

Real-World Effectiveness of Cefiderocol in Treating Gram-Negative Bacterial Infections: the multicenter retrospective CEFI-BAC study

Dott.ssa Di Bartolomeo Francesca
Medico in formazione specialistica
Università degli Studi di Milano
Ospedale San Paolo, Milano

SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN MALATTIE INFETTIVE E TROPICALI

PANDORA

ID - 25

TIME TO WEBINAR IN INFECTIOUS DISEASES

PROGETTO DI FORMAZIONE
Anno Accademico
24/25

INFEZIONI GRAVI DEL TORRENTE CIRCOLATORIO: QUALI VANTAGGI DALLE NUOVE MOLECOLE

Milano, 9 Giugno 2025
Centro Congressi StarHotels Ritz

 UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Sistema Socio Sanitario
 Regione
Lombardia
ASST Fatebenefratelli Sacco

 Fondazione IRCCS
Ca' Granda
Ospedale Maggiore
Policlinico

Sistema Socio Sanitario
 Regione
Lombardia

Sistema Socio Sanitario
 Regione
Lombardia
ASST Santi Paolo e Carlo

Sistema Socio Sanitario
 Regione
Lombardia
ASST Ovest Milanese

Obiettivi

- Descrivere le caratteristiche demografiche/cliniche dei pazienti trattati con cefiderocol, i tipi di infezioni e i patogeni responsabili;
- Valutare la **sopravvivenza a 30 giorni**, in generale e in base al tipo di terapia;
- Identificare i **predittori di mortalità a 30 giorni** in questo contesto.

Metodi

- Studio multicentrico, retrospettivo, osservazionale
- 17 Ospedali italiani, da gennaio 2021 a febbraio 2023
- Pazienti di età ≥ 18 anni, trattati con cefiderocol per infezioni da batteri Gram negativi

Risultati

	Overall (n=239)	Monotherapy (n=105)	Combination therapy (n=134)	P value (monotherapy versus combination therapy) *
Demographics				
Age, years [median (IQR)]	68 (56–76)	70 (60–77)	66 (52–73)	0.016
Male sex [n (%)]	155 (64.9)	61 (58.1)	94 (70.1)	0.053
Comorbidities				
At least one comorbidity [n (%)]	212 (88.7)	102 (97.1)	110 (82.1)	<0.001
Charlson Comorbidity Index [median (IQR)]	5 (3–7)	6 (4–7)	4 (2–6)	0.002
Immunosuppression [n (%)]	34 (14.2)	12 (11.4)	22 (16.4)	0.273
Before infection onset				
ICU stay during the same hospitalisation [n (%)]	77 (35.3)	24 (27.3)	53 (40.8)	0.041
MDR bacteria colonisation [n (%)]	155 (64.9)	60 (57.1)	95 (70.9)	0.027
At infection onset				
Septic shock [n (%)]	53 (22.2)	16 (15.2)	37 (27.6)	0.022
eGFR <60 mL/min [n (%)]	76 (31.8)	28 (26.7)	48 (35.8)	0.001
SARS-CoV-2 coinfection [n (%)]	36 (15.1)	15 (14.3)	21 (15.7)	0.641
Cefiderocol use				
Previous antibiotic therapy [n (%)]	210 (87.9)	89 (84.7)	121 (90.3)	0.193
One previous antibiotic line [n (%)]	79 (33.1)	40 (38.1)	39 (29.1)	0.155
Two previous antibiotic lines [n (%)]	76 (31.8)	29 (27.6)	47 (35.1)	
Three previous antibiotic lines [n (%)]	55 (23.1)	20 (19.1)	35 (26.1)	
Empiric therapy [n (%)]	34 (14.2)	16 (15.2)	18 (13.4)	0.692
Duration of therapy, days [median (IQR)]	10 (7–15)	10 (7–14)	11 (6–15)	0.444
Adverse events [n (%)]	5 (2.1)	2 (1.9)	3 (2.2)	0.657
Outcome				
Hospitalisation length, days [median (IQR)]	44 (25–73)	40 (24–72)	46 (25–77)	0.353
30-day death [n (%)]	70 (29.3)	27 (25.7)	43 (32.1)	0.282
In-hospital death [n (%)]	92 (40.5)	34 (35.8)	58 (43.9)	0.217

Legend: IQR, interquartile range; ICU, intensive care unit; MDR, multidrug-resistant; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

Dati demografici e tipi di infezione

PAZIENTI

- Età mediana 68 anni
- 64,9% sesso maschile.
- La maggior parte presentava comorbidità significative (media **Charlson Index: 5**).

