



Cefiderocol

Autoren: Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Prim. Priv.-Doz. Dr. Rainer Gattlinger, OA Dr. Rainer Hartl, Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss.

Experten 
Statement



Univ.-Prof.
Dr. Florian Thalhammer
Klin. Abt. für Infektionen und
Tropenmedizin, Univ.-Klinik
für Innere Medizin I,
MedUni Wien



Prim. Priv.-Doz.
Dr. Rainer Gattringer
Institut für Hygiene und
Mikrobiologie,
Klinikum Wels



OA
Dr. Rainer Hartl
Institut für Hygiene, Mikro-
biologie und Tropenmedizin,
Ordensklinikum Linz
Elisabethinen

© Ordensklinikum Linz



Univ.-Prof.
Dr. Robert Krause
Sektion für Infektiologie und
Tropenmedizin, Univ.-Klinik
für Innere Medizin (UKIM),
MedUni Graz



Prim. Univ.-Doz.
Dr. Christoph Wenisch
4. Medizinische Abteilung
mit Infektions- und Tropen-
medizin, Intensivstation,
Klinik Favoriten, Wiener
Gesundheitsverbund

1. Die Substanz

Cefiderocol (Fetcroja®) ist das erste Siderophor-Cephalosporin; es bindet an PBP-3 („Penicillin-Binding Protein“). Seine Catechol-Seitenkette (siehe Kasten) erlaubt es Cefiderocol, extrazelluläres freies Eisen zu binden und mit diesem einen Fe³⁺-Chelat-Komplex zu bilden. Dieser Komplex wird von Bakterien als Siderophor erkannt und mittels aktiven bakteriellen Eisen-Transportmechanismen als „trojanisches Pferd“ durch die äußere Membran gramnegativer Bakterien in den periplasmatischen Raum geschleust, wo das Cephalosporin anschließend an PBP bindet und somit die Peptidoglykanschleuse der bakteriellen Zellwand hemmt; dies führt zu Lyse

Was sind Siderophore?

Mikroorganismen benötigen, ebenso wie höhere Organismen einschließlich des Menschen, Eisen, um essenzielle Stoffwechselprozesse in Gang zu halten und sich zu vermehren. Deshalb verfügen sie über diverse Mechanismen, die ihnen die Akquisition von Häm-Eisen und Non-Häm-Eisen erlauben. Ein solcher Mechanismus besteht in der Produktion und extrazellulären Freisetzung von Siderophoren. Dies sind Moleküle, die freies, dreiwertiges Non-Häm-Eisen (Fe³⁺) einfangen, indem sie mit ihm Komplexe bilden, die anschließend von der Bakterienzelle durch eigene Transporterkanäle wieder in den periplasmatischen Raum aufgenommen werden [2].

Es gibt drei Typen von Siderophoren: Hydroxamate, Carboxylate und Catecholate. Die Ersteren beiden werden häufig von Pilzen und einigen Bakterienarten gebildet, Catecholate hingegen primär von Bakterien. Das in Cefiderocol enthaltene Siderophor ist ebenfalls vom Catechol-Typ [2] – ein Faktum, das für die Diskussion über die Wirksamkeit und mögliche unerwünschte Wirkungen von Cefiderocol nicht ganz bedeutungslos zu sein scheint (s. Punkt 5: Diskussion). Siderophore sind oft bakterienspezifisch und haben unterschiedliche Affinitäten zu Eisen, die aber meist höher liegen als jene von humanen Eisen-Bindungsproteinen (wie Transferrin) [4].

und Tod des Bakteriums [1].

Der Vorteil dieses Wirkmechanismus besteht in der beschleunigten Aufnahme und deutlich erhöhten Konzentration des Antibiotikums im periplasmatischen Raum von gramnegativen Erregern. Dadurch ist auch die antimikrobielle Aktivität von Cefiderocol im Vergleich zu Cephalosporinen, Carbapenemen und Kombinationen von Betalaktamen mit Betalaktamaseinhibitoren (BL/BLI) erhöht [2].

Cefiderocol zeigt Stabilität gegen zahlreiche Betalaktamasen der Ambler-Klassen A bis D, einschließlich Carbapenemasen [3]. Es weist Aktivität gegen *Enterobacterales*, *P. aeruginosa*, die *Acinetobacter-baumannii*-Gruppe, aber auch gegen seltene Nonfermenter wie *Stenotrophomonas maltophilia* oder *Burkholderia cepacia* auf [1]. Es besteht keine Wirksamkeit gegenüber grampositiven Erregern (wie z.B. Staphylokokken, Streptokokken oder Enterokokken), Anaerobiern und intrazellulären Bakterien.

Der Zulassungstext lautet: „Fetcroja® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.“ Cefiderocol wird als i.v. Infusion über drei Stunden verabreicht [1].

Laut Zulassung soll Cefiderocol bei normaler Nierenfunktion in einer Dosierung von 3x 2g täglich verabreicht werden, bei eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis reduziert werden, da die Substanz überwiegend unverändert über die Niere ausgeschieden wird (s. Tab. 1) [1].

