



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infeciosas

Tratamento e prevenção de infeções por Enterobacteriáceas produtoras de carbapenemases

André Bargas Bárbara

Orientado por:

Professor Doutor Fernando Maltez

Co-Orientado por:

Dra. Sara Lino

Julho, 2021

Resumo

As Enterobacteriáceas produtoras de carbapenemases representam uma ameaça crescente global, tornando-se um dos desafios hospitalares e comunitários da atualidade, uma vez que a aquisição de carbapenemases inviabiliza a quase totalidade dos antimicrobianos disponíveis, o que torna as infeções por estas bactérias potencialmente fatais. O seu tratamento ótimo é atualmente incerto e as opções são limitadas. Para a sua escolha é cada vez mais importante o conhecimento da fisiopatologia do local de infeção, da farmacocinética/farmacodinâmica, destacando-se a dependência do teste de suscetibilidade para o tratamento eficaz. Atualmente, são usadas terapêuticas combinadas com meropenemo, colistina, fosfomicina, tigeciclina ou aminoglicosídeos, a maioria com resultados subótimos. O surgimento de novas terapêuticas, como ceftazidima/avibactam, meropenem/varbobactam, entre outras, tem sido associado a melhores resultados clínicos, contudo, o seu uso deve ser racionado para atrasar a emergência de novas resistências. Medidas de prevenção de transmissão continuam a ser uma das principais estratégias de controlo.

Através deste trabalho pretende-se efetuar uma revisão bibliográfica sobre as carbapenemases em Enterobacteriáceas, nomeadamente, sobre a sua epidemiologia, fatores de risco e, principalmente, sobre as melhores abordagens terapêuticas existentes atualmente. Por ser uma das principais e mais prevalentes Enterobacteriáceas produtoras de carbapenemases, a *Klebsiella pneumoniae* tem maior destaque neste trabalho.

Palavras chave: Enterobacteriáceas produtoras de carbapenemases; *Klebsiella pneumoniae*; Carbapenemase; Tratamento.

O trabalho final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Abstract

Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae represent an increasing threat worldwide, becoming one of the current hospital and community challenges, since the acquisition of carbapenemases makes almost all therapeutic options available ineffective, which makes infections with these bacteria potentially fatal. Its optimal treatment is currently uncertain and options are limited. It is increasingly important to know the pathophysiology of the infection site, the pharmacokinetic/pharmacodynamic, and the result of the susceptibility test for effective treatment.

Currently, combined therapies with meropenem, colistin, fosfomicin, tigecycline or aminoglycosides are used, most with suboptimal results. The emergence of new therapies, such as ceftazidime/avibactam, meropenem/vancomycin among others, has been associated with better clinical results, however its use must be rationalized to delay the emergence of new resistance. Transmission prevention measures remain one of the main control strategies.

Through this work, we intend to carry out a bibliographic review on the carbapenemases in Enterobacteriaceae, especially on its epidemiology, risk factors and mainly on the best therapeutic approaches available. Because it is one of the main and most prevalent carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, *Klebsiella pneumoniae* is more prominent during the present study.

Key words: Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae; Carbapenemases; *Klebsiella pneumoniae*; Treatment.

Índice

Resumo	3
Abstract.....	4
Lista de abreviaturas	7
Índice de figuras	9
Introdução.....	10
Definição	12
Epidemiologia	14
Mecanismos de resistência.....	18
Opções terapêuticas.....	21
- Ceftazidima	21
- Ceftazidima/avibactam	21
-Aztreonam.....	22
-Temocilina.....	23
-Polimixinas	23
-Tigeciclina.....	24
-Fosfomicina.....	24
-Aminoglicosídeos	25
-Carbapenemos	26
-Cifederocol	26
-Imipenemo/relebactam e Meropenemo/varborbactam	26
-Terapêutica combinada.....	27
Prevenção da transmissão de enterobacteriáceas.....	29
Conclusão	31
Referências bibliográficas.....	32

Lista de abreviaturas

CIM - concentração inibitória mínima

CDC - *Center for Disease Control and Prevention*

DGS – Direção-Geral da Saúde

EMA - Agência Europeia do Medicamento

EPC - Enterobacteriáceas produtoras de carbapenemases

ERC - Enterobacteriáceas resistentes a carbapenemos

ESBL- *Extended-spectrum β -lactamase*

EV - Endovenoso

FDA- *Food and Drug Administration*

GIM- *German imipenemase*

IDSA- *Infectious Diseases Society of America*

IMP - *Imipenem-hydrolysing β -lactamase*

IMP - *Imipenem-resistant Pseudomonas*

ITU - Infecção do trato urinário

KPC - Carbapenemase de *Klebsiella pneumoniae*

MBL - Metallo- β -lactamases

MIC- Método de inativação de carbapenemo

NDM -*New Delhi metallo- β -lactamase*

OMS - Organização Mundial de Saúde

OXA - *Oxacillin-hydrolyzing β -lactamase*

PCR - *Polymerase chain reaction*

SFC - *Serratia fonticola carbapenemase*

SIM - Seoul imipenemase

SME- *Serratia marcescens* enzyme

SPM -São Paulo metalobeta-lactamase

UCI - Unidade de Cuidados Intensivos

VIM - *Verona integron-encoded metallo- β -lactamase*

Índice de figuras

Figura 1: Percentagem de *Klebsiella pneumoniae* em isolados invasivos com resistência aos carbapenemos, Portugal e União europeia/Área económica europeia, 2017..... 15

Figura 2: *Escherichia coli*. Percentagem de isolados invasivos resistentes a carbapenemos (imipenemo e/ou meropenemo) por país, 2019.....16

Figura 3: Situação epidemiológica das enterobacteriáceas produtoras de carbapenemases, julho 2018..... 17

Figura 4: Percentagem (%) de isolados de *Klebsiella pneumoniae* com resistência a carbapenemos, Portugal e União europeia/Área económica europeia. 2011-2018.....18

Introdução

As enterobacteriáceas constituem uma vasta família de bactérias Gram negativo comensais do intestino humano e de outros animais, fazendo parte de uma das sete famílias da ordem Enterobacterales. Alguns exemplos de enterobacteriáceas são *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp., *Citrobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp. e *Serratia* spp., estando sobretudo implicadas em infeções urinárias, intra-abdominais, pneumonias ou infeções de corrente sanguínea.

As enterobacteriáceas têm desenvolvido mecanismos de resistência a vários agentes antimicrobianos, de forma que o aparecimento destas resistências tem-se tornado frequente em todo o mundo, principalmente em infeções associadas aos cuidados de saúde, com disseminação rápida e progressiva. Estes mecanismos de resistência são heterogéneos, sendo maioritariamente mediados pela produção de carbapenemases, o que torna estas espécies resistentes à terapêutica existente, e consequentemente, um desafio terapêutico significativo.

O aumento da incidência de colonização por enterobacteriáceas resistentes aos carbapenemos (ERC) constitui uma das problemáticas em crescendo nas Unidades de Saúde. Esta resistência tem sido reportada com uma frequência crescente e com maior distribuição geográfica desde o princípio dos anos 90. Para esta situação contribui uma conjugação de fatores, que incluem a utilização inapropriada de antibióticos e medidas insuficientes de controlo e prevenção, favorecendo a transmissão entre pessoas, bem como algumas falhas de identificação do estado de colonização do doente. Embora não exista uma relação direta entre colonização e infeção, sabe-se que a colonização é um fator de risco importante para a mesma.

