

Med Klin Intensivmed Notfmed 2023 · 118:149–155  
<https://doi.org/10.1007/s00063-022-00925-5>  
Eingegangen: 4. August 2021  
Überarbeitet: 1. März 2022  
Angenommen: 21. April 2022  
Online publiziert: 1. August 2022  
© Der/die Autor(en) 2022

## Redaktion

Michael Buerke, Siegen



# Klinische Erfahrungen mit Cefiderocol

## Neue Therapieoption bei schweren Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger

Oliver Witzke<sup>1</sup> · Thorsten Brenner<sup>2</sup><sup>1</sup> Klinik für Infektiologie, Westdeutsches Zentrum für Infektiologie, Universitätsmedizin Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland<sup>2</sup> Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsmedizin Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Infektionen mit antibiotikaresistenten Bakterien stellen eine hohe Gesundheitsbelastung dar, da sie mit erhöhter Letalität assoziiert sind und längerfristige dramatische Beeinträchtigungen der Lebensqualität hervorrufen können. In Deutschland erkranken jährlich etwa 54.500 Menschen an Infektionen durch antibiotikaresistente Erreger, von denen etwa 2400 Menschen versterben. Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Bakterien (MRGN), insbesondere mit carbapenemresistenten Erregern, stellen ein besonderes Risiko dar, da nur eine begrenzte Zahl an Therapieoptionen verfügbar ist.

**Fragestellung:** Wie sind die Ergebnisse aus Studien und Compassionate-Use-Programm mit dem neuen Siderophorantibiotikum Cefiderocol, das im April 2020 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger zugelassen wurde, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen? Die Zulassung ist pathogenbasiert und fokusunabhängig [5].

**Ergebnisse:** Cefiderocol, das über einen innovativen Zelleintrittsmechanismus verfügt, ist als erstes  $\beta$ -Laktam-Antibiotikum aus der Gruppe der Cephalosporine stabil gegenüber allen klinisch relevanten  $\beta$ -Laktamasen, einschließlich Carbapenemasen, und hat eine hohe In-vitro-Wirksamkeit gegenüber carbapenemresistenten MRGN. Die Ergebnisse werden durch klinische Studien bei komplizierten Harnwegsinfektionen, nosokomialer Pneumonie/Beatmungspneumonie und schweren Infektionen durch carbapenemresistente Erreger bestätigt.

**Fazit:** Klinische Studiendaten sowie die Ergebnisse aus den weltweiten Erfahrungsberichten zeigen, dass Cefiderocol eine vielversprechende Behandlungsoption für schwere Infektionen durch multiresistente, insbesondere carbapenemresistente gramnegative Bakterien darstellt.

**Schlüsselwörter**Kritisch kranke Patienten · *Pseudomonas aeruginosa* · 4MRGN · Enterobacterales · Siderophor-Cephalosporin

QR-Code scannen &amp; Beitrag online lesen

### Hintergrund

Multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN), deren Inzidenz seit Jahren zunimmt, können schwere Infektionen mit hoher Morbidität und Letalität verursachen, da routinemäßig eingesetzte und klinisch etablierte Antibiotika häufig nicht mehr ausreichend wirksam sind

[2, 4]. Besonders kritisch ist der Resistenzanstieg gegenüber Carbapenemen, die lange Zeit eine sichere (oftmals letzte) Option bei schweren MRGN-Infektionen waren. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat Infektionen durch carbapenemresistente *Enterobacteriaceae* (Enterobacterales/CRE), *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*

**Tab. 1** In-vitro-Aktivität verschiedener Antibiotika gegenüber den von der WHO als besonders kritisch eingestuften multiresistenten gramnegativen Infektionserregern. (Nach Doi [23])

Antibiotikum	In-vitro-Wirksamkeit			<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>S. maltophilia</i>	Indikationen (inkl. erwartete)	Erregerfokussierte Studie (inkl. erwartet)
	Klasse-A-Carbapenemase (z. B. KPC)	Klasse-B-Carbapenemase (z. B. NDM)	Klasse-D-Carbapenemase (z. B. OXA-48)					
Ceftazidim-Avibactam	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	cUTI/AP, cIAI, HABP/VABP	Nein
Ceftolozan-Tazobactam	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	cUTI/AP, cIAI, NP	Nein
Meropenem-Vaborbactam	Ja	Nein	Nein	Nein <sup>a</sup>	Nein	Nein	cUTI/AP	Ja
Imipenem-Cilastatin-Relebactam	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	cUTI/AP, cIAI, HABP/VABP	Ja
Cefiderocol	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	cUTI/AP, HABP/VABP	Ja
Fosfomycin	Ja	Ja	Ja	Variabel	Nein	Nein	cUTI/AP	Nein

*A. baumannii* *Acinetobacter baumannii*, *AP* akute Pyelonephritis, *cIAI* komplizierte intraabdominale Infektion, *cUTI* komplizierte Harnwegsinfektion, *HABP* nosokomiale bakterielle Pneumonie, *KPC* Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase, *NDM* New-Delhi-Metallo-β-Laktamase, *NP* nosokomiale Pneumonie, *OXA* Oxacillinase, *P. aeruginosa* *Pseudomonas aeruginosa*, *S. maltophilia* *Stenotrophomonas maltophilia*, *VABP* beatmungsassoziierte bakterielle Pneumonie  
<sup>a</sup>Nicht wirksam im Vergleich zu Meropenem allein

*nii* daher als besonders kritisch bewertet [23].