2. Mikrobiologie

Seit dem 30. April 2020 gibt es für Cefiderocol klinische Breakpoints gemäß EUCAST. Grundsätzlich sind speziesbezogene Breakpoints für *Enterobacterales* und *Pseudomonas aeruginosa* verfügbar. Darüber hinaus werden auch nicht-speziesbezogene Grenzwerte angegeben (diese leiten sich aus pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Daten [PK/PD] ab). Details zur Anwendung und Interpretation der einzelnen Erregergruppen finden sich in Tabelle 2.

Methodisch kann zur Empfindlichkeitstestung von Cefiderocol



© Florian Lechner

Univ.-Prof.
Dr. Günter Weiss

Infektiologie, Immunologie,
Rheumatologie, Pneumologie,
Univ.-Klinik für Innere
Medizin II, MedUni Innsbruck

sowohl die Bouillon-Mikrodilution („Broth Microdilution“ – BMD) als auch der Blättchendiffusionstest („Disk Diffusion“ – DD) verwendet werden.

Für die BMD-Testung muss eine Eisen-depletierte Müller-Hinton-Bouillon verwendet werden, weil sonst die Reproduzierbarkeit des Tests beeinträchtigt wird. Eisen wird mittels Che-

lation entfernt; dabei werden auch Kationen, wie Kalzium, Magnesium und Zink, aus der Bouillon entfernt. Diese werden danach in definierten Konzentrationen wieder hinzugefügt. Bei Verwendung dieser „Iron-Depleted, Cation-Adjusted Mueller-Hinton-Bouillon“ (ID-CAMHB) findet sich eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse [6]. Allerdings erfordert die Ablesung der MHK-Ergebnisse für Cefiderocol eine gewisse Erfahrung [6].

Zwischen BMD und DD fand sich eine gute Korrelation der Resultate [7]. Die Blättchendiffusion kann deshalb, laut EUCAST, in regulärem, nichtsupplementiertem Müller-Hinton-Agar durchgeführt werden [5].

Die Gradientendiffusion ist aktuell gemäß EUCAST nicht zur Empfindlichkeitstestung von Cefiderocol zulässig, und zum momentanen Zeitpunkt ist auch noch kein kommerzielles Produkt in dieser Technik verfügbar. Darüber hinaus sind

Tab. 1: Dosierung von Cefiderocol nach Nierenfunktion

Nierenfunktion	CrCL ¹	Tagesdosis
Erhöhte Clearance	≥120mL/min	4x 2g
Normal	≥90 bis <120mL/min	3x 2g
Leichte NFS ²	≥60 bis <90mL/min	3x 2g
Mäßige NFS	≥30 bis <60mL/min	3x 1,5g
Schwere NFS	≥15 bis <30mL/min	3x 1g
Terminale NI ³	<15mL/min	2x 0,75g
Patienten mit intermittierender Hämodialyse ⁴		2x 0,75g

¹ CrCL = Kreatininclearance; ² NFS = Nierenfunktionsstörung; ³ NI = Niereninsuffizienz; ⁴ Da Cefiderocol durch Hämodialyse entfernt wird, ist es an Hämodialysetagen zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach Abschluss der Hämodialyse zu geben.

Quelle: [1]

Tab. 2: Klinische EUCAST-Breakpoints für Cefiderocol

Erreger	MHK-Breakpoint (mg/L)		Blättchengehalt an Cefiderocol (µg)	Zonendurchmesser-Breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
<i>Enterobacterales</i>	2	2	30	22	22
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2	30	22	22
<i>Acinetobacter spp.</i>	IE ¹	IE ¹	/	/	/
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	IE ¹	IE ¹	/	/	/
PK/PD-Breakpoints ²	2	2	/	/	/

¹ Klinische Wirksamkeitsdaten nur beschränkt vorhanden, aber die Daten der In-vitro- und PK/PD-Aktivität unterstützen die Anwendung bei schwierig zu behandelnden Fällen; ² Nicht speziesbezogene Breakpoints

Quelle: [5]

noch keine Cefiderocol-Breakpoints für die direkte Testung aus positiven Blutkulturen publiziert worden.

3. Resistenzdaten bei MRGN

Neben kleineren lokalen Arbeiten gibt es einige große internationale Studien zur Resistenzsituation von Cefiderocol: Sidero-WT-2014 (n=9.205) [8], Sidero-WT-2015 (n=8.954) [9], Sidero-WT-2016 (n=10.470) [10] und Sidero-CR [11].

Sidero-WT-2014 [8] umfasste 4.239 Isolate aus den USA und 4.966 aus Europa. Hier zeigten sich Unterschiede zwischen den Kontinenten (zu beachten sind die Unterschiede zwischen den CLSI- und den EUCAST-Breakpoints).

So betrug die Cefiderocol-MHK₉₀ bei Meropenem-sensiblen *Enterobacterales*-Erregern in den USA 0,5µg/mL (n=3.007), in Europa 1µg/mL (n=3.080). Bei auf Meropenem nicht empfindlichen *Enterobacterales* (MHK ≥2µg/mL) betrug die MHK₉₀ für Cefiderocol in den USA 1µg/mL (allerdings n=30) und in Europa (n=139) 4µg/mL. Eine MHK ≤4µg/mL fand sich bei 99,9% der *Enterobacterales* und bei 97% der Meropenem-resistenten Isolate [8].

