

Cefiderocol for treatment of infections in critically ill patients: a case series with data based on therapeutic drug monitoring

M. Hegner¹ · S. Ziegler^{1,2} · S. G. Sakka¹

► **Zitierweise:** Hegner M, Ziegler S, Sakka SG: Cefiderocol zur Behandlung von Infektionen bei kritisch kranken Patienten: Fallserie mit Daten aus dem therapeutischen Drug-Monitoring. Anästh Intensivmed 2025;66:301–306. DOI: 10.19224/ai2025.301

¹ Klinik für Intensivmedizin, Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein gGmbH, Ev. Stift St. Martin, Akademisches Lehrkrankenhaus der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Koblenz (Chefarzt: Prof. Dr. S. G. Sakka)

² Anästhesiologie & Intensivmedizin der Abteilung für Neurologie, Landeskrankenhaus Rhein-Mosel-Fachklinik Andernach, Akademisches Lehrkrankenhaus der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Andernach (Chefarzt: Dr. C. Bamberg)

Interessenkonflikt

Die Kosten zur Durchführung der Laboranalytik wurden von der Fa. Shionogi GmbH übernommen. Es bestand kein Einfluss auf die Erstellung und den Inhalt des Manuskriptes. Prof. Dr. S. Sakka erhielt von der Fa. Shionogi GmbH Honarare für Vorträge und Beratungstätigkeit. Die anderen Autoren haben keinen Interessenkonflikt.

Schlüsselwörter

Infektionen – MRE – Pseudomonas aeruginosa – Cefiderocol – Therapeutisches Drug-Monitoring

Keywords

Infections – Multi-Drug-Resistance – Pseudomonas aeruginosa – Cefiderocol – Therapeutic Drug Monitoring

Zusammenfassung

Der wachsende Anteil an Mehrfachresistenzen bei gramnegativen Erregern erfordert die Entwicklung und den zunehmenden klinischen Einsatz von Reserveantibiotika. Cefiderocol, ein neues sog. Siderophor-Cephalosporin, ist zugelassen zur Behandlung von Infektionen durch mehrfach resistente gramnegative Bakterien. Bis dato sind wenige Daten zur Pharmakokinetik dieser Substanz bei kritisch kranken Patienten, insbesondere im Rahmen einer Niereninsuffizienz oder bei Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, verfügbar. Während eine Überdosierung mit möglicherweise unerwünschten Nebenwirkungen und toxischen Effekten verbunden sein kann, bergen subtherapeutische Konzentrationen die Gefahr eines Therapieversagens und der Entwicklung von Resistenzen.

In dieser Arbeit präsentieren wir eine Fallserie von vier Patienten mit einem therapeutischen Drug-Monitoring unter klinischen Bedingungen. Alle Patienten erhielten Cefiderocol aufgrund klinischer Indikation nach mikrobiologischer Testung zur Behandlung von Infektionen durch 4 MRGN Ps. aeruginosa. Infektionslokalisationen waren eine Pneumonie und/oder eine abdominelle Infektion. Nach der Beendigung der Therapie wurden entsprechende Proben von allen Infektlokalisationen entnommen, diese konnten schließlich negativ getestet werden. Die retrospektiv erhobenen Daten des Drug-Monitorings für Cefiderocol im Plasma lassen gewisse Beobachtungen in unserem Kollektiv erkennen: I) Ab-

nahme der Plasmakonzentration unter adäquater anti-infektiver Therapie unter sich erholender Nierenfunktion, II) Aufrechterhaltung der Plasmakonzentration unter schrittweiser Dosissteigerung mit zunehmender Nierenfunktion und III) Auftreten relativ hoher Cefiderocol-Gesamtkonzentrationen bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung unter nicht angepasster Dosierung. Letztlich sind weitere und größere Studien notwendig, um den Nutzen der Substanz in Kombination mit einem therapeutischen Drug-Monitoring bei kritisch kranken Patienten zu unterstützen.

Summary

The growing multi-drug resistance of Gram-negative bacteria makes the development and increasing use of reserve antibiotics necessary. Cefiderocol, a new siderophore-cephalosporin, may be indicated for the treatment of infections caused by multi-drug-resistant Gram-negative pathogens. So far, only limited pharmacokinetic data relating to this substance are available, especially in critically ill patients with renal failure or need for renal replacement therapy. While overdosing might be associated with undesired side effects or toxicity, too low concentrations might result in treatment failure and the development of drug resistance.

