiderocol als adäquate Therapie zur Verfügung stand. Beide Bakteriämien konnten mit Cefiderocol geheilt werden, sodass beide Patienten ihre Krebsbehandlung erfolgreich fortsetzen konnten [12].
- Novak et al. berichtet über einen Patienten in Deutschland mit schwerer Pseudomonas-aeruginosa-Infektion, resistent gegenüber Ceftolozan-Tazobactam und Ceftazidim-Avibactam, bei dem Cefiderocol als einzige verbleibende Option erfolgreich eingesetzt werden konnte [23].

## Cefiderocol bei schweren Infektionen durch multiresistente Acinetobacter baumannii

Die WHO hat Carbapenem-resistente Acinetobacter baumannii (CRAB) als besonders relevant für die Entwicklung neuer Antibiotika bewertet. Patienten mit CRAB-Infektionen haben ein hohes Risiko für Therapieversagen mit einer Letalität in klinischen Studien von 40–70 %, je nach Zustand des Patienten, klini-

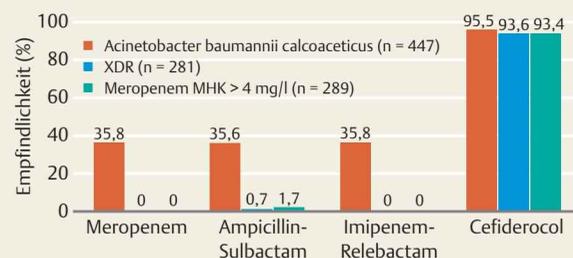
chem Schweregrad und Art der Infektion. Die COVID-19-Pandemie hat die Situation weiter verkompliziert und zu einer Ausbreitung multiresistenter Organismen im Krankenhausumfeld geführt [8–10]. Cefiderocol verfügt über eine sehr gute In-vitro-Wirksamkeit gegenüber Acinetobacter baumannii und auch hoch resistente Isolate, einschließlich solcher mit Colistin-Resistenz, erwiesen sich zu über 90 % als Cefiderocol-empfindlich ▶ **Abb. 3** [32, 36].

### ÜBERLEGENHEIT IN STUDIEN

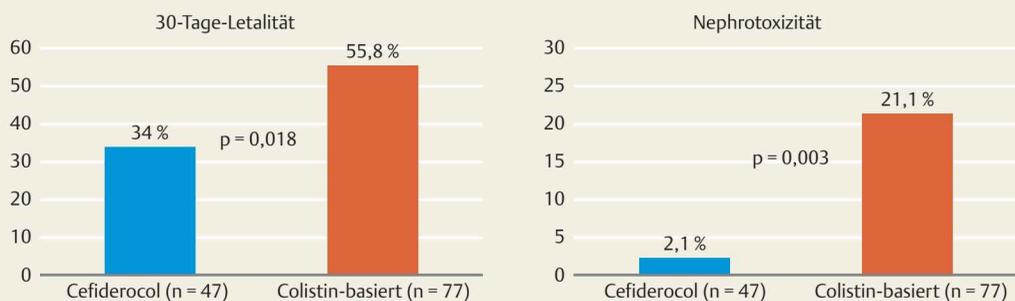
Cefiderocol war in den Surveillance-Studien aufgrund der Eisen-Chlorokatechol-Seitenkette den Vergleichsantibiotika bei Acinetobacter baumannii überlegen. Dies konnte auch für Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia und E. coli gezeigt werden [30, 36].

### Klinische Ergebnisse mit Cefiderocol bei schwer kranken Patienten

- Die COVID-19-Pandemie führte in vielen Ländern zu mehr Infektionen mit resistenten gramnegativen Erregern bei Patienten auf Intensivstationen, die z. T. über längere Zeit beatmet werden mussten. In einer multizentrischen Beobachtungsstudie bei 107 Intensivpatienten mit schweren COVID-19-Infektionen durch Carbapenem-resistente Acinetobacter baumannii, überwiegend Infektionen des Blutstroms (BSI) und der unteren Atemwege, erhielten alle Patienten (n = 42) in der Cefiderocol-Gruppe eine Monotherapie, Colistin wurde überwiegend (82 %) in Kombination verabreicht. In der multivariablen Analyse war der SOFA-Score der unabhängige Risikofaktor für die Sterblichkeit. Cefiderocol war mit einem nichtsignifikant niedrigeren Letalitätsrisiko verbunden [25].
- In einer weiteren retrospektiven Beobachtungsstudie erhielten 124 Patienten mit Carbapenem-resistenten Acinetobacter-baumannii-Infektionen (BSI, beatmungsassoziierte Pneumonien [VAP] und andere), entweder Cefiderocol- (n = 47) oder Colistin-haltige (n = 77) Therapien. Die 30-Tage-Sterblichkeit (primäres Zielkriterium) war bei Patienten, die Colistin erhielten, signifikant höher als bei Patienten, die Cefiderocol-basierte Therapien erhielten. Nephrotoxizität war in der Colistin-Gruppe signifikant häufiger ▶ **Abb. 4** [8].
- Eine Publikation aus der Schweiz beschreibt 3 Patienten, die alle nach Unfällen ein Polytrau-



