

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 10.08.2025 • Zaakceptowano/Accepted: 14.08.2025

© Akademia Medycyny

Cefiderokol – praktyczna opcja terapeutyczna w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie wielolekooporne u pacjentów hospitalizowanych w OIT

Cefiderocol – a practical therapeutic option in the treatment of infections caused by multidrug-resistant bacteria in patients hospitalized in the ICU



Jarosław Woron^{1,2,3}, Beata Kowalska-Krochmal⁵, Tomasz Drygalski^{1,4}, Joanna Zorska¹

¹ Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii

² Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

³ Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie

⁴ Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii UJ CM Kraków

⁵ Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej i Parazytologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

Cefiderokol należy do najnowszych antybiotyków o aktywności wobec pałeczek Gram-ujemnych obok aztreonamu z awibaktamem, cefepimu z enmetazobaktamem czy sulbaktamu z durlobaktamem. Jest nowym antybiotykiem syderoforowym. Syderofory są to związki chelatujące żelazo wytwarzane przez bakterie, które ułatwiają wchłanianie żelaza przez komórkę bakteryjną do procesów przeżycia i wzrostu. Cefiderokol jest dzisiaj rekomendowany do leczenia zakażeń wywołanych przez tlenowe bakterie Gram-ujemne u osób dorosłych, u których możliwości leczenia są ograniczone, dotyczy to w szczególności powikłanych infekcji dróg moczowych (cUTI), szpitalnego bakteryjnego zapalenia płuc (HABP) oraz bakteryjnego zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną (VABP). *Anestezjologia i Ratownictwo 2025; 19: 194-199. doi:10.53139/AIR.20251922*

Słowa kluczowe: cefiderokol, leczenie zakażeń, szczepy wielolekooporne, intensywna terapia

Abstract

Cefiderocol is one of the newest antibiotics with activity against Gram-negative bacilli, alongside aztreonam/avibactam, cefepime/enmetazobactam, and sulbactam/durlobactam. It is a new siderophore antibiotic. Siderophores are iron-chelating compounds produced by bacteria, which facilitate iron uptake by bacterial cells for survival and growth. Cefiderocol is currently recommended for the treatment of infections caused by aerobic Gram-negative bacteria in adults with limited treatment options, particularly complicated urinary tract infections (cUTI), hospital-acquired bacterial pneumonia (HABP), and ventilator-associated bacterial pneumonia (VABP). *Anestezjologia i Ratownictwo 2025; 19: 194-199. doi:10.53139/AIR.20251922*

Keywords: cefiderocol, treatment of infections, multidrug-resistant strains, intensive care