Für *P. aeruginosa* lag die Cefiderocol-MHK₉₀ bei Meropenem-sensiblen Erregern in den USA und in Europa jeweils bei 0,5µg/mL (n= jeweils 765). Bei nicht Meropenem-sensiblen Erregern lag die MHK₉₀ in den USA bei 0,5µg/mL (n=151), in Europa bei 1µg/mL (n=202). Eine MHK ≤4µg/mL fand sich bei

99,9% aller Isolate (1.529/1.530) und bei 100% der Meropenem-resistenten Isolate (n=353) [8].

Für *Acinetobacter baumannii* lag die MHK₉₀ auf beiden Kontinenten und unabhängig von der Empfindlichkeit auf Meropenem bei 1µg/mL. Unter einer MHK von 4µg/mL lagen 97,6% aller Isolate und 96,9% der Meropenem-resistenten Isolate [8].

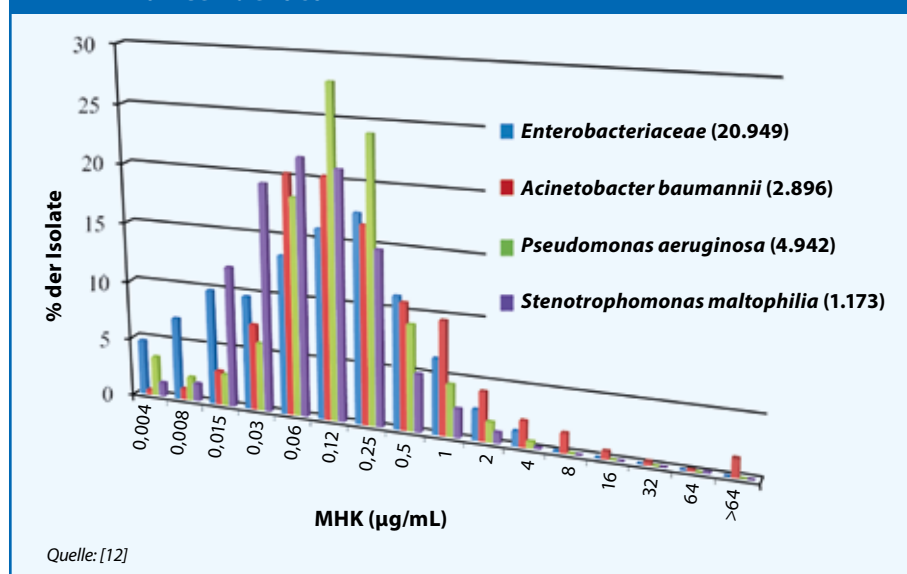
Die MHK₉₀ bei *Stenotrophomonas maltophilia* (ein Erreger, der eine intrinsische Metallobetalaktamase produziert) lag in den USA (n=152) bei 0,5µg/mL, in Europa bei 0,25µg/mL (n=276). Alle MHKs (n=428) betragen ≤4µg/mL. Für *Burkholderia cepacia* lagen die MHKs bei elf von zwölf Isolaten ≤4µg/mL [8] – wobei eine Empfindlichkeitstestung bei diesem Erreger wegen der schlechten Reproduzierbarkeit von der EUCAST nicht empfohlen wird.

Abbildung 1 gibt einen Überblick der MHK-Werte für die wichtigsten Erreger aus den Sidero-WT-Studien mit knapp 30.000 Isolaten [12].

In einer Detailauswertung der oben erwähnten Isolate (SIDERO-CR) wurden 1.022 Carbapenem-resistente *Enterobacterales*, 262 multiresistente *P. aeruginosa*, 368 multiresistente *A. baumannii*, 217 *S. maltophilia* und vier *B. cepacia* [13] betrachtet. Für die *Enterobacterales*-Isolate fanden sich hier folgende Ergebnisse: Die „All over“-MHK₉₀ für Meropenem-resistente Erreger betrug 4µg/mL, für *Enterobacter*-Spezies, jedoch 8µg/mL. Insgesamt lag der MHK-Bereich zwischen 0,004 und 32µg/mL; 97% (991/1.022) wiesen eine MHK ≤4µg/mL auf [13].

