SHIONOGI

NEWSLETTER

ECCMID 2022

Wichtige und interessante Erkenntnisse vom Europäischen Kongress für Klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten

Highlights

- Antibiotikaeinsatz gegen Superinfektionen bei Patienten mit COVID-19
- Aktuelle NRZ-Daten zur Resistenz-situation in Deutschland
- *In-vitro*-Aktivität neuer MRGN-wirksamer Antibiotika im Vergleich
- Stellenwert von Cefiderocol bei schweren Infektionen durch MRGN

CEFIDEROCOL

Aktuelle *In-vitro*-Wirksamkeitsdaten aus Europa und Deutschland und klinische Behandlungserfolge

BESUCHEN SIE UNS ONLINE:

WWW.SHIONOGI.EU/DE • WWW.GRAMNEGATIVE-INFEKTIONEN.DE

Ergebnisse vom European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2022 in Lissabon, Portugal.

Infektionen durch multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN)

Hintergrund

Für den 32. Europäischen Kongress für klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten (ECCMID) wurde von der ESCMID (Europäische Gesellschaft für klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten) erstmals ein PIONEERING-Hybridformat eingeführt, das es den Delegierten ermöglichte, sich vor Ort in Lissabon, Portugal, und auch online zu treffen. Während der Eröffnungszeremonie wies Maurizio Sanguinetti, Präsident der ESCMID, auf die Parallele zwischen der Geschichte Lissabons und der Geschichte des ECCMID hin. Nach dem großen Erdbeben im Jahr 1755 umfasste die Geschichte von Lissabon zwei große Perioden: eine vor dem Erdbeben und die andere nach dem Wiederaufbau. Ebenso könnte die ECCMID-Geschichte in zwei Phasen unterteilt werden: vor und nach COVID-19. Insgesamt waren 13.327 Teilnehmer aus 156 Ländern registriert. Der ECCMID bleibt somit einer der weltweit führenden Kongresse für klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten.

Prädiktoren für im Krankenhaus erworbene bakterielle und mykotische Superinfektionen bei COVID-19: eine prospektive Beobachtungsstudie

In der von Falcone et al. durchgeführten prospektiven Beobachtungsstudie mit COVID-19-Patienten, im Universitätsklinikum Pisa, Italien, wurden Risikofaktoren (Prädiktoren) für bakterielle oder mykotische Superinfektionen (Auftreten ≥48 h nach Krankenhausaufnahme) mittels multivariater Analyse identifiziert **(Abb. 1)**. Insgesamt wurden 315 Patienten innerhalb eines Zeitraums von acht Wochen mit COVID-19 ins Krankenhaus eingeliefert. Dokumentiert wurden 109 Episoden von Superinfektionen bei 69 Patienten (21,9 %). Die mediane Zeit von der Aufnahme bis zur Superinfektion betrug 19 Tage (Bereich 11–29,75). Superinfektionen wurden durch Enterobacterales (44,9 %), nicht fermentierende gramnegative Bakterien (15,6 %), grampositive Bakterien (15,6 %) und Pilze (5,5 %) verursacht. Polymikrobielle Infektionen machten 18,3 % aus (Rodrigues ECCMID 2022; Falcone et al. 2021).

- intestinale Kolonisation durch Carbapenem-resistente Enterobacterales (OR 16,03, 95 % KI 6,5–39,5, P < 0,001);
- invasive mechanische Beatmung (OR 5,6, 95 % KI 2,4–13,1, P < 0,001);
- Immunmodulatoren (Tocilizumab/Baricitinib) (OR 5,09, 95 % KI 2,2–11,8, P < 0,001);
- C-reaktives Protein bei Aufnahme > 7 mg/dl (OR 3,59, 95 % KI 1,7–7,7, P = 0,001);
- vorherige Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam (OR 2,85, 95 % KI 1,1-7,2, P = 0,028).

Abb. 1: Prädiktoren für Superinfektionen bei COVID-19-Patienten (Rodrigues ECCMID 2022; Falcone et al. 2021).

Die Dauer des Krankenhausaufenthalts war bei Patienten, die Superinfektionen entwickelten, länger als bei Patienten ohne Superinfektionen (30 gegenüber 11 Tagen, P <0,001), die Sterblichkeitsraten waren ähnlich (18,8 % gegenüber 23,2 %, P = 0,445).

Schlussfolgerungen: Das Risiko bakterieller und mykotischer Superinfektionen bei COVID-19 ist konsistent. Patienten, die empirische Breitbandantibiotika und immunmodulierende Medikamente benötigen, sollten sorgfältig überwacht werden. Eine Verschärfung der Vorschriften zum Infektionsschutz wird als notwendig erachtet (Rodrigues ECCMID 2022; Falcone et al. 2021).

Einsatz empirischer Antibiotika bei Patienten mit COVID-19

Die WHO rät von der Anwendung empirischer Antibiotika bei Patienten mit milden COVID-19-Verläufen ab (Weltgesundheitsorganisation, 2021). Auch bei Patienten mit mittelschwerer Erkrankung sollten Antibiotika nicht in Betracht gezogen werden, es sei denn, es bestehen klinische Bedenken hinsichtlich einer bakteriellen Pneumonie. Empfohlen werden dann gegebenenfalls Antibiotika der WHO-Access-Kategorie. Für Patienten mit COVID-19 und Schock empfiehlt die WHO empirische Antibiotika als Teil der empirischen Standardabdeckung bei bakterieller Sepsis (WHO 2021) (Rodrigues ECCMID 2022; Pierce, Stevens 2021). Basierend auf den begrenzten Daten ist davon auszugehen, dass eine nennenswerte Minderheit von Patienten mit schwerem COVID-19 Superinfektionen entwickeln wird, am häufigsten eine Lungenentzündung aufgrund nosokomialer Bakterien und *Aspergillus*. Intensivstationen sind „hot spots" für Infektion und Kolonisation mit multiresistenten gramnegativen Erregern (MRGN) bei schweren COVID-19-Verläufen. Ambulant erworbene bakterielle Infektionen bei milden COVID-19-Verläufen sind nach wie vor selten. Eine Surveillance ist notwendig, um eine Zunahme der Resistenzfaktoren einzuordnen und bewerten zu können **(Abb. 2)** (Rodrigues ECCMID 2022; Clancy, Nguyen 2020).

- Sekundärinfektionen bei SARS-CoV-2: 5–27 %
- Kortikosteroide und immunmodulierende Substanzen haben ungewollte / unbeabsichtigte Konsequenzen und begünstigen Sekundärinfektionen.
- Bakterielle Superinfektionen treten verstärkt bei Patienten in der terminalen Phase auf.
- Ein hoher Antibiotikaeinsatz erfolgt bei Patienten mit schweren COVID-19-Infektionen.
- „Hot spots" für Infektion und Kolonisation mit multiresistenten gramnegativen Erregern (MRGN) bei schweren COVID-Verläufen sind Intensivstationen.

Abb. 2: SARS-CoV-2-Superinfektionen und betroffene Patienten (Rodrigues ECCMID 2022; Clancy, Nguyen 2020).

Multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) bleiben eine besondere globale Bedrohung

Aktuelle Daten belegen, dass die Prävalenz der MRGN-Besiedlung weiter zunimmt **(Abb. 3)**, insbesondere bei Personen mit Kontakt zum Gesundheitssystem und in Endemiegebieten. Zur Behandlung von MRGN-Infektionen stehen nur wenige Antibiotika zur Verfügung und das Management von Patienten mit MRGN-Kolonisation oder -Infektion ist im Hinblick auf Morbidität und Mortalität eine besondere Herausforderung. Rodriguez präsentierte Ergebnisse aus dem Jahr 2022 zur Epidemiologie und Inzidenz der von der WHO als beonders bedrohlich („Priority Critical") eingestuften Erreger, für die der Bedarf an wirksamen, innovativen Antibiotika besonders groß ist. Es sind dies nach wie vor Carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae* **(Abb. 4a)**, Carbapenem-resistente *Pseudomonas aeruginosa* **(Abb. 4b)** sowie Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii* **(Abb. 4c)** (Rodrigues ECCMID 2022).

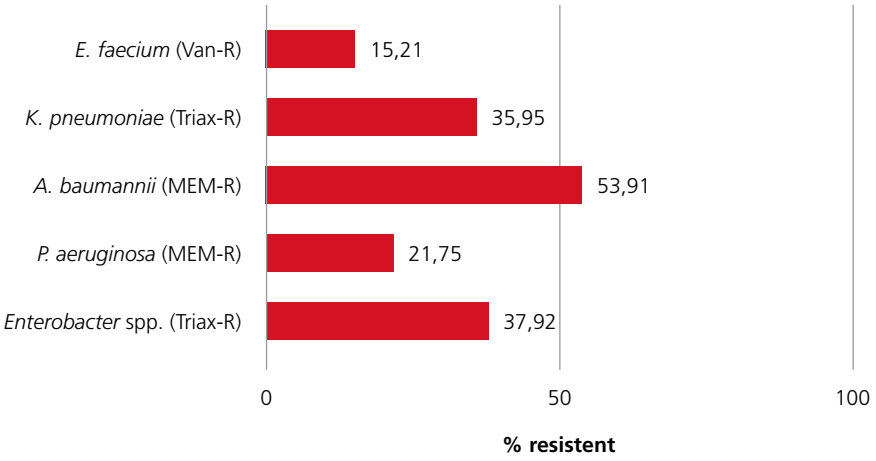


Abb. 3: Multiresistente gramnegative Erreger (MRGN): Eine besondere globale Bedrohung: Ergebnisse Europa (Rodrigues ECCMID 2022).

Aktuelle Resistenzsituation in Deutschland: Ergebnisse des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für multiresistente gramnegative Bakterien mit Carbapenemase-Produktion im Jahr 2021

Nach einem Rückgang im Jahr 2020 ist die Zahl der Einsendungen Carbapenem-resistenter klinischer Isolate an das NRZ wieder deutlich angestiegen. Ebenso erhöhte sich der Nachweis Carbapenemase-produzierender Erreger im Jahr 2021, wobei OXA-48 (Serin-Carbapenemase), VIM-1 (Metallo-Carbapenemase) und KPC-2 (Serin-Carbapenemase) die prävalentesten Carbapenemasen bei Enterobacterales sind. Bei *Pseudomonas aeruginosa* ist die Metallo-Carbapenemase VIM-2 und bei *Acinetobacter baumannii* die Oxacillinase OXA-23 am häufigsten **(Abb. 4a-d)** (Pfennigwerth et al. ECCMID 2022).