Cefiderokol należy do najnowszych antybiotyków o aktywności wobec pałeczek Gram-ujemnych obok aztreonamu z awibaktamem, cefepimu z enmetazobaktamem czy sulbaktamu z durlobaktamem. Jest nowym antybiotykiem syderoforowym. Syderofory są to związki chelatujące żelazo wytwarzane przez bakterie, które ułatwiają wchłanianie żelaza przez komórkę bakteryjną do procesów przeżycia i wzrostu. Podobnie jak bakteryjne syderofory, cefiderokol wiąże się z kanałami transportu żelaza i w ten sposób przedostaje się do przestrzeni peryplazmatycznej bakterii. Nazywa się to mechanizmem „konja trojańskiego”. Wewnątrz komórki cefiderokol dysocjuje z kanału transportu żelaza i wykazuje działanie przeciwbakteryjne. Częsteczka cefiderokolu zawiera grupy funkcyjne, które poprawiają stabilność wobec β -laktamaz, i ułatwiają transport przez błonę zewnętrzną bakterii Gram-ujemnych, a także zapewniają cefiderokolowi aktywność syderoforową. Specyficzna aktywność cefiderokolu wynika z jego stabilności wobec karbapenemaz serynowych i metalotypowych oraz β -laktamaz o rozszerzonym spektrum substratowym. W związku z tym cefiderokol wykazuje aktywność wobec opornych na karbapenemy (CR) Enterobacterales i bakterii niefermentujących. Cefiderokol uzyskał rejestrację w Stanach Zjednoczonych w 2019 r do leczenia powikłanych zakażeń dróg moczowych (cUTI), w tym zakażeń nerek wywołanych przez wrażliwe mikroorganizmy Gram-ujemne z ograniczonymi lub żadnymi alternatywnymi opcjami leczenia, a także do leczenia szpitalnego zapalenia płuc, w tym związanego z wentylacją mechaniczną. W Europie rejestracja leku nastąpiła w roku 2020 ze wskazaniem do leczenia zakażeń wywołanych tlenowymi bakteriami Gram-ujemnymi u dorosłych z ograniczonymi opcjami leczenia. Cefiderokol należy grupy beta-laktamów. Podobnie jak wszystkie cefalosporyny ma w swojej cząsteczce czterocząłonowy pierścień beta-laktamowy połączony z sześciocząłonowym pierścieniem dihydrotiazyny. Ma też 2 łańcuchy boczne w pozycji C-3 i C-7 podobne do tych obecnych w cząsteczce cefepimu i ceftazydymu [1-7]. W obrębie łańcucha C-3 występuje grupa pirolidonowa, która zwiększa oporność cefiderokolu na działanie beta-laktamaz i aktywność wobec bakterii. Podstawnik ten zwiększa też rozpuszczalność w wodzie. Z kolei w obrębie łańcucha C-7 występuje pierścień aminotiazolowy i grupa karboksy-propylo-oxyiminowa, które usprawniają transport antybiotyku przez błonę zewnętrzną

pałeczek do przestrzeni periplazmatycznej bakterii. To co wyróżnia cefiderokol to obecność w pozycji C-3 również grupy chloro-katecholowej, której nie ma ani ceftazydym ani cefepim.. Podstawnik katecholowy jest kluczowy dla wyjątkowych właściwości cefiderokolu. Decyduje on o zdolności tego nowego antybiotyku do chelatowania trójwartościowego żelaza. Cefiderokol przypomina syderofory naturalnie występujące u bakterii w celu pozyskania niezbędnego dla ich życia żelaza. Cefiderokol wykorzystuje bakteryjne systemy transportu żelaza wykazując silne właściwości chelatowania F^{3+} w środowisku o ograniczonej zawartości tego pierwiastka. Jak już wspomniano cefiderokol należy do grupy cefalosporyn syderoforowych. Termin „syderofor” pochodzi od greckiego terminu oznaczającego „nośnik żelaza”, opisującego zdolność cząsteczek syderoforu do przenoszenia żelaza do komórek poprzez systemy transportu syderoforowego. Niektóre mikroorganizmy, takie jak bakterie i grzyby, uwalniają cząsteczki syderoforu do swojego środowiska, aby zapewnić komórce wystarczającą podaż żelaza. Syderofory połączone z cząsteczkami chemicznymi o działaniu przeciwbakteryjnym nazywane są syderomycynami. Chociaż zdecydowana większość syderomycyn jest syntetyczna, odkryto niewielką liczbę naturalnych syderomycyn, w tym albomycynę i salmycynę. Syderomycyny wykorzystują systemy transportu syderoforów do penetracji do wnętrza komórek bakteryjnych, co skutkuje wyraźną aktywnością przeciwbakteryjną nawet przy niskich stężeniach pozakomórkowych. Cefiderokol wykazuje 2 sposoby wnikania do komórki bakteryjnej. Jeden z nich odbywa się poprzez dyfuzję bierną podobnie jak w przypadku pozostałych beta-laktamów natomiast drugi opiera się na aktywnym transporcie poprzez omówione już powyżej kanały transportu żelaza i zdolność do jego chelatowania. Dzięki tym dwóm sposobom transportu cefiderokol osiąga wyższe stężenia w przestrzeni periplazmatycznej niż inne antybiotyki beta-laktamowe. Dzięki grupie katecholowej wykazuje lepszą penetrację zwłaszcza przez błonę zewnętrzną bakterii opornych na antybiotyki w wyniku zaburzeń półprzepuszczalności związanych z mutacjami w białkach porynowych jak i w wyniku mechanizmu aktywnego wypompowywania antybiotyków (efflux) [7]. Po dotarciu do przestrzeni periplazmatycznej cefiderokol uwalnia się od jonów żelaza co jest konieczne dla przekształcenia z formy nieaktywnej do aktywnej [8-13]. Aktywny antybiotyk łączy się z białkami PBP3 i doprowadza do zahamowa-

