

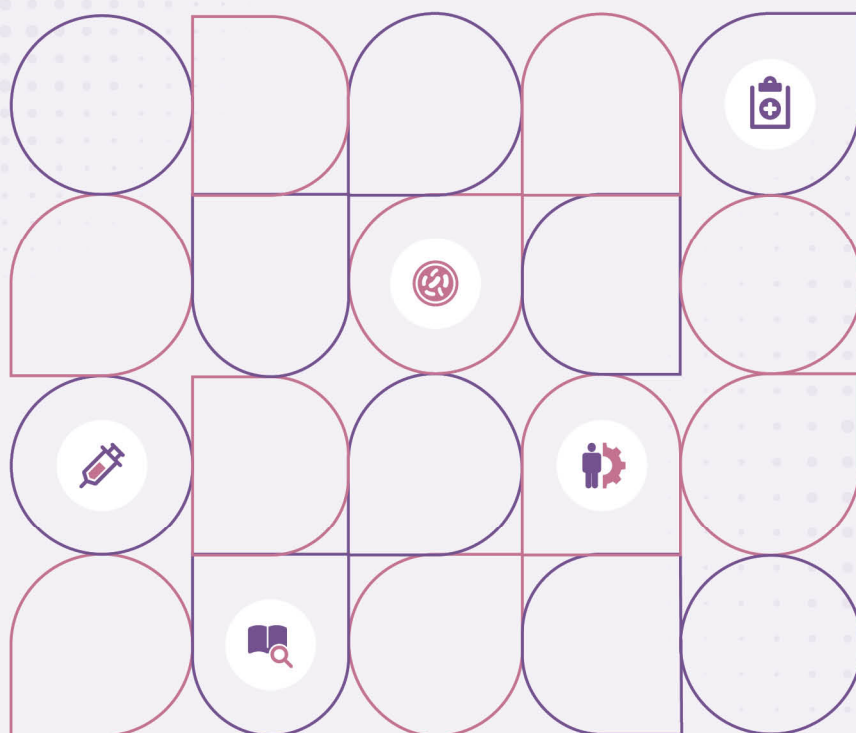
발 간 등 록 번 호

11-1790387-000937-01

2024

카바페넴 내성 장내세균목 감염증 항생제 사용 지침

Guidelines for the antibiotic use for Carbapenem-resistance
Enterobacterales(CRE) infections



질병관리청



대한항균요법학회
Korean Society for Antimicrobial Therapy

지침 사용안내

이 지침은 우리나라의 카바페넴 내성 장내세균목(Carbapenem-resistance Enterobacterales, 이하 CRE) 감염증에 대해 적절한 항생제 사용을 장려하고, 실제 진료 상황에 도움이 되는 기본 원칙을 제시하기 위해서 개발되었습니다.

주요 내용은 CRE 감염증에 대한 일반적인 치료적 접근과 진단법, CRE 감염증에서 항생제의 역할 및 CRE 관련 질환별 추천항생제에 대한 것으로, 국내 사용 가능성 및 향후 도입 가능성을 고려하였습니다.

이 지침은 실제 진료 현장에서 개별 환자를 직접 진료하는 의사에게 참고 자료로 제공하기 위한 것으로, 모든 환자에게 일률적으로 적용하는 것을 권장하지 않습니다.

또한, 개인적인 진료 및 교육 목적으로 사용될 수 있지만, 상업적 목적이나 진료 심사, 임상 의사의 최종적 판단에 대한 적정성 평가 목적으로 사용될 수 없음을 밝힙니다.

이 지침은 다음 학회 및 단체의 자문과 승인을 받았다.

- 대한감염학회

- 대한항균요법학회

* 순서는 가나다 순임

목차

지침 개요	ii
지침개발위원회 명단	vi
CRE 감염증 항생제 사용 지침 요약	vii

CRE 감염증 항생제 사용 지침

Part I. 총론	2
Part II. 항생제 중심 추천	5
Part III. 질환 중심 추천	15
참고문헌	29

부 록

I. 국내 CRE 감염증의 치료현황 분석 결과	46
---------------------------------	----

표 목차

〈표 1〉 권고 강도 및 근거 수준	iv
〈표 2〉 용어 및 약어	v
〈부록 표 1〉 질병관리청 CRE 감염증 신고 환자의 일반적 특성	48
〈부록 표 2〉 환자 분류기준에 따른 퇴원 시 생존 여부	48
〈부록 표 3〉 CRE 분리 검체 현황	49
〈부록 표 4〉 CRE 감염증 분리균 현황	49
〈부록 표 5〉 CPE 감염증의 카바페넴 분해효소 현황	50
〈부록 표 6〉 CRE 균혈증 환자의 일반적 특성	51
〈부록 표 7〉 Charlson 동반질환지수(CCI) 기준 기저질환 현황	52
〈부록 표 8〉 기타 기저질환 및 최근 치료 현황	53



〈부록 표 9〉 CRE 균혈증 환자의 임상적 중증도 현황	54
〈부록 표 10〉 CRE 균혈증 분리균 현황	55
〈부록 표 11〉 CRE 균혈증의 균종별 CPE 동반 여부 및 CPE 종류	56
〈부록 표 12〉 <i>K. pneumoniae</i> 항생제 감수성 유형	57
〈부록 표 13〉 <i>K. pneumoniae</i> MIC 분포	58
〈부록 표 14〉 <i>E. coli</i> 항생제 감수성 유형	58
〈부록 표 15〉 <i>E. coli</i> 의 MIC 분포	59
〈부록 표 16〉 <i>Enterobacter</i> spp. 항생제 감수성 유형	59
〈부록 표 17〉 <i>Enterobacter</i> spp. MIC 분포	60
〈부록 표 18〉 <i>S. marcescens</i> 항생제 감수성 유형	60
〈부록 표 19〉 <i>S. marcescens</i> MIC 분포	61
〈부록 표 20〉 CRE 균혈증의 감염 병소 및 감염 병소 제거 여부	62
〈부록 표 21〉 경험적 항생제1의 계열별 사용 현황	63
〈부록 표 22〉 경험적 항생제1의 적정성 평가	64
〈부록 표 23〉 경험적 항생제2의 계열별 사용 현황	65
〈부록 표 24〉 경험적 항생제2의 적정성 평가	66
〈부록 표 25〉 확정적 항생제1의 계열별 사용 현황	67
〈부록 표 26〉 확정적 항생제1의 적정성 평가	68
〈부록 표 27〉 확정적 항생제2의 계열별 사용 현황	69
〈부록 표 28〉 확정적 항생제2의 적정성 평가	70
〈부록 표 29〉 CRE 균혈증의 2차 합병증 발생	71
〈부록 표 30〉 CRE 균혈증 환자의 치료 결과	72
〈부록 표 31〉 CRE 균혈증 환자의 30일 사망률에 미치는 영향에 대한 분석	75

그림 목차

[부록 그림 1] 경험적 항생제 사용 조합에 따른 생존분석 결과	73
[부록 그림 2] 확정적 항생제 사용 조합에 따른 생존분석 결과	74

2024

카바페넴 내성

장내세균목 감염증

항생제 사용 지침

Guidelines for the antibiotic use for
Carbapenem-resistance
Enterobacterales (CRE) infections



CRE 감염증 항생제 사용 지침

지침개요

지침개발위원회 명단

CRE 감염증 항생제 사용 지침 요약

지침 개요

1. 배경 및 목적

항생제가 개발된 이래 항생제 내성 세균은 끊임없이 출현하고 있으며, 새로 개발된 개별항균제가 내성을 획득하기까지 소요 시간은 점차 짧아지고 있다.