Here, we present a case series with plasma concentrations which were obtained in a real-world setting involving four critically ill patients who were treated for infections caused by 4 MRGN

Cefiderocol zur Behandlung von Infektionen bei kritisch kranken Patienten: Fallserie mit Daten aus dem therapeutischen Drug-Monitoring

P. aeruginosa. Infections consisted of pneumonia and/or an abdominal infection. After completed treatment with cefiderocol, all sites of infections were cured as indicated by microbiological re-testing. Retrospectively collected drug monitoring data applying to cefiderocol in plasma revealed the following findings in our patient population: i) plasma cefiderocol concentrations decreased under treatment while renal function improved, ii) maintenance of plasma levels under an incremental increase of dosage associated with improving renal function, iii) occurrence of relatively high total cefiderocol concentrations in patients with renal dysfunction under unadjusted dosage. More data is needed to support the usefulness of therapeutic drug monitoring for cefiderocol in critically ill patients.

Einleitung

Die steigende Multiresistenz gramnegativer Erreger [1] macht die Entwicklung und einen zunehmenden klinischen Einsatz von Reserveantibiotika erforderlich. Cefiderocol, ein neues sogenanntes Siderophor-Cephalosporin, bietet adäquate Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit Infektionen durch multiresistente gram-negative, insbesondere für solche durch Metallobetalaktamase-exprimierende Bakterien [2]. Der aktive Zelleintrittsmechanismus, die hohe Stabilität gegenüber allen bekannten Betalaktamasen und die Fähigkeit, die Hochregulierung der Effluxpumpe zu überwinden, machen Cefiderocol zu einer Option bei schwer zu behandelnden Erregern. Klinische Studien ergaben eine adäquate Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen, Infektionen der Atemwege und Blutstrominfektionen [3–5]. Generell gilt, dass Veränderungen der Organfunktionen oder der Einsatz von extrakorporalen Verfahren erhebliche Auswirkungen auf die Plasmaskonzentration von anti-infektiven Substanzen haben können. Diese Veränderungen der Pharmakokinetik können zu einer Über- oder Unterdosierung der Substanz führen. Um die Sicherheit und Wirksamkeit zu erhöhen, wird bei kritisch kranken Patienten daher vielfach

eine therapeutische Arzneimittelüberwachung (sog. Therapeutisches Drug-Monitoring, TDM) durchgeführt. Obwohl es klinische Belege für die sichere Anwendung von Betalaktam-Antibiotika während einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie (CRRT: engl. continuous renal replacement therapy) gibt, liegen nur sehr wenige Daten für Cefiderocol vor. Katsube et al. berichteten, dass Cefiderocol durch eine 3–4-stündige Hämodialyse-Behandlung signifikant aus dem Plasma entfernt wird [6]. Erste Daten zum TDM, die bei kritisch kranken Patienten unter Real-World-Bedingungen gewonnen wurden, weisen darauf hin, dass extrakorporale Systeme zur Nierenersatztherapie und insbesondere Immunadsorption einen erheblichen Einfluss auf die Cefiderocol-Plasmaspiegel haben [7–9].

Wir berichten hier über Daten aus dem therapeutischen Drug-Monitoring, die bei vier konsekutiv behandelten schwerkranken Patienten mit Infektionen durch *4 MRGN Ps. aeruginosa* gewonnen wurden. Bei allen Patienten wurde Cefiderocol nach Erhalt eines Antibiogramms zur gezielten Behandlung einer pulmonalen oder abdominalen Infektion verabreicht.

Patienten und Methodik

Mit positivem Votum der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz (Antrag Nr. 2022-16432_1) wurden die Patienten in die internationale PROVE-Studie (EU-PAS-Nummer EUPAS40551) [10] eingeschlossen. Bei den in dieser Fallserie vorgestellten vier Patienten wurden vom gesetzlichen Vertreter das schriftliche Einverständnis für die Behandlung, Blutprobengewinnung und -analytik sowie zur Publikation der Daten nach Depersonalisierung eingeholt. Es handelte sich um Daten aus einem Real-World Setting.

Bei allen Patienten wurden Vollblutproben über klinisch indiziert platzierte arterielle oder venöse Katheter mit sicherer Entfernung zur Cefiderocol-Verabreichungsstelle entnommen und in entsprechende Röhrchen (S-Monovette® SARSTEDT AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland) gefüllt. Die Entnahme der