nia syntezy ściany komórkowej na etapie usieciowania peptydoglikanu a dalej do zabicia bakterii.

Spektrum aktywności przeciwbakteryjnej

Struktura cefiderokolu jak jego mechanizm działania sprawiają, że lek ten wykazuje dużą stabilność w obecności wszystkich beta-laktamaz, w tym [4,7]:

- ESBL,
- karbapenemaz klasy:
 - A (KPC), B
 - enzymów MBL (NDM, VIM)
 - D (np. OXA-48)
 - naturalnych L1 *Stenotrophomonas maltophilia*

Ma też aktywność wobec bakterii z nieenzymatycznymi mechanizmami oporności wynikającymi z zaburzeń półprzepuszczalności czy też pomp efluksowych [1]

Cefiderokol obejmuje swoim spektrum tylko pałeczki Gram-ujemne, w tym:

- *Enterobacterales*
- *Paeruginosa*
- *Acinetobacter spp.*
- *Stenotrophomonas spp.*

Nie wykazuje natomiast działania wobec Gram-dodatnich bakterii, Gram-ujemnych ziarniaków ani

wobec bakterii beztlenowych.

Oporność bakterii na cefiderokol

Mimo tego, że cząsteczka cefiderokolu jest najmniej, spośród antybiotyków beta-laktamowych, podatna na mechanizmy oporności bakterii to jednak izolowane są szczepy odporne na ten antybiotyk.

Znaczące mechanizmy oporności to:

- mutacje w białkach PBP 3, porynowych OmpK 35 i OmpK 36
- mutacje w genach powiązanych z transportem żelaza do komórki (np. *piuA*, *piuD*, *cirA*)
- aktywne wypompowywanie antybiotyku z komórki bakteryjnej związane głównie z pompami Mex AB-OprM
- produkcja karbapenemaz, takich jak MBL, KPC, OXA-48

Szczepy niewrażliwe na cefiderokol notuje się z różną częstością na świecie, w grupie *Enterobacterales* 0,5-3%, wśród *P.aeruginosa* 0,5-4% i najczęściej w obrębie *Acinetobacter spp.* do 15% [6]. Jednak już w grupie szczepów produkujących enzymy MBL oporność jest wyższa, *P.aeruginosa* – 10%, *Enterobacterales* około 36%, *Acinetobacter spp.* – 51%. Najwyższą oporność

Tabela I. Wrażliwość szczepów na cefiderokol zgodnie z wynikami różnych badań

Table I. Strain sensitivity to cefiderocol according to the results of various studies