▶ **Abb. 3** In-vitro-Wirksamkeit im Vergleich Acinetobacter baumannii; SENTRY Surveillance Europa 2020–2021 [32].



► **Abb. 4** 30-Tage-Sterblichkeit unter Cefiderocol-Regime signifikant niedriger; Nephrotoxizität unter Colistin-Regime signifikant höher [8].

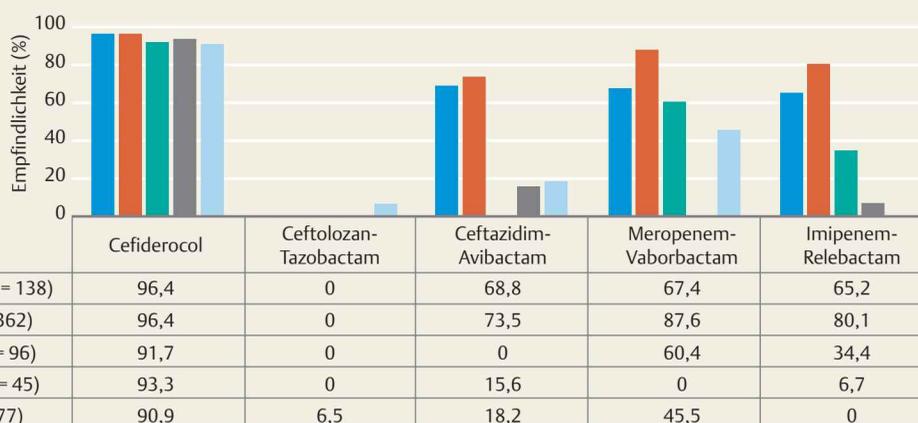
ma hatten und für die Cefiderocol die einzige Behandlungsoption war.

- Ein 29-jähriger Mann mit Polytrauma durch Motorradunfall und Knocheninfektion mit XDR/CR *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* und *Enterobacter cloacae* konnte nach erfolgreicher Cefiderocol-Therapie als geheilt nach Hause entlassen werden.
- Ein 64-jähriger Patient mit Polytrauma nach Sturz und einer in Folge aufgetretenen Wirbelsäuleninfektion mit MDR *Acinetobacter baumannii*, wurde mit Cefiderocol erfolgreich behandelt.
- Ein 62-jähriger Trauma-Patient wurde nach Unfall in Thailand in die Schweiz repatriert und entwickelte ein kompliziertes Lungenempyem durch *Acinetobacter baumannii*. Nach Antibiogramm erwies sich Cefiderocol als einzig mögliche Therapieoption. Beim Follow-up waren alle 3 Infektionen unter der Cefiderocol-Therapie geheilt.

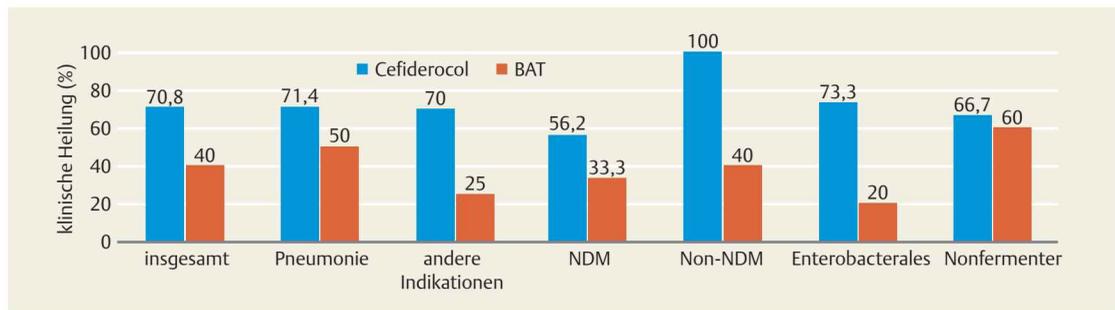
Hierbei handelte es sich um Patienten, die vorher gesund waren und nach unerwarteten Traumata komplizierte schwere Infektionen durch hoch resistente Erreger entwickelten. Nach diversen erfolglosen Antibiotikabehandlungen konnten alle 3 Patienten nach Umstellung der Therapie auf Cefiderocol geheilt werden und in ihr früheres Leben zurückkehren [43].