CRE는 카바페넴 계열 항생제인 imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem 중 한 가지 이상의 항생제에 내성을 나타내는 주요 내성 장내세균을 말한다 [1]. 1980년에 CRE가 처음 보고된 이후 최근 CRE 발생이 크게 증가하여 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 CRE를 우선순위 위험군으로 분류하며 CRE 관리의 중요성을 언급하였다 [2].

2021년 국내 항생제 내성균 조사 연보에 따르면 요양병원의 요 분리 장내세균 중 *Klebsiella pneumoniae*의 1%가 meropenem에 내성을 나타냈으며, 종합병원의 요 분리 *K. pneumoniae* 중에서 대표적인 카바페넴 분해효소인 KPC가 차지하는 비율이 2021년 6.2%로 빠르게 증가하고 있다 [3].

CRE 감염증은 2017년 6월 전수감시체계로 전환된 이후 매년 증가하고 있으며, 2018년 11,954건 대비 2022년에는 30,548건이 신고되었고 이 중 카바페넴분해효소 생성 장내세균(Carbapenemase-producing Enterobacterales, 이하 CPE) 감염증은 71% (21,695건)에서 동반되었다. 이에 국내 CRE 감염증에 대한 관리 및 치료가 중요한 공중보건 문제로 대두되었다 [4].

미국과 유럽에서는 각각 2021년과 2022년에 CRE 치료 지침을 제정하였고, 새로 개발된 항생제들의 CRE에 대한 활성도와 효과를 고려하여 중등증 및 중증의 감염증에서 새로 개발된 항생제를 우선적으로 권고하고 있다 [5, 6]. 2024년 1월 기준, 국내에서는 새롭게 개발된 CRE 치료제인 새로운 β -lactam- β -lactamase-inhibitor (BLBLI), cefiderocol, eravacycline, plazomicin 등의 약제 중 현재 사용가능한 신약은 제한적이며 보험 약가 등의 해결해야 할 과제가 남아있다. 국내 임상 현장에서는 주로 기존 치료제의 단독 혹은 병합 요법을 하고 있으나 현재까지 CRE 감염증에 대한 국내 가이드라인은 없는 실정이다.

본 지침에서는 새로운 치료제의 도입과 함께 기존 치료제를 효과적으로 사용할 수 있는 근거를 마련하고 이를 기반으로 한 치료 지침을 제정하고자 한다.

2. 위원회 구성 및 역할

카바페뎀 내성 장내세균목 감염증 지침 개발을 위해 지침개발위원회와 지침 자문위원회를 구성하였다.

가. 지침 개발위원회

개발위원회는 대한항균요법학회 소속 감염내과 및 진단검사의학과 전문의 13명으로 구성하였다. 핵심질문 및 프로토콜 완성, 자료 추출 및 근거수준 결정, 권고안 개발, 후향적 연구과제 참여 등 지침 개발의 전반적인 실무를 담당하였다.

나. 지침 자문위원회

자문위원회는 대한항균요법학회 CRE 연구회 회원 중 감염내과 전문의 5명으로 구성하였고, 지침 개발 과정에 대한 자문을 담당하였다. 또한, 지침개발방법론 및 문헌검색은 관련 전문가 자문을 통해 지침의 근거 및 체계적 문헌검색의 객관성을 확보하였다.

3. 지침의 대상

본 지침은 우리나라의 카바페뎀 내성 장내세균목 감염증에 대한 항생제 사용의 기본 원칙을 제시한다.

4. 지침 개발과정

가. 핵심 임상질문 선정

CRE 감염증 치료에 대한 체계적 문헌검색을 통해 핵심질문안이 도출되었으며, 이를 토대로 지침개발 위원회 검토 과정에서 초기 핵심질문(key question, KQ) 11개를 선정하였다. 국내 사용가능성과 향후 도입가능성을 고려하였으며, 내·외부 전문가 검토를 거쳐 최종 10개의 핵심질문을 선정하였다.

나. 문헌검색

핵심질문에 대한 문헌검색은 최근 10년 이내의 영문 문헌을 대상으로 하였으며, 국외 문헌은 Pubmed, Cochrane Library 및 EMBASE를 검색하였고, 국내 문헌은 한국의학논문데이터베이스(KMBase)와 학술연구정보서비스(RISS)를 활용하였다. 문헌검색을 통해 도출된 핵심질문은 MeSH 및 Emtree 등의 통제어¹와 자연어를 조합하여 민감도를 높였으며, 총 151개의 참고문헌을 인용하여 지침을 개발하였다.

1. (MeSH) Pubmed, Cochrane, (Emtree) Embase

5. 권고 강도 및 근거 수준

GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation) 체계를 사용하여 권고 강도와 근거 수준을 분류하였다 [7].

〈표 1〉 권고 강도 및 근거 수준

권고 강도	
강함(strong)	근거수준, 이득과 위해, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 대부분의 임상 상황에서 강하게 권고한다.
약함(weak)	권고 강도가 강함이 아닌 모든 경우에 해당한다.
근거 수준	
높음(high)	다른 연구가 효과 추정치에 대한 신뢰를 바꾸는 경우가 거의 없다.
중등도(moderate)	다른 연구가 효과 추정치에 대한 신뢰에 중요한 영향을 미칠 수 있으며 추정값이 변할 수 있다.
낮음(low)	다른 연구가 효과 추정치에 대한 신뢰에 매우 중요한 영향을 미칠 수 있으며 추정값이 변할 수 있다.
매우 낮음(very low)	효과의 추정값에 대한 확신이 거의 없다.

6. 내·외부 전문가 검토

개발된 지침안은 지침 개발위원회 및 자문위원회에서 검토 후 감염관련 학술대회에서 발표하였고, CRE 연구회를 통해서 외부전문가 의견을 수렴하였으며, 논의된 내용은 지침 개발위원회 회의를 통해 수정·보완하였다. 최종 지침은 대한감염학회 및 대한항균요법학회에서 검토·승인하였고, 지침 발간본에 대해 대한감염학회, 대한결핵 및 호흡기학회, 대한소아감염학회에서 검토하였다.

7. 용어 및 약어 정리

본 지침에서는 의학용어집 제6판(대한의사협회 발행, 2020년 3월 개정)을 기준으로 관련된 학술 용어들을 한글로 표기하였다. 한글로 의미 전달이 되지 않거나, 병원체 이름, 고유명사, 약품명 같이 한글로 표기할 수 없는 용어들은 영문으로 표기하였다. 약어는 최초에는 전체 용어와 함께 괄호 안에 약어를 표기하였고, 추후에는 약어로만 표기하였다. 본 지침에 표기된 약어, 병원체명은 아래와 같다.

〈표 2〉 용어 및 약어

구분	영문명	한글명
CRE	Carbapenem-resistance Enterobacterales	카바페넴 내성 장내세균목
CPE	Carbapenemase producing Enterobacterales	카바페넴분해효소 생산 장내세균목
Newer BLBLI	Newer β -lactam- β -lactamase-inhibitor	새로운 베타락탐 베타락탐분해효소억제제
ESBL	Extended-spectrum β -lactamase	광범위 베타락탐 분해효소
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	폐렴막대균
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	대장균
<i>A. baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	아시네토박터 바우마니균
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	녹농균

8. 지원

본 지침은 질병관리청 정책용역사업(2022-10-014) 지원으로 수행되었다.