Alguns estudos relatam que a principal via de transmissão de enterobacteriáceas resistentes aos carbapenemos é a propagação de doente a doente por meio das mãos contaminadas dos profissionais de saúde (Temkin et al., 2014). Nesse contexto, a aquisição de ERC não depende somente das características individuais do doente, mas também do estado de portador de outros pacientes e da adesão às medidas de prevenção por parte dos profissionais de saúde.

Devido às taxas elevadas de resistência antimicrobiana em enterobactérias e às consequências decorrentes dessa expansão microbiana, no que diz respeito ao aumento de morbidade, mortalidade e aumento dos custos hospitalares torna-se fundamental conhecer a epidemiologia local de forma que possa ser feita uma melhor seleção de antimicrobianos no tratamento empírico, para aumentar a sobrevivência dos doentes, bem como um maior investimento para evitar a disseminação deste grupo de bactérias resistentes.

O presente trabalho tem como objetivos alertar para a problemática crescente das infecções por enterobactérias, bem como a realização de uma revisão das possíveis terapêuticas disponíveis para o seu combate e das medidas preventivas mais importantes e eficazes a adotar.

Definição

ERC são assim definidas pela sua capacidade de resistência aos antibióticos do grupo dos carbapenemos. Existem diversas variantes de ERC, de acordo com a mutação genética subjacente, o que lhes confere diferentes perfis de sensibilidade antibiótica e diferentes graus de transmissibilidade ambiental. ERC são definidas por CIM \geq 4 μ g/ml para doripenemo, meropenemo ou imipenemo ou \geq 2 μ g/ml para ertapenemo, ou com documentação de produção de carbapenemases (Centers for Disease Control and Prevention. CDC, 2015).

Os carbapenemos constituem um grupo de betalactâmicos, capazes de atuar sobre Gram negativo produtores de betalactamase de espectro alargado (ESBL) (hidrolizadoras de antibióticos como cefalosporinas de 3ª geração ou piperacilina-tazobactam). Pelo seu mecanismo de ação, os carbapenemos são agrupados em duas classes:

- Ertapenemo, que intrinsecamente não atua sobre *Pseudomonas* spp.;
- Meropenemo, imipenemo e doripenemo que atuam sobre *Pseudomonas* spp não resistente aos carbapenemos.

As estirpes produtoras de carbapenemase de *Klebsiella pneumoniae* (KPC), uma das carbapenemases mais prevalentes, parecem apresentar maior transmissibilidade que as demais ERC. Contudo, por razões práticas, é preferível aplicar a todas as ERC, iguais procedimentos de isolamento, até porque os exames de rastreio podem não identificar o subtipo de ERC, e não é absolutamente seguro que as demais não partilhem padrões de resistência.

A importância das ERC vai além das unidades hospitalares, uma vez que estas podem ser também responsáveis por surtos em unidades de cuidados continuados, lares ou outro tipo de estruturas residenciais. Os residentes idosos, com a inerente imunossupressão, são importantes reservatórios destas bactérias.

Por outro lado destaca-se também a sua importância pela elevada taxa de mortalidades (entre 40 a 60 %, dependendo dos estudos) associada. (Centers for Disease Control and Prevention. CDC, 2015)

A Direção Geral da Saúde (DGS) considera que os principais fatores de risco para infeção por ERC são: (Albiger et al., 2015)

- Colonização ou infeção prévia por ERC nos últimos 12 meses;
- Administração prévia de antibióticos (não só de carbapenemos, mas também quinolonas e cefalosporinas de 3ª geração);
- Internamento ou institucionalização prévias, incluindo em ambiente de cuidados continuados ou residencial;
- Estadia prévia em cuidados intensivos;
- Cirurgias ou procedimentos invasivos prévios;
- Presença de feridas crónicas, nomeadamente escaras ou úlceras de pressão, estomas ou dispositivos invasivos, como algalias;
- Imunodepressão e transplantação;
- Diálise;
- Deficiente estado geral, com elevado grau de dependência;
- Estadia em áreas com elevada prevalência de ERC, mesmo sem internamento

Tumbarello (Tumbarelo, M. et al., 2014) definiu também alguns fatores de risco adicionais para isolamento ou infeção por KPC como a presença de neoplasia hematológica, um Score de Charlson ≥ 3 sendo o mesmo calculado com base em antecedentes ou história atual de enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica, AVC, AIT, demência, DPOC, doenças do tecido conjuntivo, doença ulcerosa péptica, doença hepática crónica, diabetes mellitus, hemiplegia, doença renal crónica, tumor sólido, leucemia, linfoma ou síndrome de imunodeficiência adquirida.

Epidemiologia

A situação atual das ERC na Europa em isolados de infecção invasiva apresenta uma larga variabilidade entre países (0 a 64,7%), nas percentagens de resistência a carbapenemos (figura 1)(ECDC, 2017). No período de 2014-2017, verificou-se em Portugal, Eslováquia e Polónia, uma tendência crescente de infeções por *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenemos, enquanto que o oposto se observou em Itália, na Eslovénia e na Croácia(ECDC, 2017). Apesar desta tendência, Itália continua com uma percentagem de resistência a carbapenemos superior a Portugal (figura 1).

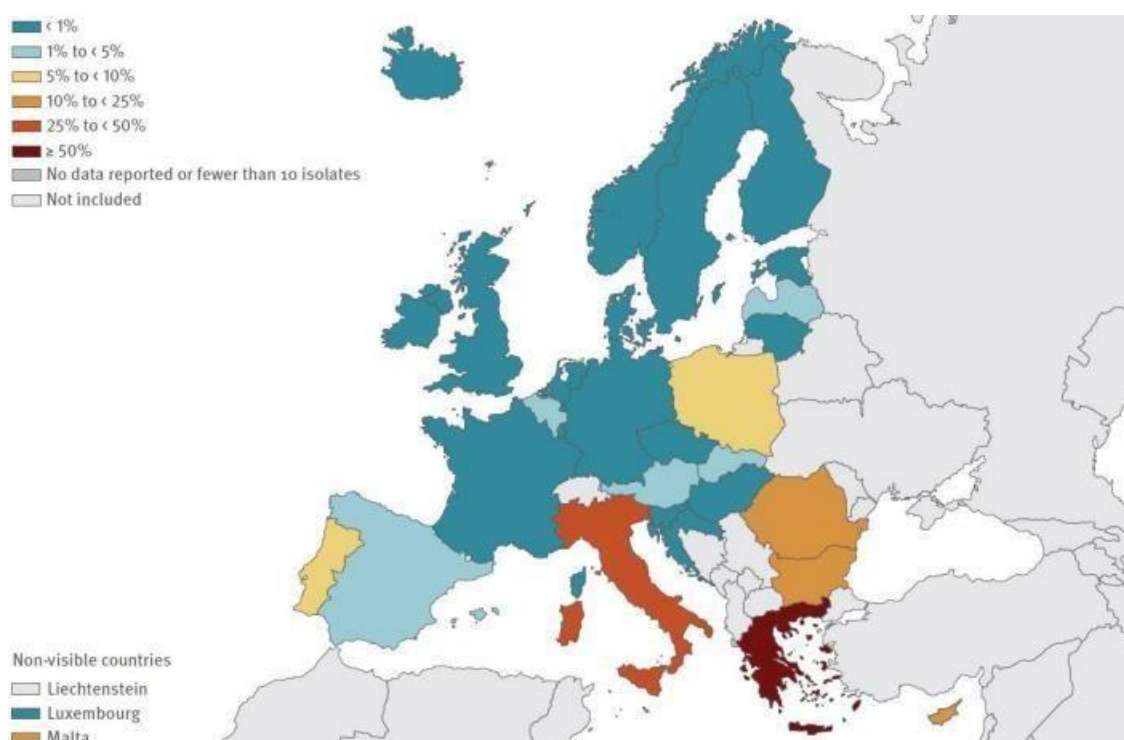


Figura 1: Percentagem de *Klebsiella pneumoniae* em isolados invasivos com resistência aos carbapenemos, Portugal e União europeia/Área económica europeia, 2017 (ECDC, 2020)