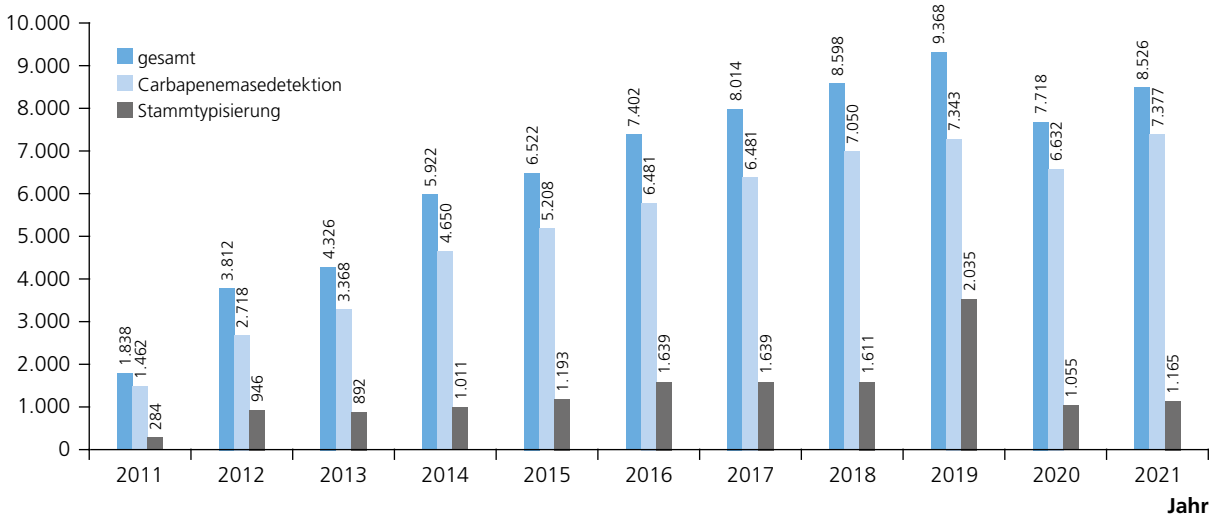


Abb. 4a: Resistenzsituation in Deutschland: Ergebnisse des NRZ für multiresistente gramnegative Bakterien mit Carbapenemase-Produktion im Jahr 2021. Duplikatisolate und Umgebungsisolate wurden aus der Auswertung ausgeschlossen (Pfennigwerth et al. ECCMID 2022).

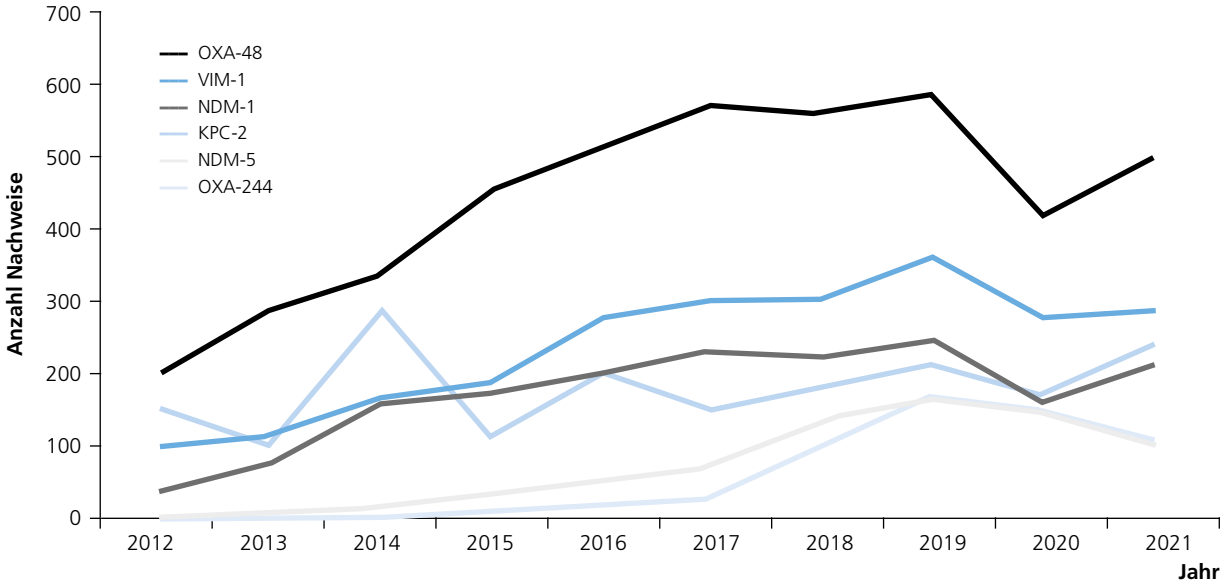


Abb. 4b: Die in Deutschland häufigsten Carbapenemasen bei Enterobacterales in Deutschland im zeitlichen Verlauf. Duplikatisolate und Umgebungsisolate wurden aus der Auswertung des NRZ ausgeschlossen (Pfennigwerth et al. ECCMID 2022).

- Antibiotikaresistenzen nehmen stetig zu: Auftreten von (multiplen) Carbapenem-Resistenzen, Zunahme von Metallo-Betalaktamasen (VIM-1, NDM-1; NDM-5)
- Häufigste Erreger sind auch hier die kritischen WHO-Problemkeime

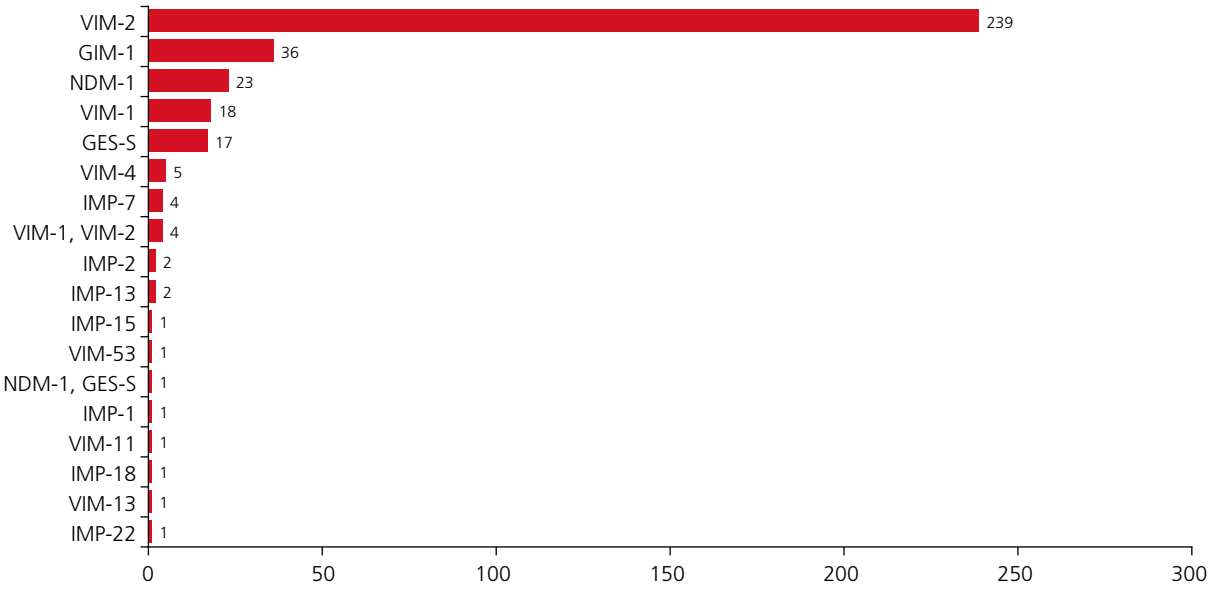


Abb. 4c: Die häufigsten Carbapenemasen bei *Pseudomonas aeruginosa* in Deutschland sind VIM-2, GIM-1 und NDM-1 (alle Metallo-Carbapenemasen, MBL). Duplikatisolate und Umgebungsisolate wurden aus der Auswertung ausgeschlossen (Pfennigwerth et al. ECCMID 2022).

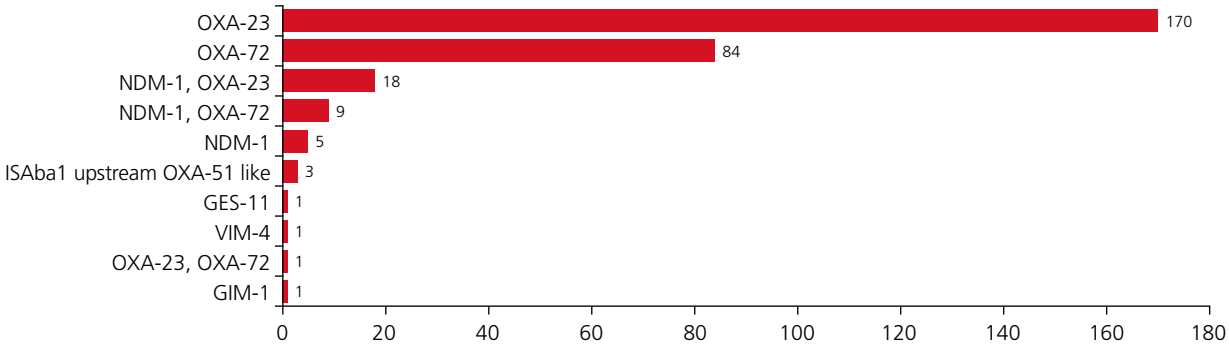


Abb. 4d: Die häufigsten Carbapenemasen bei *Acinetobacter baumannii* in Deutschland. Duplikatisolate und Umgebungsisolate wurden aus der Auswertung ausgeschlossen (Pfennigwerth et al. ECCMID 2022)

Bedeutung und Stellenwert innovativer Antibiotika (Reserveantibiotika)

MRGN-Infektionen, insbesondere solche, bei denen auch eine Carbapenem-Resistenz vorliegt, sind mit hoher Mortalität **(Abb. 5)**, längeren Krankenhausaufenthalten und höheren Kosten assoziiert. Ursache kann hier auch die zunächst inadäquate kalkulierte Initialtherapie sein, bei der die ursächlichen MRGN-Erreger nicht erfasst werden (Rodrigues ECCMID 2022).

- Mortalität bei *Pseudomonas aeruginosa* 20–39 %, bis zu 44 % bei Patienten mit Beatmungspneumonien (VAP) (Spanien).
- 28 Tage-Gesamtmortalität 40 % bei Patienten mit Carbapenemase-produzierenden *Klebsiella pneumoniae* (Griechenland).
- Increment: 30 Tage-Mortalität 33,7 % bei Patienten mit Infektionen durch ESBL-*K. pneumoniae* u. 17,4 % *E. coli*.
- Mortalitätsrate 41 % bei Patienten mit KPC-*K. pneumoniae* (Metaanalyse)
- 30-Tage-Mortalitätsrate 50 % bei Patienten mit OXA-48 Enterobacterales (Spanien)

Abb. 5: Mortalitätsraten bei Infektionen durch multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN) (Rodrigues ECCMID 2022).

Neue Antibiotika stehen zur Verfügung, die auch bei Patienten mit Infektionen durch Carbapenem-resistente MRGN über eine gute Wirksamkeit verfügen und nach WHO- und Expertenbewertung dringend benötigt werden **(Abb. 6)** (Soriano ECCMID 2022).