Rodzaj bakterii	MIC ₅₀	MIC ₉₀	% wrażliwości	Kryteria interpretacji	Pochodzenie szczepów	Literatura
<i>Enterobacterales</i> ogółem	0,06	0,5	99,8	CLSI (2021)	USA, Europa	[11]
	1	4	81	EUCAST v.10	Francja, Włochy	[8]
	-	2	98,1	EUCAST v.14	Europa	[9]
<i>Enterobacterales</i> CRE	0,5	4	98,2	CLSI (2021)	USA, Europa	[11]
	-	4	87,8	EUCAST v.14	Europa	[9]
Enterobacterales CZA-R	2	8	89,2	CLSI (2021)	USA, Europa	[11]
	-	8	75	EUCAST v.14	Europa	[9]
<i>P. aeruginosa</i> ogółem	0,12	0,5	99,6	CLSI (2021)	USA, Europa	[11]
	-	1	98,9	EUCAST v.14	Europa	[10]
	0,25	1	99	EUCAST v.10	Francja, Włochy	[8]
<i>P.aeruginosa</i> XDR	0,12	1	97,3	CLSI (2021)	USA, Europa	[11]
<i>P.aeruginosa</i> – MEM-R	-	-	97,8	EUCAST v.14	Europa	[10]
<i>P.aeruginosa</i> CZA-R	0,25	4	91,6	CLSI (2021)	USA, Europa	[11]
	-	-	93,6	EUCAST v.14	Europa	[10]
<i>Acinetobacter spp.</i> ogółem	0,25	1	97,7	CLSI (2021)	USA, Europa	[11]
	-	2	92,4	EUCAST v.14	Europa	[10]
<i>Acinetobacter spp.</i> MEM-R	0,5	2	95,8	CLSI (2021)	USA, Europa	[11]
	-	-	85	EUCAST v.14	Europa	[10]

CRE – karbapenemooporne *Enterobacterales*, CZA- ceftazydym-awibaktam, MEM- meropenem, R- oporny, XDR 0 oporność o rozszerzonym zakresie

stwierdza się w przypadku szczepów produkujących enzymy NDM – 55-60% [6].

Krzyżowa oporność na cefiderokol i inne antybiotyki również jest stwierdzana. Opisuje się jednocześnie oporność na ceftazydim z awibaktamem, ceftolozan z tazobaktamem i cefiderokol, która może być wynikiem aktywności enzymów KPC lub AmpC. Podkreśla się szczególnie częstą oporność na cefiderokol (nawet do 80%) w grupie szczepów opornych na ceftazydim z awibaktamem produkujących enzymy KPC [2]. Nadużywanie ceftolozanu z tazobaktamem i ceftazydymu z awibaktamem może wpływać na narastanie oporności na cefiderokol [5].

Oznaczanie wrażliwości na cefiderokol

Biorąc pod uwagę opisywaną w literaturze oporność na cefiderokol, oznaczanie wrażliwości na ten antybiotyk w testach in vitro jest koniecznością. Ocenę wrażliwości można przeprowadzić trzema metodami:

- dyfuzyjno-krążkową
- z użyciem pasków wysyconych gradientem stężeń antybiotyków
- mikrorozcieńczeń w bulionie

Każda jednak z tych metod w przypadku cefiderokolu niesie ze sobą pewne problemy. Dyfuzyjno-krążkowa metoda jest najłatwiejsza w wykonaniu choć w przypadku oceny z zastosowaniem krążków i podłoży niektórych firm można uzyskać niewiarygodne wyniki, na co zwraca uwagę EUCAST [12]. Z kolei najbardziej zalecana metoda mikrorozcieńczeń w bulionie jest skomplikowana, gdyż wymaga pozbycia się jonów żelaza ze standardowo stosowanego bulionu Mueller-Hinton. Procedura wykonania tego oznaczenia jest dostępna na stronach EUCAST, jednak poziom trudności i czasochłonność sprawiają, że nie jest dostępna dla rutynowej diagnostyki. Dodatkowo

punkty odcięcia (BP) pozwalające na ocenę czy szczep jest wrażliwy czy oporny na cefiderokol zostały określone przez EUCAST tylko dla *Enterobacterales* i *P.aeruginosa*; Brak ich jednak dla *Acinetobacter spp.* i *Stenotrophomonas maltophilia*, choć w rekomendacjach europejskich diagnostyki mogą znaleźć wskazówki jak klinicznie interpretować wyniki dla tych dwóch rodzajów pałeczek niefermentujących (tabela 2). Nie ma też zgodności co do BP dla cefiderokolu, pomiędzy EUCAST a rekomendacjami CLSI. Amerykanie uznają za wrażliwe na cefiderokol szczepy *Enterobacterales* i *P.aeruginosa* przy wartościach MIC wynoszących ≤ 4 mg/L Europejczycy zaś przy wartościach niższych bo ≤ 2 mg/L. Trudności z oceną wrażliwości na cefiderokol nie mogą być jednak przeszkodą w przekazywaniu na oddział informacji o wrażliwości in vitro cefiderokolu różnych pałeczek Gram-ujemnych.