지침개발위원회 명단

위원장

박 윤 수 연세대학교 의과대학

위 원

박 세 윤 한양대학교 의과대학

김 봉 영 한양대학교 의과대학

김 영 아 국민건강보험 일산병원

김 용 찬 연세대학교 의과대학

김 정 호 연세대학교 의과대학

문 송 미 서울대학교 의과대학

백 예 지 순천향대학교 의과대학

송 준 영 고려대학교 의과대학

성 혜 고려대학교 의과대학

윤 진 구 고려대학교 의과대학

최 준 용 연세대학교 의과대학

허 남 우 연세대학교 의과대학

CRE 감염증 항생제 사용 지침 요약

권고사항		권고 강도	근거 수준
KQ 1. CRE 감염증의 일반적인 치료의 추천은 무엇인가?			
1-1.	입원환자의 경우 혈액배양 검사를 최소 2쌍을 시행하고 감염증이 의심되는 부위의 검체를 획득하여 배양검사를 한다.	강함	낮음
1-2.	감염원에 대해서 평가 후 원인 교정을 할 수 있는 경우에는 적극적으로 원인 교정을 하도록 한다.	강함	중등도
1-3.	CRE 감염증에서 감염병 발생 부위(비복잡성/복잡성 요로감염, 복강내 감염, 폐렴)와 감염병의 중증도(균혈증 동반여부 등)에 따른 치료 전략을 정한다.	강함	중등도
KQ 2. CRE genotype 검사에 대한 일반적인 추천은 무엇인가?			
2-1.	감염증이 의심되는 환자에서 시행된 배양검사서 CRE 가 분리된 경우 카바페뎀분해효소 생성 여부와 종류에 대한 검사를 시행한다.	강함	중등도
2-2.	반복해서 CRE 감염증이 발생하는 경우, 치료된 감염이 재발하거나, 혹은 분리된 균주의 감수성 양상의 변화가 있는 경우, 카바페뎀분해효소 검사를 고려한다.	약함	낮음
KQ 3. CRE 감염증 치료에서 tetracycline은 효과적인가?			
3-1.	CRE 감염증에서 새로운 β -lactam- β -lactamase-inhibitor 를 사용할 수 없는 경우 tigecycline 을 대체 약제로서 고려할 수 있다.	약함	낮음
3-2.	Tigecycline 은 혈중, 소변 내 농도가 낮아 혈류감염, 복잡성 요로감염 치료에는 권장하지 않는다.	약함	중등도
3-3.	중증 CRE 감염증, CRE 폐렴에서 tigecycline 을 사용하는 경우에는 고용량 치료(high-dose therapy) 및 병합 요법(combination therapy)를 고려한다.	약함	중등도
KQ 4. CRE 감염증 치료에서 polymyxins은 효과적인가?			
4-1.	CRE 감염증에서 새로운 β -lactam- β -lactamase-inhibitor 를 사용할 수 없는 경우 colistin 사용을 고려할 수 있다.	약함	낮음
4-2.	중증 CRE 감염증 (원내폐렴, 혈류감염 등)에서 colistin 을 사용하는 경우에는 병합 요법(combination therapy)을 권장한다.	약함	중등도
4-3.	CRE 폐렴에서 inhaled colistin 사용은 효과에 대한 근거가 부족하며 일반적으로 권장하지 않는다.	약함	매우 낮음
4-4.	Creatinine clearance에 따른 용량 설정과 신독성 등 부작용 발생 모니터링이 필요하다.	강함	낮음
KQ 5. CRE 감염증 치료에서 carbapenem은 효과적인가?			
5-1.	Ertapenem에 내성 (i.e. ertapenem MIC $\geq 2\mu\text{g/mL}$)이지만, meropenem에 감수성 (meropenem MIC $\leq 1\mu\text{g/mL}$)이고, 카바페뎀 분해효소 음성인 경우, meropenem 2g을 8시간 간격으로 3시간 동안 오래 정주하는 방법(extended infusion)을 고려한다.	약함	낮음
5-2.	CRE 감염증으로 새로 개발된 항생제 사용할 수 없는 경우, meropenem MIC가 8mg/L 이하인 CRE 감염증에 meropenem과 다른 항생제의 병합 요법을 시도할 수 있고, 이 경우 meropenem을 오래 정주하는 방법을 고려할 수 있다.	약함	낮음

권고사항		권고 강도	근거 수준
KQ 6. CRE 감염증 치료에서 기타 항생제(e.g. fluoroquinolons, aminoglycosides 등)는 효과적인가?			
6-1.	항생제 적정사용 관리(antibiotic stewardship)적인 관점에서 단순 요로감염의 경우 감수성 있는 기존 약제(ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, nitrofurantoin, aminoglycosides, colistin)를 새롭게 개발된 약제(새로운 β -lactam- β -lactamase-inhibitor)보다 우선적으로 고려할 수 있다.	약함	낮음
6-2.	CRE에 의한 단순 요로감염과 같은 경우 ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, nitrofurantoin, aminoglycosides, colistin 중 감수성 있는 약제로 치료해 볼 수 있다. 또한, Nitrofurantoin의 경우 비복잡성 방광염에서 사용할 수 있으나 신우신염/복잡성 방광염에서는 사용할 수 없다.	약함	낮음
6-3.	CRE에 의한 복잡성 요로감염인 경우라도 aminoglycosides에 감수성이 있다면 aminoglycosides 단독 요법을 사용해 볼 수 있다.	약함	낮음
KQ 7. CRE 감염증 치료에서 병합 요법은 효과적인가?			
7-1.	CRE에 의한 중증의 감염증 치료에서 감수성 있는 새로운 β -lactam- β -lactamase-inhibitor 단독 요법이 추천되며 병합 요법은 권장하지 않는다.	강함	낮음
7-2.	Metallo- β -lactamase (NDM, VIM, 또는 IMP)생성 균주에 의한 감염증일 경우 ceftazidime-avibactam + aztreonam 조합의 병합 요법을 고려할 수 있다.	약함	중등도
7-3.	CRE에 의한 중증 감염증의 치료에서 새로운 β -lactam- β -lactamase-inhibitor 사용이 어려운 경우 감수성 있는 기존 약제들로 병합 요법을 고려할 수 있다.	약함	낮음
KQ 8. CRE 요로감염에서 선호되는 항생제 치료는 무엇인가?			
8-1.	CRE에 대한 항생제 감수성 검사 결과가 항생제 선택의 가장 중요한 기준이며, ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, nitrofurantoin, aminoglycosides 중 감수성을 나타내는 약제가 존재할 경우 해당 약제 중 하나를 사용할 수 있다. Nitrofurantoin의 경우 비복잡성 방광염에서 사용할 수 있으나 신우신염/복잡성 방광염에서는 사용할 수 없다.	강함	낮음
8-2.	CRE의 항생제 감수성 결과에서 meropenem에 감수성을 나타내고 카바페넴분해효소 검사결과를 알 수 없거나 음성인 경우 meropenem을 사용할 수 있다. 신우신염/복잡성 방광염에서는 meropenem을 extended infusion 용법으로 사용하는 것이 선호된다.	약함	낮음
8-3.	CRE의 항생제 감수성 검사를 시행했을 때 ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, nitrofurantoin, aminoglycosides, 및 meropenem에 감수성을 나타내지 않을 경우 ceftazidime-avibactam, colistin, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam, cefiderocol을 치료제로 고려할 수 있다.	약함	높음
KQ 9. CRE 복잡성 복강내 감염 치료에 대한 추천은 무엇인가?			
9-1.	CRE 복잡성 복강내 감염은 polymyxin 기반의 병합 요법하는 것을 고려할 수 있다.	약함	매우 낮음
9-2.	Polymyxin 기반의 병합 요법으로 colistin과 tigecycline 병합 또는 colistin과 meropenem의 병합 요법을 고려할 수 있으며, 병합하는 항생제는 항생제 감수성 결과를 바탕으로 선택해야 한다.	약함	매우 낮음
9-3.	중증도가 높지 않은 CRE 복잡성 복강내 감염에서 tigecycline 또는 eravacycline 단독요법을 치료로 고려할 수 있다.	약함	매우 낮음
9-4.	Metallo- β -lactamase를 생성하지 않는 CRE로 인한 복잡성 복강내 감염의 가능한 치료로 ceftazidime-avibactam과 metronidazole의 병합 요법을 고려할 수 있다.	약함	매우 낮음
9-5.	Metallo- β -lactamase를 생성하지 않는 CRE로 인한 복잡성 복강내 감염의 가능한 치료로 imipenem-cilastatin-relebactam 단독 요법을 고려할 수 있다.	약함	낮음