### Carbapenem-resistente Enterobacterales (CRE): Vorteil von Cefiderocol insbesondere bei MBL-bildenden Stämmen

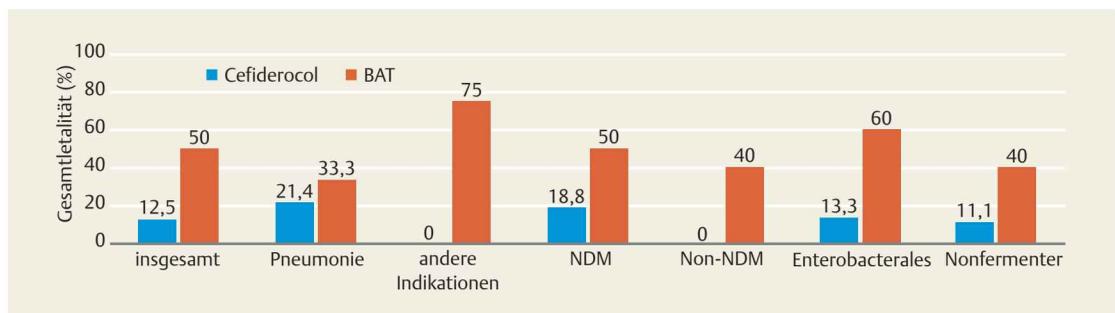
Kolonisations- und Infektionsraten mit Carbapenem-resistenten gramnegativen Enterobacterales sind v. a. in südosteuropäischen Ländern hoch und werden mit steigender Tendenz auch in Deutschland nachgewiesen [28]. OXA-48 (Serin-Carbapenemase), VIM-1 (Metallo-Carbapenemase, MBL) und KPC-2 (Serin-Carbapenemase) sind die prävalentesten



► **Abb. 5** Ergebnisse ARTEMIS-Surveillance. Empfindlichkeit gramnegativer klinischer Isolate in Europa: Enterobacterales [13].



► **Abb. 6a** Klinische Heilung beim Test of Cure bei Infektionen durch MBL-Bildner im Rahmen der CREDIBLE + APEKS-NP-Studien [22, 35].



► **Abb. 6b** Gesamtletalität bei Infektionen durch MBL-Bildner im Rahmen der Studien CREDIBLE + APEKS-NP [22, 35].

Carbapenemasen bei Enterobacterales in Deutschland [28]. MBL-bildende Enterobacterales verursachen eine besondere Problematik, da auch die neuen Betalaktam/BLI-Kombinationen wie Ceftazidim-Avibactam oder Imipenem-Relebactam nicht wirksam sind und von den neuen Antibiotika nur Cefiderocol eine gute Wirksamkeit in vitro und in vivo belegen konnte [2, 26, 27, 35].

Im Rahmen der ARTEMIS-Surveillance-Studie wurden Isolate aus europäischen Kliniken gegenüber neuen „4MRGN“-wirksamen Antibiotika getestet. Ein hoher Anteil der „4MRGN“-CRE-Isolate erwies sich als Cefiderocol-empfindlich. Dies gilt auch für Isolate, die gegenüber anderen, neueren Antibiotika resistent waren (► **Abb. 5**) [13].

### Klinische Ergebnisse mit Cefiderocol bei CRE-Infektionen

- In der CREDIBLE-Studie war die Gesamtletalität bei CRE-Infektionen bei Patienten, die mit Cefiderocol behandelt wurden, numerisch niedriger als bei Patienten, die die beste verfügbare Therapie (BAT) erhalten hatten (► **Tab. 1**). Auch hinsichtlich des primären Zielkriterium klinische Heilung war Cefiderocol mit 66 % numerisch besser als die BAT mit 45 % (► **Tab. 1**) [2, 39].

- Deutlicher werden die Unterschiede der CREDIBLE-Studie bei Patienten mit MBL-Enterobacterales-Infektionen bezüglich klinische Heilung, mikrobiologische Eradikation und Letalität [35].