Wskazania kliniczne do stosowania

Cefiderokol jest dzisiaj rekomendowany do leczenia zakażeń wywołanych przez tlenowe bakterie Gram-ujemne u osób dorosłych, u których możliwości leczenia są ograniczone, dotyczy to w szczególności powikłanych infekcji dróg moczowych (cUTI), szpitalnego bakteryjnego zapalenia płuc (HABP) oraz bakteryjnego zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną (VABP).

Cefiderokol profil farmakokinetyczny

Przy podawaniu wielokrotnych dawek cefiderokolu nie obserwuje się kumulacji leku podawanego co 8 godzin u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Stopień wiązania cefiderokolu z białkami ludzkiego osocza, głównie albuminami wynosi 40-60%. Objętość dystrybucji u pacjenta o masie 70 kg wynosi około 18 l,

Tabela II. Kryteria interpretacji wyników testów wrażliwości na cefiderokol (EUCAST v.15)

Table II. Criteria for the interpretation of cefiderocol susceptibility test results (EUCAST v.15)

Rodzaj bakterii	BP dla szczepów wrażliwych		BP dla szczepów opornych		Możliwa oporność	
	MIC [mg/L]	Dyfuzyjno-krążkowa [mm]	MIC [mg/L]	Dyfuzyjno-krążkowa [mm]	MIC [mg/L]	Dyfuzyjno-krążkowa [mm]
<i>Enterobacterales</i>	≤ 2	≥ 23	>2	<23	-	-
<i>P.aeruginosa</i>	≤ 2	≥ 22	>2	<22	-	-
<i>Acinetobacter spp.</i>	$\leq 0,5$	≥ 21	>2	<17	1-2	17-20
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	$\leq 0,5$	≥ 28	>2	<22	1-2	22-27

BP – punkty odcięcia

co przekłada się na penetrację leku do kompartmentów obwodowych. Cefiderokol ulega metabolizmowi, a jego główny metabolit czyli chlorobenzamid pirolidyny jest odpowiedzialny za 4,7% wartości AUC (pole pod krzywą zmian stężenia od czasu. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji u zdrowych dorosłych osób wynosił od 2 do 3 godzin. Oszacowano, że średnia geometryczna (%CV) klirensu cefiderokolu u zdrowych osób wynosi 5,18 (17,2%) l/h. Cefiderokol jest głównie wydany przez nerki. U pacjentów z upośledzoną funkcją eliminacyjną nerek należy rozważyć konieczność modyfikacji zastosowanej dawki. Cefiderokol wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek od 100 mg do 4000 mg. Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu wieku, płci ani rasy na farmakokinetykę cefiderokolu. Brak jest danych na temat niepożądanego wpływu leku na płód [13,14,15].