Fazit: „Die neuen, wirksamen und gut verträglichen Beta-Laktam-Antibiotika zur Behandlung dieser Patienten werden dringend gebraucht (wir brauchen sie alle)“

- Ceftolozan-Tazobactam: EMA-Zulassung 2015
- Ceftazidim-Avibactam: EMA-Zulassung 2016
- Imipenem-Relebactam: EMA-Zulassung 2020
- Cefiderocol: EMA-Zulassung 2020

https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zerbaxa
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zavicefta
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/recarbrio
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fetcroja

Soriano C. ECCMID Lissabon 23.–26. April 2022

Abb. 6: Innovative Beta-Laktam-Antibiotika mit guter MRGN-Wirksamkeit.

Die in **Abbildung 6** genannten Substanzen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Stabilität gegenüber den unterschiedlichen Carbapenemasen und Resistenzmechanismen **(Abb. 7a u. b)**. Ceftolozan-Tazobactam ist ein vergleichsweise neues Antibiotikum mit einem altbekannten Beta-Laktamase-Inhibitor (BLI), Ceftazidim-Avibactam und Imipenem-Relebactam sind zwei altbekannte Antibiotika mit neuen BLI. Cefiderocol ist das erste Siderophor-Cephalosporin, das in Europa für die Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen zugelassen ist.

MDR-Erreger	Resistenz-mechanismus	Ceftazidim-Avibactam	Ceftolozan-Tazobactam	Meropenem-Vaborbactam	Imipenem-Relebactman	Cefiderocol
ESBL	SHV/TEM	✓	✓	✓	✓	✓
	CTX-M	✓	✓	✓	✓	✓
Enterobacterales	AmpC	✓	✗	✓	✓	✓
P. aeruginosa	AmpC	✓	✓	✓	✓	✓
CRE	KPC	✓	✗	✓	✓	✓
	OXA-48	✓	✗	✗	✗	✓
	MBL	✗	✗	✗	✗	✓
P. aeruginosa	Carbapenem-resistent	✓	✓	✗	✓	✓
	MDR	✓	✓	✗	✓	✓
***Acinetobacter* spp.**	Carbapenem-resistent	✗	✗	✗	✗	✓

Abb. 7a: *In-vitro*-Wirksamkeit neuer MRGN-wirksamer Antibiotika bei MRGN mit unterschiedlichen Resistenzfaktoren (Rodrigues ECCMID 2022).

Antibiotikum	*In-vitro*-Wirksamkeit					
	***Enterobacteriaceae* / Enterobacterales**			**Nonfermenter**		
	Klasse A Carbapenemase (z. B. KPC)	**Klasse B Carbapenemase (z. B. NDM)**	**Klasse D Carbapenemase (z. B. OXA-48)**	***P. aeruginosa***	***A. baumannii***	***S. maltophilia***
Ceftazidim-Avibactam	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Ceftolozan-Tazobactam	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Meropenem-Vaborbactam	Ja	Nein	Nein	Nein[1]	Nein	Nein
Imipenem-Cilastatin-Relebactam	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Cefiderocol	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Abb. 7b: Wirkspektrum neuer Antibiotika im Vergleich (Moore ECCMID 2022).

Cefiderocol verfügt über die höchste Carbapenemase-Stabilität und bleibt auch stabil gegenüber den gefürchteten Metallo-Carbapenemasen wie VIM und NDM **(Abb. 7b)**. Aufgrund des Siderophor-vermittelten Einschleusens von Cefiderocol in die Zelle haben darüber hinaus ein Porinverlust oder eine Efflux-vermittelte Resistenz bei Cefiderocol generell geringere Auswirkungen auf die *In-vitro*-Aktivität als bei vielen anderen neuen Beta-Laktam-Wirkstoffen einschließlich neuer Beta-Laktamase-Inhibitoren **(Abb. 7a u. b)** (Rodrigues ECCMID 2022; Soriano ECCMID 2022; Moore ECCMID 2022; Fetcroja Fachinfo April 2020).

In-vitro-Wirksamkeit neuer MRGN-wirksamer Antibiotika im Vergleich

Der ECCMID bietet in jedem Jahr ein geeignetes Forum, um die Ergebnisse aktueller, internationaler *In-vitro*-Untersuchungen zeitnah zu präsentieren. Die Daten unterschiedlicher Surveillance-Studien aus verschiedenen Ländern können hierbei in Vergleich gesetzt werden und aktuelle Entwicklungen bzw. Veränderungen zu den Vorjahren dokumentiert und diskutiert werden.

MRGN-Empfindlichkeit in Deutschland gegenüber neuen Antibiotika: Carbapenem-resistente Enterobacterales (CRE) und CR-*P. aeruginosa*

Kresken et al. untersuchten die vergleichende *In-vitro*-Aktivität von Cefiderocol und vier neueren Beta-Laktam/BLI-Kombinationen gegen zwei Panels von klinisch bedeutsamen gramnegativen Erregern aus Deutschland. Isolate (n = 312) von *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae*-Komplex, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Stenotrophomonas maltophilia* waren in 22 Labors gesammelt worden. Panel I (n = 195) umfasste eine Zufallsstichprobe von Respirationstrakt- und Blutisolaten, während Panel II (n = 117) ESBL-Produzenten und Carbapenemase (CP)-Produzenten umfasste und/oder Colistin-resistente Isolate. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) wurden durch Mikrodilution bestimmt und anhand der EUCAST-Kriterien (v.12.0) interpretiert. Für Cefiderocol wurde eisenarme Mueller-Hinton-Bouillon verwendet. *E. coli*- und *K. pneumoniae*-Isolate mit einem ESBL-Phänotyp und Carbapenemase-Screen-positive Isolate von *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae*-Komplex, *E. coli* und *K. pneumoniae* wurden mittels PCR auf das Vorhandensein von Beta-Laktamase-Genen untersucht.

Fazit: Cefiderocol und die zugelassenen Beta-Laktam/Beta-Laktamase-Inhibitor-Kombinationen bieten verschiedene Stufen der *In-vitro*-Aktivität. Cefiderocol verfügt über das breiteste Wirkspektrum und die beste *In-vitro*-Aktivität gegenüber Carbapenemase-bildenden Infektionserregern. Die Ergebnisse für resistente Enterobacterales und resistente *Pseudomonas aeruginosa* sind in **Abbildung 8** zusammengefasst (Kresken et al. ECCMID 2022).

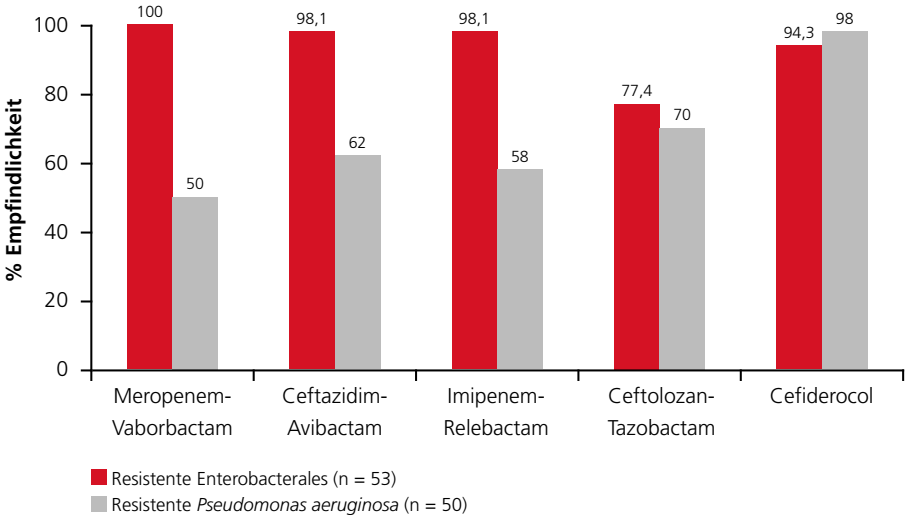


Abb. 8: MRGN-Empfindlichkeit in Deutschland gegenüber neuen Antibiotika (Kresken et al. ECCMID 2022).

ARTEMIS-Surveillance-Studie in Europa: *In-vitro*-Aktivität von Cefiderocol und Vergleichsantibiotika gegenüber Carbapenem-resistenten (CR) Enterobacterales, CR-*P. aeruginosa* und CR-*Acinetobacter* spp.

Insgesamt wurden 3362 Isolate aus 49 europäischen Krankenhäusern gesammelt, 1910 (56,8 %) Enterobacterales, 950 (28,3 %) *P. aeruginosa* und 502 (14,9 %) *Acinetobacter* spp. Die häufigsten Infektionsherde waren der Blutstrom (n = 1205, 35,8 %), die Atemwege (n = 1029, 30,6 %) und die Haut (n = 612, 18,2 %). Die *In-vitro*-Aktivität gegenüber Carbapenem-resistenten (Meropenem-resistent=MEM-resistent) Isolaten wurde für verschiedene Antibiotika vergleichend untersucht. Für Cefiderocol waren die Empfindlichkeitsraten insgesamt hoch (MEM-R Enterobacterales, 96,4 %; MEM-R *P. aeruginosa*, 96,9 %; und MEM-R *Acinetobacter* spp., 81,2 %, unabhängig von der Carbapenemase-Klasse). Gegenüber Isolaten mit anderen Resistenz-phänotypen zeigte nur Cefiderocol eine breite *In-vitro*-Aktivität **(Tab. 1)**. Ein hoher Anteil (97,7 %) der gramnegativen klinischen Isolate aus Europa mit kritischer Priorität nach WHO 2020, erwies sich als Cefiderocol-empfindlich. Dies gilt auch für Isolate, die gegenüber anderen, neueren Antibiotika resistent waren. **Abbildung 9a** zeigt die Ergebnisse für Enterobacterales, **Abbildung 9b** für *P. aeruginosa* mit unterschiedlichen Resistenz-phänotypen (Henriksen et al. ECCMID 2022).