### Klinische Ergebnisse mit Cefiderocol bei MBL-Bildnern

Die gute klinische Cefiderocol-Wirksamkeit bei Infektionen durch MBL-bildende MRGN (CRE und Nonfermenter) wird bestätigt anhand der klinischen Heilungs- und Gesamtletalitätsraten bei Patienten mit MRGN-MBL-Infektionen, die in der CREDIBLE (Cefiderocol vs. BAT) oder APEKS-NP (Cefiderocol vs. Meropenem-Hochdosis-Langzeitinfusion) behandelt worden waren (► **Abb. 6a** u. **6b**) [22, 35].

## FAZIT

Cefiderocol, das 1. und bisher einzige Siderophor-Antibiotikum, ist bei schweren Infektionen mit XDR und DTR *Pseudomonas-aeruginosa*-Stämmen eine wichtige Therapieoption aufgrund seiner starken In-vitro-Aktivität, die höher ist als die der neueren BL-BLI-Kombinationen, und der guten klinischen Wirksamkeit mit hohen mikrobiologischen Eradikations- und hohen klinischen Heilungsraten [11, 31, 32, 37]. Dies gilt auch für hoch resistente *Pseudomonas-aeruginosa*-Stämme, die MBL-bilden [3, 20, 21, 26, 35, 43].

Bei *Acinetobacter baumannii* verfügt Cefiderocol über eine höhere In-vitro-Wirksamkeit im Vergleich zu den anderen hier empfohlenen Antibiotika (► **Abb. 3**) [32]. Bei schwerstkranken Patienten mit XDR *Acinetobacter-baumannii*-Infektionen konnte Cefiderocol auch dann Leben retten, wenn alle anderen Therapieoptionen versagt hatten (► **Abb. 4**). Die im Jahr 2022 publizierten Ergebnisse konnten bisher nicht in aktuelle Therapieempfehlungen einbezogen werden, da die Deadline für berücksichtigte Literatur vor deren Erscheinen war [3, 8, 20].

APEKS-NP und CREDIBLE bestätigen eine gute klinische Cefiderocol-Wirksamkeit bei Infektionen durch MBL-bildende Carbapenem-resistente MRGN (CRE und Nonfermenter) hinsichtlich klinischen Heilungs- und Gesamtleblichkeitsraten (► **Abb. 6a u. b**) [22, 26, 35].

## Literatur

- [1] Antimicrobial Resistance Collaborators Lancet 2022; 399: 629–655
- [2] Bassetti M et al. Lancet Infect Dis. 2021; 21: 226–40.
- [3] Bavaro, DF et al. Antibiotics 2021, 10, 652. Im Internet: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060652>; Stand: Dezember 2022
- [4] Candel FJ et al. Infection 2022; 28: 447.e1e447.e6
- [5] Cassini A et al. Lancet Infect Dis 2019; 19: 56–66
- [6] Cefiderocol-Fachinformation; Stand: August 2022
- [7] Doi Y. Clin Infect Dis 2019; 69 (S7): S565–S575
- [8] Falcone M et al. Antimicrob Agents Chemother 2022; 66: e0214221
- [9] Falcone M et al. Clinical Infectious Diseases 2021; 72: 2021–2024
- [10] Falcone M. ECCMID 2021; Vortrag IGSH002
- [11] Gatermann S et al. DIVI 2021; Posterpräsentation PSH001
- [12] Gras J et al. Ann Hematol 2022; 101: 1365–1367
- [13] Henriksen AS et al. ECCMID 2022, Lissabon 23.–26. April; P639
- [14] Ito A et al. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60: 7396–7740
- [15] Kresken M et al. ECCMID 2022, Lissabon 23.–26. April; P629
- [16] Kresken M. DGP 2021; Vortragspräsentation SH002
- [17] Kunz Coyne AJ et al. Infect Dis Ther 2022; 11: 661–682
- [18] Lodise T et al. ECCMID 2020, A2497
- [19] López-Jácóme LE et al. Microb Drug Resist 2022; 28: 338–345
- [20] Losito AR et al. Antibiotics 2022; 11: 579. Im Internet: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11050579>; Stand: Dezember 2022
- [21] Meschiari M et al. JAC Antimicrob Resist 2021; 3: dlab188
- [22] Moore L. ECCMID 2022, Lissabon 23.–26. April IG1236
- [23] Novak H. DIVI 2021; IGSH002
- [24] Nye C et al. Access Microbiology 2022; 4: 000413
- [25] Pascale R et al. JAC Antimicrob Resist 2021; 3: dlab174
- [26] Paterson DL et al. Infect Dis Ther 2022; 11, 853–870
- [27] Pfeiffer Y et al. Z f. Gastroenterologie 2022; 60: 1090–1094
- [28] Pfennigwerth N et al. Epid Bull 2022; 19: 3–9
- [29] Portsmouth S et al. Lancet Infect Dis 2018; 18: 1319–1328
- [30] Pybus CA et al. Antimicrob Agents Chemother 2021; 65: e01194–20
- [31] Schmoch T et al. Anästh Intensivmed 2021; 62: 398–409
- [32] Shortridge D et al. ECCMID 2022, Lissabon 23.–26. April P1063
- [33] Soriano C. ECCMID 2022, Lissabon 23.–26. April IG1237
- [34] Soriano A. doi:10.37201/req/s02.02.2022
- [35] Timsit JF et al. Clin Infect Dis 2022; ciac078
- [36] Volpicelli L et al. Antibiotics 2021; 10: 1475
- [37] Weber C et al. ASM Microbiology Spectrum; accepted September 12, 2022
- [38] Im Internet: [https://www.rki.de/DE/Content/Service/Presse/Pressemitteilungen/2019/14\\_2019.html](https://www.rki.de/DE/Content/Service/Presse/Pressemitteilungen/2019/14_2019.html); Stand: Dezember 2022
- [39] Witzke O, Brenner T. Med Klin Intensivmed Notfmed (2022). Im Internet: <https://doi.org/10.1007/s00063-022-00925-5>; Stand: Dezember 2022
- [40] World Health Organization. Im Internet: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>; Stand: Dezember 2022
- [41] Wunderink RG et al. Lancet Infect Dis 2021; 21: 213–225
- [42] Zhanel et al. Drugs 2019; 79: 271–289
- [43] Zingg S et al. Open Forum Infect Dis 2020; 7: ofaa185