Cefiderokol interakcje z innymi jednocześnie stosowanymi lekami

Cefiderokol indukuje aktywność CYP3A4, dlatego może dochodzić do nasilenia metabolizmu jednocześnie podawanych produktów leczniczych będących substratami CYP3A4, co może prowadzić do zmniejszonej ekspozycji ogólnoustrojowej na te produkty lecznicze ze zmniejszeniem ich skuteczności terapeutycznej. Jeśli cefiderokol jest podawany razem z substratami CYP3A4, pacjentów należy monitorować w kierunku zmniejszenia skuteczności jednocześnie stosowanego leku. Może też wystąpić osłabienie działania ogólnoustrojowych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, dlatego zaleca się stosowanie dodatkowej metody antykoncepcji w trakcie leczenia cefiderokolem i do 28 dni po zakończeniu leczenia. Z uwagi na fakt, że indukcja CYP3A4 przez cefiderokol jest warunkowana przez receptor X pregnanu (PXR), nie można wykluczyć równoczesnej indukcji innych białek indukowanych przez PXR - CYP2C oraz glikoproteiny P (P-gp). Istotność kliniczna tej indukcji nie jest znana. Oznacza to, w praktyce, że jeżeli cefiderokol jest podawany razem z substratami białek z rodziny CYP2C lub P-gp, należy monitorować stosowaną farmakoterapię pod kątem zmniejszenia skuteczności jednocześnie stosowanych leków [14-20].

Cefiderokol w terapii skojarzonej

Stosowanie cefiderokolu z innymi antybiotykami jest koniecznością, jeśli w zakażeniu będą brały udział

oprócz wieloopornych pałeczek Gram-ujemnych także Gram -dodatnie bakterie lub beztlenowce. Stąd też w literaturze opisuje się skojarzenia cefiderokolu z linezolidem, daptomycyną czy też metronidazolem [4]. Bardziej jednak interesujące jest podawanie cefiderokolu w kombinacji w celu wzmocnienia terapii wobec wieloopornych pałeczek Gram-ujemnych. Wymienia się połączenia z kolistyną, ceftazydymem z awibaktamem czy aztreonamem. Falcone et al. ocenili śmiertelność w okresie 30 dni w zakażeniach szczepami MBL (+) i wykazali, że terapia cefiderokolem w skojarzeniu z takimi antybiotykami jak tigecyklina, fosfomycyna i.v., gentamicyna wiązała się z niższą śmiertelnością niż terapia oparta na połączeniach z kolistyną (30% vs 50%) [3]. W zakażeniach wieloopornymi szczepami *P.aeruginosa* zwraca się uwagę na kombinację cefiderokolu z fosfomycyną i.v. a wobec *Acinetobacter spp.* w skojarzeniu z kolistyną lub tigecykliną [14].

Możliwe działania niepożądane

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (8,2%), wymioty (3,6%), nudności (3,3%) oraz kaszel (2%). Opisywane są także odczyny w miejscu podania leku (20).

Dawkowanie

U pacjentów dorosłych z prawidłową funkcją nerek zalecanie dawkowanie wynosi 2 g co 8 godzin w 3 godzinnej infuzji dożylniej, co potencjalizuje działanie przeciwbakteryjne leku.

ORCID:

J. Woron: 0000-0003-3688-1877,
B. Kowalska-Krochmal: 0000-0002-1224-1560,
T. Drygalski 0009-0005-2761-5579,
J. Zorska: 0000-0002-4691-2414

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Jarosław Woron
Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM
ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków
☎ (+48 12) 424 88 81
✉ j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo/References