### Carbapenemresistente Enterobacterales (CRE), *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*

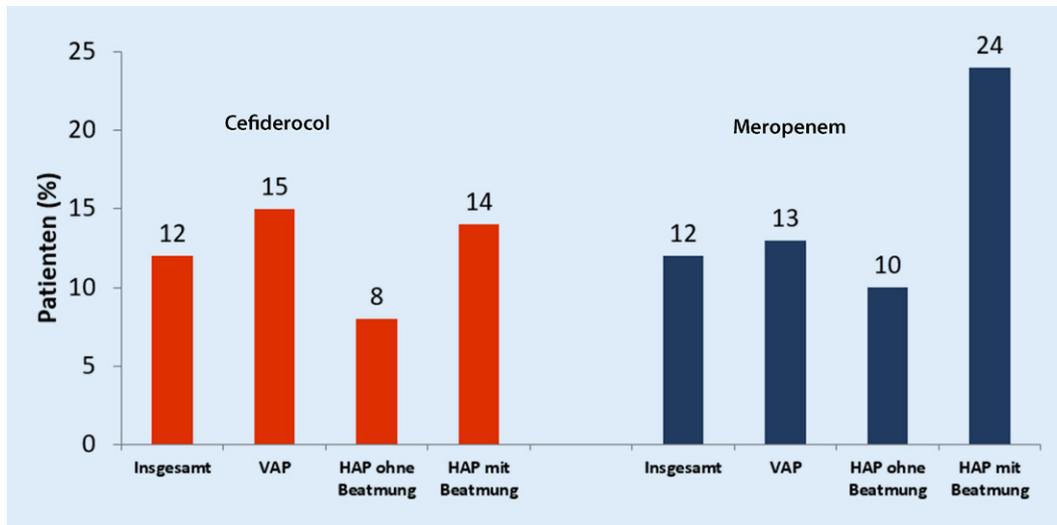
Wie Veröffentlichungen des Robert Koch-Instituts (RKI) zeigen, hat sich auch in Deutschland die Zahl der Infektionen durch carbapenemresistente gramnegative Bakterien im Verlauf der Jahre deutlich erhöht [9, 18]. Multiresistente gramnegative Bakterien verfügen über eine Vielzahl an unterschiedlichen Resistenzmechanismen. Hierzu gehören diverse β-Laktamasen, Veränderungen der Porinkanäle sowie bakterielle Effluxpumpen, die das Antibiotikum aktiv aus der Bakterienzelle herauspumpen können [3, 4]. Wenngleich die antibiotische Pipeline eine Reihe an neuen Substanzen hervorgebracht hat, die bestimmte multiresistente GN-Erreger besser erfassen (z. B. Ceftolozan-Tazobactam für multiresistente *Pseudomonas aeruginosa* und Ceftazidim-Avibactam für KPC- und „OXA-48-like“ produzierende Enterobacterales), bestehen weiterhin Lücken bei Erregern, die Metallo-carbapenemase (NDM, VIM, IMP u.a.) produzieren, oder solchen, die multiple Resistenzmechanismen vorweisen (Tab. 1). Gleiches gilt für die neuen β-Laktam-β-Laktamase-Inhibitor-Kombinationen Meropenem-

Vaborbactam und Imipenem-Relebactam (Tab. 1; [8]). Zunehmend Probleme bereiten Carbapenem-Resistenzen, die nicht Carbapenemase-bedingt sind wie Mutationen, die wichtige Porinkanäle in der äußeren Membran verschließen oder eine Überproduktion von Effluxpumpen. Das Wirkspektrum der Cephalosporin-Inhibitor-Kombinationen umfasst zudem nicht *Stenotrophomonas maltophilia* und *Burkholderia cepacia*, die ebenfalls mit hohen Resistenzen gegenüber vielen Antibiotika assoziiert sind. Mit Cefiderocol steht ein neues β-Laktam-Antibiotikum aus der Gruppe der Cephalosporine zur Verfügung, das diese Resistenzmechanismen überwindet und die bestehenden Wirklücken schließen kann (Tab. 1; [8, 26]).

### Wirkmechanismus von Cefiderocol und Überwindung bakterieller Resistenzmechanismen

Das neue Cephalosporin Cefiderocol ist der erste zugelassene Vertreter der neuartigen Siderophorantibiotika mit einer Katecholeinheit und verfügt aufgrund seiner chemischen Struktur über einen einzigartigen Zelleintrittsmechanismus. Bakterien haben einen natürlichen Eisenbedarf für intrazelluläre Stoffwechselprozesse und können endogene Siderophore aussenden, um extrazelluläres 3-wertiges Eisen aufzunehmen. Die Katecholgruppe des

