

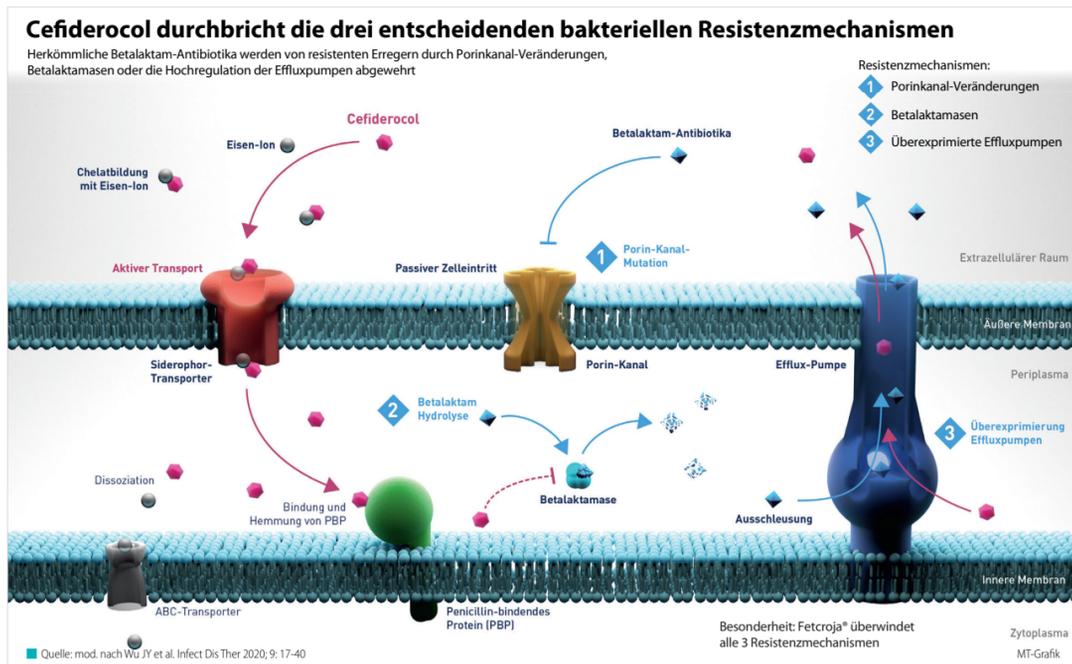
INTER MEDICAL REPORT

Neue Waffe gegen gramnegative Problemkeime

Multiple Resistenzmechanismen mit einem geschickten Schachzug austricksen

Mit Cefiderocol wurde im Januar 2021 ein Cephalosporin mit innovativem Zelleintrittsmechanismus in Deutschland eingeführt. Es ist das erste zugelassene Siderophor-Antibiotikum und zeichnet sich durch hohe Wirksamkeit gegen multiresistente gramnegative Erreger aus, da es drei klinisch relevante Resistenzmechanismen überwindet.

Antibiotikaresistenzen bei gramnegativen Erregern nehmen in Deutschland stetig zu und verursachen schwere und kostenintensive Infektionen mit hoher Mortalität: Laut Nationalem Referenzzentrum sind insbesondere (multiple) Carbapenem-Resistenzen und die Zunahme der bislang therapeutisch nicht angreifbaren Metallo-Betalaktamasen kritisch.¹ Ebenfalls problematisch: Veränderungen im Porinkanal und die Hochregulation von Effluxpumpen, die bei *Pseudomonas (P.) aeruginosa* in 81 %, bei *Klebsiella (K.) pneumoniae* in 50 % der Fälle zu einer drastischen Erhöhung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) führen. Gegen diese nicht über Betalaktamasen vermittelten Resistenzmechanismen standen bislang keine effektiven Antibiotika zur Verfügung, was die Behandlung nosokomialer Infektionen oft an ihre Grenzen stoßen lässt.



Aktiver Transport von Cefiderocol in die Zelle durch bakterieneigenes System.