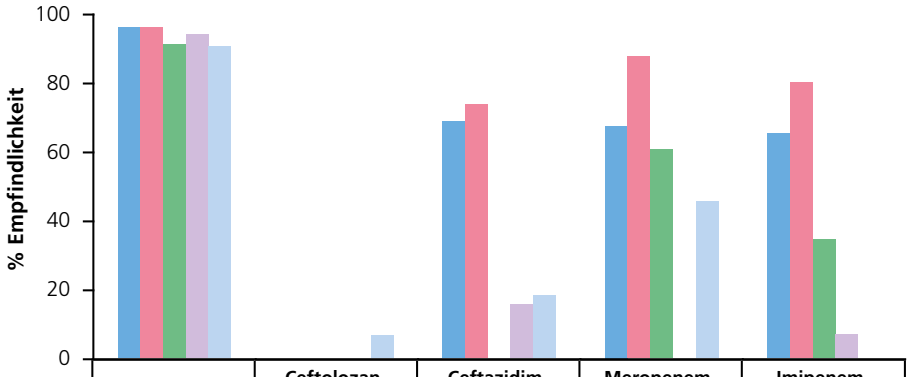
		% Empfindlichkeit					
Isolate, n		**CFDC**	**C/T**	**CZA**	**MVB**	**I/R**	**CST**
Enterobacterales							
Nicht-Carbapenemase-produzierende Stämme	17	100	0	23,5	17,6	23,5	(94,1)
Klasse A (z. B. KPC)	91	98,9	0	93,4	78,0	91,2	(92,3)
Klasse B (z. B. IMP, VIM, NDM)	20	95,0	0	0	5,0	0	(85,0)
P. aeruginosa							
Nicht-Carbapenemase	87	100	74,7	62,1	24,1	46,0	(100)
Klasse B (z. B. IMP, VIM, NDM)	30	93,3	3,3	3,3	6,6	0	(100)
***Acinetobacter* spp.**							
Klasse D (z. B. OXA)	219	80,8	N/A	N/A	N/A	1,3	(97,7)

In-vitro Aktivität > 80 %
In-vitro Aktivität 50–80 %
In-vitro Aktivität < 50 %
Colistin wird nicht zur Monotherapie empfohlen

CFDC, Cefiderocol; CST, Colistin; C/T, Ceftolozan-Tazobactam; CZA, Ceftazidim/Avibactam; I/R, Imipenem/Relebactam; MVB, Meropenem/Vaborbactam; N/A, not applicable.

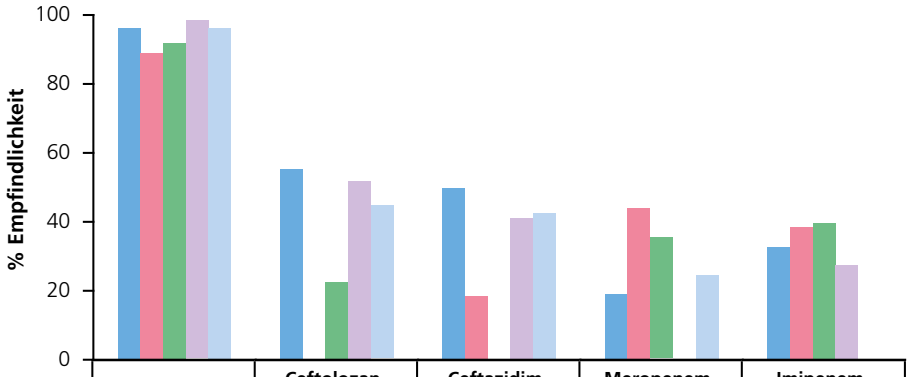
Tab. 1: Empfindlichkeit von Cefiderocol und Vergleichspräparaten gegenüber Carbapenem-resistenten Enterobacterales, *P. aeruginosa* und *Acinetobacter* spp., differenziert nach Ambler-Carbapenemase-Klassen (Henriksen et al. ECCMID 2022).

Abb. 9a: Ergebnisse ARTEMIS-Surveillance. Empfindlichkeit gramnegativer klinischer Isolate in Europa: Enterobacterales (Henriksen et al. ECCMID 2022).



	Cefiderocol	Ceftolozan-Tazobactam	Ceftazidim-Avibactam	Meropenem-Vaborbactam	Imipenem-Relebactam
MEM-R (n = 138)	96,4	0	68,8	67,4	65,2
CT-R (n = 362)	96,4	0	73,5	87,6	80,1
CZA-R (n = 96)	91,7	0	0	60,4	34,4
MVB-R (n = 45)	93,3	0	15,6	0	6,7
I/R-R (n = 77)	90,9	6,5	18,2	45,5	0

Abb. 9b: Ergebnisse ARTEMIS-Surveillance. Empfindlichkeit gramnegativer klinischer Isolate in Europa: *Pseudomonas aeruginosa* (Henriksen et al. ECCMID 2022).



	Cefiderocol	Ceftolozan-Tazobactam	Ceftazidim-Avibactam	Meropenem-Vaborbactam	Imipenem-Relebactam
MEM-R (n = 127)	96,6	55,1	49,6	18,9	32,3
CT-R (n = 89)	88,8	0	18	43,8	38,2
CZA-R (n = 94)	91,5	22,3	0	35,1	39,4
MVB-R (n = 103)	98,1	51,5	40,8	0	27,2
I/R-R (n = 99)	96	44,4	42,2	24,2	0

Eine überlegene Cefiderocol *In-vitro*-Wirksamkeit bei Carbapenem-resistenten *Pseudomonas aeruginosa* konnte sowohl bei Carbapenemase-Bildnern und/oder Stämmen mit Porin-Verlust in einer von Bonomo präsentierten Surveillance-Studie gezeigt werden **(Abb. 10)** (Bonomo et al. ECCMID 2022).

SENTRY-Surveillance-Studie: Ergebnisse für Europa

Vergleichbare Ergebnisse lieferte auch die SENTRY-Surveillance-Studie, die eine überlegene *In-vitro*-Wirksamkeit von Cefiderocol bei *Pseudomonas aeruginosa* **(Abb. 11)**, Meropenem-resistenten *Acinetobacter* spp. **(Abb. 12)** und *Stenotrophomonas maltophilia* im Vergleich zu allen anderen neuen Antibiotika bestätigte. Dies gilt auch für Isolate, die gegenüber Ceftazidim-Avibactam, Ceftolozan-Tazobactam oder Imipenem-Relebactam resistent waren (Shortridge et al. ECCMID 2022).

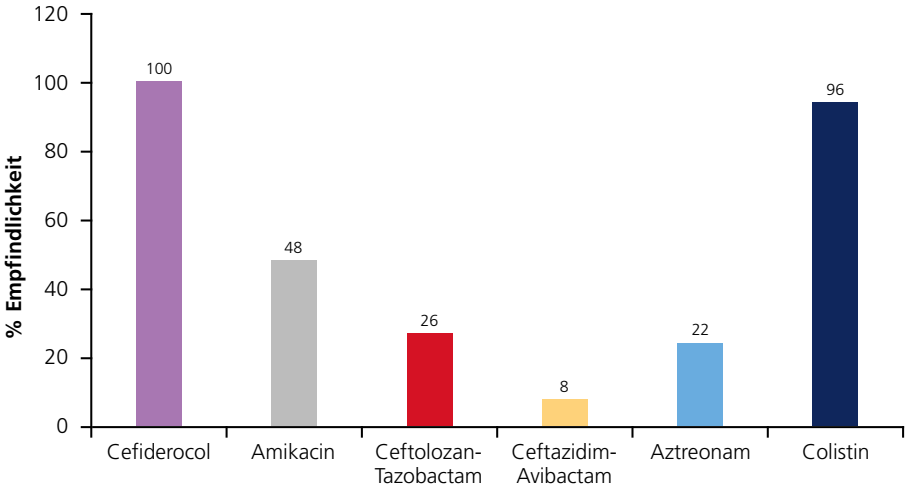


Abb. 10: *In-vitro*-Wirksamkeit gegenüber Carbapenem-resistenten *Pseudomonas aeruginosa* (Carbapenemase-Bildner u./o. Porin-Verlust) (Bonomo et al. ECCMID 2022)

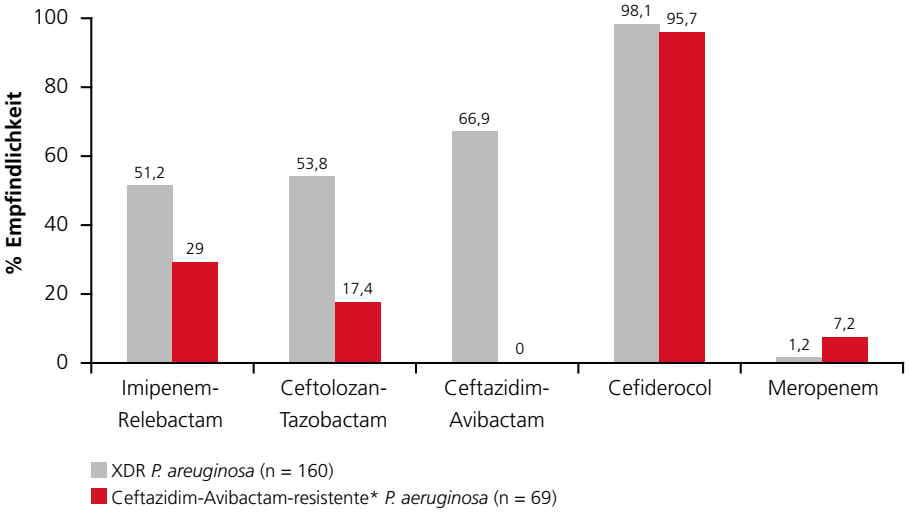
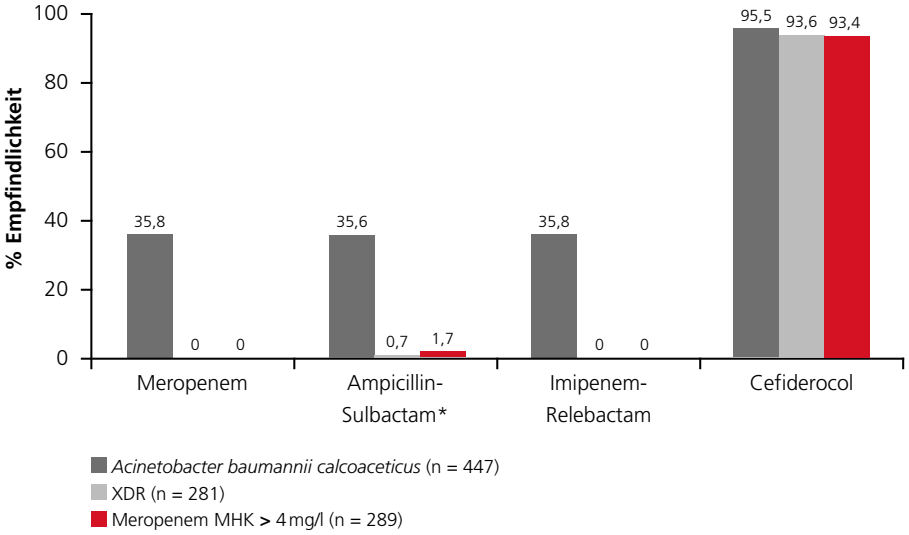


Abb. 11: XDR *Pseudomonas aeruginosa*; Ergebnisse SENTRY Surveillance Europa 2020-2021 (Shortridge et al. ECCMID 2022).

* MHK > 8 mg/l

XDR: Extensively drug resistent (empfindlich gegenüber ≤ 2 Antibiotikaklassen)



* Keine EUCAST-Breakpoints festgelegt; CSLI-Breakpoints

Abb. 12: *In-vitro*-Wirksamkeit im Vergleich *Acinetobacter baumannii*; SENTRY Surveillance Europa 2020-2021(Shortridge et al. ECCMID 2022).