Bei den 1.005 Erregern, die sowohl gegen Meropenem als auch gegen Ceftolozan/Tazobactam resistent waren, betrug die MHK₉₀ 4µg/mL. 97,8% dieser Erreger hatten eine Cefiderocol-MHK ≤4µg/mL. Bei den 235 Erregern, die sowohl gegen Meropenem als auch gegen Ceftazidim/Avibactam resistent waren, betrug die MHK₉₀ 4µg/mL. 91,9% dieser Erreger hatten eine Cefiderocol-MHK ≤4µg/mL [13]. Generell zeigen solche Isolate eine Tendenz zu einer höheren MHK gegenüber Cefiderocol. Unter den 31 Isolaten, die Cefiderocol-MHK-Werte zwischen 8 und 32µg/mL aufwiesen, waren 15 *Enterobacter cloacae*, zwölf *Klebsiella pneumoniae*, drei *Enterobacter aerogenes* und ein *Citrobacter freundii*. Von den gegen Meropenem und Colistin resistenten Isolaten wie-

Abb. 1: Im Rahmen von SIDERO-WT erhobene MHK-Daten für Cefiderocol



Tab. 3: Prozentsätze empfindlicher Stämme auf Cefiderocol und Vergleichssubstanzen aus internationalen Studien

Spezies (Anzahl der Isolate)	Prozentsatz empfindlicher Stämme ¹						
	Cefiderocol			CAZ/AVI	CEF/TAZ	CPFX	CST
	MHK ≤2mg/L	MHK ≤4mg/L	MHK ≤8mg/L				
Alle gramnegativen (30.459)	98,27	99,45	99,68	90,20	82,75	66,21	95,49 (n=25.372) ²
Enterobacteriaceae (20.949)	98,61	99,86	99,95	99,23	89,21	74,47	96,54 (n=16.026) ³
Nonfermenter ⁴ (9.510)	97,53	98,53	99,08	70,33	68,52	48,01	93,67 ⁵ (n=9.346)
CarbNS Enterobacteriaceae ⁶ (578)	81,14	97,92	99,48	75,95	4,67	6,92	74,27 (n=517) ³
ESCR Enterobacteriaceae ⁷ (2.547)	91,32	99,13	99,72	93,95	52,23	11,42	92,343 (n=2.379)
CarbNS Nonfermenter ^{4,6} (4.331)	95,82	97,57	98,63	40,96	34,61	9,60	86,65 ⁵ (n=4.208)
CarbNS <i>P. aeruginosa</i> ⁶ (1.154)	98,52	99,91	100	75,38	76,08	27,90	98,35
CarbNS <i>A. baumannii</i> ⁶ (1.891)	91,80	94,87	97,19	16,23	7,77	0,47	85,14
<i>S. maltophilia</i> (1.173)	99,65	99,82	99,82	42,88	34,27	5,20	78,17

Abkürzungen:

AVI = Avibactam
CarbNS = Nicht Carbapenem-empfindlich (carbapenem nonsusceptible)
CAZ = Ceftazidim
CEF = Cefotloxan
CPFX = Ciprofloxacin
CST = Colistin
ESCR = Extended-Spectrum Cephalosporin-resistent
EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
MHK = Minimale Hemmkonzentration
TAZ = Tazobactam

Quelle: [14]

¹ Der Prozentsatz empfindlicher Stämme wurde gemäß den klinischen Breakpoints der EUCAST errechnet, wie folgt:

CAZ/AVI: ≤8mg/L
 CEF/TAZ: ≤1mg/L für Enterobacteriaceae, ≤4mg/L für Nonfermenter
 CPFX: ≤0,25mg/L für Enterobacteriaceae, ≤0,5mg/L für *P. aeruginosa*,
Burkholderia spp. und *S. maltophilia*, und ≤1mg/L für *Acinetobacter*
 spp., CST: ≤2mg/L

² *Serratia* spp., Proteaeae und *Burkholderia* spp. wurden wegen intrinsischer CST-Resistenz ausgeschlossen

³ *Serratia* spp. und Proteaeae wurden ausgeschlossen

⁴ Nonfermenter umfassen *P. aeruginosa*, *Burkholderia* spp.,
S. maltophilia und *Acinetobacter* spp.

⁵ *Burkholderia* spp. wurden ausgeschlossen

⁶ Definiert als Meropenem-MHK ≥4mg/L

⁷ Definiert als Cefepim-MHK ≥8 mg/L

sen 97,8% eine MHK ≤4µg/mL auf [13].

Für *A. baumannii* lag die MHK-Bandbreite zwischen 0,015 und >256µg/mL. Die MHK₅₀ der Meropenem-resistenten Isolate betrug 0,25µg/mL, die MHK₉₀ 8µg/mL. 89,7% der MHKs (330/338) betragen ≤4µg/mL [13].

Auch bei *P. aeruginosa* fand sich eine MHK-Bandbreite von 0,002 bis 32µg/mL. 99,2% der MHKs betragen ≤4µg/mL [13].

Einen Überblick der Prozentsätze von auf Cefiderocol und Vergleichssubstanzen empfindlichen Isolaten aus den internationalen Studien gibt Tabelle 3.