Por outro lado, segundo dados de 2019, a prevalência de *Escherichia coli* resistente a carbapenemos continua a ser baixa entre os isolados invasivos na europa, mantendo a maioria dos países percentagens de isolados invasivos resistentes a carbapenemos (imipenem e/ou meropenem), inferiores a 1% (figura 2). Não obstante, houve um aumento pequeno, mas significativo, entre 2015 e 2019(ECDC, 2020).



Figura 2 *Escherichia coli*. Percentagem de isolados invasivos resistentes a carbapenemos (imipenemo e/ou meropenemo) por país, 2019 (ECDC, 2020)

Apesar da percentagem de *Klebsiella pneumoniae* com resistência a carbapenemos, em isolados invasivos (sangue ou líquido cefalorraquidiano), ser <1% em alguns países da Europa, um estudo epidemiológico realizado em 2018, que considerou todo o tipo de infeções incluindo a colonização, documentou um padrão de transmissibilidade de enterobactérias resistentes a carbapenemos na Europa (figura 3) (Brolund et al., 2019; ECDC, 2019). Quarenta e três por cento dos países (de 37 participantes) apresentaram transmissão regional ou interregional, e quatro países reportaram uma situação endémica. Em comparação com 2015, foi demonstrado que 11 países aumentaram a percentagem de infeções por estas estirpes, o que sugere ter havido um aumento da transmissibilidade entre 2015 e 2018.

De acordo com um estudo epidemiológico europeu, publicado por Albiger e colaboradores, em 2015 (Albiger et al., 2015), Portugal incluía-se apenas no grupo dos países com surtos hospitalares esporádicos, no entanto, em 2018, Portugal apresentava já transmissão regional.

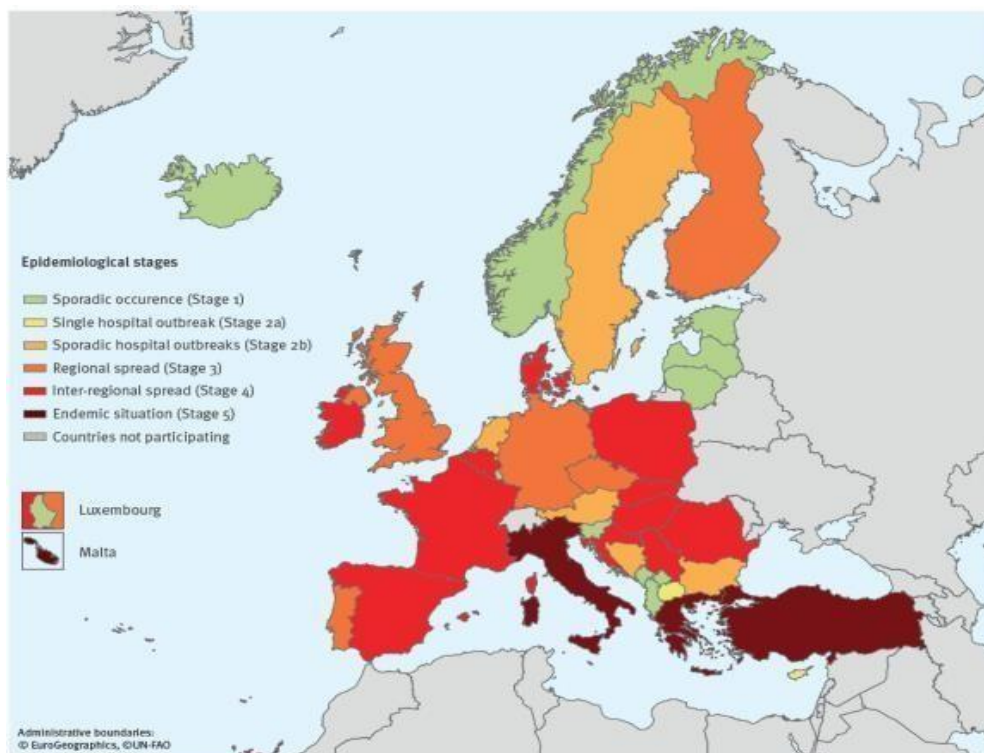


Figura 3: Situação epidemiológica das enterobacteriáceas produtoras de carbapenemases, julho 2018 (Brolund et al., 2019; ECDC, 2019)

No relatório europeu de resistências antimicrobianas publicado em 2018, verifica-se, que em Portugal, especificamente, em relação a isolados de *Klebsiella pneumoniae* com resistência a carbapenemos, há uma prevalência crescente e superior, em relação à média dos restantes países da Europa (figura 4).

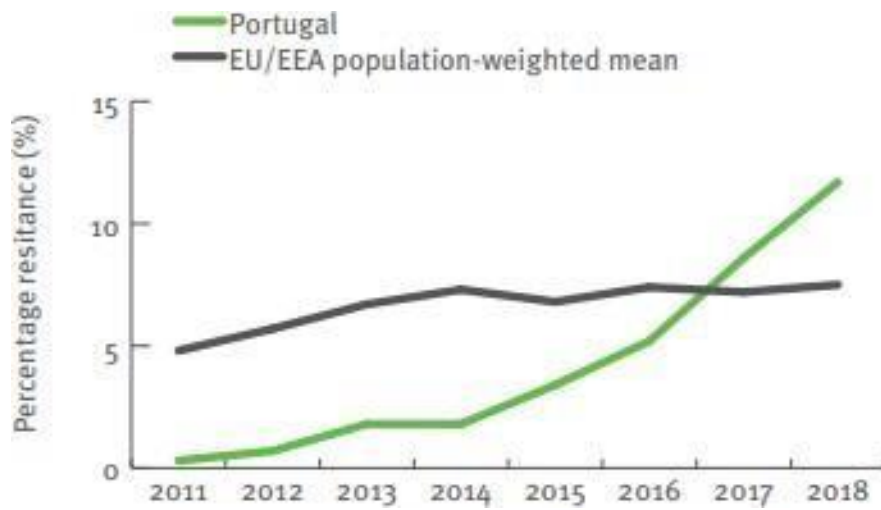


Figura 4: Percentagem (%) de isolados de *Klebsiella pneumoniae* com resistência a carbapenemos, Portugal e União europeia/Área económica europeia. 2011-2018.

Mecanismos de resistência

A aquisição de resistências pode dever-se a vários mecanismos. Algumas ERC são produtoras de uma betalactamase, por exemplo, AmpC (confere resistência a cefalosporinas de 3ª geração mas não a carbapenemos ou cefalosporinas de 4ª ou 5ª geração), ou ESBL a qual, quando combinada com mutações dos canais de purina, pode tornar as bactérias impermeáveis à entrada dos carbapenemos, e por isso resistentes a este grupo de carbapenemos (Meletis, 2016).