Fazit: Die präsentierten Ergebnisse unterstützen die Anwendung von Cefiderocol zur Behandlung von Infektionen, die durch gramnegative Bakterien verursacht werden, einschließlich Carbapenemase-Produzenten und Isolaten mit Resistenz gegenüber Carbapenemen und anderen, einschließlich neueren Vergleichsantibiotika (Kresken et al.; Henriksen et al.; Bonomo; Shortridge et al. ECCMID 2022).

Nach Bonomo vereint Cefiderocol aufgrund seiner chemischen Struktur das Beste von Cefepim und das Beste von Ceftazidim und verfügt darüber hinaus über den Vorteil der Siderophor-Gruppe (Bonomo et al. ECCMID 2022).

Welchen Stellenwert hat Colistin vor dem Hintergrund neuer gut verträglicher MRGN-wirksamer Beta-Laktam-Antibiotika?

Colistin hat eine gute *In-vitro*-Wirksamkeit gegen viele gramnegative Bakterien. Es sind jedoch sehr hohe Dosen erforderlich, um eine Colistin-Plasmakonzentration zu erreichen, die hoch genug ist, um Bakterien abzutöten, insbesondere bei *Pseudomonas aeruginosa* (Soriano ECCMID 2022).

Colistin-Problem Neurotoxizität und Nephrotoxizität

In den Colistin und Polymyxin B Produktinformationen befinden sich mehrere Angaben zur Neurotoxizität, die bei der Behandlung auftreten können, so auch in der in Deutschland verfügbaren Fachinformation (Soriano ECCMID 2022; Fachinformation Colistin Infectopharm). Die „International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins" mehrerer internationaler Fachgesellschaften beurteilt Polymyxine wie Colistin und Polymyxin B in ihrer „Evidence-Summary" wie folgt: „Die Nephrotoxizität ist zweifelsohne die klinisch relevanteste und dosislimitierende Nebenwirkung der Polymyxine. Die Inzidenz der Nephrotoxizität variiert in der Literatur stark von 0 % bis zu mehr als 60 %, was vor allem auf heterogene Patientengruppen, unterschiedliche Definitionen der Nephrotoxizität, eine große Bandbreite der verabreichten Polymyxin-Dosen und Unterschiede sowohl im Schweregrad der Erkrankung als auch im Vorhandensein bzw. Fehlen verschiedener anderer Risikofaktoren bei den untersuchten Patienten zurückzuführen ist. Zeitgenössische Studien, die allgemein akzeptierte Polymyxin-Dosen und AKI-Definitionen verwenden, sehen die Rate der assoziierten Nephrotoxizität für beide Polymyxine im Bereich von 20–50 %" (Soriano ECCMID 2022; Tsuji BT et al. 2019). Vor diesem Hintergrund bieten die neuen deutlich besser verträglichen Beta-Laktam-Antibiotika Vorteile, insbesondere bei schwer kranken Patienten mit Grunderkrankungen, Organdysfunktionen und Begleitmedikationen und sollten daher bevorzugt zum Einsatz kommen (Soriano ECCMID 2022).

Cefiderocol ist eine wichtige Behandlungsoption bei Infektionen durch gramnegative Carbapenem-resistente Erreger mit dem günstiges Sicherheitsprofil ähnlich dem herkömmlicher Cephalosporine.

Aktuelle Auswertungen klinischer Daten und Real-World Ergebnisse von Cefiderocol bei MRGN-Infektionen unter besonderer Berücksichtigung der Carbapenem-Resistenzmechanismen

CRE und Metallo-Carbapenemase-Bildner

Moore präsentierte bei der diesjährigen ECCMID Ergebnisse aus klinischen Studien, die den Aspekt des zugrundeliegenden Carbapenem-Resistenzmechanismus besonders berücksichtigten. So erfolgte eine differenzierte Auswertung der CREDIBLE-CR-Studie, einer deskriptiven, nicht inferentiellen, offenen, nichtvergleichenden, multizentrischen, multinationalen Studie bei schwerstkranken Patienten, die entweder mit Cefiderocol oder der besten verfügbaren Therapie (BAT = Best Available Therapy) behandelt wurden. Da es sich um kritisch kranke Patienten mit nosokomialer Pneumonie einschließlich Ventilator-assoziierter Pneumonie (HAP/VAP/HCAP), komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI) oder Blutstrominfektionen (BSI) und Sepsis durch Carbapenem-resistente (CR) gramnegative Erreger handelte (vergleichbar mit „Compassionate Use"), konnten die behandelnden Ärzte bei BAT bis zu 3 verschiedene, geeignete Antibiotika für gramnegative Erreger frei kombinieren. Bei Cefiderocol war nur ein weiteres, gegenüber gramnegativen Erregern wirksames Antibiotikum erlaubt. Eine differenzierte Studienauswertung nach unterschiedlichen Mechanismen der Carbapenem-Resistenz zeigt höhere Cefiderocol-Heilungsraten bei Infektionen durch Erreger, deren Carbapenem-Resistenz durch Porin-Kanal-Veränderungen bedingt war (67 % Heilung mit Cefiderocol versus 56 % mit BAT) und bei MBL-bedingter Carbapenem-Resistenz aufgrund von NDM-Produktion (75 % Heilung mit Cefiderocol, 0 % bei Bat) **(Abb. 13)** (Moore ECCMID 2022; Bassetti et al. 2020).

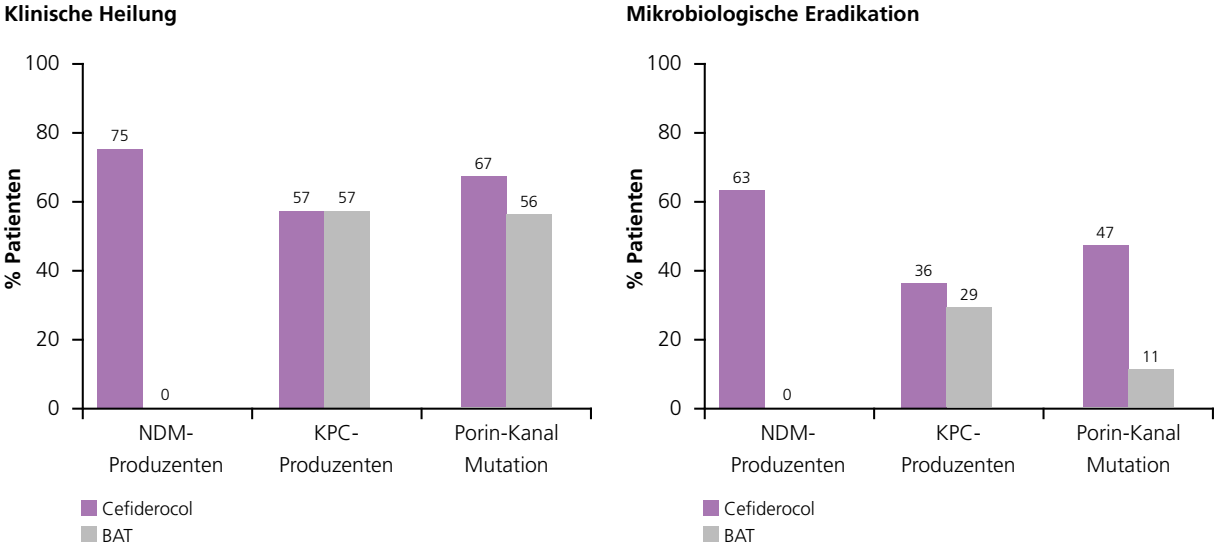


Abb. 13: CREDIBLE-CR: Erregerspezifische klinische Heilung und mikrobiologische Eradikation mit Cefiderocol im Vergleich zu BAT (best available treatment) (Moore ECCMID 2022; Timsit et al. 2022).

Überlegene Cefiderocol-Wirksamkeit bei MBL-Bildnern: Ergebnisse der klinischen Studien CREDIBLE-CR und APEKS-NP

Metallo-Beta-Laktamasen (MBL) haben sich in letzter Zeit als einer der besorgniserregendsten Resistenzmechanismen erwiesen, da sie in der Lage sind, Beta-Laktam-Antibiotika zu hydrolysieren, einschließlich Cabapeneme und neuartige Beta-Laktam/Beta-Laktamase-Inhibitor-Kombinationen wie Ceftazidim-Avibactam, Meropenem-Vaborbactam und Imipenem-Relebactam. Die MBL-Gene sind in mobilen genetischen Elementen wie Plasmiden, Transposons und Integrons vorhanden und werden mit Insertionssequenzen assoziiert, die eine hohe Tendenz zur Ausbreitung innerhalb und zwischen verschiedenen Spezies aufweisen, darunter sowohl nichtfermentierende als auch Enterobacterales-Isolate. In den letzten Jahren hat die Ausbreitung von MBL-produzierenden Enterobacterales außerhalb des indischen Subkontinents alarmierende Ausmaße angenommen und die Aufmerksamkeit der weltweit auf sich gezogen. In der italienischen Region Toskana kam es zu einem großen regionalen Ausbruch von Neu-Delhi-MBL (NDM)-produzierenden ST147 Enterobacterales, und dieser Klon verdrängte rasch *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)-produzierende Stämme, die zuvor sowohl in nosokomialen als auch in ambulanten Einrichtungen endemisch waren (Falcone, Tiseo 2022; Morre ECCMID 2022).

Nach aktuellen Auswertungen des NRZ werden Metallo-Beta-Laktamasen (MBL) in Deutschland mit zunehmender Tendenz nachgewiesen. Die (MBL) VIM-1 ist mittlerweile die zweithäufigste Carbapenemase bei Enterobacterales, die MBL VIM-2 die mit Abstand häufigste Carbapenemase bei *Pseudomonas aeruginosa* **(siehe Abb. 4a und 4b)**.

Die überlegene klinische Cefiderocol-Wirksamkeit bei Infektionen durch MBL-bildende Carbapenem-resistente gramnegative Erreger wird bestätigt anhand der klinischen Heilungs- und Gesamtmortalitätsraten bei Patienten mit MRGN-MBL-Infektionen, die im Rahmen der CREDIBLE (Cefiderocol versus BAT) oder APEKS-NP (Cefiderocol versus Meropenem-Hochdosis Langzeitinfusion) behandelt worden waren **(Abb. 14a und 14b)** (Moore ECCMID 2022; Timsit et al. 2022).