1. Bianco G, Boattini M, Cricca M, et al. Updates on the Activity, Efficacy and Emerging Mechanisms of Resistance to Cefiderocol. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2024;46:14132-53. <https://doi.org/10.3390/cimb46120846>.
2. Bianco G, Boattini M, Comini S, et al. In vitro activity of cefiderocol against ceftazidime-avibactam susceptible and resistant KPC-producing Enterobacterales: Cross-resistance and synergistic effects. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 2021;41:63-70.
3. Falcone M, Giordano C, Leonildi A, et al. Clinical Features and Outcomes of Infections Caused by Metallo- β -Lactamase-Producing Enterobacterales: A 3-Year Prospective Study from an Endemic Area. *Clin Infect Dis.* 2024 May 15;78(5):1111-9.
4. Giacobbe DR, Ciacco E, Girmenia C, et al. ISGRI-SITA (Italian Study Group on Resistant Infections of the Italian Society of Anti-infective Therapy). Evaluating Cefiderocol in the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli: A Review of the Emerging Data. *Infect Drug Resist.* 2020;13:4697-711. doi: 10.2147/IDR.S205309. PMID: 33402840; PMCID: PMC7778378.
5. Karakostas S, Rousaki M, Kritsotakis EI. Cefiderocol: Systematic Review of Mechanisms of Resistance, Heteroresistance and In Vivo Emergence of Resistance. *Antibiotics* 2022;11:723. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11060723>.
6. Karakostas S, Rousaki M, Vassilopoulou L, Kritsotakis EI. Global prevalence of cefiderocol non-susceptibility in Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2024;30(2):178-88. doi: 10.1016/j.cmi.2023.08.029. Epub 2023 Sep 4. PMID: 37666449.
7. Ong'uti S, Czech M, Robilotti E, Holubar M. Cefiderocol: A New Cephalosporin Stratagem Against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Clin Infect Dis.* 2022;74(7):1303-12. doi: 10.1093/cid/ciab757. PMID: 34492098; PMCID: PMC9989360.
8. Oueslati S, Bogaerts P, Dortet, L, et al. In vitro Activity of Cefiderocol and Comparators against Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens from France and Belgium. *Antibiotics* 2022;11:1352. <https://doi.org/10.3390/antibiotics1101352>.
9. Santerre Henriksen A, Arena F, Attwood M, et al. ARTEMIS Study Investigators. *In vitro* activity of cefiderocol against European Enterobacterales, including isolates resistant to meropenem and recent β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *Microbiol Spectr.* 2024;12(8):e0418123. doi: 10.1128/spectrum.04181-23. Epub ahead of print. PMID: 38904361; PMCID: PMC11302063.
10. Santerre Henriksen A, Jeannot K, Oliver A, et al. In vitro activity of cefiderocol against European *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp., including isolates resistant to meropenem and recent β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *Microbiol Spectr* 2024;12:e03836-23. <https://doi.org/10.1128/spectrum.03836-23>.
11. Shortridge D, Streit JM, Mendes R, Castanheira M. *In Vitro* Activity of Cefiderocol against U.S. and European Gram-Negative Clinical Isolates Collected in 2020 as Part of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Microbiol Spectr.* 2022;10(2):e0271221. doi: 10.1128/spectrum.02712-21. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35262394; PMCID: PMC9045385.
12. The European Committee on Antimicrobial Testing. EUCAST guidance documents. EUCAST warnings concerning antimicrobial susceptibility testing products or procedures. Available: <https://www.eucast.org/ast-of-bacteria/warnings>.
13. Yousefi B, Kashanipoor S, Mazaheri, P, et al. Cefiderocol in Combating Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Action and Resistance. *Biomedicines* 2024;12:2532. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12112532>.
14. Bavaro DF, Belati A, Diella L, et al. Cefiderocol-Based Combination Therapy for “Difficult-to-Treat” Gram-Negative Severe Infections: Real-Life Case Series and Future Perspectives. *Antibiotics (Basel)*. 2021 May 29;10(6):652. doi: 10.3390/antibiotics10060652. PMID: 34072342; PMCID: PMC8227820.
15. El-Lababidi RM, Rizk JG. Cefiderocol: a siderophore cephalosporin. *Ann Pharmacother.* 2020;54:1215-31.
16. Abdul-Mutakabbir JC, Alosaimy S, et al. Cefiderocol: a novel siderophore cephalosporin against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Pharmacotherapy.* 2020;40:1228-47.
17. Neilands JB. Siderophores: structure and function of microbial iron transport compounds. *J Biol Chem.* 1995;270:26723-6.
18. Hider RC, Kong X. Chemistry and biology of siderophores. *Nat Prod Rep.* 2010;27:637-57.
19. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, 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;21:213-25.
20. Shionogi Inc. Cefiderocol advisory committee briefing document. 2019. <https://www.fda.gov/media/131705/download>. Accessed 31 Jul 2021.