Por outro lado, a resistência pode surgir pela produção de carbapenemases. Estas podem dividir-se em classes de Ambler e ser transportadas em cromossomas, ou adquiridas via plasmídeos:

- Classe A:

- Carbapenemase de *Klebsiella pneumoniae* (KPC), a principal carbapenemase nos Estados Unidos da América e em Portugal, onde tem estado presente em surtos esporádicos, cujas estirpes produtoras são as que apresentam maior capacidade de transmissão cruzada.

Até 2016, tinham sido descritas 23 variantes de KPC (KPC-2 até KPS-24), e as variantes com uma maior distribuição geográfica são KPC-2 e KPC-3 (Rodrigues et al., 2016).

A KPC é a carbapenemase da classe A mais importante na prática clínica. Pode ser encontrada em *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Citrobacter* spp., *Salmonella* spp., *Serratia* spp. e *Enterobacter* spp. (Leitão, 2014)

- Classe B:

As carbapenemases da classe B, também designadas metallo-beta-lactamases (MBL) são caracterizadas pela sua capacidade de hidrolisar quase todos os Beta-lactâmicos, bem como pela sua suscetibilidade à inibição pelo “Ethylenediamine tetraacetic acid”, um quelante de catiões metálicos. Podem ocorrer em bactérias presentes no ambiente, responsáveis por infeções oportunistas, tendo já sido detetadas transferências e aquisições entre outros

gêneros ou espécies patogênicas. Alguns exemplos destas MBL são IMP (“active on imipenem”), VIM (“Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase”), SPM (“São Paulo metalobeta-lactamase”), GIM (“German imipenemase”), SIM (“Seoul imipenemase”), NDM (“New Deli metallo-beta-lactamase”), observadas em diversos gêneros de enterobacteriáceas, nomeadamente *Klebsiella* spp., *Escherichia* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp. e *Enterobacter* spp..(Leitão, 2014)

- Classe D:

As carbapenemases da classe D, denominadas OXA (“oxacillin-hydrolyzing”), hidrolisam a oxacilina preferencialmente. Podem definir-se cinco subfamílias principais com atividade hidrolítica sobre os carbapenemos – OXA-23, OXA24/OXA-40, OXA-48, OXA-58 e OXA-51, podendo ser encontradas maioritariamente em enterobacteriáceas dos gêneros *Klebsiella* spp., *Escherichia* spp. e *Enterobacter* spp..

As carbapenemases desta classe têm uma suscetibilidade variável não só aos carbapenemos como aos inibidores das beta-lactamases. (Leitão, 2014)

Segundo o CDC , enterobacteriáceas resistentes a carbapenemos produtoras de carbapenemase (EPC) são definidas como *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., ou *Enterobacter* spp. em que a isolada seja: (Centers for Disease Control and Prevention. CDC, 2015; CP-CRE, 2018 ; Lutgring & Limbago, 2016)

- Positiva para produção de carbapenemase por um método fenotípico. (teste de metallo- β -lactamase, teste modificado de Hodge, Carba NP, método de inativação de carbapenemo [MIC], ou MIC modificado).
- Positiva para um mecanismo conhecido de resistência por carbapenemase (KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48) demonstrado por um teste validado (e.g., PCR, Xpert Carba-R);

A evidência laboratorial de produção de carbapenemase pode ser feita por vários tipos de testes, nomeadamente:

- Métodos fenotípicos de produção de carbapenemase (Carbapenemase Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CP-CRE) Case Definition, 2018):
 - Carba NP positivo
 - Teste de Metallo- β -lactamase (e.g., E-test) positivo
 - Método de inativação de carbapenemo (MIC) positivo
 - Positivo para a produção fenotípica de carbapenemase (ex. MIC, CarbaNP), porém negativo para PCR (ex. Xpert Carba-R) para todos os mecanismos de resistência (e.g. “*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase”, “New Delhi metallo- β -lactamase” [NDM], “oxacillinase-48” [OXA-48], “Verona integron-encoded metallo- β -lactamase” [VIM], “imipenemase” [IMP])

- Métodos moleculares para mecanismos de resistência (Carbapenemase Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CP-CRE) Case Definition, 2018):
 - Positivo para PCR (para KPC, NDM, OXA-48, IMP, ou VIM)
 - Positivo para Xpert Carba-R (for KPC, NDM, OXA-48, VIM, IMP)
 - PCR ou Xpert Carba-R positivo para carbapenemases novas

Algumas destas bactérias têm a capacidade de partilhar plasmídeos de resistência entre várias espécies, o que facilita a emergência de estirpes resistentes noutras enterobactérias coexistentes no organismo.

Opções terapêuticas

O tratamento ótimo para infecções causadas por ERC é incerto, devido a vários fatores, incluindo o facto de a maioria dos estudos serem observacionais e a existência de poucas opções terapêuticas. A identificação do local de infecções torna-se fundamental, bem como a aplicação dos princípios farmacodinâmicos e farmacocinéticos dos fármacos a utilizar.

A escolha do melhor tratamento tem em conta diversos fatores, dependendo também da localização e do tipo de infeção, da gravidade do quadro do doente bem como de patologias subjacentes.

Para além disto, a antibioterapia empírica é frequentemente inadequada e o tratamento apropriado deve ser adaptado ao teste de sensibilidade.

- Ceftazidima

Ceftazidima é eficaz contra algumas EPC que produzem OXA-48, principalmente, se estas não coproduzirem as enzimas ESBL ou AmpC(Hawkey et al., 2018).

- Ceftazidima/avibactam

Avibactam (o inibidor das β -Lactamases) confere proteção contra β -lactamases classe A e classe D, não tendo atividade contra metalo- β -lactamases. É o primeiro β -lactâmico/ inibidor de β -lactamases com efeito sobre KPC e OXA-48(Hawkey et al., 2018) (Castanheira et al., 2015).

A eficácia deste fármaco sobre KPC é cerca de 60%. É superior em KPC-2 do que em KPC-3, apresentando este, maior grau de resistência. Postula-se, que pode ser devido a um maior efeito de destruição enzimática de ceftazidima, por mutações no gene *blakpc-3*(Matteo Bassetti & Peghin, 2020; Shields et al., 2017).

Ryan K. Shuels conduziu um estudo comparativo no tratamento de bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemos em 2017(C. Klebsiella, 2017) , em que comparava regimes terapêuticos com ceftazidima/avibactam em monoterapia ou em combinação. Neste estudo os carbapenemos foram considerados inativos para CIM

>8 µg/mm; 97% dos isolados produziam KPC (76% KPC-2 e 24% KPC-3); todos os isolados eram resistentes ao meropenemo (CIM média de 32 µg/ml); 84 % e 76% eram suscetíveis à colistina e a gentamicina respectivamente. A taxa de sucesso clínico definiu-se como sobrevivência aos 30 dias, resolução de sinais e sintomas de infecção, hemoculturas negativas nos sete primeiros dias de tratamento e ausência de recorrência de infecção.