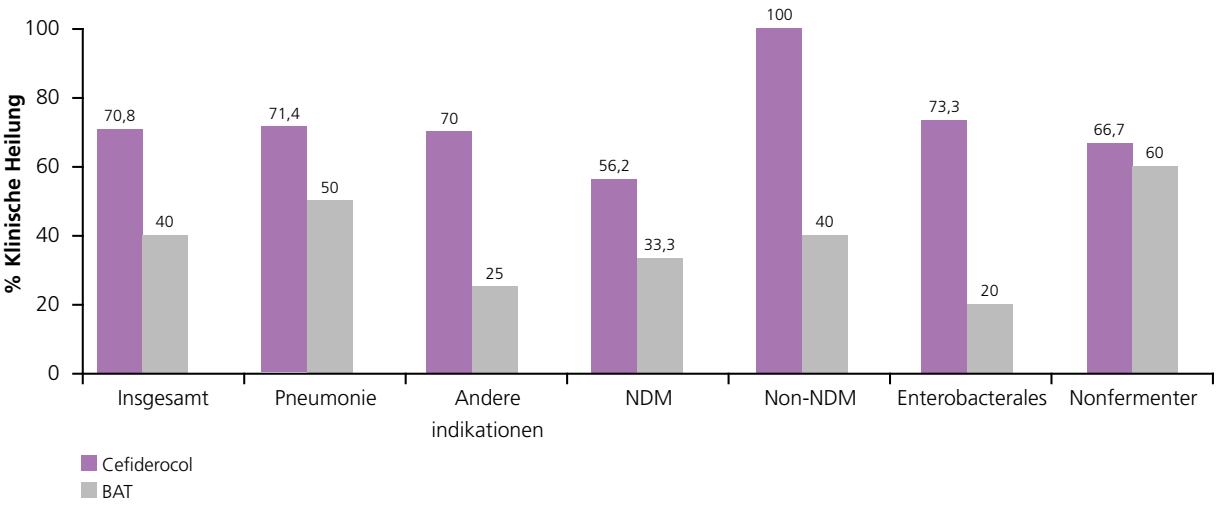


Abb. 14a: Klinische Heilung beim Test of Cure bei Infektionen durch MBL-Bildner im Rahmen der CREDIBLE + APEKS-NP-Studien (Moore ECCMID 2022; Timsit JF et al. 2022).

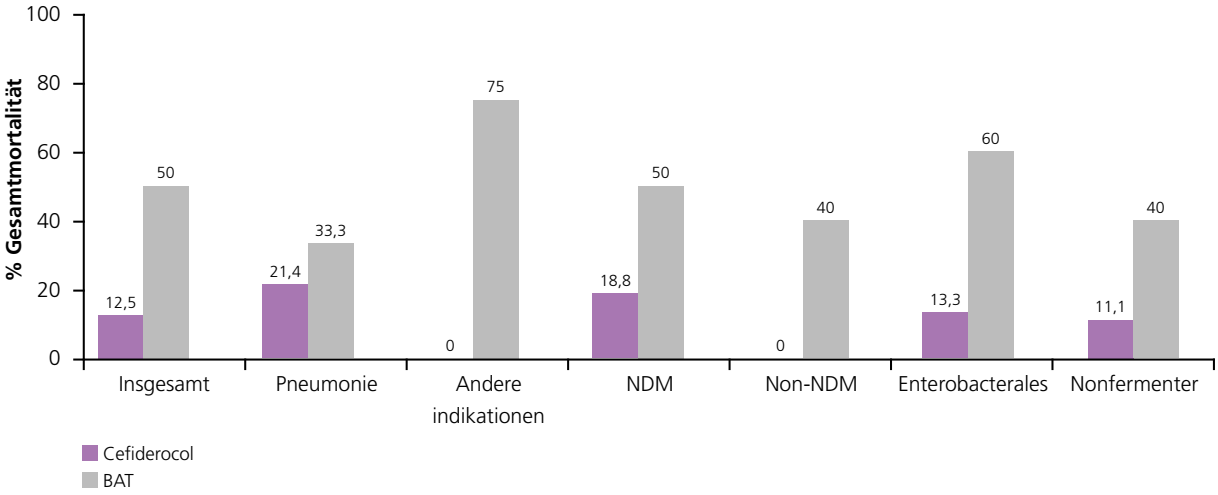


Abb. 14b: Gesamtmortalität bei Infektionen durch MBL-Bildner im Rahmen der CREDIBLE + APEKS-NP-Studien (Moore ECCMID 2022; Timsit JF et al. 2022).

Cefiderocol-Therapieergebnisse bei MBL-Infektionen im klinischen Alltag

Auch im klinischen Alltag unter „Real-Life-Bedingungen" konnte sich Cefiderocol bei Patienten mit schweren Infektionen durch MBL-bildende MRGN bewähren. Eine klinische Heilung konnte bei 72,2 % der schwer kranken Patienten erzielt werden, eine mikrobiologische Eradikation bei 77,8 %. Die Gesamtmortalität betrug 22,2 %. Erreger waren u.a. NDM-produzierende Enterobacterales + Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii*, NDM-produzierende Enterobacterales + Carbapenem-resistente *Pseudomonas aeruginosa* (alle Stämme waren Cefiderocol-empfindlich). Bei Kombinationstherapie wurde Cefiderocol zusammen mit Tigecyclin oder Gentamicin gegeben **(Abb. 15)** (Moore ECCMID 2022; Falcone et al. 2022).

Patientencharakteristika	n = 18 (%)
Geschlecht, männlich	11 (61)
Alter (median), Jahre (Bereich)	70 (57,5–75,5)
Klinische DIagnose	
HAP/VAP/HCAP	5 (27,8)
BSI/Sepsis	8 (44,4)
cIAI	3 (16,7)
cUTI	2 (11,1)
VIM-Produzenten	2 (11,1)
NDM-Produzenten	16 (88,9)
Polymikrobielle Infektionen[a]	3 (16,7)
ITS-Aufenthalt	12 (66,7)
SOFA Score, median (IQR)	4 (3–6,5)

Therapie und Ergebnisse	n = 18 (%)
Cefiderocol Monotherapie	5 (23,8)
Cefiderocol Kombination[b]	16 (76,2)
Therapieergebnis	
Klinische Heilung	13 (72,2)
Eradikation bei Therapieende	14 (77,8)
28-Tage Gesamtmortalität	4 (22,2)

Abb. 15: Real-World-Ergebnisse zum Cefiderocol-Einsatz bei Metallo-Beta-Laktamase-Infektionen (Moore ECCMID 2022; Falcone et al. 2022). BSI bloodstream infection; cIAI complicated intra-abdominal infection; cUTI complicated urinary tract infection; EOT end of treatment; HAP hospital-acquired pneumonia; IST Intensivstation; IQRs interquartile ranges; VAP ventilator-associated pneumonia.

Entsprechend der vorliegenden Ergebnisse wird Cefiderocol in den aktuellen Empfehlungen der Infectious Diseases Society of America (IDSA) als eine präferierte Behandlungsoption bei Infektionen durch MRGN mit MBL-Produktion (z.B. NDM, VIM, IMP) empfohlen (Moore ECCMID 2022; Tamma et al. 2021).

Cefiderocol-Einsatz bei schweren Infektionen mit Carbapenem-resistenten *Pseudomonas aeruginosa*

Wie kaum ein anderes Bakterium verfügt *Pseudomonas aeruginosa*, der häufigste Vertreter aus der Gruppe der Nonfermenter, über eine Vielzahl ganz unterschiedlicher Resistenzmechanismen. Der Erreger weist gegenüber vielen Antibiotika eine Primärresistenz auf und ist in der Lage, sich auf verschiedene Weise der Abtötung durch ehemals oder zunächst gut wirksame Antibiotika zu entziehen. Die unterschiedlichen Mechanismen zeigt **Abbildung 16** (Soriano ECCMID 2022).

- Verminderte Porin-Expression: verminderter Antibiotika-Eintritt (Beta-Laktame, Fluorchinolone)
- Methylierung der 30S rRNA: verminderte Antibiotikabindung (Aminoglykoside)
- Beta-Laktamasen: enzymatische Inaktivierung des Antibiotikums (Beta-Laktame)
- Aminoglykosid modifizierende Enzyme (AMEs): verringerte Affinität zur ribosomalen Untereinheit (Aminoglykoside)
- Topoisomerase IV/DNA-Gyrase-Mutationen: verminderte Antibiotikabindung (Fluorchinolone)
- Verstärkte Expression von Effluxpumpen: Antibiotika-Efflux (Beta-Laktame, Fluorchinolone, Aminoglykoside)
- Modifikation/Verlust von Lipopolysaccharid: verringerte Antibiotikabindung (Colistin)

Abb. 16: Mechanismen der Antibiotika-Resistenz bei *Pseudomonas aeruginosa* (Soriano ECCMID 2022).

Nach Angaben des Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) liegen in osteuropäischen Ländern die *Pseudomonas aeruginosa*-Carbapenem-Resistenzraten bei 25 bis 50 %, in Ländern wie Deutschland oder Spanien bei 10 bis 25 %, wobei Resistenzraten, die sich auf Isolate von Intensivpatienten fokussieren, im höheren Bereich sind (Soriano ECCMID 2022).

Die in aktuellen *In-vitro*-Studien gezeigte überlegene Wirksamkeit von Cefiderocol im Vergleich zu Ceftolozan-Tazobactam und Ceftazidim-Avibactam bei Meropenem-resistenten *Pseudomonas aeruginosa*-Isolaten **(Abb. 17)** konnte auch klinisch anhand der von Soriano vorgestellten Fallbeispiele aus ihrem klinischen Alltag bestätigt werden (Soriano ECCMID 2022; Candel et al. 2022).

Meropenem-resistente *Pseudomonas aeruginosa*
(MHK > 8 mg/l) n = 442

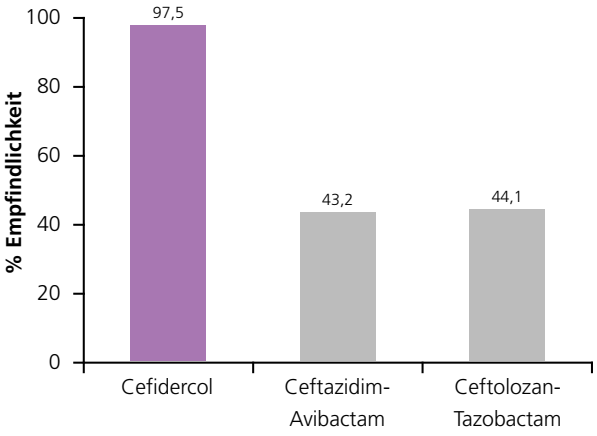


Abb. 17: Empfindlichkeit Meropenem-resistenter *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate aus europäischen Kliniken gegenüber Cefiderocol, Ceftazidim-Avibactam und Ceftolozan-Tazobactam. SIDERO-Surveillance-Studie (Soriano ECCMID 2022; Candel et al. 2022).