Vollblutproben fand sowohl bis zu 30 Minuten vor der geplanten Gabe (Talspiegel) als auch bis zu 60 Minuten nach Abschluss der Infusion (Spitzenpiegel) statt. Die Vollblutproben wurden sofort nach der Entnahme in das Labor (MVZ Labor Koblenz) transportiert. Nach Zentrifugation (4000 U/min, 10 Minuten bei 20 °C) wurde das Plasma im MVZ Labor Koblenz bei -80 °C eingefroren. Die Proben wurden gesammelt und auf Trockeneis gefroren mit einem Kurier ins Institut für Biomedizinische und Pharmazeutische Forschung (IBMP), Nürnberg-Heroldsberg, versandt. Die Bestimmung der Gesamtkonzentration beruhte auf der Flüssigkeitschromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie [11]. Eine genaue Aussage zum ungebundenen Anteil des Cefiderocols ist nicht möglich, in der Literatur finden sich Angaben von im Mittel 42 % [12]. Die Analytik und Übermittlung der Ergebnisse erfolgten retrospektiv, sodass die TDM-Daten ebenfalls erst nach Abschluss der Behandlung zur Verfügung standen und somit keine Anpassung der Dosierung während der Behandlung möglich war. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde die Empfindlichkeit von Cefiderocol im MVZ Labor Koblenz mittels Agardiffusion bestimmt. Zum Zeitpunkt der Probenentnahme standen alternative Methoden, wie der E-Test oder Gradientenstreifen, nicht zur Verfügung, sodass ausschließlich Hemmhöfe ermittelt werden konnten. Aufgrund dieser Methodik war es leider nicht möglich, quantitative minimale Hemmkonzentrationen (MHK) zu bestimmen und mitzuteilen.

Fallserie

Patient 1. Ein 46-jähriger Mann (180 cm, 80 kg), der eine Sepsis aufgrund eines abdominalen Fokus durch ein perforiertes Sigmakarzinom und eine Peritonitis überwunden hatte, entwickelte eine beatmungspflichtige Pneumonie. Nach mehrwöchiger Behandlung auf der Intensivstation, perkutan-dilatativer Tracheotomie und erfolgreicher Entwöhnung vom Beatmungsgerät wurde er erneut beatmungspflichtig und entwickelte radiographisch bestätigte pulmonale Infil-

trate. Da im Rahmen der mikrobiologischen Testung 4 MRGN *Ps. aeruginosa* identifiziert wurde, erfolgte anhand des Antibiogrammes die Behandlung mit Cefiderocol. Der Patient, der unter einer CRRT (CiCa, Fresenius Medical Care, Deutschland) stand, erhielt über 14 Tage dreimal täglich 2 g Cefiderocol (Abb. 1). Nach Beendigung der Therapie konnte der Patient erfolgreich vom Respirator entwöhnt und von der Intensivstation mit wiederhergestellter Nierenfunktion auf die Normalstation und schließlich in ein Rehabilitationszentrum entlassen werden.

Patient 2. Ein 69-jähriger Mann (165 cm, 65 kg) wurde von der geriatrischen Normalstation auf unsere Intensivstation aufgenommen. Zuvor befand sich der Patient in einer externen pneumologischen Klinik. Hier wurde aufgrund einer Pneumonie eine chirurgische Tracheostomie mit anschließender Entwöhnung vom Respirator notwendig. Nach der Aufnahme auf unserer Intensivstation war eine orotracheale Intubation wegen schwerer Hypoxie aufgrund einer Pneumonie erforderlich. Bereits in dem auswärtigen Krankenhaus war eine durch 4 MRGN *Ps. aeruginosa* hervorgerufene Pneumonie mit Colistin und einem Aminoglykosid behandelt worden. Da sich die respiratorische Funktion zunehmend verschlechterte und eine intermittierende Respiratortherapie in Bauchlage notwendig wurde, erhielt der Patient zur Behandlung der Pneumonie Cefiderocol. Dieser Patient erhielt über 10 Tage hinweg dreimal täglich eine identische Dosis von 2 g (Abb. 2). Der Patient erholte sich und wurde nach einer Re-Tracheotomie zur weiteren Entwöhnung vom Beatmungsgerät in ein externes Krankenhaus verlegt.