Immer häufiger finden sich zudem bei einer Bakterienspezies multiple Resistenzmechanismen. Oft kann heute nur noch das Reserve-Antibiotikum Colistin eingesetzt werden, das aber u. a. mit einer Nephrotoxizität einhergeht und häufig auf Resistenzen trifft.²

Cephalosporin mit optimierter Struktur

Mit Cefiderocol (Fetcroja®) wurde gezielt ein neuartiges Cephalosporin entwickelt, das über eine Seitenkette mit einem Catechol-Siderophor ver-

bunden ist.^{3,4} Aerobe gramnegative Bakterien bilden Siderophore, mit deren Hilfe sie selektiv das von ihnen zum Wachstum benötigte Eisen (Fe³⁺) aus der Umgebung binden. Über ein spezielles Transportsystem werden die eisenbeladenen Siderophore aktiv in die Bakterienzelle geschleust. Cefiderocol nutzt genau dieses System, ahmt ein Siderophor nach und wird nach Art eines Trojanischen Pferdes von den Bakterien aktiv und unerkannt durch die äußere Zellmembran in die Bakterienzelle

transportiert, um diese dann durch Hemmung der Zellwandsynthese abzutöten (Abb.).⁵ Zwei wichtige bakterielle Resistenzmechanismen, nämlich Mutationen in den Porinkanälen, die Betalaktamen den Eintritt in die Bakterienzelle erschweren, und die Überexpression von Effluxpumpen, durch die Antibiotika wieder aus der Zelle heraus geschleust werden, können damit nicht mehr greifen.

Zusätzlich besitzt Cefiderocol aufgrund seiner gezielt entwickelten Struktur (zwei Seitenketten her-

kömmlicher Cephalosporine plus Siderophor-Seitenkette) eine erhöhte Resistenz gegenüber enzymatischem Abbau durch Betalaktamasen (inkl. Metallo-Betalaktamasen). Somit wird auch dieser wichtige Resistenzmechanismus durchbrochen. Der Handelsname Fetcroja® verweist mit Fe für Eisen und der Stadt Troja in Kleinasien auf den neuartigen Zelleintrittsmechanismus von Cefiderocol. Das „cr“ in der Namensmitte zeigt an, dass das Antibiotikum auch carbapenemresistente Erreger erfasst.

Die optimierte Struktur von Cefiderocol übertrug sich in einer globalen Surveillance-Studie mit über 30 000 multiresistenten gramnegativen Erregern in eine bessere *In-vitro*-Wirksamkeit als die Betalaktam-Inhibitor-Kombinationen Ceftazidim/Avibactam und Ceftolozan/Tazobactam oder auch als Colistin.⁶ Dabei war Cefiderocol u.a. hochwirksam gegen alle drei von der WHO als kritisch eingestuft Erreger (carbapenemresistente *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* und *Enterobacteriales*) sowie gegen *Stenotrophomonas maltophilia*.

Auch bei Resistenzen aufgrund von Porinkanal-Veränderungen und hochregulierten Effluxpumpen überzeugte Cefiderocol bei multiresistenten europäischen Erregern.⁷ Eine nachgewiesene Effektivität zeigt das neuartige Cephalosporin zudem bei Resistenzen gegenüber den genannten herkömmlichen Reserveantibiotika.⁷

Effektives Reserveantibiotikum bei schweren Infektionen

Mindestens ebenso wirksam wie Standardtherapien mit Carbapenemen

Vor rund einem Jahr wurde Cefiderocol auf Basis der *In-vitro*-Daten sowie der Daten von drei klinischen Studien für die Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger in der EU zugelassen. Indiziert ist sein Einsatz bei Erwachsenen mit schweren Infektionen, für die nur begrenzte Therapieoptionen vorhanden sind.

Die Wirksamkeit von Cefiderocol bei durch gramnegative Keime ausgelöste Infektionen wurde in den zulassungsrelevanten Studien APEKS-cUTI, APEKS-NP und CREDIBLE-CR bei über 900 Patienten überzeugend belegt.⁸⁻¹⁰ Die große Phase-2-Studie APEKS-cUTI umfasste 452 Patienten mit komplizierten Harnwegsinfekten (HWI) mit oder ohne Pyelonephritis bzw. mit akuter unkomplizierter Pyelonephritis, die im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Antibiose mit Cefiderocol oder dem bisherigen Goldstandard Imipenem-Cilastatin (IPM/CS) zugeteilt wurden.⁸ Es war die erste Studie, die die klinische Wirksamkeit des neuen

Antibiotikums belegte. Den primären Endpunkt, definiert als kombiniertes klinisches und mikrobiologisches Ansprechen sieben Tage nach Therapieende, erreichten 73 % der mit Cefiderocol behandelten Patienten und 55 % der Patienten im Kontrollarm. Mit einem adjustierten Behandlungsunterschied von 18,58 % war die vorab festgelegte Nichtunterlegenheit von Cefiderocol gesichert (95 %-KI 8,23–28,92; $p = 0,0004$). In einer Post-hoc-Analyse erwies sich das Siderophor-Cephalosporin der Vergleichstherapie mit IPM/CS als überlegen und somit als signifikant wirksamer.