권고사항		권고 강도	근거 수준
KQ 10.	요로감염, 복잡성 복강내 감염을 제외한 CRE 감염증(e.g. 균혈증, 폐렴 등) 치료에 대한 추천되는 항생제는 무엇인가?		
10-1.	요로감염, 복잡성 복강내 감염을 제외한 CPE 감염증에서 새로운 β -lactam- β -lactamase-inhibitor이 1차 치료 약제로 권고되며 카바페넴분해효소 Ambler class에 따라 항생제를 다르게 투약한다.	강함	높음
10-2.	KPC 생성 CRE 감염증에서는 meropenem-vaborbactam, ceftazidime-avibactam 또는 imipenem-cilastatin-relebactam을 권장한다.	강함	중등도
10-3.	NDM 또는 다른 metallo- β -lactamase 생성 CPE 감염증에서는 ceftazidime-avibactam과 aztreonam 병합 요법, 또는 cefiderocol 단독 요법을 권장한다. Aztreonam 사용이 어려운 경우, ceftazidime-avibactam 단독 요법은 권장되지 않으며, colistin, tigecycline, aminoglycosides에 감수성이 있는지 확인하며 감수성 있는 약제가 포함된 병합 요법을 고려한다.	강함	중등도
10-4.	OXA-48 유사 카바페넴분해효소 생성 CPE 감염증에서는 ceftazidime-avibactam이 권장한다.	강함	중등도
10-5.	새로운 β -lactam- β -lactamase-inhibitor 사용하기 어려운 상황에서 CPE 감염증 치료 원칙은 가급적 감수성이 입증된 항생제를 선택하되 약동/약력학적 특성, 감염 부위, 부작용 및 금기사항을 고려하여 단일 혹은 병합 요법을 선택해서 치료해야 한다.	강함	중등도
10-6.	새로운 β -lactam- β -lactamase-inhibitor 사용이 불가능한 경우, 균혈증 등의 중증 감염에서 병합 요법을 고려할 수 있으며 colistin, tigecycline, aminoglycosides에 감수성이 있는지 확인하며 감수성 있는 약제가 포함된 병합 요법을 고려한다.	약함	중등도
10-7.	새로운 β -lactam- β -lactamase-inhibitor 사용이 불가능한 경우, meropenem MIC가 8mg/L 이하인 CRE 감염증에 meropenem과 다른 항생제의 병합 요법을 할 수 있고, 이 경우 meropenem 2g을 8시간 간격으로 3시간 동안 오래 정주하는 방법 (extended infusion)으로 투여할 수 있다.	약함	낮음
10-8.	카바페넴분해효소 음성, ertapenem 내성이나 meropenem 감수성인 CRE 감염증에서 meropenem 2g을 8시간 간격으로 3시간 동안 오래 정주하는 방법(extended infusion)이 권고된다. 대체 항생제로 감수성이 있는 다른 약제를 투여해 볼 수 있다.	약함	낮음
10-9.	카바페넴분해효소 결과를 알 수 없는 경우, ertapenem 내성이나 meropenem 감수성인 CRE 감염증에서 meropenem extended infusion, ceftazidime-avibactam, meropenem-varbactam이 추천된다.	약함	낮음
10-10.	카바페넴분해효소 결과를 알 수 없거나 음성인 경우, 표현형에서 ertapenem과 meropenem에 내성인 CRE 감염증에서 ceftazidime/avibactam, meropenem/varbactam, imipenem/cilastatin/relebactam이 권고되며, cefiderocol은 대체 항생제로 투여할 수 있다.	약함	낮음
10-11.	카바페넴분해효소 결과를 알 수 없거나 음성인 경우, 표현형에서 ertapenem과 meropenem에 내성인 CRE 감염증에서, 새로운 BLBLI 사용이 불가능한 경우, 감염 전문가의 자문이 권고된다. 항생제 감수성 결과를 바탕으로 중증 감염 (특히 혈류감염)에서 colistin 혹은 meropenem extended infusion 기반의 병합 요법을 해볼 수 있다.	약함	낮음

2024

카바페넴 내성 장내세균목 감염증 항생제 사용 지침





CRE 감염증 항생제 사용 지침

Part I. 총론

Part II. 항생제 중심 추천

Part III. 질환 중심 추천

핵심질문

1.

CRE 감염증의 일반적인 치료의 추천은 무엇인가?

» 권고문

- 1-1. 입원환자의 경우 혈액배양 검사를 최소 2 쌍을 시행하고 감염증이 의심되는 부위의 검체를 획득하여 배양검사를 한다. [권고강도 강함, 근거수준 낮음]
- 1-2. 감염원에 대해서 평가 후 원인 교정을 할 수 있는 경우에는 적극적으로 원인 교정을 하도록 한다. [권고강도 강함, 근거수준 중등도]
- 1-3. CRE 감염증에서 감염병 발생부위(비복잡성/복잡성 요로감염, 복강내 감염, 폐렴)와 감염병의 중증도(균혈 중 동반여부 등)에 따른 치료 전략을 정한다. [권고강도 강함, 근거수준 중등도]

» 근거 요약

CRE 감염증에서 적절한 항생제의 선택은 환자의 예후에 영향을 미치는 중요한 인자로 밝혀졌다 [8-10]. 국내에서 92명의 KPC-producing *K. pneumoniae* 혹은 *E. coli* 균혈증의 환자를 대상으로 시행한 분석에서 30일 사망률은 38% (35/92)이었고 다변량분석에서 APACHE II score와 적절한 항생제 사용이 사망률에 의미있게 영향을 미치는 것으로 확인되었다 [8]. Global Antimicrobial Resistance Surveillance의 데이터에서 579건의 *K. pneumoniae* 균혈증을 분석했을때에 카바페넴 내성인 경우에 감수성인 경우보다 부적절한 항생제 사용률의 빈도가 높음을 확인하였다 [10]. 따라서 적절한 항생제 처방을 위해서는 감염병이 의심되는 부위의 검체를 획득하여 배양검사를 시행하는 것을 추천하고 균혈증이 의심되는 경우에는 최소 2쌍의 혈액배양 검사를 시행한다. 경험적 항생제 처방을 할 때에는 최근 항생제 사용률, 의료기관 입원력, 지역사회 내성균 분포 등을 고려하여 적절한 항생제 처방을 시행해야 하겠다 [11]. 국내에서 시행한 CRE 균혈증 연구에서는 총 133건의 *E. coli*, *K. pneumoniae* 균혈증을 분석하였고 제거할 수 없는 감염원(non-eradicable focus)이 있는 경우에 사망률이 높은 것으로 확인되었다. 따라서 감염원이 있는 경우 적극적으로 감염원을 조절하는 것이 추천된다 [9]. 이러한 적절한 항생제 사용과 감염원의 조절은 중국에서 시행한 187건의 CRE 균혈증 연구에서도 동일하게 사망률에 영향을 미치는 인자로 확인되었다 [12]. 따라서 감염원을 확인하고 조절하는 것은 CRE 감염증 치료 결과에 영향을 미치는 중요한 요소임을 알 수 있다.