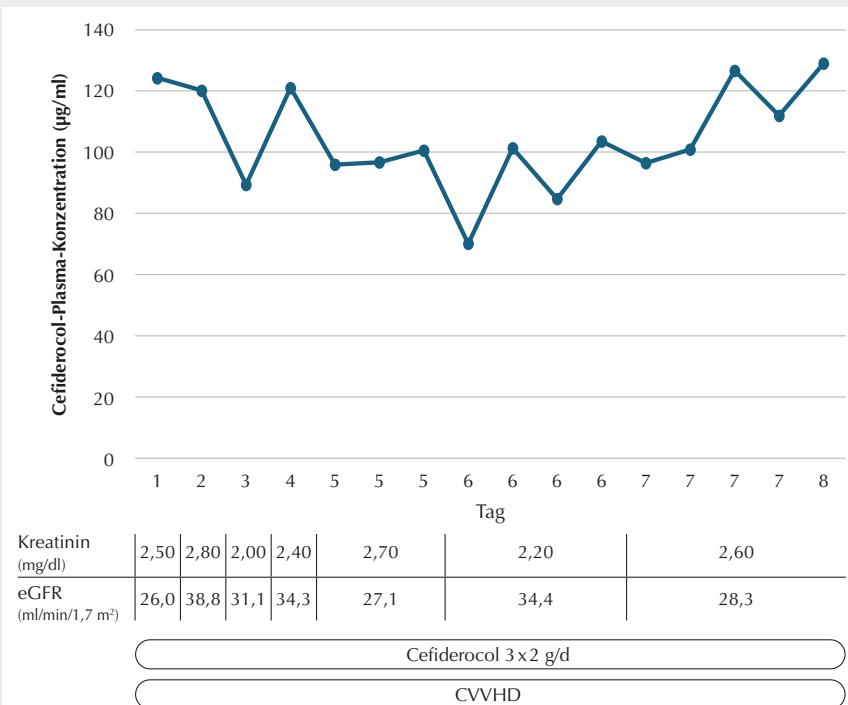
Patient 3. Eine 76-jährige Frau (167 cm, 50 kg) mit einer Kolonstenose entwickelte einen Ileus und benötigte eine Laparotomie mit multiviszeraler Resektion. Postoperativ wurde sie aufgrund einer Sepsis mit Multiorganversagen und Nierenersatztherapie auf unserer Intensivstation behandelt. Da ein Abdomen apertum mit einem Vakuum-Verband-Management notwendig war, waren wiederholte operative Revisio-

nen erforderlich, die im weiteren Verlauf eine abdominelle Infektion aufzeigten. Da intra-abdominal 4 MRGN *Ps. aeruginosa* nachgewiesen wurde, erfolgte eine Therapie mit Cefiderocol über 10 Tage. Die Nierenfunktion war eingeschränkt, wenngleich keine Nierenersatztherapie mehr erforderlich war. Wir begannen gemäß den Empfehlungen des Herstellers mit dreimal 1,5 g pro Tag. Ab dem 6. Tag wurde die Dosis auf 3x2 g pro Tag gesteigert, da sich die Nierenfunktion unter der Behandlung weiter erholt (Abb. 3). Die abdominelle Infektion wurde suffizient behandelt, das Abdomen wurde verschlossen und die Patientin wurde erfolgreich vom Beatmungsgerät entwöhnt. Aufgrund des histo-pathologischen Befundes einer disseminierten Peritonealkarzinose wurde das Therapiekonzept geändert und die Patientin zur palliativen Behandlung in Absprache mit der Familie ins häusliche Umfeld entlassen.

Patient 4. Ein 71-jähriger Mann (170 cm, 70 kg) mit Z. n. ACVB-OP und einer ein-

geschränkten linksventrikulären Funktion (LV-EF ca. 30 %) mit pulmonalarterieller Hypertonie (systolischer Druck 58 mmHg plus zentraler Venendruck) erlitt auf der Normalstation einen Kreislaufstillstand und wurde nach kardiopulmonaler Reanimation auf der Intensivstation aufgenommen. Er entwickelte eine Aspirationspneumonie, die mit Piperacillin/Tazobactam behandelt wurde. Aufgrund einer unteren gastrointestinale Blutung wurde er notfallmäßig einer Endoskopie unterzogen. Aufgrund einer anhaltenden Blutung mit hämorrhagischem Schock wurde eine Laparotomie notwendig, um die arterielle Blutungsquelle offen chirurgisch zu versorgen. In Anbetracht einer akut-auf-chronischen Nierenschädigung benötigte der Patient eine Nierenersatztherapie. Einige Tage nach durchgeführter Laparotomie machte freie Luft im Abdomen eine erneute Operation erforderlich. Es erfolgte eine Hemikolektomie und die Anlage eines protektiven Ileostomas. Bei Nachweis von 4 MRGN *Ps. aeruginosa* im Aszites

Abbildung 1



Cefiderocol-Plasma-Konzentration über die Zeit bei Patient 1.

eGFR: errechnete Glomeruläre Filtrationsrate (nach MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease)); **CVVHD:** continuous veno-venous hemodialysis.

und in Atemwegsproben wurde zunächst eine Therapie mit Ceftazidim/Avibactam begonnen, allerdings ohne klinischen Erfolg. Aufgrund einer in der mikrobiologischen Testung gegen diese Substanzkombination ermittelten Resistenz wurde Cefiderocol verabreicht (2 g nach jeder SLED-Therapie (SLED = slow low-efficient dialysis) (Genius®, Fresenius Medical Care, Deutschland)) (Abb. 4). Der Patient wurde erfolgreich vom Beatmungsgerät entwöhnt, er war wach und sprach bei entblocktem Cuff der Trachealkanüle. Die Vasopressortherapie konnte beendet werden. Etwa eine Woche später entwickelte der Patient plötzlich eine N. VII-Parese. Die Computertomographie ergab einen großen Hirninfarkt mit massiver zerebraler Schwellung. Gemäß dem Willen des Patienten wurden die Behandlungsmaßnahmen reduziert und der Patient starb einen Tag später. Mikrobiologische Proben aus Materialien des Abdomens und den Atemwegen blieben ohne Erregernachweis.