Os tipos de tratamento efetuados foram ceftazidima/avibactam, ceftazidima/avibactam com gentamicina, carbapenemo com aminoglicosídeo, carbapenemo com colistina e outros. A taxa de sucesso clínico foi de 85% nos regimes em que se usou ceftazidima/avibactam (75% de sucesso clínico em monoterapia e 100% de sucesso em combinação com gentamicina), 40% e 37% respectivamente. Para a combinação ceftazidima/avibactam com gentamicina usou-se terapia dupla durante quatro dias com monoterapia nos restantes dias. A conclusão deste estudo, apesar de não ser um estudo de controlo randomizado e de existir viés de seleção, é que houve superioridade em termos de sucesso clínico e sobrevivência com o uso de ceftazidima/avibactam(Shields, 2017).

Este fármaco é usado para o tratamento, em monoterapia, de pneumonia associada aos cuidados de saúde, onde se inclui a pneumonia associada ao ventilador, infeções do trato urinário (ITU) e infeções intra-abdominais em combinação com metronidazol. É também aprovado pela agência de medicamentos europeia (EMA) para o tratamento de infeções por Gram negativo multirresistentes com poucas opções terapêuticas(Matteo Bassetti & Peghin, 2020).

-Aztreonam

Aztreonam é lábil para as enzimas AmpC e ESBL e estável para estirpes produtoras de MBL e OXA-48. Contudo, a maioria das produtoras destas enzimas expressam também AmpC ou ESBL o que lhe confere resistência(Hawkey et al., 2018).

O aztreonam está recomendado, em associação com a ceftazidima/avibactam para o tratamento de infeções fora do trato urinário por entreobacteriáceas resistentes

a carbapenemos, principalmente, quando é desconhecido o tipo de carbapenemase produzido pela bactéria(Tamma, 2020).

-Temocilina

É um derivado da ticarcilina, que é eficaz contra a maioria das β -lactamases à exceção de MBLs e OXA-48, podendo ser eficaz em algumas enterobactérias como *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* produtoras de KPC. A sua indicação em ensaios clínicos é a de infecções do trato urinário(Hawkey et al., 2018).

-Polimixinas

As únicas polimixinas usadas são a polimixina B e a polimixina E (colistina). A colistina é a polimixina mais usada e requer uma conversão para a sua forma ativa. A resistência está documentada em algumas espécies de *Pseudomonas aeruginosa* (principalmente em doentes com fibrose quística). A maioria das resistências à colistina é causada por alterações cromossômicas envolvendo várias mutações. Para além deste mecanismo surgiu uma nova forma de resistência enzimática (MCR1 e 2) mediada por plasmídeos, que surge em algumas enterobactérias, nomeadamente, em algumas *Klebsiella* spp. produtoras de KPC.

Os principais efeitos adversos são a nefrotoxicidade e a neurotoxicidade, dependendo da dose, idade, uso concomitante de vancomicina, anti-inflamatórios não esteróides e hipoalbuminemia. Assim sendo a monitorização da função renal durante o tratamento é fundamental (Hawkey et al., 2018).

Numa meta-análise em que se comparou a monoterapia com polimixina com terapia combinada contra *klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemo, os resultados mostraram que a terapêutica combinada tinha uma sobrevida superior, mais pronunciada quando um carbapenemo ou tigeciclina estão incluídos no regime terapêutico(Hou et al., 2020).

Posto isto, combinações com colistina são mais eficazes do que a monoterapia no tratamento de *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC(Hou et al., 2020; Tumbarello et al., 2015).

Para além do seu uso endovenoso (EV), o uso de antibiótico em nebulização, como a colistina inalada, para tratamento de pneumonia associada a ventilador foi usado pela penetração inadequada de antibiótico EV no epitélio pulmonar. Apesar de não se ter demonstrado efeito clínico benéfico, a prevenção de resistências seletivas, bem como a erradicação bacteriana foi superior (M Bassetti et al., 2018).

-Tigeciclina

A tigeciclina é um derivado da minociclina, entrando no grupo dos bacteriostáticos. Está disponível na formulação ev para o tratamento de infeções complicadas da pele e dos tecidos moles bem como de infeções intra-abdominais, quando o doente apresenta poucas opções de tratamento, contudo apresenta uma taxa de mortalidade superior quando comparada com outros fármacos (Matteo Bassetti & Peghin, 2020; Hawkey et al., 2018).

A tigeciclina pode ser usada em monoterapia ou em combinação com outros antibióticos, como carbapenemos ou polimixinas, aumentando a sua eficácia, constituindo uma estratégia para infeções causadas por *Klebsiella* spp. produtoras de carbapenemases (Tumbarello et al., 2012). O seu papel continua bastante incerto no tratamento destas bactérias Gram negativo multirresistentes. Os principais efeitos adversos da tigeciclina são gastrointestinais e devem ser monitorizados (Matteo Bassetti & Peghin, 2020).

-Fosfomicina

A fosfomicina é um fármaco atualmente utilizado no tratamento empírico de infeções do trato urinário. Estudos recentes revelaram que muitas *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemase mantêm suscetibilidade para este fármaco, nomeadamente com o uso de fosfomicina ev (Matteo Bassetti & Peghin, 2020). Num estudo grego envolvendo doentes críticos, com várias infeções causadas por *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC ou outras bactérias Gram negativo, associadas aos cuidados de saúde, foi usada fosfomicina durante 14 dias com 24g/dia,

maioritariamente, em combinação com tigeciclina ou colistina, com resultados clínicos favoráveis em 55% dos doentes(Matteo Bassetti & Peghin, 2020).

A fosfomicina oral surgiu também recentemente como uma opção terapêutica com atividade bactericida contra varias Gram negativo incluindo *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC, aparecendo como uma terapêutica alternativa para doentes em ambulatório com infeções do trato urinário(Babiker et al., 2019).

Segundo a *infectious diseases society of America* (IDSA) o uso de fosfomicina oral deve ser limitado a cistites por *Escherichia coli*, uma vez que o gene fos A (intrínseco a alguns organismos Gram negativo como *Klebsiella* spp. e *Enterobacter* spp.) pode hidrolisar a fosfomicina e levar a insucesso terapêutico(Tamma 2020).

-Aminoglicosídeos

Os Aminoglicosídeos podem ser usados como parte de terapêutica combinada para *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase, especialmente se houver resistência documentada à colistina (Matteo Bassetti & Peghin, 2020). São recomendados níveis séricos cerca de 10 vezes superiores à CIM da bactéria.

Segundo o IDSA podem também ser usados em monoterapia em cistites não complicadas por ERC. Normalmente os aminoglicosídeos mais eficazes nestas condições são a amicacina e a plazomicina.

Um novo aminoglicosídeo (plazomicina) aprovado pela FDA em 2017, parece ter alguma eficácia também em bactérias produtoras de KPC, tendo esta sido demonstrada em alguns estudos(M Bassetti et al., 2018). A plazomicina foi aprovada em 2018 para o tratamento de ITU incluindo pielonefrites em adultos em que não exista alternativa terapêutica ou esta esteja limitada(Matteo Bassetti & Peghin, 2020). Num ensaio clínico randomizado para o tratamento de ERC comparou-se a eficácia e segurança da plazomicina vs colistina (ambas em combinação com tigeciclina ou meropenem), verificando-se que o grupo da plazomicina atingiu menor mortalidade ao 28º dia (Sheu et al., 2019).

O uso de aminoglicosídeos está associado a um maior risco ototoxicidade, bem como de nefrotoxicidade, aumentando este risco se combinados com colistina pelo esta combinação deve ser evitada (Matteo Bassetti & Peghin, 2020).