Cefiderocolmoleküls erfüllt diese Funktion als ein eisenbindendes Siderophor, sodass Cefiderocol mithilfe eines aktiven bakteriellen Fe<sup>3+</sup>-Transportsystems aktiv in das Zellinnere gramnegativer Bakterien eingeschleust werden kann und hohe Cefiderocolkonzentrationen im periplasmatischen Raum erzielt werden. Ungehindert kann es an die in der Zytoplasmamembran lokalisierten penicillinbindenden Proteine (PBP) binden, dadurch die Zellwandsynthese inhibieren und den Bakterienzelltod herbeiführen. Cefiderocol verhält sich somit wie ein „Trojanisches Pferd“. Aufgrund des siderophorvermittelten Einschleusens von Cefiderocol in die Zelle haben ein Porinverlust oder eine effluxvermittelte Resistenz bei Cefiderocol generell geringere Auswirkungen auf die In-vitro-Aktivität als bei vielen anderen β-Laktam-Antibiotika. Durch Seitenketten in Position 3 und in Position 7 wird darüber hinaus eine besonders hohe Stabilität gegenüber β-Laktamasen einschließlich Serin (KPC, OXA), Metallo-carbapenemase (NDM, VIM, IMP) und Carbapenemase erzielt [8, 11, 25]. Internationale Surveillance-Studien belegen eine hohe In-vitro-Wirksamkeit von Cefiderocol gegenüber einem breiten Spektrum gramnegativer, aerober Infektionserreger einschließlich carbapenemresistenter Stämme. Hierzu gehören Enterobacterales (z. B. *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp. *Morganella* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp.), weiter-



**Abb. 1** ◀ Gesamt mortalität bei Behandlungsende an Tag 14 (MITT-Population = primärer Zielpunkt) insgesamt und nach unterschiedlichen Patientengruppen [24]. HAP Hospital-acquired pneumonia, nosokomiale Pneumonie, VAP ventilator-associated pneumonia, Beatmungspneumonie

hin die Nonfermenter *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia* und *Stenotrophomonas maltophilia* [5, 7, 10, 20].

Aufgrund zunehmender Resistenzen bei gramnegativen Erregern erfüllt Cefiderocol einen wichtigen „medical need“ bei

- MRGN mit Effluxpumpenhochregulation und Porinkanalveränderungen;
- Metallo- $\beta$ -Laktamase-, KPC- und vielen OXA-Carbapenemase-Produzenten;
- multiresistenten Erregern einschließlich 4MGRN, wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* und *Klebsiella pneumoniae*;
- intrinsisch  $\beta$ -Laktam-resistenten *Stenotrophomonas maltophilia*.

### Dosierung und PK/PD bei kritisch kranken Patienten

Kürzlich publizierte Daten weisen darauf hin, dass die Dosierungsempfehlungen für Cefiderocol [5] zu angemessenen Spiegeln im Plasma und in der Epithelflüssigkeit führen. König et al. untersuchten jetzt die PK/PD-Eigenschaften der Substanz bei kritisch kranken Patienten mit septischem Schock und Nierenversagen (einschließlich kontinuierlicher Nierenersatztherapie und Zytokinadsorbertherapie), die mit Cefiderocol unter Bedingungen des klinischen Alltags behandelt wurden. Ursächliche Erreger waren multiresistente *Pseudomonas aeruginosa* und multiresistente *Acinetobacter baumannii*. Die Dosierungsanweisungen des Herstellers gemäß Fach-

information waren ausreichend, um einen Wirkstoffspiegel deutlich über der MHK dieser Erreger zu erreichen. Der Zusatz eines Zytokinadsorbers könnte jedoch die Serumspiegel erheblich senken, sodass in diesem Zusammenhang eine therapeutische Überwachung und eine Dosisanpassung empfohlen werden. Im Rahmen dieser Untersuchung konnte trotz der besonderen Schwere der Erkrankung bei 60% der Patienten ein mikrobiologischer bzw. klinischer Erfolg erzielt werden [12].

### Klinische Wirksamkeit in Phase-III-Zulassungsstudien

#### Komplizierte Harnwegsinfektionen (APEKS-cUTI) durch gramnegative Erreger mit oder ohne Pyelonephritis

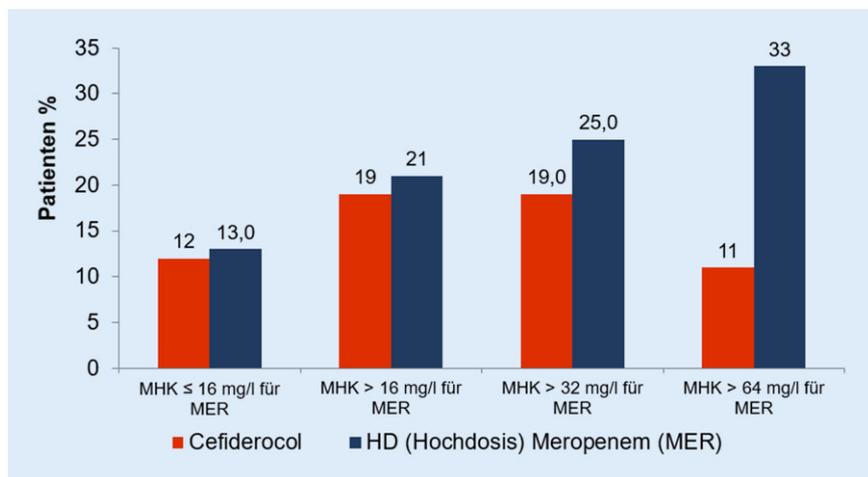
Im Rahmen der APEKS-cUTI (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Stenotrophomonas maltophilia* bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen) einer multizentrischen randomisierten Doppelblindstudie wurde die klinische Wirksamkeit von Cefiderocol (3-mal 2 g als Infusion über eine Stunde) bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI) durch gramnegative Erreger und/oder akuter unkomplizierter Pyelonephritis (AUP) bei 371 Patienten (MITT-Population) untersucht.