## BASISTEXT FÜR FETCROJA

Fetroja 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Abgekürzte Verschreibungsinformation für Fetroja 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung – Wirkstoff: Cefiderocol – bitte konsultieren Sie v. d. Verschreibung d. vollständige Fachinformation.

**Zusammensetzung:** 1 Durchstechfl. enth. Cefiderocolsulfattosilat entspr. 1 g Cefiderocol. **Sonstige Bestandteile:** Saccharose, Natriumchlorid (7,64 mmol, etwa 176 mg), Natriumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** Behandl. v. Infektionen bei Erwachsenen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff, einen d. sonstigen Bestandteile, od. Cephalosporin-Antibiotika; schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gg. andere Arten von Betalactam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Monobactame od. Carbapeneme). **Nebenwirkungen:** *Häufig:* Candidiasis, einschließl. orale Candidose, vulvovaginale Candidose, Candida i. Urin u. Candida-Infektion, *Clostridioides difficile*-Kolitis, einschließl. pseudo-membranöse Kolitis u. *Clostridioides difficile*-Infektion, Husten, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Ausschlag, einschließl. makulöser Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, erythematöser Hautausschlag u. Medikamentenausschlag, Reaktion a. d. Infusionsstelle, einschließl. Schmerzen a. d. Infusionsstelle, Erythem a. d. Infusionsstelle u. Phlebitis a. d. Injektionsstelle, Alaninaminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase u./od. Aspartataminotransferase erhöht, Leberfunktion anomal, einschließl. Leberfunktionstest erhöht, Leberenzym u./od. Transaminasen erhöht und Leberfunktionstest anomal, Kreatinin im Blut erhöht. *Gelegentl.:* Überempfindlichkeit, einschließl. Hautreaktionen u. Pruritus, Harnstoff im Blut erhöht. *Nicht bekannt:* Neutropenie. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antibiotika zur systemischen Anwendung. ATC-Code: J01DI04. **Verschreibungspflichtig bzw. rezept- und apothekenpflichtig. Z.Nr.:** EU/1/20/1434/001. Weitere Angaben zu Dosierung, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der „Austria-Codex-Fachinformation“ zu entnehmen.

**Zulassungsinhaber:** Shionogi B.V., Kingsfordweg 151, 1043GR Amsterdam, Niederlande. Weitere Informationen zu Fetroja 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhalten Sie bei Shionogi GmbH, Berlin, Deutschland, Tel.: + 49 (0) 30 2062 980 66.

**Stand d. Information:** August 2022.