-Carbapenemos

Em regime de terapêutica combinada, o meropenem pode ser considerado uma opção para tratamento de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase, se o CIM ≤ 8 mg/L, em alta dose (e.g de 8/8horas) e em regime de infusão prolongada (durante quatro horas)(M Bassetti et al., 2018; Matteo Bassetti & Peghin, 2020). Alguns estudos sugerem também a sua utilização para CIM até 32-64 mg/L com doses mais elevadas e infusão prolongada monitorizada, no entanto há pouca evidência clínica sobre esta utilização (M Bassetti et al., 2018; Matteo Bassetti & Peghin, 2020).

-Cifederocol

O ciferocol é uma cefalosporina em estudos de fase 3 apresentando estabilidade estrutural contra β-lactamases da classe A, C e D, com eficácia contra Gram negativo multirresistentes(M Bassetti et al., 2018; Zhanel et al., 2019). Apresenta uma atividade bastante potente *in vitro* para ERC com CIM < 4 mg/L (Sheu et al., 2019).

-Imipenemo/relebactam e Meropenemo/varborbactam

Relebactam e varborbactam são inibidores de β-lactamases, atualmente em ensaios de fase 3, tendo ambos efeitos sobre β-lactamases classe A e classe C, apresentando atividade *in vitro* contra vários fenótipos de ERC incluindo as produtoras de KPC. (M Bassetti et al., 2018; Zhanel et al., 2017)

Imipenemo-relebactam está atualmente em dois ensaios clínicos de fase 3 para o tratamento de infecções bacterianas resistentes ao imipenemo, bem como para pneumonia nasocomial e associada ao ventilador(Zhanel et al., 2017).

Meropenem/varborbactam foi recentemente licenciado pela EMA (agência de medicamentos europeia) para ITU complicada, infecções intra-abdominais, pneumonia nosocomial e pneumonia associada ao ventilador, bem como para infecções por Gram negativo em adultos(Matteo Bassetti & Peghin, 2020).

No ensaio clínico randomizado TANGO II, o uso de meropenemo-varborbactam em monoterapia para infecções por enterobactérias resistentes a carbapenemos foi associado a maiores taxas de cura, diminuição de mortalidade e diminuição de nefrotoxicidade em comparação com a melhor terapêutica existente (polimixinas, carbapenemos, aminoglicosídeos, tigeciclina ou ceftazidima/avibactam)(Matteo Bassetti et al., 2019; Wunderink et al., 2018).

-Terapêutica combinada

A monoterapia parece estar associada a taxas de mortalidade superiores quando comparada com a terapia combinada em *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC. Por este motivo, o uso de regimes combinados deve ser preferível em doentes com infecções graves por esta bactéria(M Bassetti et al., 2018; Gutiérrez-gutiérrez et al., 2017; Hou et al., 2020).

Um estudo de coorte em 2015 com 661 doentes com infecções por *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC reportou, neste caso, melhoria da sobrevivência em doentes que receberam tratamento com dois ou mais fármacos em comparação com monoterapia(Tumbarello et al., 2015).

Neste estudo, a mortalidade em bacteriemia sem ponto de partida urinário, ou desconhecido foi de 52,8% com monoterapia, reduzindo-se para 34,1% com terapia combinada. O mesmo resultado foi observado em infecções do trato respiratório inferior (49,1% vs 24,8%), não se observando diferenças significativas em bacteriémias com ponto de partida exclusivamente urinário. A mortalidade com monoterapia foi de 47% com colistina, 39% com tigeciclina e 40% com gentamicina. Com dois fármacos a mortalidade desceu para os 28% e com três fármacos para 31%. Houve uma diminuição estatisticamente significativa com o uso de combinações com meropenemo com mortalidades de 26%. O uso de meropenemo foi associado a uma mortalidade inferior

apenas se a CIM ≤ 8 $\mu\text{g/L}$. Concluindo, neste estudo, combinações de tigeciclina, colistina e meropenem foram associados a diminuição da mortalidade. Vários outros estudos apresentam resultados semelhantes como o estudo realizado por Daikos GL (Daikos et al., 2014), em que a mortalidade com terapia combinada foi de 27% comparado com 44% em monoterapia. Neste estudo observou-se que a diferença de mortalidade foi mais marcada em casos mais graves. Dentro da mortalidade com terapia combinada, esta foi menor quando usado um carbapenem (19,3% vs 30,6% quando não usado). A mortalidade quando usado um carbapenem foi menor apenas quando a CIM do fármaco era ≤ 8 $\mu\text{g/L}$, ou seja quando era susceptível (Daikos et al., 2014).

Pea F. sugere que podem ser usadas doses mais elevadas de meropenem em terapia de infusão contínua, até 13,2g diariamente, otimizando-se a dose com monitorização do fármaco, principalmente quando usado em combinação com colistina ou tigeciclina, atingindo-se uma taxa de cura de 73% em doentes com infeções por *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC com CIM entre 16 e 64 mg/L. (Pea et al., 2016)

Poderá ser considerada também a combinação de colistina com aminoglicosídeos ou tigeciclina em infeções com bactérias produtoras de carbapenemases incluindo KPC que sejam susceptíveis a estes fármacos e resistentes ao meropenem (Hawkey et al., 2018). Como a CIM dos carbapenemos é bastante importante na tomada de decisão, é recomendado a medição da mesma através do método de microdiluição, com concentrações de carbapenem até 32-64 $\mu\text{g/L}$ (M Bassetti et al., 2018).

Prevenção da transmissão de enterobacteriáceas

Para a prevenção da transmissão de ERC devem adotar-se vários conjuntos de medidas, nomeadamente, as precauções básicas como a higienização das mãos nos cinco momentos definidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS), bem como seguir as boas práticas no âmbito da higienização ambiental, gestão de alimentos, roupas e resíduos dada a transmissão poder ser feita através de equipamentos e materiais contaminado(Direção-Geral da Saúde, 2017).

Segundo a DGS, é recomendado realizar rastreios microbiológicos à admissão de internamento a grupos de risco, nomeadamente quando presentes algumas condições. Demarca-se a importância do rastreio em doentes com colonização ou infeção por ERC nos últimos 12 meses. Nesta situação recomenda-se o rastreio por não ser possível prever a duração do estado de portador, podendo o mesmo ter remitido no período entretanto decorrido, caso em que a ser omitido o rastreio, poderia incorrer-se em isolamento durante todo o internamento, sem indicação, de pessoa não portadora.

Por outro lado, é também sugerido o rastreio quando o doente esteve internado ou institucionalizado em hospital, unidade de cuidados continuados ou estruturas residenciais para pessoas idosas, de pelo menos três dias nos últimos 12 meses, por este ser um fator de risco de colonização, bem como se houve contacto com um caso conhecido de ERC (infeção ou colonização), incluindo-se no conceito de “contacto”, viver na mesma casa, ter partilhado a mesma enfermaria durante 24 horas ou mais, ser parceiro sexual ou ser transferido de unidade de saúde sob surto conhecido de ERC. Também se o doente teve uma admissão em áreas de risco elevado (UCI, unidade de neonatologia, serviço de hematologia ou oncologia, unidade de transplante), o rastreio deve ser repetido semanalmente.