Die Studie war statistisch darauf ausgelegt, die Nichtunterlegenheit von Cefiderocol nachzuweisen. Eine Post-hoc-Analyse zeigte die Überlegenheit von Cefiderocol,

das der Vergleichsmedikation Imipenem/ Cilastatin sowohl hinsichtlich des primären Zielkriteriums (klinischer und mikrobiologischer Erfolg bei der MITT-Population) als auch bezüglich des sekundären Zielkriteriums (mikrobiologischer Erfolg beim Zeitpunkt „test of cure“ in der MITT-Population) überlegen war [19].

### Nosokomiale Pneumonie und Beatmungspneumonie APEKS-NP

Die Wirksamkeit von Cefiderocol bei nosokomialer Pneumonie (HAP) und ventilatorassoziiertes Pneumonie (VAP) durch gramnegative Erreger wurde in der APEKS-NP-Zulassungsstudie, einer internationalen multizentrischen randomisierten Nichtunterlegenheitsdoppelblindstudie, klinisch geprüft. Cefiderocol (2 g als prolongierte Infusion über 3 h alle 8 h) wurde mit einer Meropenemhochdosistherapie (3-mal 2 g) als „extended infusion“ ebenfalls über 3 h verglichen, um nach Expertenbewertung die Meropenemwirkung bei schwer kranken Patienten zu optimieren. Im Gegensatz dazu waren die HAP/VAP-Zulassungsstudien REPROVE (mit Ceftazidim-Avibactam) und ASPECT-NP (mit Ceftolozan-Tazobactam) gegen jeweils nur 1 g Meropenem (3-mal täglich) als Kurzinfusion über 30 bzw. 60 min durchgeführt worden [13, 21, 24]. Die Cefiderocolbehandlung und die Meropenemhochdosistherapie erfolgten für 7–14 Tage. Linezolid wurde in beiden Armen für mindestens 5 Tage verabreicht, um methicillinresistente *Staphylococcus*



**Abb. 2** ▲ Gesamt mortalität bei Behandlungsende (Tag 14) nach Meropenem-MHK der isolierten Infektionserreger bei Patienten mit Erregernachweis (ME-Population) einschließlich MHK-Bestimmung (CR Micro-ITT-Population; [24])

*aureus* (MRSA) und andere grampositive Bakterien abzudecken. Insgesamt wurden 300 Patienten in die Studie aufgenommen (Cefiderocol  $n=148$ , Meropenem  $n=152$ ), von denen ungefähr zwei Drittel aus Europa stammten. 60% der Patienten wurden maschinell beatmet; 68% waren Intensivpatienten bei Randomisierung und 49% hatten einen APACHE-II-Score  $\geq 16$  [24]. Häufigste Erreger waren *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *E. coli* und *Enterobacter cloacae*. Der Anteil der mITT-Patienten mit dem Infektionsstatus „schwer“ war höher in der Cefiderocolgruppe (49%) im Vergleich zur Meropenemgruppe (33%). Cefiderocol erreichte den primären Endpunkt der Nichtunterlegenheit im Vergleich zu einer Meropenemhochdosistherapie (verabreicht als „extended infusion“) bezüglich der 14-Tage-Gesamt mortalität in der mITT-Population nach Beginn der Studienmedikamentengabe. Bei HAP-Patienten mit Beatmung lag die Gesamt mortalität in der Cefiderocolgruppe mit 14% numerisch niedriger als in der Hochdosiseropenemgruppe mit „extended infusion“ (24%; **Abb. 1**; [24]).

Die Gesamt mortalität an Tag 28 (21,0% vs. 21,0%) war vergleichbar in beiden Gruppen, ebenso die klinischen Heilungsraten (65% vs. 67%; [24]). Unter Berücksichtigung der mikrobiologisch auswertbaren Patienten (ME-Population) lag die Gesamt mortalität bei 12,4% in

der Cefiderocolgruppe und bei 13% in der Meropenemgruppe [16]. Eine weitere Auswertung berücksichtigte nur Patientendaten, bei denen ein Erreger isoliert wurde und zusätzlich die minimale Hemmkonzentration (MHK) bestimmt wurde (**Abb. 2**).

Bei Infektionen durch Erreger mit Meropenemresistenz und höheren Meropenem-MHK-Werten blieben sowohl die Erregereradikationsraten als auch die Gesamt mortalität unter der Cefiderocolbehandlung gleich, wohingegen unter der Meropenembehandlung die Eradikationsraten zurückgingen und die Gesamt mortalität anstieg (**Abb. 2**; [24]).