Ergebnisse

Soweit unter klinischen Bedingungen umsetzbar, wurden jeweils Tal- und Spitzenspiegel (bis zu 60 Minuten nach der prolongierten intravenösen Infusion) erfasst. Die Ergebnisse des TDM bei den vier Patienten lieferten die in den Abbildungen 1–4 dargestellten Konzentrationsverläufe. Als Werte sind das Serumkreatinin (in mg/dl) sowie die errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) nach der MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) angegeben.

Diskussion

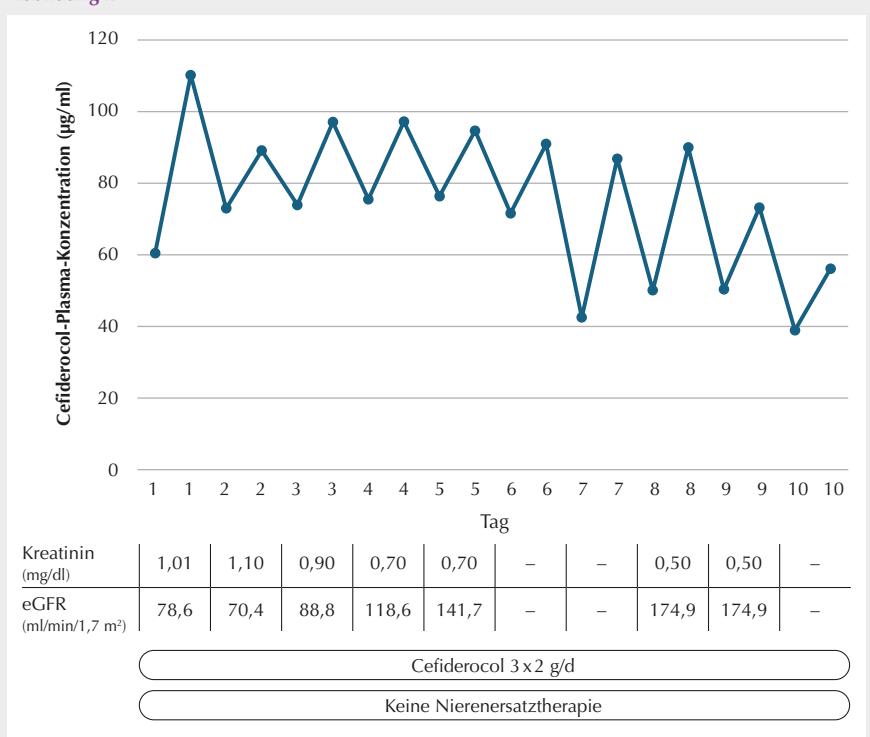
In dieser Arbeit präsentieren wir retrospektiv erhobene TDM-Daten von vier Patienten, bei denen Infektionen durch 4 MRGN Ps. aeruginosa erfolgreich durch den Einsatz von Cefiderocol behandelt werden konnten. König et al. [8] publizierten bereits eine Fallserie und konnten bei fünf kritisch kranken

Patienten zeigen, dass es vor allem bei der Anwendung von extrakorporalen Verfahren, insbesondere bei immunadsorbierenden Techniken, zu variablen Plasmakonzentrationen kommen kann. Diese Gruppe hatte Talspiegel zwischen 25 und 70 mg/l zeigen können (geschätzter ungebundener Wirkstoffanteil, ausgehend von einer Proteinbindung von 50 %). Wenngleich das Spektrum an gramnegativen Erregern in der Arbeit von König et al. [8] breiter war, so entsprachen die bei unseren Patienten ermittelten Plasmakonzentrationen ungefähr den zuvor beschriebenen. Ergebnisse von Schneider et al. [9] bestätigend, zeigten sich unter Einsatz eines Immunadsorptionsverfahrens subtherapeutische Konzentrationen [8]. Wenngleich die mikrobiologische Testung für Cefiderocol mit einer Reihe an zu berücksichtigen Aspekten verbunden ist, wird gemäß EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) für Ps. aeruginosa ein Breakpoint von 2 mg/l genannt. Für eine sichere Eradikation und die Sicherstellung einer Konzentration des Vierfachen der MHK wird ein C_{min} von 8 mg/l als suffizient betrachtet [8].