경증의 단순 요로감염에서는 항생제 감수성이 있는 경우 국내에서 사용가능한 항생제 단독 요법으로 치료 효과를 기대해 볼 수 있다. 반면 중등증 및 중증의 감염에서는 기존의 항생제 치료만 가능하다면 단독 요법보다는 병합 요법을 하거나, 허가된 용량보다 고용량 사용을 고려해야 한다. 2021, 2022년 발표된 미국, 유럽의 CRE 감염증 치료지침에서는 중등증 및 중증의 CRE 감염증에서는 새로 개발된 항생제(newer BLBLI 등)를 우선적으로 권고하고 있다 [5, 6]. 그러나 이러한 권고를 하기에는 국내에서 수집된 자료가 부족하고 새로 개발된 항생제 사용이 제한적이므로 근거를 보완할 필요가 있다. CRE 감염증에 대한 항생제 선택에서는 현재 사용이 가능한 항생제의 종류를 파악하고 감염부위, 감염의 중증도를 우선적으로 분류하여 치료 전략을 정하도록 한다.

핵심질문

2.

CRE genotype 검사에 대한 일반적인 추천은 무엇인가?

» 권고문

- 2-1. 감염증이 의심되는 환자에서 시행된 배양검사서 최초로 CRE 가 분리된 경우 카바페넴분해효소 생성 여부와 종류에 대한 검사를 시행한다. [권고강도 강함, 근거수준 중등도]
- 2-2. 반복해서 CRE 감염증이 발생하는 경우, 치료된 감염이 재발하거나, 혹은 분리된 균주의 감수성 양상의 변화가 있는 경우, 카바페넴분해효소 검사를 고려한다. [권고강도 약함, 근거수준 낮음]

» 근거 요약

Ceftazidime-avibactam은 새로 도입된 CRE 치료제로 KPC와 OXA-like 카바페넴분해효소(e.g., OXA-48)를 억제할 수 있으므로 CPE에서 유전형을 확인하는 것이 환자 치료 방향을 결정하는데 중요하다 [13]. 유전형 검사가 어려운 경우 항생제 감수성 시험으로 ceftazidime-avibactam에 대한 감수성 유무를 확인하는 것으로 대체할 수 있다.

카바페넴분해효소 유전자를 정확하게 확인하기 위해서 중합효소연쇄반응-서열분석법(PCR-sequencing)을 이용하는데 자체 검사가 불가능한 경우 시도 보건환경연구원(질병관리청)에 의뢰할 수 있으나 검사 소요 시간이 오래 걸릴 수 있다 [14]. 자동화된 실시간 중합효소연쇄반응법(e.g., Xpert Carba-R)이 가능한 의료기관에서는 좀 더 신속하게 결과를 얻을 수 있으며, Xpert Carba-R 검사를 이용하면 국내에서 흔한 KPC, IMP-1, VIM, NDM 및 OXA-48 유사 카바페넴분해효소를 1시간 내에 검출할 수 있다 [15]. 유전형 검사법을 적용하기 어려운 경우 표현형 검사법인 면역크로마토그래피법(e.g., NG-Test CARBA-5)을 이용할 수도 있다 [16]. NG-Test CARBA-5는 카바페넴 분해효소 5종(NDM, IMP, VIM, OXA-48 및 KPC)을 순배양 집락을 이용해 15분 만에 확인할 수 있다.

반복해서 다른 부위에 CRE 감염증이 발생하는 경우나 치료된 감염이 재발하는 경우, 다른 유전형에 의한 감염의 가능성 있으므로 카바페넴분해효소 생성 여부와 어떤 타입인지 새로 결정할 필요가 있다. 또한 입원 중에도 분리된 균주의 감수성 양상이 달라지면 다른 유전형의 카바페넴분해효소를 생성하는 균에 추가로 감염되었는지 확인을 위해 다시 검사할 필요가 있다. 그 밖에도 Modified Hodge test를 시행하여 카바페넴분해효소 생성 여부를 확인해 볼 수 있다.

핵심질문

3.

CRE 감염증 치료에서 tetracycline은 효과적인가?

» 권고문

- 3-1. CRE 감염증에서 새로운 β -lactam- β -lactamase-inhibitor를 사용할 수 없는 경우 tigecycline을 대체 약제로서 고려할 수 있다. [권고강도 약함, 근거수준 낮음]
- 3-2. Tigecycline은 혈중, 소변 내 농도가 낮아 혈류감염, 복잡성 요로감염 치료에는 권장하지 않는다. [권고강도 약함, 근거수준 중등도]
- 3-3. 중증 CRE 감염증, CRE 폐렴에서 tigecycline을 사용하는 경우에는 고용량 치료(high-dose therapy) 및 병합 요법(combination therapy)을 고려한다. [권고강도 약함, 근거수준 중등도]

» 근거 요약

Tetracycline 유도체 계열의 항생제들로 국내에 minocycline, doxycycline, tigecycline이 도입되어 사용되고 있으며 eravacycline, omadacycline이 미국과 유럽의 승인을 받았으나 국내에는 아직 도입되지 않았다. CRE와 같은 다제내성 그람음성균 감염의 치료에 대해서는 주로 tigecycline에 관한 연구가 많다. CRE의 시험관내 약제 감수성에 대한 연구들에 의하면 tigecycline에 대한 내성이 높지 않은 것으로 여겨진다. 미국과 유럽에서 시행된 Tetracycline 유도체 계열 항생제에 대한 감수성 연구에서 CRE 균주의 89%에서 최대 99%에서 감수성을 보이는 것을 확인한 바 있다 [17, 18]. 국내의 연구는 균주 수가 많지 않으나 22개 CRE 균주 중 2개에서만 tigecycline 내성을 보였던 보고가 있다 [19]. 미국에서는 CRE 감염증의 약 2-5%에서 tigecycline을 사용하고 있다 [20].

Tigecycline은 투여 이후 분포가 빠르게 일어나고 혈중과 소변 내 농도가 낮아 요로감염이나 혈류 감염에는 사용을 권장하지 않으며 원내 폐렴과 인공호흡기 관련 폐렴의 치료에도 승인을 받지 못하였다 [21]. 그러나 위에서 언급한 바와 같이 CRE의 시험관내 검사에서는 감수성을 보이는 경우가 많으므로 다른 항생제와의 병합 요법 [22, 23] 과 고용량 치료 [24-26] 의 효과의 우월성에 대한 연구가 많이 이루어졌다. 이러한 문헌을 근거로 미국과 유럽의 주요 지침에서는 새로운 BLBLI를 사용할 수 없고 중증 CRE 감염증인 경우에 tigecycline 병합 요법이나 고용량 치료를 고려할 수 있음을 제시하고 있다 [6, 27, 28]. Ni 등은 CRE 감염증의 tigecycline 치료에 대한 21개 연구의 메타분석에서 tigecycline 병합 요법군의 사망률 감소, 고용량 치료군의 중환자실 체류기간 감소를 보였다 [29].