APEKS-NP ist die bisher einzige Vergleichsstudie gegen Hochdosiseropenem mit verlängerter Infusionszeit und belegt die klinische Wirksamkeit von Cefiderocol auch bei carbapenemresistenten gramnegativen Erregern [24].

### CREDIBLE-CR: schwere Infektionen mit carbapenemresistenten Erregern

CREDIBLE-CR ist eine deskriptive, nichtinferentielle, offene, nichtvergleichende, multizentrische, multinationale Studie bei schwerstkranken Patienten mit nosokomialer Pneumonie einschließlich ventilatorassoziierter Pneumonie (HAP/VAP/HCAP), komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI) oder Blutstrominfektionen (BSI) und Sepsis durch carbapenemresistente

(CR) gramnegative Erreger. Die Patienten wurden in dieser erregereffizienten Studie entweder mit Cefiderocol oder der besten verfügbaren Therapie („best available therapy“, BAT) behandelt. Da es sich um kritisch kranke Patienten 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 [1].

Die überwiegende Mehrheit der Patienten in der Cefiderocolgruppe erhielt eine Cefiderocolmonotherapie (83%), die überwiegende Mehrheit in der BAT-Gruppe (71%) eine Kombinationstherapie, überwiegend basierend auf Colistin mit anderen Reserveantibiotika in Zweier- oder Dreierkombination (**Tab. 2**).

Primäres Zielkriterium war die klinische Heilungsratenrate beim Zeitpunkt „test of cure“ (TOC) bei Patienten mit HAP/VAP/HCAP, BSI/Sepsis und das mikrobiologische Ansprechen bei Patienten mit cUTI [1].

In den beiden Behandlungsgruppen gab es zum Zeitpunkt der Randomisierung beträchtliche Unterschiede (**Tab. 2**, oben). Im Vergleich zu den mit BAT behandelten Patienten war ein größerer Anteil der mit Cefiderocol behandelten Patienten  $\geq 65$  Jahre alt und befand sich bei Randomisierung auf der Intensivstation und/oder hatte einen septischen Schock (oder mit Vorgeschichte, 31 Tage). Weiterhin war die Verteilung der zugrundeliegenden Pathogene (*Stenotrophomonas maltophilia*) nicht ausgeglichen, da diese kein Kriterium der Stratifizierung darstellten.

34 (34%) von 101 Patienten, die Cefiderocol erhielten, und 9 (18%) von 49 Patienten in der BAT-Gruppe starben bis zum Ende der Studie; einer dieser Todesfälle (in der BAT-Gruppe) wurde mit dem Studienmedikament in Verbindung gebracht [1]. Die beobachtete Mortalität in der Cefiderocolgruppe war so, wie man sie in der Patientenpopulation erwarten würde und wie sie in anderen vergleichbaren Studien beobachtet wurde. Die in der BAT-Gruppe beobachtete Mortalität war jedoch auffällig niedriger als erwartet und/oder in anderen Studien beobachtet [1, 14]).

<b>Tab. 2</b> CREDIBLE-CR: Patienten, Erreger, Therapieerfolg, Mortalität. [1, 14, 15], Appendix		
	<b>Cefiderocolgruppe<sup>1</sup></b>	<b>BAT-Gruppe<sup>1</sup></b>
<b>Patient auf ICU bei Einschluss</b>		
Alle	56 % <sup>a</sup>	43 % <sup>a</sup>
<i>Acinetobacter</i> -Infektionen	81 % <sup>b</sup>	47 % <sup>b</sup>
<b>Septischer Schock in Vorgeschichte oder bei Randomisierung</b>	19 % <sup>a</sup>	12 % <sup>a</sup>
	26 % <sup>b</sup>	6 % <sup>b</sup>
<b>Anzahl <i>Acinetobacter</i></b>	37	17
<b>Anzahl <i>Stenotrophomonas</i></b>	5	0
<b>Alter</b>	≥ 65: 63 %	≥ 65: 45 %
Antibiotikamonotherapie	83 %	29 %
Kreatininclearance < 30	20 %	14 %
Mortalität CRE <sup>2</sup>	13,8 %	27,3 %
Klinische Heilung CRE <sup>1</sup>	66 %	45 %
Klinische Heilung MBL-Bildner <sup>3</sup>	75 %	29 %
Mortalität bei <i>Pseudomonas</i> <sup>4</sup>	13 %	22 %
Klinische Heilung <i>Pseudomonas</i> <sup>4</sup>	75 %	55 %
<b>Therapiebedingte Nebenwirk.<sup>1</sup></b>		
Alle	15 %	22 %
Schwere	1 %	10 %
BAT „best available therapy“, CRE carbapenemresistente Enterobacterales, MBL Metallo-β-Laktamasen <sup>a</sup> Alle <sup>b</sup> nur <i>Acinetobacter</i> -Infektionen <sup>1</sup> [1] <sup>2</sup> [14] <sup>3</sup> [1], Appendix <sup>4</sup> [15]		

### Nonfermenter *Acinetobacter baumannii*

Subgruppenanalysen zeigten, dass der beobachtete Mortalitätsunterschied primär bei Infektionen mit Beteiligung von CR *Acinetobacter* spp. bestand.