Zahr et al. [13] untersuchten 55 erwachsene Patienten, die aufgrund einer Ventilator-assoziierten Pneumonie durch Carbapenem-resistente Erreger (n = 52 Ps. aeruginosa) auf der Intensivstation behandelt wurden. Diese Arbeitsgruppe konnte ebenfalls unter klinischen Real-Life-Bedingungen zeigen, dass eine individuelle Adjustierung der Cefiderocol-Dosierung zur Erreichung adäquater Spiegel und damit einer Steigerung der therapeutischen Effektivität notwendig war. In ihrer Arbeit konnten diese Autoren anhand von 205 Plasmaproben zeigen, dass zur Beschreibung der Kinetik ein Zwei-Kompartiment-Modell herangezogen werden kann. Die Albuminbindung und die geschätzte GFR wurden als signifikante Prädiktoren für ungebundene und totale Plasmakonzentrationen identifiziert [13].

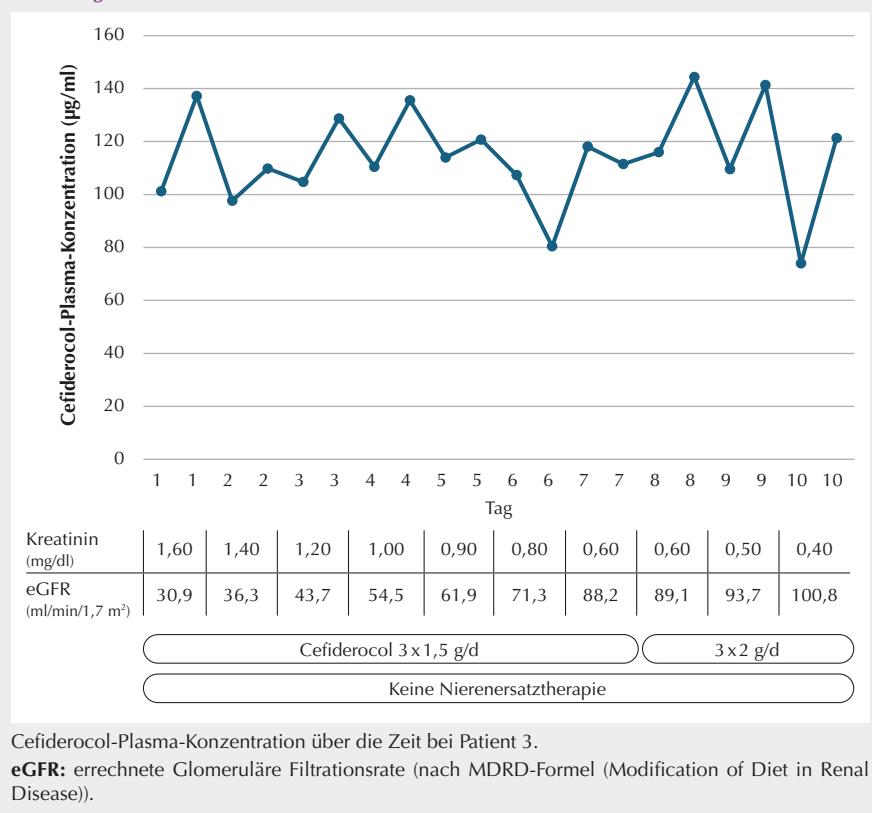
Da Empfehlungen vorliegen, die Dosierung in Abhängigkeit von der Nierenfunktion oder während einer Nierenersatztherapie anzupassen, stellen wir hier unter anderem Daten unter Nierener-

Abbildung 2



Cefiderocol-Plasma-Konzentration über die Zeit bei Patient 2.

eGFR: errechnete Glomeruläre Filtrationsrate (nach MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease)).

