Face à des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC), les alternatives thérapeutiques incluent la colistine, la tigecycline et la fosfomycine, souvent en association (ex: colistine + tigecycline).

Pour préserver ces antibiotiques, de nouveaux inhibiteurs de bêtalactamase sont utilisés : avibactam, relebactam et vaborbactam. L'acide clavulanique et le sulbactam ciblent les pénicillinases, mais sont hydrolysés par les céphalosporinases. Le sulbactam a une activité intrinsèque contre *A. baumannii*. Le tazobactam est actif sur les pénicillinases, mais pas sur les carbapénémases. L'avibactam, associé à la ceftazidime ou à l'aztréonam, est large spectre, excepté pour certaines carbapénémases de classe B. Le relebactam (avec l'imipénème) et le vaborbactam (avec le méropénème) sont actifs sur les classes A et C, mais pas B. De nombreux inhibiteurs sont en développement, comme l'enmetazobactam, le zidébactam, le durlobactam et les dérivés de l'acide boronique (taniborbactam et xeruborbactam), chacun ayant un spectre d'activité différent sur les bêtalactamases et les bactéries comme *A. baumannii*, *P. aeruginosa* et *S. maltophilia*.