In dieser an *Acinetobacter*-Infektionen erkrankten Patientengruppe gab es bei Randomisierung in der Cefiderocolgruppe mit 26% einen höheren Anteil an Patienten mit septischem Schock (oder mit Vorgeschichte, 31 Tage) im Vergleich zu Patienten in der BAT-Gruppe mit 6%. Des Weiteren befanden sich in der Cefiderocolgruppe 81% dieser Patienten bei Randomisierung auf der Intensivstation im Vergleich zu nur 47% in der BAT-Gruppe (Tab. 2; [1]).

### Nonfermenter *Pseudomonas aeruginosa*

Die Mortalität bei Infektionen mit CR *Pseudomonas aeruginosa* (ohne *Acinetobacter*-Beteiligung) war 13% in der Cefiderocolgruppe vs. 22% in der BAT-Gruppe (Tab. 2; [15]).

rocolgruppe vs. 22% in der BAT-Gruppe (Tab. 2; [15]).

### CR Enterobacterales (CRE)

Die Gesamtmortalität bei CRE-Infektionen war niedriger bei Patienten, die mit Cefiderocol behandelt wurden (13,8% [C] vs. 27,3% [BAT]; Tab. 2; [14]).

### Weitere Studienergebnisse

Alle Unterschiede waren numerisch und nicht signifikant.

Die klinische Heilung (primäres Zielkriterium der Studie) betrug in der Cefiderocolgruppe (C) 53% und in der BAT-Gruppe (BAT) 50%. Indikationsspezifische Heilungsraten bei HAP, VAP oder HCAP lagen bei 50% (C) vs. 53% (BAT), bei Blutstrominfektionen (BSI) oder Sepsis bei 43% (C) vs. 43% (BAT) und bei cUTI 71% (C) vs. 60% (BAT; [1]).

Bei Infektionen mit carbapenemresistenten Erregern (CRE) wurde eine höhere Heilungsrate in der Cefiderocolgruppe erzielt als in der BAT-Gruppe (66% vs. 45%).

Bei Nonfermentern waren sie in beiden Gruppen ähnlich. Bei Infektionen mit Metallo-β-Laktamasen (MBL)-bildenden Erregern lagen die klinischen Heilungsraten bei 75% in der Cefiderocolgruppe und bei 29% in der BAT-Gruppe (Tab. 2; [1]).

### Fazit der Autoren

Die offene erregereffiziente CREDIBLE-CR-Studie belegt die Wirksamkeit und Sicherheit von Cefiderocol bei schweren Infektionen bei Hochrisikopatienten durch carbapenemresistente gramnegative Erreger in einer sehr heterogenen Patientenpopulation mit meist komplexen Grunderkrankungen [1]. In den beiden Behandlungsgruppen gab es zum Zeitpunkt der Randomisierung beträchtliche Unterschiede (Tab. 2).

### Cefiderocolverträglichkeit

Die bisher ausgewerteten klinischen Studien und Daten aus dem klinischen Alltag bestätigen für Cefiderocol die vielfach dokumentierte gute Verträglichkeit der β-Laktam-Antibiotika [5]. Dies ist gerade bei Patienten mit schweren Infektionen von besonderer Bedeutung, da diese oftmals multimorbide sind, besondere Risikofaktoren haben, mehrere Medikamente erhalten und häufig auf der Intensivstation behandelt werden. Nach Expertenbewertung sollte unter diesem Aspekt ein β-Laktam-Antibiotikum bei gleicher In-vitro-Wirksamkeit vor allen anderen Antibiotikaklassen bevorzugt eingesetzt werden [22]. Cefiderocol bleibt trotz Siderophoranteil ohne Einfluss auf den Eisenstoffwechsel. Die Eisenhomöostase des Körpers wird nicht verändert [19]. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung erfolgt eine Dosisanpassung [5].

### Compassionate-Use-Programm und weitere Ergebnisse aus dem klinischen Alltag

Der erfolgreiche Einsatz von Cefiderocol im klinischen Alltag wurde u.a. im Rahmen des Compassionate-Use-Programms dokumentiert [6, 26]. Behandelt wurden Patienten mit sehr schweren Infektionen durch multiresistente oder XDR Erreger:

- Aortenklappenendokarditis mit XDR *Pseudomonas aeruginosa* bei rektaler Kolonisation mit OXA-48 *Klebsiella pneumoniae* und OXA-23/OXA-51 *Acinetobacter baumannii*;
- Blutstrominfektionen und Beatmungspneumonien durch XDR *Acinetobacter baumannii* und carbapenemasebildende *Klebsiella pneumoniae*;
- schwere intraabdominale Infektion durch multiresistente *Pseudomonas aeruginosa*;
- neutropenischer Patient mit chronischer Osteomyelitis durch multiresistente *Pseudomonas aeruginosa*;
- Polytraumapatient mit früher postoperativer implantatassoziiertes Infektion mit *Acinetobacter baumannii* (NDM, OXA-40);
- Traumapatient mit nosokomialer Pneumonie durch *Klebsiella pneumoniae* und XDR *Acinetobacter baumannii*;
- Patienten mit polymikrobieller Osteomyelitis (nach mehreren operativen Débridements infolge eines Traumas) und schwerer XDR *Acinetobacter baumannii*-Infektion.