INFEZIONI

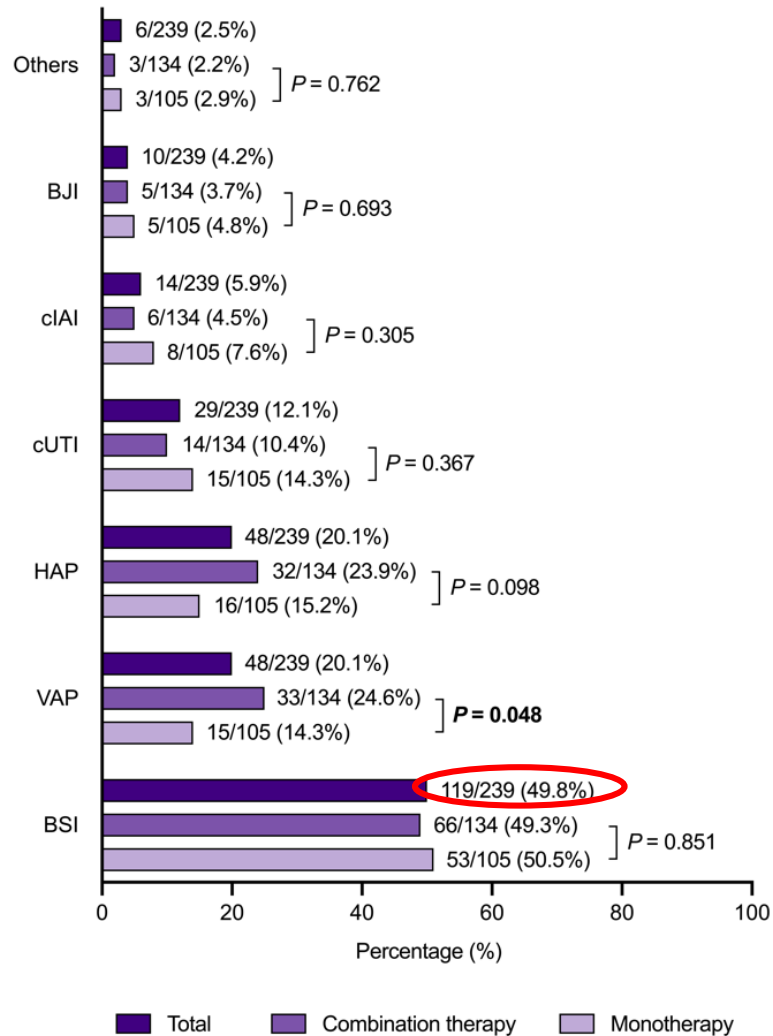
- BSI **49,8%**
- VAP 20,1%
- HAP 20,1%

ISOLATI BATTERICI

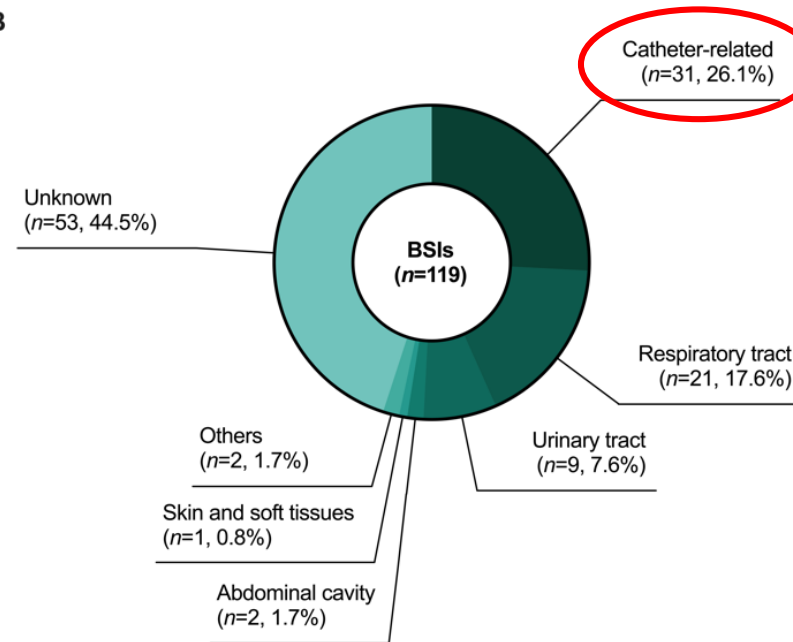
- ***Acinetobacter baumannii* 64,8%**
- *Klebsiella* spp. 23%
- *Pseudomonas aeruginosa* 17,6%

Distribuzione dei siti anatomici di infezioni e origine delle BSI

A



B



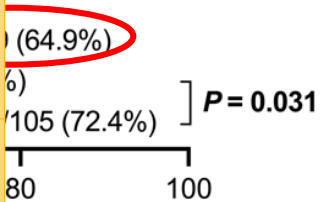
Isolati batterici

B

A

Polybacterial infect
(n=64, 26.8%)

Batterio	Numero Totale	Numero Resistenti	% Resistenti	Tipo di Carbapenemasi (numero / % sul totale Klebsiella)
<i>A. baumannii</i>	155	153	98,7%	-
<i>Klebsiella spp.</i>	55	-	-	NDM: 19 (34,5%) KPC: 33 (60%) OXA-48: 3 (5,5%)
<i>P. aeruginosa</i>	42	38	90,5%	-



Total Combination therapy Monotherapy

Trattamento con Cefiderocol

TERAPIE PRECEDENTI

L' **87,9%** ha ricevuto almeno una terapia antibiotica precedente al cefiderocol, → utilizzo prevalentemente come terapia di salvataggio.

MONO VS COMBINAZIONE

Il **56,1%** ha ricevuto cefiderocol in **combinazione** con altri antibiotici. Le combinazioni più comuni includevano fosfomicina (29,1%), colistina (17,1%) e tigeciclina (9,7%).

SICUREZZA

Eventi avversi si sono verificati solo nel **2,1%** dei casi, inclusi un aumento degli enzimi epatici (4 pazienti) e un'eruzione cutanea (1 paziente).

Caratteristiche dei pazienti nei due gruppi

Monoterapia

- Pazienti più anziani (media 70 vs 66 anni, $P=0.013$),
- Charlson Comorbidity Index più alto (6 vs 4, $P=0.002$),
- Infezioni da *A. baumannii* (72.4% vs 59%, $P=0.031$).