In einer weiteren Arbeit wurden 1.272 Isolate von nicht-Meropenem-empfindlichen bzw. multiresistenten gramnegativen Erregern – Enterobakterien, *P. aeruginosa* und *A. baumannii* – auf Empfindlichkeit gegenüber Cefiderocol und auf das Vorhandensein von Betalaktamasen untersucht [11]. 97,7% der Isolate hatten eine Cefiderocol-MHK ≤4µg/mL; darunter 100% der Isolate, die positiv auf die Carbapenemasegene IMP, OXA-58, KPC, VIM und OXA-48-artige waren; 99,3% der Carbapenemase-negativen (aber Meropenem-resistenten) Isolate; 97,2% der OXA-23-positiven Isolate; 95,2% der OXA-24-positiven Isolate; 91,7% der GES-positiven Isolate und nur 64,3% der

NDM-positiven Isolate. 29 Isolate (2,3%; 15 OXA-23-Bildner, sechs OXA-24-Bildner, fünf NDM-Bildner und drei Carbapenemase-negative Isolate) wiesen eine MHK $\geq 8\mu\text{g/mL}$ auf. Auch bei 99,3% der 136 Colistin-resistenten Enterobakterien dieser Arbeit fand sich eine MHK $\leq 4\mu\text{g/mL}$, sowie bei Isolaten, die *mcr-1* exprimierten [11].

Zusammenfassend wurde für die analysierten *Enterobacteriales*-Isolate die Aktivität von Cefiderocol bei Nicht-Metallo-Betalaktamasen vergleichbar mit Ceftazidim/Avibactam (CAZ/AVI), bei Metallo-Betalaktamasen besser als CAZ/AVI beurteilt. Bei *P. aeruginosa* und *A. baumannii* übertrifft Cefiderocol alle anderen untersuchten Vergleichssubstanzen mit Ausnahme von Colistin. Es war keine klare Korrelation zwischen dem Vorhandensein von bestimmten Betalaktamasen und erhöhten Cefiderocol-MHKs darstellbar. Auch zwischen einer Porin-Veränderung und den MHKs gibt es bei nicht-Meropenem-empfindlichen *E. coli* und *K. pneumoniae* keine eindeutige Korrelation [11].

Resistenzentstehung gegenüber Cefiderocol aufgrund von Mutationen ist ein bereits nachgewiesenes Phänomen. So wurde rezent bei einem *Enterobacter-cloacae*-Isolat eine Deletion zweier Aminosäuren im R2-Loop der chromosomalen AmpC-Betalaktamase beschrieben, die zu verminderter Empfindlichkeit sowohl gegenüber Ceftazidim/Avibactam als auch gegenüber Cefiderocol führte [15].

4. Klinische Daten zu Cefiderocol

4.1 Komplizierter Harnwegsinfekt

In einer multizentrischen, doppelblind-randomisierten Phase-2-Parallelgruppenstudie wurden Patienten ab 18 Jahren mit kompliziertem Harnwegsinfekt (cUTI) mit oder ohne Pyelonephritis oder mit akuter unkomplizierter Pyelonephritis im Verhältnis 2:1 zu einer Therapie mit Cefiderocol (3x 2g, hier als Infusion über eine Stunde) oder Imipenem-Cilastatin (3x 1g i.v.) randomisiert [16]. Die Studie war ursprünglich im Nicht-Unterlegenheitsdesign angelegt, was jedoch später aufgrund von Zwischenergebnissen geändert wurde. Die Rate an Patienten mit unkomplizierter, akuter Pyelonephritis war auf 30% beschränkt.

Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus klinischem und mikrobiologischem Ansprechen zu „Test of Cure“ (TOC, d.h. 7 ± 2 Tage nach Therapieende). Klinisches Ansprechen bedeutete die Heilung der initialen und das Nichtauftreten neuer UTI-Symptome; der mikrobiologische Endpunkt war eine Reduktion des verursachenden Erregers von $\geq 10^5$ CFU („Colony-Forming Units“) auf $< 10^4$ CFUs.

452 Patienten wurden randomisiert, 303 zu Cefiderocol, 149 zu Imipenem/Cilastatin. 252 plus 119 Patienten (insgesamt 371) bildeten die mITT-Population („modified intention to treat“) der jeweiligen Gruppen.