Alle Patienten waren vorbehandelt, in erster 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; [26]).

Pascale et al. berichten über eine multizentrische Beobachtungsstudie bei 107 Intensivpatienten mit schweren COVID-19-Infektionen und der Diagnose carbapenemresistente *Acinetobacter-baumannii*-Infektion, überwiegend Infektionen des Blutstroms und der unteren Atemwege. Alle 42 Patienten in der Cefiderocolgruppe (100%) erhielten eine Monotherapie, Colistin wurde überwiegend (82%) als Kombinationstherapie verabreicht. Die 28-Tage-Gesamtmortalität lag bei 57% ohne Unterschiede zwischen den Gruppen (Cefiderocol 55% vs. Colistin 58%,  $p=0,70$ ). In der multivariablen Analyse war der SOFA-Score der unabhängige Risikofaktor für die Sterblichkeit (HR 1,24;

95%-KI 1,15–1,38;  $p < 0,001$ ; [17]). Cefiderocol war mit einem nichtsignifikant niedrigeren Mortalitätsrisiko verbunden (HR 0,64; 95%-KI 0,38–1,08;  $p=0,10$ ; [17]).

### Fazit für die Praxis

Die Studienergebnisse sowie die Ergebnisse aus dem weltweiten Compassionate-Use-Programm und dem klinischen Alltag weisen darauf hin, dass Cefiderocol eine vielversprechende Behandlungsoption für schwere Infektionen durch multiresistente, insbesondere carbapenemresistente gramnegative Bakterien (Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*) ist, wenn nur begrenzte Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen [5, 26]. Das In-vitro-Wirksamkeitsspektrum von Cefiderocol umfasst alle wichtigen aeroben gramnegativen Erreger einschließlich der WHO („World Health Organisation“-) Problemkeime. Vorteile sind auch die gute Verträglichkeit und das geringe Interaktionspotenzial. Der Einsatz sollte in erster Linie als gezielte Therapie erfolgen.

### Korrespondenzadresse

#### Univ.-Prof. Dr. med. Oliver Witzke

Klinik für Infektiologie, Westdeutsches Zentrum für Infektiologie, Universitätsmedizin Essen, Universität Duisburg-Essen  
Hufelandstr. 55, 45122 Essen, Deutschland  
oliver.witzke@uk-essen.de

**Funding.** Die Erstellung des Beitrags wurde von der Firma Shionogi unterstützt.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** O. Witzke erhielt Forschungszuschüsse für klinische Studien, Referentenhonorare sowie Honorare und Reisekostenübernahmen von den Firmen Amgen, Alexion, Astellas, Basilea, Biotest, Bristol-Myers Squibb, Correvio, Chiesi, Gilead, Hexal, Janssen, Dr. Franz Köhler Chemie, MSD, Novartis, Roche, Pfizer, Sanofi, TEVA und UCB. T. Brenner erhielt Honorare für Vorträge, Präsentationen, Manuskriptstellungen oder Bildungsveranstaltungen von den Firmen CSL Behring GmbH, Schöchl Medical Education GmbH, Biotest AG, Baxter Deutschland GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, Astellas Pharma GmbH, B. Braun Melsungen AG und MSD Sharp & Dohme GmbH. Er war Teilnehmer des Data Safety Monitoring Board bzw. Advisory Board der Baxter Deutschland GmbH. Er erhielt Forschungsförderungen durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), die Dietmar Hopp Stiftung, Stiftung Universitätsmedizin Essen; die Heidelberger Stiftung Chirurgie und den Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA).

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

### Verwendete Literatur

1. Bassetti M, Echols R et al (2020) Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30796-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30796-9)
2. Brolund A, EURGen-Net capacity survey group (2019) Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe, assessment by national experts from 37 countries, July 2018. *Eur Commun Dis Bull* 24(9):1900123
3. Bush K (2018) Past and present perspectives on  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 62(10):e01076-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01076-18>
4. Cassini A, Diaz-Höberg L et al (2019) Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 19:56–66
5. Cefiderocol-Fachinformation Stand April 2020
6. Dagher M, Ruffin F et al (2020) Case report: successful rescue therapy of extensively drug resistant (XDR) *Acinetobacter baumannii* osteomyelitis with cefiderocol. *Open Forum Infect Dis* 7(5):ofaa150. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa150>
7. Delgado-Valverde M (2020) Activity of cefiderocol against high-risk clones of multidrug-resistant enterobacterales, *acinetobacter baumannii*, *pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother* 75(7):1840–1849
8. Doi Y (2019) Treatment options for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 69(S7):S565–S575

9. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotika/resistenz/Uebersichtsbeitraege/AMR\\_Europa.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotika/resistenz/Uebersichtsbeitraege/AMR_Europa.html). Zugegriffen: 1. Feb. 2022
10. Hackel MA et al (2018) In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against carbapenem-nonsusceptible and multidrug-resistant isolates of gram-negative bacilli collected worldwide in 2014 to 2016. *Antimicrob Agents Chemother* 62(2):e01968-17
11. Ito A, Nishikawa T et al (2016) Siderophore cephalosporin cefiderocol utilizes ferric iron transporter systems for antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 60(12):7396–7401
12. König C, Wichmann D et al (2021) Cefiderocol in critically ill patients with multi-drug resistant pathogens: real-life data on pharmacokinetics and microbiological surveillance. *Antibiotics* 10:649. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060649>
13. Kollef MH, Novacek M et al (2019) Ceftolozane–tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 19:1299–1311
14. Lodise T, Bassetti M et al (2020) Comparison of 28-day mortality rates of recently completed prospective, randomized treatment studies of adult patients with carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections. *ECCMID* 24:97.
15. Longshaw C, Santerre Henriksen A (2020) Post-hoc analysis of the clinical and microbiological outcomes for Cefiderocol against Carbapenem-resistant Non-fermentative Gram negative bacteria in the CREDIBLE-CR study. Presented at BSAC Gram-negative infection management meeting.
16. Nagata TD, Wunderink et al (2019) Efficacy and safety of cefiderocol vs. high-dose meropenem in patients with nosocomial pneumonia—results of a phase 3, randomized, multicenter, double-blind, non-inferiority study. *ID Week*: LB4
17. Pascale R, Pasquini Z, Bartoletti M et al (2021) Cefiderocol treatment for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in the ICU during the COVID-19 pandemic: a multicentre cohort study. *JAC Antimicrob Resist* 3(4):dlab174. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlab174>
18. Pfennigwerth N (2020) Report of the national reference centre for multidrug-resistant Gram-negative bacteria on carbapenemases in Germany in 2019. *ECCMID* 2020, SA2000
19. Portsmouth S, van Veenhuizen D et al (2018) Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 18:1319–1328
20. Rolston KVI, Gerges B, Shekburne S et al (2020) Activity of cefiderocol and comparators against isolates from cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 64(5):e1955
21. Torres A, Rank D et al (2019) Randomized trial of ceftazidime-avibactam vs meropenem for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated bacterial pneumonia (REPROVE): analyses per US FDA-specified end points. *Open Forum Infect Dis* 6(4):ofz149
22. Welte T (2019) Therapieoptionen bei multiresistenten gramnegativen Erregern – Licht am Ende des Tunnels. In: *DIVI*, 4.–6.12.2019, Hamburg
23. World Health Organization Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery and development of new antibiotics. <https://www.who.int/medicines/publications/>

## Clinical experience using cefiderocol. New therapeutic option for severe infections with multidrug resistant Gram-negative bacteria

**Background:** Infections due to antibiotic-resistant bacteria are threatening modern healthcare, and antibacterial resistance has become one of the greatest threats to public health. In Germany 54,500 patients become infected with antibiotic-resistant bacteria per year, causing about 2400 attributable deaths. Rising resistance in Gram-negative bacteria especially carbapenem-resistant pathogens is of particular concern due to the lack of effective and safe alternative treatment options.

**Objective:** The results from trials and compassionate-use programs with the new antibiotic cefiderocol, which was approved by the European Medicines Agency (EMA) in April 2020 for the treatment of adults with infections caused by aerobic Gram-negative bacteria, are summarized.

**Results:** The new  $\beta$ -lactam antibiotic cefiderocol is the first siderophore cephalosporin indicated for the treatment of infections due to aerobic Gram-negative organisms in adults with limited treatment options. Its chemical structure and its unique mechanism of action confer enhanced stability against  $\beta$ -lactamases including all classes of clinically relevant carbapenemases. In vitro data show high antibacterial activity against multidrug resistant Gram-negative bacteria, Enterobacterales and nonfermenters, including carbapenem-resistant strains. In clinical trials, cefiderocol showed superiority in complicated urinary tract infection in comparison to imipenem and non-inferiority versus meropenem in hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia patients and severe infections caused by carbapenem-resistant pathogens.

**Conclusion:** Clinical trial data and case reports identified in the literature search show that cefiderocol is a promising treatment option for severe infections caused by drug-resistant Gram-negative bacteria, particularly carbapenem-resistant bacteria.

### Keywords

Critically ill patients · *Pseudomonas aeruginosa* · XDR · Enterobacterales · Siderophore-Cephalosporin

[WHO-PPL-Short\\_Summary\\_25Feb-ET\\_2019](#). Zugegriffen: 1. Feb. 2022

24. Wunderink RG, Matsunaga Y et al (2021) Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 21(2):213–225. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30731-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30731-3)
25. Zhanel GG, Golden AR et al (2019) Cefiderocol: a siderophore cephalosporin with activity against carbapenem-resistant and multidrug-resistant gram-negative Bacilli. *Drugs* 79(3):271–289
26. Zingg S, Nicoletti GJ et al (2020) Cefiderocol for extensively drug-resistant gram-negative bacterial infections: real-world experience from a case series and review of the literature. *Open Forum Infect Dis* 7(6):ofaa185

### Weiterführende Literatur

27. Katsube T, Kawaguchi N, Matsunaga Y et al (2020) Pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses of cefiderocol in critically ill patients. *Open Forum Infect Dis* 7:669–670