Uma outra recomendação prende-se com o facto de alguns países serem considerados de elevada prevalência (designadamente Bangladesh, países balcânicos, China, Chipre, Grécia, Índia, Irlanda, Israel, Itália e Japão). Assim sendo, se houver internamentos ou procedimentos de saúde nos últimos 12 meses nestes países, o rastreio é também recomendado.

Por último, é recomendado se houve realização de procedimentos invasivos ou diálise, presença de doença neoplásica, quimioterapia ou imunossupressão nos últimos 12 meses, mesmo sem internamento, bem como se estiverem presentes estomas ou dispositivos invasivos, perda de integridade cutânea ou elevado grau de dependência com necessidade de cuidados por pessoas externas.

Durante o internamento deve, segundo a DGS, ser efetuado rastreio obrigatório aos contactos próximos de doentes colonizados ou infetados por ERC (doentes internados que partilhem enfermaria durante pelo menos 24 horas, mesmo se tiverem saído do serviço). Podem também eventualmente ser realizados rastreios a doentes admitidos em unidades especiais ou que se encontrem internados por períodos superiores a sete dias, bem como em casos de surtos(Direção-Geral da Saúde, 2017).

Nestes casos o rastreio deve ser efetuado por uma zaragatoa retal e o processamento microbiológico deve ser efetuado por métodos convencionais ou por técnicas específicas de biologia molecular (PCR).

Os doentes com colonização ou infeção por ERC nos últimos 12 meses, bem como os restantes casos de avaliação de risco positiva devem ficar de imediato em isolamento de contacto, em quarto individual, até conhecimento do resultado dos exames de rastreio.

Por outro lado, a confirmação de presença de ERC num doente, seja por estudos de colonização, seja no decorrer da realização de outras investigações microbiológicas, obriga à tomada imediata de medidas de isolamento.

O isolamento deve ser efetuado durante todo o internamento ou, no caso de internamentos muito prolongados, após três estudos microbiológicos negativos, separados por 48 horas(Direção-Geral da Saúde, 2017).

Conclusão

A disseminação de ERC constitui um problema grave de saúde pública. Apesar de apresentar uma prevalência maior associada aos cuidados de saúde, estão também associadas a infeções na comunidade, demonstrando a sua grande capacidade de transmissão. Este padrão verificou-se pela categorização de Portugal, em 2018, no grupo de países com transmissibilidade regional, sendo que em 2015 a mesma classificação colocava Portugal na posição de país com surtos hospitalares, verificando-se assim uma tendência crescente da prevalência destas estirpes.

Uma das grandes implicações deste tipo de estirpes multirresistentes assenta na baixa suscetibilidades às opções terapêuticas disponíveis. Por este motivo, o surgimento de novas opções terapêuticas é fundamental. Recentemente foram desenvolvidos alguns fármacos ou combinações que parecem ter maiores taxas de sucesso clínico em relação ao tratamento previamente existente, nomeadamente ceftazidima/avibactam, meropenem/varborbactam e imipenem/relebactam. Para além dos novos fármacos, é importante realçar que os estudos mais recentes apontam para uma melhoria no resultado clínico com o uso de terapêutica combinada, mesmo com fármacos como colistina, carbapenemos ou tigeciclina em comparação com monoterapia.

Neste momento estão definidos muitos fatores de risco importantes para a colonização e infeção, nomeadamente a presença de hospitalizações recentes, terapia recente com quinolonas, cefalosporinas ou carbapenemos, uso de cateter venoso central, procedimentos cirúrgicos, neoplasias hematológicas, diálise, estadia em áreas de elevada prevalência entre outras. A importância destes fatores de risco prende-se com o facto de poder ser feito um rastreio, recomendado pela DGS, a admissão do internamento de pessoas com fatores de risco, com conseqüente isolamento nos casos positivos.

Pelo facto de ser uma problemática crescente é importante adotar medidas de prevenção da transmissão, nomeadamente medidas de higiene básicas, individuais, ambientais e de resíduos, capazes de impedir a disseminação destas estirpes, assim como políticas de monitorização do uso de antimicrobianos, pela sua capacidade de indução de resistência às opções terapêuticas existentes.

Referências bibliográficas

- Albiger, B., Glasner, C., Struelens, M. J., Grundmann, H., Monnet, D. L., Koraqi, A., Bino, S., Hartl, R., Apfalter, P., Glupczynski, Y., Jans, B., Marković, T., Dedeić-Ljubović, A., Kojić, D., Strateva, T., Sabtcheva, S., Butić, I., Tambić Andrašević, A., Pieridou- Bagatzouni, D., ... Nordmann, P. (2015). Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: Assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Eurosurveillance*, 20(45). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062>.
- Babiker, A., Clarke, L., Doi, Y., & Shields, R. K. (2019). Fosfomicin for treatment of multidrug-resistant pathogens causing urinary tract infection : A real-world perspective and review of the literature. *Diagnostic Microbiology & Infectious Disease*, 95(3). <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.06.008>
- Bassetti, M, Giacobbe, D. R., Giamarellou, H., Viscoli, C., Daikos, G.. (2018). *Management of KPC-producing Klebsiella pneumoniae infections the Critically Ill Patients Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease (ESCMID), Hellenic Society of Chemotherapy (HSC) and Societ a. 24.* <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.030>
- Bassetti, Matteo, & Peghin, M. (2020). *How to manage KPC infections.* Therapeutic advances in Infectious diseases,7, 2049936120912049. 1-12, <https://doi.org/10.1177/2049936120912049>
- Bassetti, Matteo, Roberto, D., & Niki, G. (2019). Efficacy and Safety of Meropenem – Vaborbactam Versus Best Available Therapy for the Treatment of Carbapenem- Resistant Enterobacteriaceae Infections in Patients Without Prior Antimicrobial Failure : A Post Hoc Analysis. *Advances in Therapy*, 36(7), 1771–1777. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00981-y>
- Brolund, A., Lagerqvist, N., Byfors, S., Struelens, M. J., Monnet, D. L., Albiger, B., & Kohlenberg, A. (2019). Worsening epidemiological situation of carbapenemase- producing enterobacteriaceae in europe, assessment by national experts from 37 countries, july 2018. *Eurosurveillance*, 24(9), 1–8. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.9.1900123>
- Carbapenemase Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CP-CRE)
2018 Case Definition. Acedido em : 20, Fevereiro, 2021 em
<https://www.cdc.gov/nndss/conditions/carbapenemase-producing-carbapenem-resistant-enterobacteriaceae/case-definition/2018/>
- Castanheira, M., Mills, J. C., Costello, S. E., Jones, R. N., & Sader, H. S. (2015). Ceftazidime-avibactam activity tested against Enterobacteriaceae isolates from U.S. hospitals (2011 to 2013) and characterization of β -lactamase-producing strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(6), 3509–3517. <https://doi.org/10.1128/AAC.00163-15>
- Centers for Disease Control and Prevention. CDC. (2015). Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). *National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases*, November, 24.
- Daikos, G. L., Tsaousi, S., Tzouveleakis, L. S., Anyfantis, I., Psychogiou, M., Argyropoulou, A., Stefanou, I., Syrsa, V., Miriagou, V., Nepka, M., Georgiadou, S., Markogiannakis,