Das Erregerspektrum bestand zu ca. zwei Dritteln aus *E. coli*,

Abb. 2: Ergebnis bei cUTI mit Subgruppen

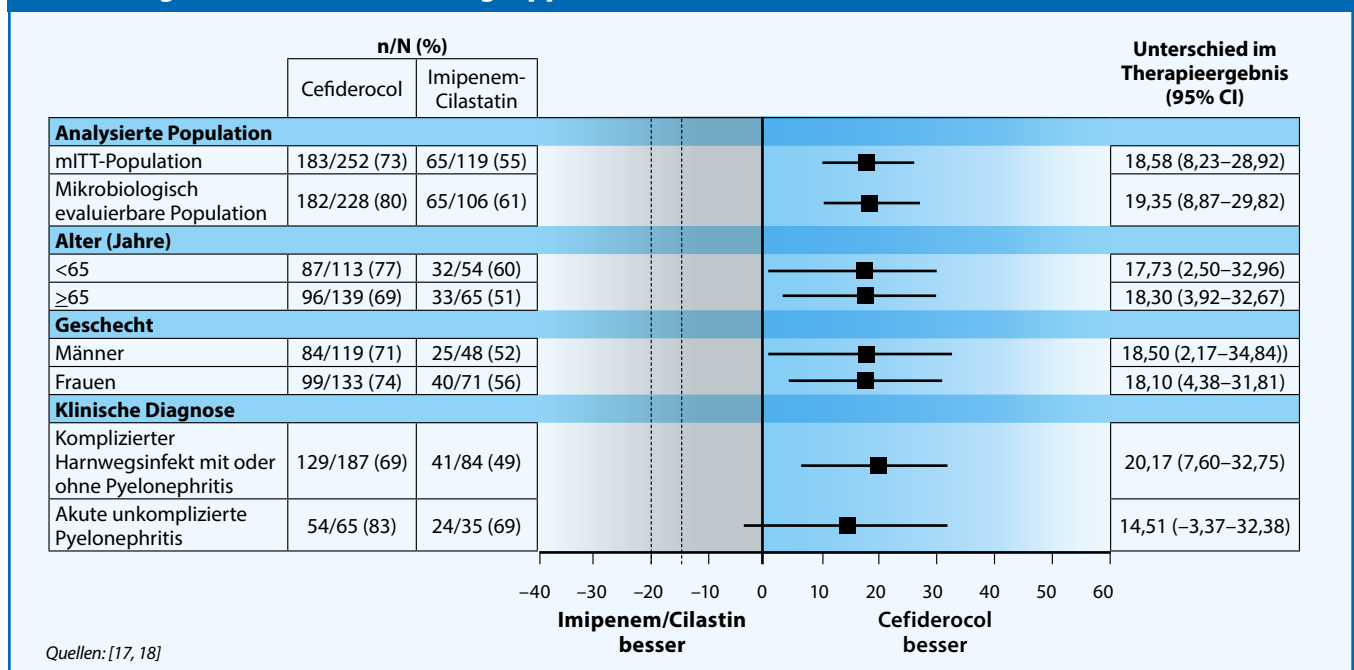
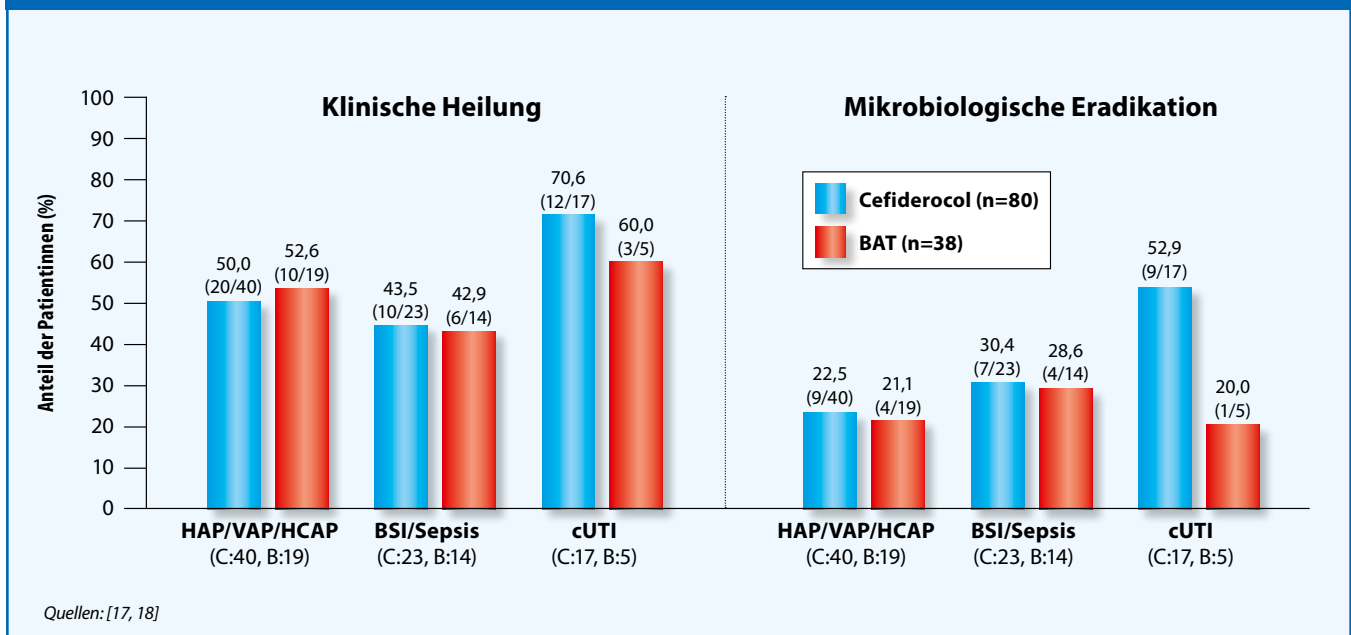


Abb. 3: Primäre Endpunkte von CREDIBLE-CR zu Test of Cure



zu ca. 20% aus *K. pneumoniae*, der Rest waren *P. aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae* und andere.

Zu TOC hatten 73% unter Cefiderocol und 55% unter Imipenem/Cilastatin den primären Endpunkt erreicht – der korrigierte Unterschied betrug 18,58% (95% CI 8,23–28,92; $p=0,0004$). Abbildung 2 zeigt, dass auch Subgruppenanalysen ein besseres Outcome mit Cefiderocol bestätigten.