Abbildung 3

satztherapie vor. Übereinstimmend mit anderen Arbeitsgruppen konnten wir beobachten, dass bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren keine Reduktion der Standarddosierung von Betalaktamen erforderlich zu sein scheint. Wie einstens erwähnt, liegen bereits verschiedene klinische Studien zum sicheren Einsatz dieser Substanzklasse unter CRRT vor. Unsere Fallserie ergänzt diese Datenlage um praxisnahe Erfahrungen mit Cefiderocol unter kontinuierlichen Therapieverfahren. Aufgrund der geringen Fallzahl sind diese Ergebnisse jedoch nur als vorsichtige Ergänzung der bestehenden Evidenz zu interpretieren. In einer retrospektiven Arbeit aus dem Jahre 2024 bestätigten Naumann et al. [11], dass die empfohlene Dosierung von Cefiderocol in einem heterogenen Patientengut kritisch kranker Patienten ($n = 31$) in einem hohen Prozentsatz das Erreichen adäquater Zielkonzentrationen gewährleistet. Dies traf auch für Patienten mit dem Risiko für eine Unterdosierung zu, d. h. unter Nierenersatztherapie und

bei erhöhtem Body-Mass-Index. Trotz dieser positiven Ergebnisse empfahlen diese Autoren weitere prospektive Studien und den Einsatz eines TDM bei komplexen Patienten.

Auch unserer Sicht bedarf es weiterer und größerer klinischer Studien, die den Einsatz eines TDM für Cefiderocol bei kritisch kranken Patienten untersuchen. Es sollte an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, dass in allen genannten Fällen Colistin als empfindlich getestet wurde und man diese Behandlungsoption hätte befürworten können. Da unsere Patienten jedoch erhebliche Komorbiditäten und Organdysfunktionen aufwiesen, entschieden wir uns für Cefiderocol. Aktuelle Daten [14] unterstreichen die Vorteile von Cephalosporin im Vergleich zu Colistin hinsichtlich der Sicherheit (Nierenfunktion) und Überlebensrate. Unabhängig dieses Aspektes sollte festgehalten werden, dass insbesondere beim Einsatz von Substanzen, die als „letzter Ausweg“ zu betrachten sind, der klinische Einsatz eines TDM zur Opti-

mierung der Therapiesteuerung zu befürworten ist, um einen Therapieerfolg sicherzustellen – wenngleich für diese Strategie bis dato kein Überlebensvorteil aufgezeigt werden konnte [15].

Fazit

Die vorliegenden Daten aus dem therapeutischen Drug-Monitoring bestätigen die Abhängigkeit der Cefiderocol-Wirkspiegel von der Nierenfunktion. Besonders bei Patienten unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie zeigen sich ohne entsprechende Dosisanpassung deutlich erhöhte Plasmaspiegel. Vor dem Hintergrund der begrenzten Therapieoptionen und zur Steigerung der Wahrscheinlichkeit für einen Therapieerfolg bei Patienten mit Infektionen durch multiresistente Erreger bleibt in zukünftigen Studien zu klären, ob und inwieweit ein therapeutisches Drug-Monitoring von Vorteil für das Outcome kritisch kranker Patienten ist.

Danksagung

Wir danken den Teams der interdisziplinären Intensivstationen an den Standorten im Ev. Stift St. Martin und Kemperhof für die Unterstützung bei der Umsetzung der Spiegelbestimmungen.

Unser besonderer Dank gilt Herrn Dirk Schmidt, Laborleiter, MVZ Koblenz, für die erneute Unterstützung bei einem wissenschaftlichen Projekt.

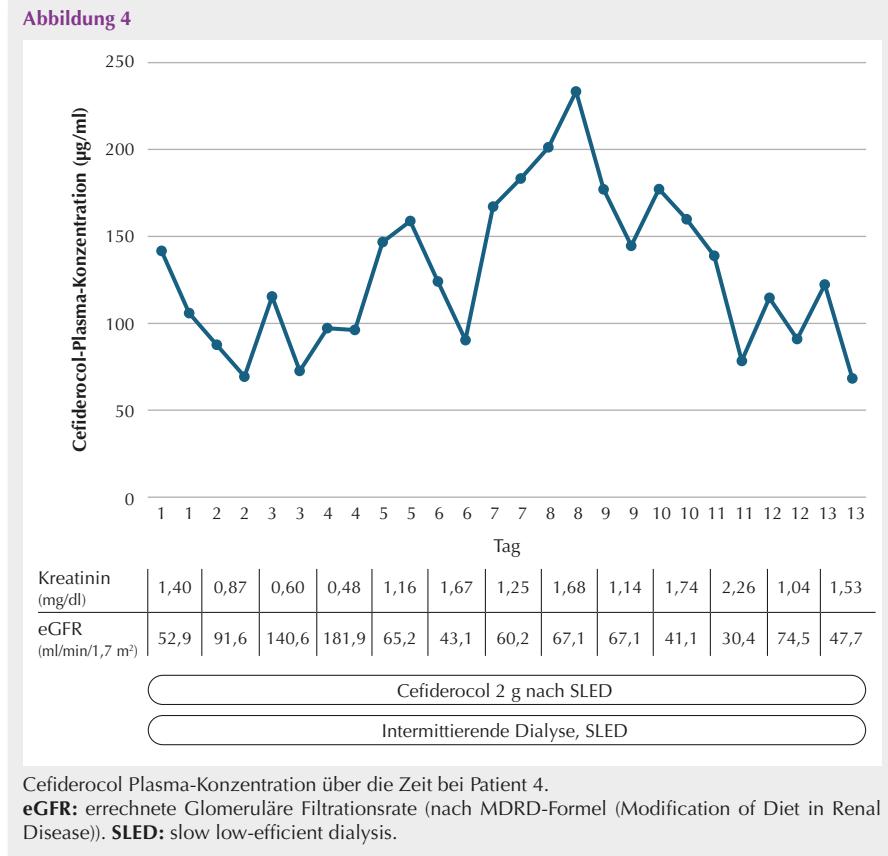
Wir danken der Fa. Shionogi GmbH für die Finanzierung der Bestimmung der Cefiderocol-Konzentrationen und die Freigabe der Daten zur Publikation.