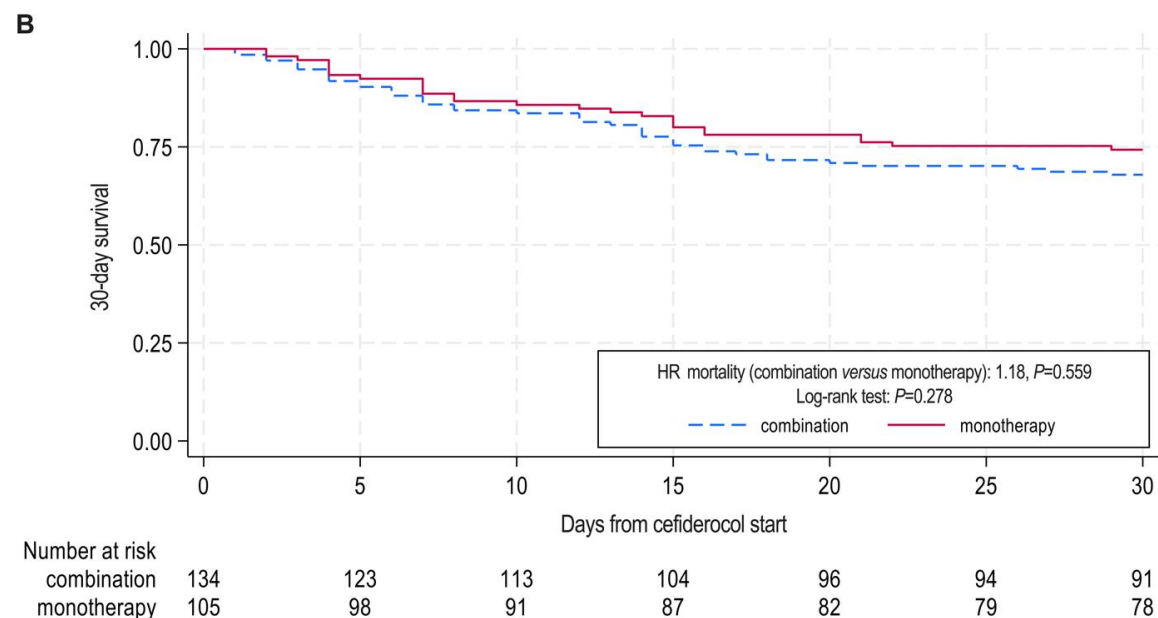
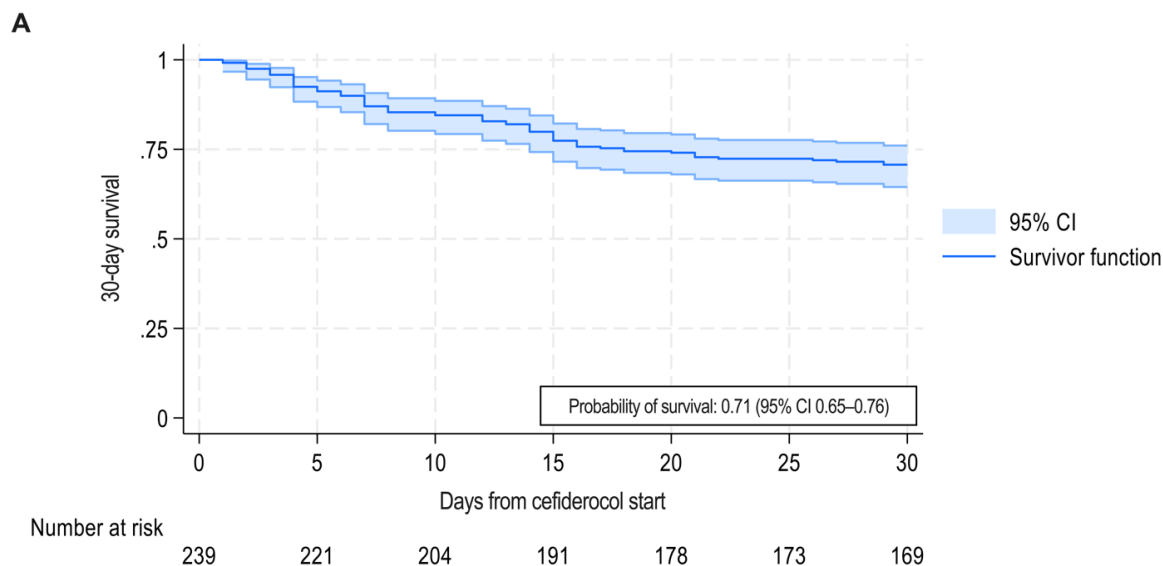
Terapia di combinazione

- Septic shock (27.6% vs 15.2%, $P=0.022$),
- Terapia Intensiva durante ricovero (40.8% vs 27.3%, $P=0.027$),
- Colonizzazione MDR (70,9% vs 57,1%; $P=0,027$)
- VAP (24,6% vs 14,3%; $P=0,048$)
- Infezioni da *P. aeruginosa* (22.4% vs 11.4%, $P=0.027$).