4.2 Nosokomiale Pneumonie

CREDIBLE-CR ist eine randomisierte offene (noch nicht publizierte) Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Cefiderocol bei Patienten mit Carbapenem-resistenten, gramnegativen Erregern mit der besten verfügbaren Therapie („Best Available Therapy“ – BAT) verglichen wurde [17, 18].

152 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 zu Cefiderocol bzw. BAT randomisiert. Von den 118 Patienten, die dann die primäre Wirksamkeitspopulation darstellten, hatten 59 eine nosokomiale Pneumonie, 37 eine Blutstrominfektion (BSI) bzw. Sepsis und 22 einen cUTI.

82,5% in der Cefiderocol-Gruppe hatten eine Monotherapie; bei den restlichen Patienten wurden Kombinationen, z.B. mit Tigecyclin, Fosfomycin oder Aminoglykosiden, gegeben. In der BAT-Gruppe wurde vor allem Colistin verabreicht, als Monotherapie oder mit einer Reihe von Kombinationspartnern. Der häufigste Erreger war *A. baumannii*, gefolgt von *K. pneumoniae* und *P. aeruginosa*. Bei BSI/Sepsis war *K. pneumoniae* am häufigsten, gefolgt von *A. baumannii*.

Abbildung 3 zeigt die Ergebnisse. Dazu ist zu sagen, dass Cefiderocol vergleichbar gut wirkte wie die BAT – die Therapiedauer betrug in beiden Gruppen elf bis zwölf Tage, außer bei der cUTI, wo die Cefiderocol-Patienten im Durchschnitt zwölf Tage, die BAT-Patienten sieben Tage behandelt wurden, was möglicherweise die höheren Heilungs- bzw. Eradikationsraten unter Cefiderocol in dieser Indikation erklärt.

Allerdings waren, aus ungeklärten Gründen, die Gesamt-Mortalitätsraten („all-cause mortality“) unter Cefiderocol höher als unter BAT [18]. Besser schneidet Cefiderocol bei den renalen Nebenwirkungen ab – dies wohl auch deshalb, weil in der BAT-Gruppe sehr häufig Colistin verabreicht wurde, das bekanntlich nephrotoxisch sein kann [18].

In der APEKS-NP-Studie wurde bei 292 Patienten mit nosokomialer Pneumonie Cefiderocol (3x 2g) mit Meropenem (3x 2g) – jeweils plus Linezolid – verglichen [18, 19]. Hier erwies sich Cefiderocol als nichtunterlegen gegenüber Meropenem. Die erheblichen Unterschiede in der Mortalität, die sich in CREDIBLE-CR gezeigt hatten, waren in dieser Studie nicht zu sehen.

4.3 Fallberichte

Weiters gibt es Sammlungen von Fallberichten, bei denen Cefiderocol bei verschiedenen, überwiegend nosokomialen Infektionen (u.a. Osteomyelitis, Pleuraempyem, Endokarditis) – größtenteils erfolgreich – eingesetzt wurde [20, 21].

5. Zusammenfassung: Cefiderocol und seine Einsatzgebiete

Cefiderocol hat ein breites Wirkspektrum im gramnegativen Bereich einschließlich multiresistenter Bakterien (inkl. ESBL, AmpC und Carbapenemase-produzierenden Stämmen). Es zeigt Aktivität gegen Betalaktamasen der Ambler-Klassen A, B, C und D und wirkt gegen multi- bzw. Carbapenem-resistente *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* und *Stenotrophomonas maltophilia*.

Keine Wirksamkeit hat Cefiderocol bei grampositiven Erregern und Anaerobiern sowie bei intrazellulären Erregern.

Das Nebenwirkungsprofil von Cefiderocol ist vergleichbar mit jenem anderer Cephalosporine.

Indikationsgebiete können komplizierte Harnwegsinfekte (cUTI) mit multi- und Carbapenem-resistenten Erregern sein. Hier ist Cefiderocol gleich gut oder besser als Vergleichssubstanzen.

Andere Indikationen werden derzeit noch in Phase 3 getestet, wie z.B. nosokomiale Pneumonien, komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen und schwere Infektionen mit Carbapenem-resistenten Erregern.

Die Substanz wird somit in Zukunft zur Behandlung von Infektionen mit multi- und Carbapenem-resistenten Erregern positioniert werden.

Wenn anamnestisch solche Infektionen bekannt sind und/oder eine Sepsis besteht, bzw. in einer Ausbruchssituation, kann man Cefiderocol ev. auch in der empirischen Therapie einsetzen.

Bei neutropenischem Fieber ist auf die lokale Epidemiologie zu achten.