Den Mitarbeitern des Institutes für Biomedizinische und Pharmazeutische Forschung (IBMP), Nürnberg-Heroldsberg, insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Fritz Sörgel und Frau Dr. rer. nat. Martina Kinzig, danken wir für die Durchführung der Analytik.

Literatur

1. Robert Koch Institut: NRZ-Bericht 2022: Gramnegative Krankenhauserreger. Epidemiologisches Bulletin 27;2023. URL: https://mre.jena.de/fm/2150/MRGN27_2023.pdf (Zugriffsdatum: 05.09.2023)

Abbildung 4



2. Zhanell GG, Golden AR, Zelenitsky S, Wiebe K, Lawrence CK, Adam HJ, et al: Cefiderocol: A siderophore cephalosporin with activity against carbapenem-resistant and multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs* 2019;79:271–289
3. Portsmouth S, van Veenhuyzen D, Echols R, Machida M, Ferreira JCA, Ariyasu M, 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;18:1319–1328
4. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye KS, et al: 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* 2021;21:213–225
5. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al: Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21:226–240
6. Katsube T, Echols R, Arjona Ferreira JC, Krenz HK, Berg JK, Galloway C: Cefiderocol, a siderophore cephalosporin for Gram-negative bacterial infections: pharmacokinetics and safety in subjects with renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2017;57:584–591
7. Zingg S, Nicoletti GJ, Kuster S, Junker M, Widmer A, Egli A, 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:ofaa185
8. König C, Both A, Rohde H, Kluge S, Frey OR, Röhr AC, et al: Cefiderocol in critically ill patients with multi-drug resistant pathogens: real-life data on pharmacokinetics and microbiological surveillance. *Antibiotics (Basel)* 2021;10:649
9. Schneider AG, André P, Scheier J, Schmidt M, Ziervogel H, Bueclin T, et al: Pharmacokinetics of anti-infective agents during CytoSorb hemoadsorption. *Sci Rep* 2021;11:1049310

10. Clancy CJ, Cornely OA, Marcella SW, Nguyen ST, Gozalo L, Cai B: Effectiveness and safety of cefiderocol in clinical practice for treatment of patients with gram-negative bacterial infections: US interim results of the PROVE study. *Infect Drug Resist* 2024;17:4427–4443
11. Naumann HT, Höhl R, Kinzig M, Salat S, Bartsch V, Sörgel F, et al: High rates of cefiderocol plasma target attainment: results of a retrospective cohort study in 31 critically ill ICU patients. *Crit Care* 2024;28:438
12. Katsube T, Echols R, Wajima T: Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin. *Clin Infect Dis* 2019;69:S552–S558
13. Zahr N, Urien S, Llopis B, Noé G, Tissot N, Bihain K, et al: Total and unbound pharmacokinetics of cefiderocol in critically ill patients. *Pharmaceutics* 2022;14:2786
14. Bavaro DF, Papagni R, Belati A, Diella L, De Luca A, Brindicci G, et al: Cefiderocol versus colistin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* complex bloodstream infections: a retrospective, propensity-score adjusted, monocentric cohort study. *Infect Dis Ther* 2023;12:2147–2163
15. Hagel S, Bach F, Brenner T, Bracht H, Brinkmann A, Annecke T, et al: Effect of therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin/tazobactam on sepsis-related organ dysfunction in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2022;48:311–321.

Korrespondenzadresse

**Dr. med.
Marius Hegner**



Klinik für Intensivmedizin
Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein
Kemperhof
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Koblenzer Straße 115–155
56073 Koblenz, Deutschland
Tel.: 0261 499-1507
Fax: 0261 499-2200
E-Mail: Marius.Hegner@gk.de
ORCID-ID: 0009-0008-4324-0377