항생제 중심 추천

Minocycline은 카바페넴 내성 *A. baumannii* 감염증에서 병합 요법으로 사용할 때 효과를 기대할 수 있음을 메타분석에서 확인한 바 있으나 CRE 감염증에 대해서는 사용 근거가 부족하다 [30]. Minocycline에 대한 CRE의 감수성 또한 tigecycline에 비해 낮은 것으로 알려져 있다 [17]. 미국 지침에서는 CRE 감염증에 minocycline을 사용할 시 주의를 기울일 것을 언급하고 있다 [28].

Doxycycline 또한 CRE 감염증에 대해서는 근거가 부족하며 tigecycline에 비해 감수성을 보이는 비율이 낮으나 소변 내 농도가 높아 CRE에 의한 단순 요로감염에서는 치료에 사용을 고려할 수 있다 [31, 32].

CRE 감염증 치료에서 polymyxins은 효과적인가?

» 권고문

- 4-1. CRE 감염증에서 새로운 β -lactam- β -lactamase-inhibitor 를 사용할 수 없는 경우 colistin 사용을 고려할 수 있다. [권고강도 약함, 근거수준 낮음]
- 4-2. 중증 CRE 감염증(원내폐렴, 혈류감염 등)에서 colistin 을 사용하는 경우에는 병합 요법(combination therapy)을 권장한다. [권고강도 약함, 근거수준 중등도]
- 4-3. CRE 폐렴에서 inhaled colistin 사용은 효과에 대한 근거가 부족하며 일반적으로 권장하지 않는다. [권고강도 약함, 근거수준 매우 낮음]
- 4-4. Creatinine clearance 에 따른 용량 설정과 신독성 등 부작용 발생 모니터링이 필요하다. [권고강도 강함, 근거수준 낮음]

» 근거 요약

Polymyxin은 임상적으로 polymyxin B와 polymyxin E (colistin) 가 사용되고 있으며 국내에는 colistin 만이 도입되어 사용되고 있다. Colistin methanesulfonate는 정맥 주사를 통해 투여되며 체내에서 가수분해를 통해 colistin 활성 분자로 전환되어 약효를 나타내기 때문에 중환자나 신기능 저하 환자에서 필요한 치료 농도에 도달 및 유지하기가 어렵고 신독성을 나타내기 쉽다 [27]. 또한 colistin에 대한 내성의 증가, 약제 감수성 검사의 일반화가 아직 이루어지지 않은 점 등이 colistin의 사용을 어렵게 한다 [33, 34]. Colistin의 그람음성균에 대한 임상적 효능에 대한 연구들은 대부분 CRE가 확산되기 이전인 2010년 이전의 연구들에 집중되어 있다 [35-38]. 또한 최근 개발된 새로운 약제들인 ceftazidime-avibactam [39-45], meropenem-vaborbactam [46], imipenem-relebactam [47] 과 colistin 기반 병합 요법 비교 연구에서 신약들과 비교하여 CRE 치료에 있어 비슷하거나 열등함을 보였다. 따라서 CRE 감염증 치료에서는 새로운 BLBLI 치료제를 우선적으로 권장하며 이러한 약제 사용이 불가능한 경우 colistin 사용을 고려할 수 있다. 2022년 미국 감염학회의 CRE 감염증 치료에 대한 지침에서는 새로운 BLBLI의 우월성에 근거하여 colistin의 사용을 더 이상 추천하지 않는다 [28]. 또한 유럽 감염학회 지침에서도 중증 CRE 감염증 또는 호기성 그람 음성균 감염에서 다른 효과적인 약제를 사용할 수 없을 때에 colistin 사용을 고려할 것을 권장하고 있다 [6].

항생제 중심 추천

현재까지의 주요 지침과 메타분석에서 CRE 감염증 치료에 colistin 병합 요법을 우선적으로 권장하고 있으며 여러 연구들에서 병합 요법의 우월성을 보여주고 있다. Zusman 등은 22개의 관련 연구 메타분석을 통해 카바페넴 내성 그람 음성균 감염에서 polymyxin 병합 요법이 단독 요법에 비해 사망률이 감소함을 보였으나 대부분 연구들의 질이 낮음을 밝힌 바 있다 [48]. Sy 등은 10개의 CRE 혈류감염 치료 연구의 메타분석을 통해 colistin 병합 요법에서 단독 요법보다 30일 사망률이 낮음을 보였다 [49]. 이 외에도 다수의 연구와 메타분석에서 colistin의 병합 요법의 우수성을 확인할 수 있다 [50-55].

CRE 폐렴에서 흡입(inhaled) colistin의 사용에 대한 근거는 매우 부족하다. 대부분의 inhaled colistin의 효능에 대한 연구는 낭성섬유증환자 또는 *P. aeruginosa*, *A. baumannii* 등의 CRE 외의 그람 음성균 감염 환자에 집중되어 있으며 CRE 폐렴에 대한 연구는 드물다. 최근의 13개 연구 메타분석에서는 colistin 주사 단독 요법과 주사와 흡입 colistin 병합 요법의 효능의 차이를 발견하지 못하였다 [56].

CRE 감염증 치료에서 carbapenem은 효과적인가?

» 권고문

- 5-1. Ertapenem 에 내성 (i.e. ertapenem MIC $\geq 2\mu\text{g/mL}$)이지만, meropenem 에 감수성 (meropenem MIC $\leq 1\mu\text{g/mL}$)이고, 카바페넴 분해효소 음성인 경우에, meropenem 을 3 시간 동안 오래 정주하는 방법(extended infusion) 을 고려한다. [권고강도 약함, 근거수준 낮음]
- 5-2. CRE 감염증으로 새로 개발된 항생제 사용할 수 없는 경우, meropenem MIC 가 8 mg/L 이하인 CRE 감염증에 meropenem 과 다른 항생제의 병합 요법을 시도할 수 있고, 이 경우 meropenem 을 오래 정주하는 방법을 고려할 수 있다. [권고강도 약함, 근거수준 낮음]

» 근거 요약

CRE 감염증의 치료에서 새로운 항생제가 개발되기 이전에, meropenem, imipenem-cilastatin 등의 과거에 개발된 carbapenem 계 항생제를 다른 항생제와 병합하여 CRE 감염증 치료를 위해 사용하는 것이 유용한지에 대한 연구들이 있었다.

Carbapenem은 다른 베타락탐 계열 항생제와 마찬가지로 시간 의존형 항생제이므로 MIC이상을 유지하는 시간(time above MIC, T>MIC)이 임상적 효능과 연관된 약력학을 가진다 [57]. 신기능이 정상인 패혈증 환자를 대상으로 meropenem 1g을 8시간 간격으로 투여한 경우와 meropenem 3g을 24시간 동안 지속 정주한 경우를 비교한 연구에서 24시간 동안 지속 정주한 경우에 피하조직과 혈장 내 meropenem 농도가 높았고, 지속 정주 방법이 우월한 약력학 지표를 달성할 수 있었다 [58].