Wie Soriano an Fallbeispielen aufzeigte, besteht darüber hinaus die Problematik einer Resistenzentwicklung gegenüber Ceftazidim-Avibactam und Ceftolozan-Tazobactam während der Therapie, auch wenn das erste Antibiogramm den Erreger zunächst als sensibel gegenüber beiden Substanzen ausgewiesen hatte **(Abb. 18a u. b)**. So entwickelte sich bei einem fünfundvierzigjährigen Patienten mit akuter nekrotisierender hämorrhagischer Pankreatitis unter der Therapie mit Ceftazidim-Avibactam eine *Pseudomonas aeruginosa*-Resistenz **(Abb. 18a)**, weshalb die Behandlung nach Erhalt des Antibiogramms auf Cefiderocol umgestellt wurde **(Abb. 18b)**. Der Patient konnte nach erfolgreicher Cefiderocol-Behandlung über 22 Tage nach einem langen Krankenhausaufenthalt (insgesamt 122 Tage) aus der Klinik entlassen werden (Soriano ECCMID 2022).

Antibiotikum	19. Mai	22. Juni	6. Juli	20. Juli bis 5. August
Piperacillin-Tazobactam	>64	>64		
Ceftazidim	>32	S 8	>32	>32
Ceftazidime-Avibactam	**S (0,75)**	**S**	**R**	**R**
Cefepime	>16	>16	>16	>16
Ceftolozane-Tazobactam	**S**	**S**	**R**	**R**
Imipenem	>8	>8	>8	>8
Meropenem	>8	>8	>8	>8
Amikacin	S 16	S 16	S <8	S <8
Tobramycin	>4	>4	>4	>4
Ciprofloxacin	>2	>2	>2	>2
Levofloxacin	>4	>4	>4	>4
Fosfomycin	>64	>64	>64	>64
Colistin	≤2	≤2	≤2	≤2
Cefiderocol	**S (MIC <2 mg/L)**	**S**	**S**	**S**

Beginn der Antibiotikabehandlung

Abb. 18a: Veränderungen des *Pseudomonas aeruginosa*-Antibiogramms während des Klinikaufenthaltes (Soriano ECCMID 2022).

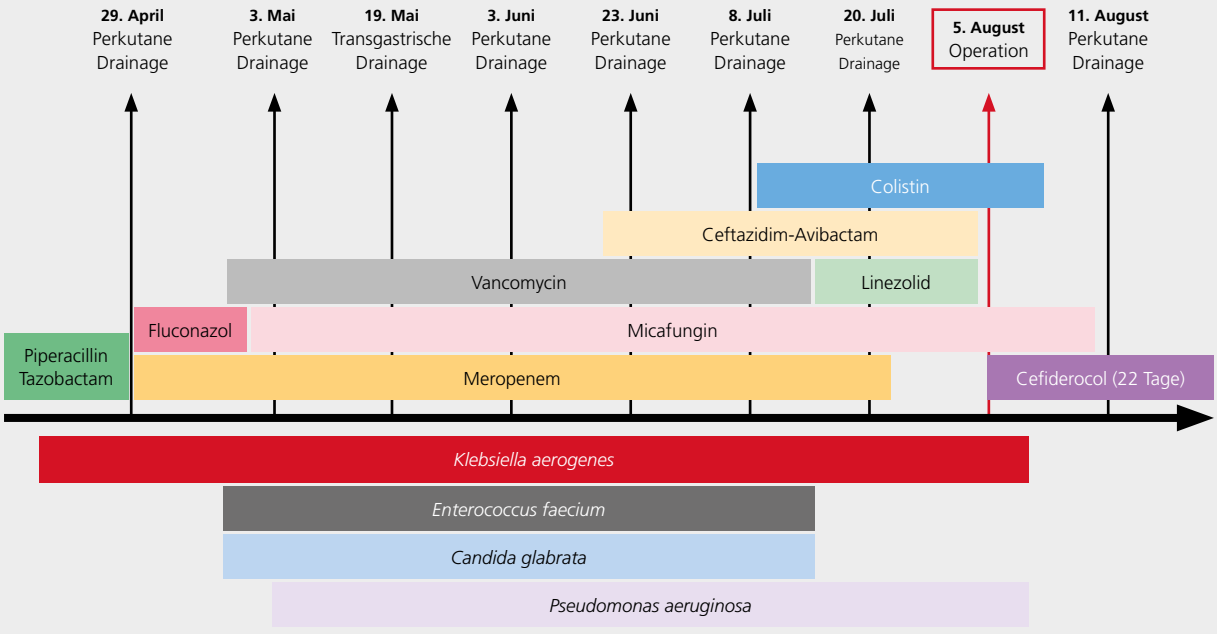


Abb. 18b: Patient mit akuter nekrotisierender hämorrhagischer Pankreatitis und polymikrobieller Infektion (Soriano ECCMID 2022).

Soriano berichtete weiterhin über den erfolgreichen Einsatz von Cefiderocol bei einem fünfundfünfzigjährigen männlichen Patienten, Raucher mit Hypertonie, Hypercholesterinämie und der Diagnose eines Larynxkarzinoms (19. Juli). Am 10. August erfolgte eine Laryngektomie + chirurgische Transplantatrekonstruktion. In der Folge entwickelte sich eine Haut- und Weichgewebeinfektion mit Nekrose des Weichgewebes. Die isolierten Erreger, *P. aeruginosa* in der nekrotischen Gewebekultur und *Pseudomonas putida* in der Blut- und Biopsiekultur waren Metallo-Carbapenemase-Produzenten mit Resistenz gegenüber einer Vielzahl an Antibiotika einschließlich Ceftazidim-Avibactam. Da der Patient ein anurisches Nierenversagen entwickelt hatte, war eine Gabe von Colistin nicht zu verantworten. Unter einer 10-Tage-Therapie mit Cefiderocol konnte eine klinische und mikrobiologische Heilung erzielt werden, so dass der Patient aus der Intensivstation (ITS) entlassen werden konnte **(Abb. 19)** (Soriano ECCMID 2022).

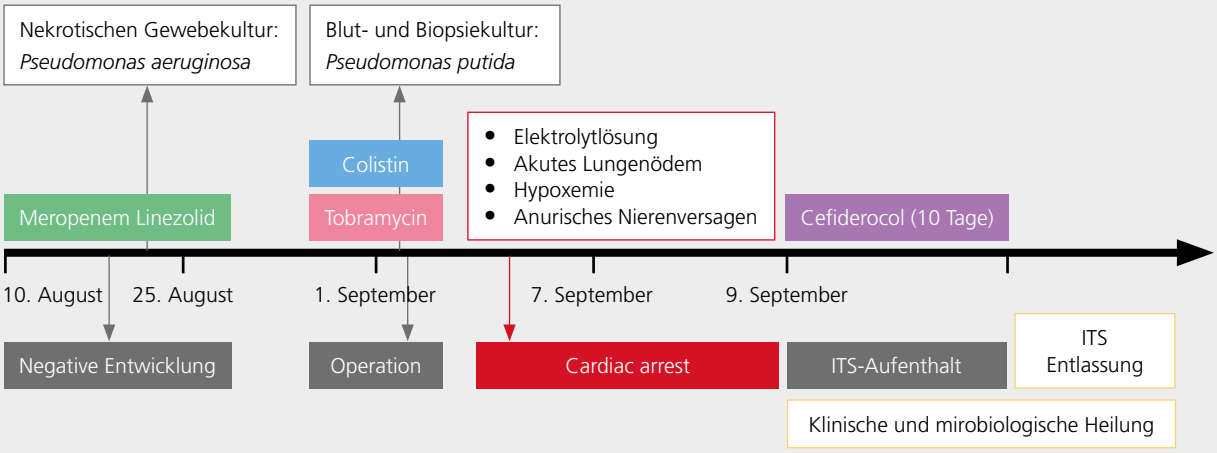


Abb. 19: Erfolgreicher Cefiderocol-Einsatz bei einem Patienten mit schwerer Haut- und Weichgewebeinfektion einschließlich Bakteriämie durch Carbapenem-resistente *Pseudomonas aeruginosa* bzw. *Pseudomonas putida* (Soriano ECCMID 2022).

Fazit:

- Schwer zu behandelnde Patienten brauchen die besten Antibiotika.
- Patienten mit schwer zu behandelnden Infektionen brauchen die besten Antibiotika.
- Schwer zu behandelnde resistente *Pseudomonas aeruginosa* (Difficult to treat = DTR) Infektionen brauchen neue Beta-Laktam-Antibiotika.
- Wir brauchen alle von ihnen. Je mehr, desto besser.
- 1+2+3 brauchen gegebenenfalls Chirurgen…ohne sie können die besten Antibiotika versagen.
- Heutzutage ist Cefiderocol das einzige neue Beta-Laktam-Antibiotikum zur Behandlung von allen DTR-*Pseudomonas* - einschließlich Metallo-Beta-Laktamase-Produzenten.
- Cefiderocol hat eine ausgezeichnete *In-vitro*-Aktivität gegen DTR-*Pseudomonas* und die veröffentlichten klinischen Erfahrungen klinischen Alltag sind sehr zufriedenstellend. (Soriano ECCMID 2022).

Aktuelle Daten zum Cefiderocol-Einsatz bei schweren Infektionen mit Carbapenem-resistenten *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter baumannii wird häufig aus den Atemwegen und Wunden gewonnen, so dass oft unklar ist, ob es sich um einen pathogenen infektionsverursachenden Erreger oder einen kolonisierenden Erreger handelt. Schlechte Therapieergebnisse sind möglicherweise nicht auf eine Infektion durch den Erreger zurückzuführen, sondern eher auf Wirtsfaktoren, da Patienten mit einem Risiko für eine CR-*Acinetobacter baumannii*-Kolonisierung und -Infektion in der Regel mehrere chronische und akute medizinische Probleme haben, die mit einer hohen Sterblichkeit einhergehen.

Die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten sind begrenzt, und die klinischen Daten sind oftmals umstritten und werden kritisch diskutiert (Giannella ECCMID 2022). Anmerkung: Dies trifft auch auf die Ergebnisse der CREDIBLE-Studie zu, bei der die Patienten mit *Acinetobacter*-Infektionen in der Cefiderocol-Gruppe schwerer krank waren (mehr Patienten auf der ITS, mehr septischer Schock) als in der Vergleichsgruppe, die die best available therapy (BAT) erhalten hatte (Bassetti et al. 2020).

Bei der diesjährigen ECCMID präsentierte Giannella neue, aktuelle Ergebnisse zum Einsatz von Cefiderocol bzw. Cefiderocol-basierten Regimen im Vergleich zu Colistin basierten Regimen bei Patienten mit schweren Infektionen durch Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii* (Giannella ECCMID 2022).