Auch die zystische Fibrose wäre bei Infektionen mit multi-resistenten gramnegativen Erregern – die ja so gut wie immer vorhanden sind – eine mögliche Indikation. ■

LITERATUR

1. Fachinformation Fetcroja 1g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: 23. April 2020
2. Wu, JY et al.: Cefiderocol: A Novel Agent for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms *Infect Dis Ther* 2020;9(1):17-40. doi:10.1007/s40121-020-00286-6
3. Ito, A et al.: In Vitro Antibacterial Properties of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin, against Gram-Negative Bacteria *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62(1). doi:10.1128/aac.01454-17
4. Wilson, BR et al.: Siderophores in Iron Metabolism: From Mechanism to Therapy Potential *Trends Mol Med* 2016;22(12):1077-1090. doi:10.1016/j.molmed.2016.10.005
5. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST): Cefiderocol breakpoints and AST methods. Adresse: https://www.eucast.org/eucast_news/news_singleview/?tx_ttnews%5Btt_news%5D=374&cHash=839808489fb6fb1033af6d8a1c5e7d07. Zuletzt aufgerufen: 2020/07/19.
6. Hackel, MA et al.: Reproducibility of broth microdilution MICs for the novel siderophore cephalosporin, cefiderocol, determined using iron-depleted cation-adjusted Mueller-Hinton broth *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019;94(4):321-325. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2019.03.003
7. Tsuji, M et al.: Correlations between cefiderocol broth microdilution MICs and disk diffusion inhibitory zone diameters among target Gram-negative organisms. ECCMID, Madrid 2018. Abstract P0186.
8. Hackel, MA et al.: In Vitro Activity of the Siderophore Cephalosporin, Cefiderocol, against a Recent Collection of Clinically Relevant Gram-Negative Bacilli from North America and Europe, Including Carbapenem-Nonsusceptible Isolates (SIDERO-WT-2014 Study) *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(9):e00093-17. doi:10.1128/aac.00093-17
9. Karlowsky, JA et al.: In Vitro Activity of Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin, Against Gram-Negative Bacilli Isolated by Clinical Laboratories in North America and Europe in 2015-2016: SIDERO-WT-2015 *Int J Antimicrob Agents* 2019;53(4):456-466. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.11.007
10. Tsuji, M et al.: In Vitro Antibacterial Activity of Cefiderocol Against Gram-negative Clinical Strains Collected in North America and Europe: SIDERO-WT-2016. *ASM Microbe*, San Francisco 2019.
11. Kazmierczak, KM et al.: In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against a recent collection of clinically relevant carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacilli, including serine carbapenemase- and metallo- β -lactamase-producing isolates (SIDERO-WT-2014 Study) *Int J Antimicrob Agents* 2019;53(2):177-184. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.10.007
12. Yamano, Y: In Vitro Activity of Cefiderocol Against a Broad Range of Clinically Important Gram-negative Bacteria *Clin Infect Dis* 2019;69(Supplement_7):S544-S551. doi:10.1093/cid/ciz827
13. Hackel, MA et al.: 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* 2018;62(2):e01968-17. doi:10.1128/aac.01968-17
14. European Medicines Agency (EMA): Assessment Report Fetcroja. Adresse: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/fetcroja-epar-public-assessment-report_en.pdf. Zuletzt aufgerufen: 2020/09/25.
15. Kawai, A et al.: Structural Basis of Reduced Susceptibility to Ceftazidime-Avibactam and Cefiderocol in *Enterobacter cloacae* Due to AmpC R2 Loop Deletion *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64(7):e00198-20. doi:10.1128/aac.00198-20
16. Portsmouth, S et al.: 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* 2018;18(12):1319-1328. doi:10.1016/s1473-3099(18)30554-1
17. Bassetti, M et al.: Designing A Pathogen-Focused Study To Address The High Unmet Medical Need Represented By Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens - The International, Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 CREDIBLE-CR Study *Infect Drug Resist* 2019;12:3607-3623. doi:10.2147/idr.S225553
18. FDA - Antimicrobial Drugs Advisory Committee: Cefiderocol Briefing Document. Adresse: <https://www.fda.gov/media/131705/download>. Zuletzt aufgerufen: 2020/07/21.
19. Matsunaga, Y et al.: Efficacy of Cefiderocol in Severely Ill Nosocomial Pneumonia Patients in APEKS-NP Study. ATS Virtual Meeting 2020. Abstract #A2951.
20. Zingg, S et al.: 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* 2020;7(6):ofaa185. doi:10.1093/ofid/ofaa185
21. Dagher, M et al.: Case Report: Successful Rescue Therapy of Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Osteomyelitis With Cefiderocol *Open Forum Infect Dis* 2020;7(5):ofaa150. doi:10.1093/ofid/ofaa150

IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber: Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH., Schloß 4, 2542 Kottlingbrunn, Tel.: 0699/11616333, Geschäftsführung: Karl Buresch, Redaktion dieser Ausgabe: Dr. Norbert Hasenöhr. **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Prim. Priv.-Doz. Dr. Rainer Gattringer, OA Dr. Rainer Hartl, Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss. **Layout & DTP:** Konstantin Riemerschmid, **Fotos:** beige gestellt; **Titelbild:** Shutterstock; **Auflage:** 5.000 Stück; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung der Medical Dialogue GmbH. Mit finanzieller Unterstützung der Firma Shionig.