Carbapenem 내성 그람음성균에 의한 균혈증, 인공호흡기폐렴, 원내폐렴, 요로감염 패혈증에서 colistin 단독 요법에 비해 colistin, meropenem 병합 요법이 임상 결과를 개선시킬 수 있는지를 평가한 전향적 임상시험(AIDA trial) 이 이스라엘, 그리스, 이탈리아의 6개 병원에서 진행되었다 [59]. 이 연구에서 meropenem 2g을 8시간 간격으로 3시간 동안 오래 정주하는 방법(extended infusion)으로 투여 되었다. Carbapenem 내성 그람음성균 종류에는 *A. baumannii*가 가장 많았고, Enterobacteriaceae, Pseudomonas 이 모두 포함되었다. 치료 실패율, 28일 사망률, 14일 사망률 모두 양군 간에 차이가 없었고, CRE 감염증 환자만 포함한 세부분석에서도 예후의 차이가 없었다.

항생제 중심 추천

KPC 생성 *K. pneumoniae* 감염 환자 661명의 예후 인자를 후향적으로 분석한 이탈리아 연구에서, meropenem MIC 가 8 mg/L 이하일 때 meropenem 이 포함된 병합 요법이 14일 사망률을 낮추는 것으로 나타났다 [60]. 이 연구에 포함된 595명의 균혈증 환자를 대상으로 사후 분석한 논문에서, meropenem 이 포함된 병합 요법이 meropenem MIC 가 16 mg/L 이상으로 높은 경우에도 낮은 14일 사망률과 연관이 있었는데, 이 연구 대상자에서 meropenem은 2g을 8시간 간격으로 3시간 동안 오래 정주하는 방법으로 투여 되었다 [61].

CRE 감염증 치료에서 기타 항생제(e.g., fluoroquinolone, aminoglycosides 등)는 효과적인가?

» 권고문

- 6-1. 항생제 적정사용 관리(antibiotic stewardship)적인 관점에서 단순 요로감염의 경우 감수성 있는 기존 약제 (ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, nitrofurantoin, aminoglycosides, colistin)를 새롭게 개발된 약제(새로운 β -lactam- β -lactamase-inhibitor)보다 우선적으로 고려할 수 있다. [권고강도 약함, 근거수준 낮음]
- 6-2. CRE 에 의한 단순 요로감염과 같은 경우 ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, nitrofurantoin, aminoglycosides, colistin 중 감수성 있는 약제로 치료해 볼 수 있다. 또한, Nitrofurantoin 의 경우 비복잡성 방광염에서 사용할 수 있으나 신우신염/복잡성 방광염에서는 사용할 수 없다. [권고강도 약함, 근거수준 낮음]
- 6-3. CRE 에 의한 복잡성 요로감염인 경우라도 aminoglycosides 에 감수성이 있다면 aminoglycosides 단독요법을 사용해 볼 수 있다. [권고강도 약함, 근거수준 낮음]

» 근거 요약

항생제 적정사용 관리(antibiotic stewardship)적인 측면을 고려하여 CRE에 의한 단순 요로감염에서 새로운 BLBLI보다 감수성 있는 기존 약제(ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, nitrofurantoin, aminoglycosides, colistin)를 우선적으로 사용할 수 있다. CRE에 의한 경증의 감염에서 기존 약제들 중 어떤 것이 더 효과적일 지에 대해서 명확하게 밝혀진 바 없고, 항생제 별 감수성 있는 CRE 균주의 비율을 살펴보면 colistin (80%), amikacin (50%), fosfomycin (50%), gentamicin (40%), ciprofloxacin (<5%), trimethoprim-sulfamethoxazole (<5%)로 확인되어 약제 선택이 제한적일 수 있지만 [62], 방광염과 같은 단순 요로감염은 감수성 있는 약제를 사용할 경우 성공적으로 치료될 수 있을 것이다. 미국의 감염학회 지침에서 CRE에 의한 방광염 치료를 위해 ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, nitrofurantoin, 단회 요법의 aminoglycosides 투여를 우선 권고하며, 유럽의 지침에서도 CRE에 의한 경증 감염은 감염원을 고려하여 감수성이 있는 기존 약제 중 한가지를 선택하여 사용하도록 권고하고 있다 [6, 63]. Fosfomycin의 경우 *E. coli*를 제외한 그람 음성 세균에서 fosfomycin 가수분해 효소 생성 유전자를 내재하고 있고 [64], 한 무작위 대조군 연구에서 단순 요로감염의 치료로 사용된 fosfomycin 1회 요법은 nitrofurantoin 5일 요법에 비해 치료 실패율이 높은 것을 보여준 바 있어 CRE에 의한 단순 요로감염에서 우선적으로 권고되지 않는다 [65].

항생제 중심 추천

Aminoglycosides 는 CRE 에 의한 복잡성 요로감염에서도 단독 요법으로 사용될 수 있다. 이는 aminoglycosides 투여 시 신장조직과 소변 내에 고농도로 존재할 수 있는 약동학적 특성을 활용한 것으로, 실제 한 후향적 연구에서 카바페넴 내성 *K. pneumoniae* 세균뇨에서 감수성 있는 약제를 선택하여 치료하였을 때 aminoglycosides 사용은 polymyxin B 또는 tigecycline 을 사용한 치료보다 세균뇨의 미생물학적 제거율이 훨씬 더 높았다 [66]. 현재 국내에서 가장 많이 사용되고 있는 aminoglycosides 로 amikacin, gentamicin, tobramycin 등이 있으며 균주에 대한 이들 약제의 감수성 정도가 다를 수 있지만, 감수성이 있을 경우 이들 간 효과 차이는 없는 것으로 알려져 있다 [67]. Aminoglycosides 단회 요법으로 치료를 마칠 수 있는 단순 방광염과 달리 수일 간의 치료가 필요한 복잡성 요로감염에서 aminoglycosides 사용 기간 동안 신독성 및 이독성(청각장애, 평형 감각 이상)등의 이상 반응 발생에 대한 관찰이 필요하며, 약제 농도 모니터링이나 1 일 1 회 주입 방법 등을 통해 약제 독성은 줄이고 효과를 극대화 시켜볼 수 있다 [68].

CRE 감염증 치료에서 병합 요법은 효과적인가?

» 권고문

- 7-1. CRE 에 의한 중증의 감염증 치료에서 감수성 있는 새로운 β -lactam- β -lactamase-inhibitor 단독 요법이 추천되며 병합 요법은 권장하지 않는다. [권고강도 강함, 근거수준 낮음]
- 7-2. Metallo- β -lactamase (NDM, VIM, 또는 IMP)생성 균주에 의한 감염증일 경우 ceftazidime-avibactam + aztreonam 조합의 병합 요법을 고려할 수 있다. [권고강도 약함, 근거수준 중등도]
- 7-3. CRE 에 의한 중증 감염증의 치료에서 새로운 β -lactam- β -lactamase-inhibitor 사용이 어려운 경우 감수성 있는 기존 약제들로 병합 요법을 고려할 수 있다. [권고강도 약함, 근거수준 낮음]

» 근거 요약

CRE에 의한 중증 감염증의 치료에서 새로운 BLBLI 단독 요법 사용이 권고된다 [5, 67]. 새로운 BLBLI 단독 요법의 효과를 보여준 한 후향적 관찰 연구에서 KPC 생성 *K. pneumoniae*에 의한 감염증을 가진 577명의 환자 (391명의 혈류 감염 포함)를 대상으로 ceftazidime-avibactam 단독 요법(n=165)은 감수성 있는 다른 약제 1개 이상 병합 (n=412)한 경우에 비해 의미있는 사망률 차이를 보이지 않았다(26.1% vs 25.0%, $P=0.79$) [43].