Wirksam bei schwerstkranken Patienten

In der doppelblinden Phase-3-Studie APEKS-NP wurden 300 Patienten mit nosokomialen, beatmungsassoziierten sowie gesundheitssystemassoziierten Pneumonien randomisiert einer Therapie mit Cefiderocol oder Hochdosis(HD)-Meropenem mit verlängerter Infusionszeit als Standard zugeteilt.⁹ Primärer End-

punkt der auf Nichtunterlegenheit angelegten Studie war die Gesamtmortalität an Tag 14. Diese betrug im Cefiderocol-Arm 12,4 %, unter HD-Meropenem 11,6 % ($p = 0,002$ für Nichtunterlegenheit). Auch an Tag 28 unterschied sich die Mortalitätsrate mit 21,0 % bzw. 20,5 % in beiden Studiengruppen nicht. Klinische und mikrobiologische Ansprechraten unter Cefiderocol waren vergleichbar mit denen unter HD-Meropenem. APEKS-NP, die bisher einzige Vergleichsstudie eines Antibiotikums versus HD-Meropenem mit verlängerter Infusionszeit, belegt damit überzeugend die klinische Wirksamkeit von Cefiderocol bei schwerkranken Pneumonienpatienten. Zudem ergab eine Subgruppenanalyse bei Patienten mit Erregern, die eine erhöhte MHK während der Studie entwickelten oder zeigten, eine niedrigere Gesamtmortalität im Vergleich zu HD-Meropenem.^{6,9} Bei einer MHK über 64 mg/l für Meropenem war die Sterberate an Tag 14 im Vergleichsarm dreimal so hoch wie unter Cefiderocol (33 % vs. 11 %).

Die Studie CREDIBLE-CR ist eine deskriptive offene Datensammlung, die die Wirksamkeit von Cefiderocol in klinisch herausfordernden Situationen bei 152 schwerst und lebensbedrohlich erkrankten komorbiden Patienten mit Infektionen durch carbapenemresistente gramnegative Erreger belegte.¹⁰ Es handelte sich um ein sehr heterogenes Kollektiv mit nosokomialen Pneumonien, komplizierten HWI und Bakteriämie/Sepsis, das randomisiert Cefiderocol oder die beste verfügbare Therapie (BAT; best available therapy) erhielt. Im BAT-Arm wurden 29 verschiedene Therapieregime (davon 71 % Kombinationen, meist colistinbasiert) eingesetzt. Cefiderocol wurde in 83 % in Monotherapie verabreicht. Jeder fünfte Teilnehmer war immunsupprimiert, die meisten erfolglos mit Antibiotika und mit Carbapenemen vorbehandelt. Rund ein Viertel waren Krebspatienten.

Cefiderocol zeigte sich in diesen Salvage-Situationen bei den verschiedenen Infektionen hinsichtlich des mikrobiologischen und klinischen

Ansprechens mindestens ebenso effektiv wie die BAT. Die Sterberate in beiden Studienarmen war unterschiedlich. Dabei entsprach die Gesamtmortalität der mit Cefiderocol behandelten Patienten der Sterblichkeit in anderen klinischen Studien, während sie in der BAT-Gruppe deutlich niedriger ausfiel als in ähnlichen Studien. Der Grund für diesen Unterschied konnte auch nach eingehender Analyse nicht geklärt werden. Hinweise auf ein spezifisches Sicherheitsproblem von Cefiderocol fanden sich jedoch nicht, wie Daten der Studien APEKS-cUTI und APEKS-NP untermauern.^{4,8,9} Cefiderocol hat ein günstiges Sicherheitsprofil ähnlich dem herkömmlicher Cephalosporine. Die Eisen-Homöostase bleibt unbeeinflusst.⁸⁻¹⁰

1. Pfennigwerth N. *Epid Bull* 2020; 29: 3-10
2. Wagenlehner F et al. *ECCMID 2020* (Abstract 5292)
3. Ito A et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 7396-7440
4. Fachinformation Fetcroja®; aktueller Stand
5. Wu JY et al. *Infect Dis Ther* 2020; 9: 17-40
6. www.ema-europe.eu/medicines/human/EPAR/fetcroja
7. Longshaw CL et al. *JAC-AMR* 2020; diaa0060
8. Portsmouth S et al. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 1319-1328
9. Wunderink RG et al. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 213-225
10. Bassetti M et al. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 226-240