Outcome di sopravvivenza a 30 giorni

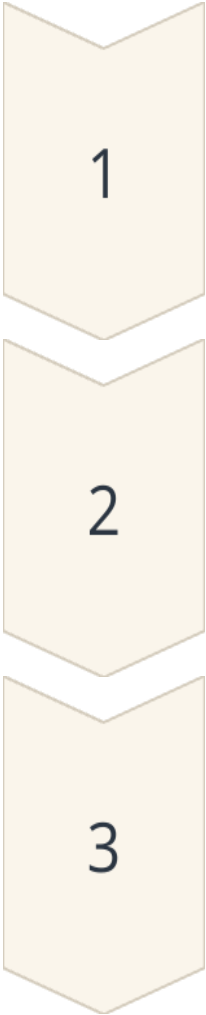
Outcomes clinici

Non sono state osservate differenze significative nella sopravvivenza a 30-giorni (monoterapia: **74.3%**, 95% CI: 64.8–81.6, terapia di combinazione: **67.9%**, 95% CI: 59.3–75.1; HRmortalità=1.18, P=0.559; log-rank test: P=0.278)



Sopravvivenza a 30 giorni complessiva (A) e stratificata per tipo di terapia (terapia combinata versus monoterapia) (B).

Predittori di mortalità a 30 giorni



Coinfezione SARS-CoV-2

Rischio di morte 4.19 volte più alto (95% CI: 2.04-8.59, $p<0.001$)

Multiple linee antibiotiche precedenti

Rischio 7.33 volte più alto con 3 line antibiotiche precedent (95% CI: 1.53-35.05, $p=0.013$)

Batteri produttori di NDM

Rischio 6.22 volte più alto (95% CI: 2.09-18.50, $p=0.001$)

	aHR	95% CI	P value
Multivariable Cox regression analysis*			
Age (10-year increase)	1.21	0.97–1.50	0.087
Charlson Comorbidity Index	1.08	0.95–1.23	0.244
eGFR <60 mL/min	1.79	0.95–3.38	0.072
Septic shock	1.18	0.62–2.24	0.619
SARS-CoV-2 coinfection	4.19	2.04–8.59	<0.001
Previous antibiotic therapy (1 previous line)	3.03	0.69–13.27	0.141
Previous antibiotic therapy (2 previous lines)	4.26	1.00–18.20	0.051
Previous antibiotic therapy (3 previous lines)	7.33	1.53–35.05	0.013
Infection type (HAP)	1.67	0.73–3.86	0.227
Microbiological isolate (P. aeruginosa)	0.58	0.25–1.31	0.187
Resistance mechanisms (NDM)	6.22	2.09–18.50	0.001
Cefiderocol in combination therapy	1.54	0.74–3.20	0.247
Propensity score analysis			
Cefiderocol in combination therapy (IPTW-adjusted, model I) [§]	0.94	0.50–1.75	0.844
Cefiderocol in combination therapy (IPTW-adjusted, model II) ^{§§}	0.93	0.46–1.85	0.829
Legend: HAP, hospital-acquired pneumonia; IPTW, inverse probability of treatment weighting			
* Variables included in the multivariable model those with a P value <0.2 in univariable analysis along with those deemed clinically relevant			
§ Model I: variables included to generate the propensity score were age, Charlson Comorbidity Index, septic shock			
§§ Model II: variables included to generate the propensity score were those included in the multivariable model (age, Charlson Comorbidity Index, eGFR <60 mL/min, septic shock, SARS-CoV-2 coinfection, HAP, P. aeruginosa, NDM)			

Limiti e punti di forza

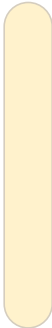
Limiti:

- Disegno retrospettivo, con rischio di bias di selezione, dati incompleti e difficoltà nel controllare i fattori confondenti.
- Assenza di un gruppo di controllo trattato con antibiotici diversi dal cefiderocol (fuori dallo scopo di questo studio).

Punti di forza:

- Numerosità del campione
- Distribuzione multicentrica a livello nazionale che consentono un'ampia panoramica dell'uso real-world.