- A., & Goukos, D. (2014). *Infections : Lowering Mortality by Antibiotic Combination Schemes and the Role of Carbapenems*. 58(4), 2322–2328. <http://doi.org/10.1128/AAC.02166-13>. Epub 2014 Feb 10. PMID: 24514083; PMCID: PMC4023796.
- Direção-Geral da Saúde. (2017). Prevenção da transmissão de enterobactérias resistentes aos carbapenemos em hospitais de cuidados de agudos. *Direção-GeralDa Saúde*, 20.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, second update – 26 September 2019. ECDC: Stockholm; 2019
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020.
- Gutiérrez-gutiérrez, B., Salamanca, E., Cueto, M. De, Hsueh, P., Viale, P., Paño-pardo, J. R., & Venditti, M. (2017). *Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study*. 17(July), 726–734. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30228-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30228-1)
- Hawkey, P. M., Warren, R. E., Livermore, D. M., McNulty, C. A. M., Enoch, D. A., Otter, J. A., & Wilson, A. P. R. (2018). Treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: Report of the British society for antimicrobial chemotherapy/healthcare infection society/british infection association joint working party. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(March), iii2–iii78. <https://doi.org/10.1093/jac/dky027>
- Hou, S., Wu, D., & Feng, X. (2020). Journal of Global Antimicrobial Resistance Polymyxin monotherapy versus polymyxin-based combination therapy against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: A systematic review and meta-analysis. *Integrative Medicine Research*, 23, 197–202. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.08.024>
- Leitão, I.(2014). *Enterobacteriaceae produtoras de carbapenemases : um novo desafio no controlo da infecção hospitalar. Trabalho final de mestrado integrado em medicina. Faculdade de Medicina-Universidade de Lisboa*.
- Livermore, D. M., Macgowan, A. P., & Wale, M. C. J. (1998). Surveillance of antimicrobial resistance. In *British Medical Journal* (Vol. 317, Issue 7159). <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7159.614>
- Lutgring, J. D., & Limbago, B. M. (2016). The Problem of Carbapenemase-Producing-Carbapenem-Resistant-Enterobacteriaceae Detection. *Journal of Clinical Microbiology*, 54(3), 529–534. <https://doi.org/10.1128/JCM.02771-15>
- Meletis, G. (2016). Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 3(1), 15–21. <https://doi.org/10.1177/2049936115621709>
- Pea, A. F., Siega, P. Della, Cojutti, P., Sartor, A., Crapis, M., Scarparo, C., & Bassetti, M. (2016). Might real-time pharmacokinetic / pharmacodynamic optimisation of high- dose continuous-infusion meropenem improve clinical cure in infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* ? Institute of Clinical Pharmacology , Santa Maria della Misericord. *International Journal of Antimicrobial Agents*.

<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.10.018>

- Rodrigues, C., Bavlovic, J., Machado, E., Amorim, J., Peixe, L., & Novais, Â. (2016). KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* in Portugal linked to previously circulating non-CG258 lineages and uncommon genetic platforms (Tn4401d-IncFIA and Tn4401d-IncN). *Frontiers in Microbiology*, 7(JUN). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01000>
- Sheu, C., Chang, Y., Lin, S., Chen, Y., & Hsueh, P. (2019). *Enterobacteriaceae : An Update on Therapeutic i v o r l a n o i v o r*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00080>
- Shields, R. K., Chen, L., Cheng, S., Chavda, K. D., Press, E. G., Snyder, A., Pandey, R., Doi, Y., Kreiswirth, B. N., Nguyen, M. H., & Clancy, C. J. (2017). Emergence of ceftazidime-avibactam resistance due to plasmid-borne blaKPC-3 mutations during treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(3). <https://doi.org/10.1128/AAC.02097-16>
- Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Potoski BA, Marini RV, Doi Y, Kreiswirth BN, Clancy CJ. Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Jul 25;61(8):e00883-17. doi: 10.1128/AAC.00883-17. PMID: 28559250; PMCID: PMC527595.
- Tamma, P., Aitken, S., Bobomo, R., Mathers, A., Duin, D., Clancy, C. Infectious Diseases Society of America Antimicrobial Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections, 2020, 1-38.
- Temkin, E., Adler, A., Lerner, A., & Carmeli, Y. (2014). Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Biology, epidemiology, and management. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1323(1), 22–42. <https://doi.org/10.1111/nyas.12537>
- Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, Losito AR, Bartoletti M, Del Bono V, Corcione S, Maiuro G, Tedeschi S, Celani L, Cardellino CS, Spanu T, Marchese A, Ambretti S, Cauda R, Viscoli C, Viale P; ISGRI-SITA (Italian Study Group on Resistant Infections of the Società Italiana Terapia Antinfettiva). Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Jul;70(7):2133-43. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv086>
- Tumbarello, M., Trecarichi, E. M., De Rosa, F. G., Giannella, M., Giacobbe, D. R., Bassetti, M., Losito, A. R., Bartoletti, M., Del Bono, V., Corcione, S., Maiuro, G., Tedeschi, S., Celani, L., Cardellino, C. S., Spanu, T., Marchese, A., Ambretti, S., Cauda, R., Viscoli, C., & Viale, P. (2015). Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: Differences in therapy and mortality in a multicentre study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(7), 2133–2143. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv086>
- Tumbarello, M., Viale, P., Viscoli, C., Trecarichi, E. M., Tumietto, F., Marchese, A., Spanu, T., Ambretti, S., Ginocchio, F., Cristini, F., Losito, A. R., Tedeschi, S., Cauda, R., & Bassetti, M. (2012). Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: Importance of combination therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 55(7), 943–950. <https://doi.org/10.1093/cid/cis588>

- Tumbarello, M., Trecarichi, E. M., Tumietto, F., Del Bono, V., De Rosa, F. G., Bassetti, M., Losito, A. R., Tedeschi, S., Saffioti, C., Corcione, S., Giannella, M., Raffaelli, F., Pagani, N., Bartoletti, M., Spanu, T., Marchese, A., Cauda, R., Viscoli, C., & Viale, P. (2014). Predictive models for identification of hospitalized patients harboring KPC- producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *58*(6), 3514–3520. <https://doi.org/10.1128/AAC.02373-13>
- Wunderink, R. G., Galia, E. J. G., Amy, R., Bassetti, M., Vazquez, J., Cornely, O. A., Solomkin, J., Bhowmick, T., Bishara, J., Daikos, G. L., Felton, T., Jose, M., Furst, L., Jeong, E., Menichetti, F., Oren, I., Alexander, E. L., Griffith, D., Lomovskaya, O., ... Kaye, K. S. (2018). Effect and Safety of Meropenem – Vaborbactam versus Best- Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections : The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infectious Diseases and Therapy*. <https://doi.org/10.1007/s40121-018-0214-1>
- Zhanel, G. G., Golden, A. R., Zelenitsky, S., Wiebe, K., Lawrence, C. K., Adam, H. J., Idowu, T., Domalaon, R., Schweizer, F., Zhanel, M. A., Wiens, P. R. S. L., Walkty, A. J., Noreddin, A., Lynch, J. P., & James, I. I. I. (2019). Cefiderocol : A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem - Resistant and Multidrug -Resistant Gram - Negative Bacilli. *Drugs*, *0123456789*. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-1055-2>
- Zhanel, G. G., Lawrence, C. K., Adam, H., Schweizer, F., Denisuk, A., Golden, A., Gin, A. S., Hoban, D. J., Lynch, J. P., & James, I. I. I. (2017). *Imipenem – Relebactam and Meropenem – Vaborbactam : Two Novel Carbapenem- b -Lactamase Inhibitor Combinations*. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0851-9>