- In einer retrospektiven Beobachtungsstudie im Universitätskrankenhaus von Pisa wurden Patienten mit schweren Carbapenem-resistenten *Acinetobacter baumannii* (CRAB)-Infektionen von Januar 2020 bis August 2021 in zwei Studiengruppen unterteilt und entweder mit Cefiderocol- oder Colistin-basierten Therapieregimen behandelt.
- Primäres Zielkriterium war das Ergebnis der 30-Tage-Mortalität.
- Es wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt für Faktoren, die unabhängig mit der 30-Tage-Mortalität verbunden sind.
- Insgesamt wurden 124 Patienten in die Studie aufgenommen: 47 (37,9 %) erhielten Cefiderocol-, 77 (62,1 %) erhielten Colistin-haltige Therapien.
- Die Infektionen waren wie folgt: I79 (63,7 %) Patienten mit Blutstrominfektion (BSI), 35 (28,5 %) mit beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP) und 10 (8,1 %) waren andere Infektionen.
- Die Dreißig-Tage-Sterblichkeit war bei Patienten, die Colistin-haltige Regime erhielten, signifikant höher als bei Patienten, die Cefiderocol-basierte Therapieregime erhielten (55,8 % Gesamtmortalität mit Colistin gegenüber 34 %, mit Cefiderocol ($p = 0,018$) **(Abb. 20)**.
- Bei der multivariablen Analyse waren septischer Schock, SOFA-Score und Alter unabhängig voneinander mit der 30-Tage-Mortalität assoziiert, während die Cefiderocol-Therapie protektiv wirkte (Hazard Ratio 0,44, 95 %-Konfidenzintervall 0,22–0,66, $P < 0,001$).
- Nephrotoxizität trat in der Colistin-Gruppe signifikant häufiger auf (21,1 % versus 2,1 % in der Cefiderocol-Gruppe, $P = 0,003$) **(Abb. 20)**.

(Giannella ECCMID 2022; Falcone et al. 2022).

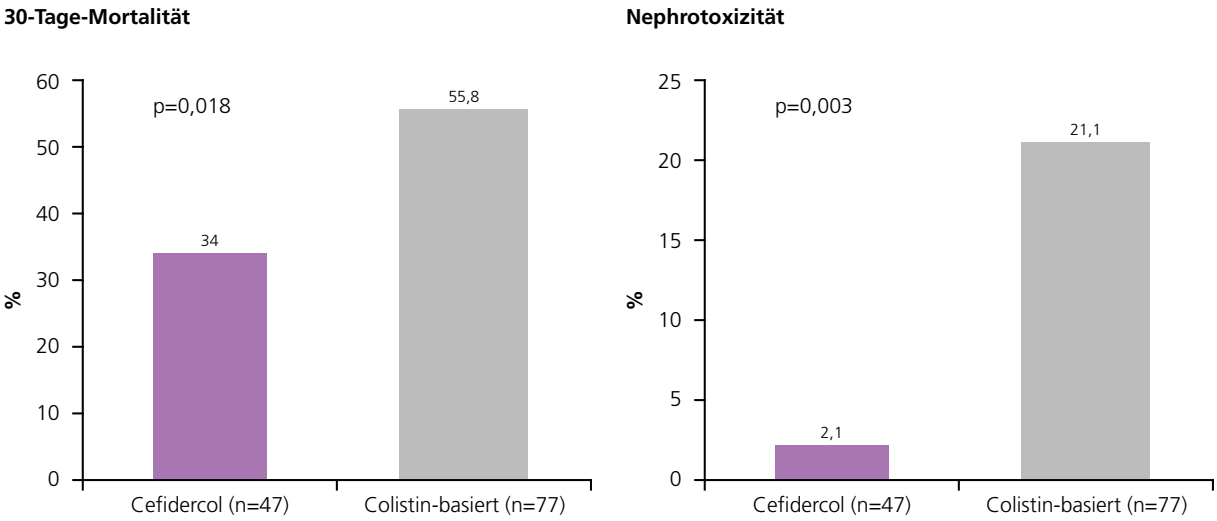


Abb. 20: Signifikant höhere 30-Tage-Sterblichkeit bei Patienten mit schweren Carbapenem-resistenten *Acinetobacter baumannii*-Infektionen unter Colistin-basierter Therapie als bei Cefiderocol-basierter Therapie. Nephrotoxizität unter Colistin signifikant häufiger als unter Cefiderocol (Giannella ECCMID 2022; Falcone et al. 2022).

Anmerkung: Leider wurden diese Ergebnisse bei den aktuellen Empfehlungen der ESCMID nicht berücksichtigt, da die Deadline für Literatur vor Erscheinen der Publikation erfolgt war.

Fazit: Stellenwert von Cefiderocol bei schweren Infektionen mit Carbapenem-resistenten *Acinetobacter baumannii*

- Cefiderocol zeigt eine überlegene *In-vitro*-Aktivität im Vergleich zu anderen als wirksam deklarierten Antibiotika, die auch in den aktuellen ESCMID-Empfehlungen Berücksichtigung finden, **s. Abbildung 12** (Shortridge et al. ECCMID 2022).
- In der aktuellen Beobachtungsstudie von Falcone et al. waren nach multivariabler Analyse septischer Schock, SOFA-Score und Alter unabhängig voneinander mit der 30-Tage-Mortalität assoziiert, während die Cefiderocol-Therapie protektiv wirkte (Hazard Ratio 0,44, 95 %-Konfidenzintervall 0,22–0,66, P < 0,001).
- Die Gesamtmortalität war bei Behandlung mit Cefiderocol-basierten Therapieregimen signifikant niedriger als bei Colistin-basierten Regimen (34 % versus 55,8 % P = 0,018).
- Nephrotoxizität war mit nur 2,1 % in der Cefiderocol-Gruppe signifikant niedriger als in der Colistin-Gruppe mit 21,1 % (P = 0,003) (Giannella ECCMID 2022; Falcone et al. 2022).

SHIONOGI

Referenzen

01 Bonomo RA
Cases of multidrug resistant *P. aeruginosa*. ESCMID-Guidelines for the treatment of infections caused by MDR Gram-negatives: a case based approach. ECCMID 2022, Lissabon 23.-26. April; SO561

02 Candel FJ, Santerre Henriksen A, Longshaw C et al.
In-vitro activity of the novel siderophore cephalosporin, cefiderocol, in Gram-negative pathogens in Europe by site of infection. Clin Microbiol Infect. 2022;28(3):447.e1-447.e6.

03 Clancy CJ, Nguyen MH.
Coronavirus Disease 2019, Superinfections, and Antimicrobial Development: What Can We Expect? Clin Infect Dis. 2020 Dec 17;71(10):2736-2743. doi: 10.1093/cid/ciaa524. PMID: 32361747; PMCID: PMC7197597.

04 Colistin Fachinformation, Infectopharm 2020

05 Falcone M, Giusy T, Giordano C.
Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: a prospective observational study. J Antimicrob Chemother doi:10.1093/jac/dkaa530

06 Falcone M, Tiseo G.
Cefiderocol for treatment of MBL producing MRGN: Lights and shadows from the literature. Clin Infect Dis 2022 ciac082

07 Falcone M, Tiseo G, Leonildi A et al.
Cefiderocol- Compared to Colistin-Based Regimens for the Treatment of Severe Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother. 2022 May 17;66(5):e0214221.

08 Fetcroja Fachinformation 2020

09 Giannella M.
Emerging real-world evidence for the treatment of Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. ECCMID Lissabon 23.-26. April 2022

10 Henriksen AS, Conaton R, Gatermann S et al.
In-vitro activity of cefiderocol and comparators against European, Gram-negative clinical isolates from the ARTEMIS surveillance study. ECCMID 2022, Lissabon 23.-26. April; P639

11 Karnik ND, Sridharan K, Jadhav SP et al.
Pharmacokinetics of colistin in critically ill patients with multidrug-resistant Gram-negative bacilli infection. Eur J Clin Pharmacol. 2013 Jul;69(7):1429-36.

12 Kresken M, Gatermann S, Higgins PG et al.
Comparative *in-vitro* activity of cefiderocol and four newer betalactam/beta-lactamase inhibitor combinations against two panels of clinically important Gram-negative pathogens from Germany. ECCMID 2022, Lissabon 23.-26. April; P629

13 Moore L.
Current therapeutic options for Carbapenem-resistant Enterobacterales. ECCMID 2022, Lissabon 23.-26. April

14 Pfennigwerth N et al.
Report of the national reference centre for multidrug resistant Gram-negative bacteria on carbapenemases in Germany in 2021. ECCMID 2022, Lissabon 23.-26. April; P0617.

15 Pierce J, Stevens MP.
COVID-19 and antimicrobial stewardship: lessons learned, best practices, and future implications. Int J Infect Dis 2021; 113: 103-108.

16 Rodrigues C.
How has the response to the pandemic impacted anti-microbial resistance? ECCMID 2022, Lissabon 23.-26. April

17 Shortridge D; Streit JM, Mendes R.
Activity of cefiderocol and comparators against European isolates of *P. aeruginosa, A. baumanni calcoaceticus* complex and *S. maltophilia* from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. ECCMID 2022, Lissabon 23.-26. April P1063

18 Soriano C.
Addressing the unmet need for *Pseudomonas aeruginosa* with limited treatment options. ECCMID 2022, Lissabon 23.-26. April

19 Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA et al.
Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC ß-Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. Clin Infect Dis. 2022 Jul 6;74(12):2089-2114.

20 Timsit JF, Paul M, Shields RK et al.
Cefiderocol for the Treatment of Infections Due To Metallo-Beta-Lactamase-Producing Pathogens in the CREDIBLE-CR and APEKS-NP Phase 3 Randomized Studies. Clin Infect Dis. 2022;11:ciac078. doi: 10.1093/cid/ciac078. Epub ahead of print. PMID: 35148378.

21 Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP et al.
International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). Pharmacotherapy. 2019; 39(1):10-39.

ÜBER SHIONOGI

Shionogi & Co. Ltd. ist ein 142 Jahre altes, globales forschungsorientiertes pharmazeutisches Unternehmen mit Hauptsitz in Osaka, Japan, mit dem Ziel und der Firmenphilosophie „Patienten mit bestmöglichen Medikamenten zum Schutz der Gesundheit und des Wohlergehens zu versorgen". Das Unternehmen vermarktet derzeit Produkte in unterschiedlichen Therapiebereichen, darunter Infektionskrankheiten, Schmerz, ZNS-Erkrankungen, kardiovaskuläre sowie gastroenterologische Erkrankungen. Der Schwerpunkt der Forschungs- und Entwicklungsarbeit von Shionogi liegt derzeit auf zwei Therapiebereichen: Infektionskrankheiten und Schmerz/ZNS-Erkrankungen.

Weitere Informationen über Shionogi & Co., Ltd. finden Sie unter www.shionogi.co.jp/en. Shionogi B.V. ist die europäische Tochtergesellschaft der Shionogi & Co., Ltd.

Weitere Informationen über Shionogi B.V. finden Sie unter www.shionogi.eu.

Abgekürzte Verschreibungsinformation für Fetcroja 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. pseudomembranöse 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 Fetcroja 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.

SHIONOGI

Shionogi GmbH
Neustädtische Kirchstraße 6
10117 Berlin
Tel. +49 (0)30 2062980-10
Fax: +49 (0)30 2062980-70

SHI-CFDC-0102-12/22