Conclusioni



Opzione di trattamento efficace

Le esperienze Real-world supportano il ruolo di cefiderocol nelle infezioni da batteri Gram negativi, sia in monoterapia che come terapia di combinazione.



Fattori di rischio

Coinfezione con SARS-CoV-2, multiple linee antibiotiche precedent e infezione da batteri produttori di NDM aumentano il rischio di mortalità.



Direzioni future

Studi prospettici per definire il ruolo ottimale del farmaco e migliorare l'outcome delle infezioni difficili da trattare.

Ringraziamenti

Francesca Di Bartolomeo¹, Matteo Augello^{1,*}, Benedetta Varisco¹, Laura Timelli², Michele Bartoletti³, Paolo Bonfanti⁴, Federica Borghi⁵, Raffaele Bruno⁶, Salvatore Casari⁷, Anna Maria Cattelan⁸, Roberto Cauda^{9,10}, Mauro Codeluppi¹¹, Andrea Cona¹², Nicola Coppola¹³, Marco Franzetti¹⁴, Paolo Fusco¹⁵, Silvia Garilli⁷, Gianni Gattuso⁷, Chiara Iaria¹⁶, Marianna Meschiari¹⁷, Caterina Monari¹³, Alessandra Mularoni¹², Cristina Mussini¹⁷, Stefania Piconi¹⁸, Giuseppe Pipitone¹⁶, Marco Rizzi⁵, Nicolò Rossi¹¹, Stefano Rusconi¹⁴, Maurizio Sanguinetti^{9,10}, Annalisa Saracino¹⁹, Vincenzo Scaglione⁸, Francesco Vladimiro Segala¹⁹, Gianmarco Tagliaferri¹¹, Carlo Torti^{9,15}, Marco Visicaro¹⁷, Giulia Marchetti¹

This work was supported by funding from the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Program under grant agreement no. 965265 within the **REVERSE project** (pREvention and management tools for rEducing antibiotic Resistance in high prevalence SETtings).
Shionogi SRL for the unconditional financial support for the publication process."

1. Clinic of Infectious Diseases and Tropical Medicine, San Paolo Hospital, ASST Santi Paolo e Carlo, Department of Health Sciences, Infectious Diseases Clinic, ASST Santi Paolo e Carlo, University of Milan, Milan, Italy
2. Independent researcher, Rome, Italy
3. Infectious Disease Unit, IRCCS Humanitas Research Hospital, Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Rozzano, Italy
4. Infectious Diseases Unit, IRCCS San Gerardo dei Tintori, University of Milan-Bicocca, Monza, Italy
5. Infectious Diseases Unit, ASST Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy
6. IRCCS Foundation Policlinico San Matteo, Pavia, Italy
7. Infectious Diseases Unit, Carlo Poma Hospital, Mantua, Italy
8. Infectious and Tropical Diseases Unit, University Hospital of Padua, Padua, Italy
9. Department of Laboratory and Infectious Diseases Sciences, Catholic University of the Sacred Heart, University Hospital Agostino Gemelli IRCCS, Rome, Italy
10. Department of Safety and Bioethics, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, Italy
11. Infectious Diseases Unit, Guglielmo da Saliceto Hospital, Piacenza, Italy
12. Mediterranean Institute for Transplantation and Advanced Specialized Therapies (ISMETT), Palermo, Italy
13. Infectious Diseases Unit, Department of Mental Health and Public Medicine, University of Campania Luigi Vanvitelli, Naples, Italy
14. Civil Hospital of Legnano, ASST Ovest Milanese, Department of Biomedical and Clinical Sciences, University of Milan, Legnano, Italy
15. Infectious and Tropical Diseases Unit, Department of Medical and Surgical Sciences, "Magna Graecia" University of Catanzaro, Catanzaro, Italy
16. Infectious Diseases Unit, ARNAS Civico Di Cristina Benfratelli, Palermo, Italy
17. Department of Infectious Diseases, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy
18. Infectious Diseases Unit, Alessandro Manzoni Hospital, Lecco, Italy
19. Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Bari Aldo Moro, Bari, Italy