하지만, NDM, VIM, 또는 IMP 와 같은 metallo- β -lactamase 를 생성하는 CRE 에서는 병합 요법이 필요할 수 있다. 새로운 β -lactamase inhibitor 들 중 avibactam 은 카바페넴분해효소 중 KPC 나 OXA 등을 억제할 수 있지만 metallo- β -lactamase 는 억제하지 못하기 때문에 metallo- β -lactamase 를 생성하는 균주에 의한 감염에서 새로운 BLBLI 단독 요법은 치료 실패로 이어질 수 있다 [5, 6, 67, 69]. 반면 aztreonam 은 metallo- β -lactamase 에 저항성을 가지고 있어 metallo- β -lactamase 를 생성하는 균주에 의한 감염에서 사용될 수 있다. 실제 한 시험관 내 모델에서 aztreonam 은 VIM-1 생성 *K. pneumoniae* 에 대해 느리지만 살균 능력을 보여주었고 [70], 몇몇 동물 모델 연구에서 NDM 및 VIM 을 생성하는 감수성 분리주에 대한 효능을 보여주었다 [71, 72]. 하지만, metallo- β -lactamase 생성 균주의 상당 부분에서 extended-spectrum β -lactamase (ESBL)을 동시에 생성하여 aztreonam 에 내성을 갖게 된다 [73]. 이러한 문제점을 해결하기 위해 metallo- β

항생제 중심 추천

-lactamase 생성 CRE 감염증의 치료에서 ceftazidime-avibactam + aztreonam 병합 요법이 권고되고 있다 [5, 6].

CRE 에 의한 중증 감염증의 치료에서 새로운 BLBLI 사용이 어려운 경우 감수성 있는 기존 약제들로 병합 요법을 고려할 수 있다. CRE 감염증 환자만을 대상으로 기존 약제들 병합 요법의 효과를 확인한 무작위 대조군 연구는 없었지만, 잘 수행된 몇몇 후향적 관찰 연구들을 보았을 때 균혈증을 포함한 중증의 CRE 감염증 치료에서 감수성 있는 약제 한가지만 사용한 경우에 비해 2 개 이상을 포함한 병합 요법이 사망률 감소와 연관이 있었다 [54, 60]. 아직까지 병합 요법에서 어떤 약제가 핵심 약제로 꼭 포함되어야 하는지 혹은 가장 효과가 뛰어난 것은 어떤 조합 인지에 대한 정보는 없다. 다만, KPC 생성 *K. pneumoniae* 에 의한 감염 환자 661 명(447 명의 균혈증)을 분석한 한 후향적 코호트 연구에서 meropenem MIC 가 8mg/L 이하인 경우 meropenem 을 포함한 병합 요법이 생존률 개선과 관련 있었다 [60]. 이를 토대로 meropenem 에 대해 낮은 MIC 를 갖는 CRE 에 의한 중증 감염증은 meropenem 을 포함한 병합 요법을 우선적으로 고려할 수 있다. 이 외의 경우는 감염원이나 신기능 등을 고려하여 감수성 있는 약제들을 조합하여 사용하는 것이 필요하다. 만약, 모든 약제에 내성이고 사용 가능한 약제에 제한이 있을 경우 ertapenem 을 포함한 이중 카바페넴 치료를 고려해 볼 수 있다 [6].

핵심질문

8.

CRE 요로감염에서 선호되는 항생제 치료는 무엇인가?

» 권고문

8-1. CRE 에 대한 항생제 감수성 검사 결과가 항생제 선택의 가장 중요한 기준이며, ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, nitrofurantoin, aminoglycosides 중 감수성을 나타내는 약제가 존재할 경우 해당 약제 중 하나를 사용할 수 있다. Nitrofurantoin 의 경우 비복잡성 방광염에서 사용할 수 있으나 신우신염/복잡성 방광염에서는 사용할 수 없다.

[권고강도 강함, 근거수준 낮음]

8-2. CRE 의 항생제 감수성 결과에서 meropenem 에 감수성을 나타내고 카바페넴분해효소 검사결과를 알수 없거나 음성인 경우 meropenem 을 사용할 수 있다. 신우신염/복잡성 방광염에서는 meropenem 을 extended infusion 용법으로 사용하는 것이 선호된다. [권고강도 약함, 근거수준 낮음]

8-3. CRE 의 항생제 감수성 검사를 시행했을 때 ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, nitrofurantoin, aminoglycosides, 및 meropenem 에 감수성을 나타내지 않을 경우 ceftazidime-avibactam, colistin, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam, cefiderocol 을 치료제로 고려할 수 있다. [권고강도 약함, 근거수준 높음]

» 근거 요약

CRE 요로감염에서 효과적인 약제에 대해 평가한 연구는 부족하지만 cephalosporin, fluoroquinolone을 비롯한 많은 항생제들이 신장 대사 과정에서 소변 내에 농축되어 혈중 농도보다 높게 측정되며, 이로 인해 요로 감염에서 항생제 감수성 결과에 비해 양호한 임상 경과를 보인다는 점에서 감수성이 있는 항생제를 사용할 수 있을 것으로 예상된다 [74-76]. 이러한 점을 고려해 보았을 때 기존 국내 가이드라인에서 권고하는 항생제 중 beta-lactam 계열 외의 약제인 ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, nitrofurantoin을 사용할 수 있을 것이라고 생각된다 [77]. Aminoglycosides의 경우 신독성의 우려 때문에 미국지침에서는 우선적으로 권고되고 있는 약제는 아니지만, 국내에서 아직 CRE에서 사용 가능한 항생제가 제한적인 점을 고려하였을 때 aminoglycoside 계통 항생제에 감수성을 보일 경우 해당 약제를 사용할 수 있을 것이다 [78]. Aminoglycoside 계통 항생제의 경우 신독성의 우려가 주요 부작용이기 때문에 사용 시에는 가급적 1일 1회 요법으로 사용할 것을 권고한다 [79]. 또한, 비록 경구 제제는 아니지만 CRE에서 사용 가능한 항생제가 제한적인

질환 중심 추천

점을 고려하였을 때 비복잡성 방광염에서도 1회 aminoglycoside 요법을 사용할 수 있을 것이다 [80]. Fosfomycin의 경우 현재 병원 내에서 널리 사용되는 항생제 감수성 검사법(e.g. Sensititre, VITEK-2, Phoenix, E-test등에 의해 수행된 수동 테스트)으로는 *E. coli* 및 *K. pneumoniae*의 Fosfomycin에 대한 정확한 MIC 값을 아는데 한계가 있다 [81, 82]. 미국 단일기관 연구에서 KPC 생산 그람음성 장내세균에서 FosA gene검출 비율이 80%에 가까워졌다는 점과, 최근 비복잡성 방광염 환자를 대상으로 수행된 다기관 무작위 대조군 연구에서 nitrofurantoin 5일 용법에 비해 fosfomycin 1일 용법의 효과가 열등했다는 점을 고려해 보았을 때 기존 국내 가이드라인에서 권고되던 fosfomycin을 치료제로 추천하기는 어렵다 [65, 83]. Nitrofurantoin의 경우는 신장 실질 내 충분한 농도를 유지하기 어렵기 때문에 신우신염에서는 추천하지 않는다 [84].

미국 일개 기관의 연구에 따르면 카바페넴분해효소가 존재하지 않는 CRE 중 약 76%가 meropenem에 감수성을 나타내는 것으로 밝혀진 반면 카바페넴분해효소가 존재하는 CRE의 경우 meropenem에 감수성을 나타내는 경우가 약 36%에 불과하였다 [85]. 또한, 카바페넴분해효소가 존재하지 않는 CRE에 의한 감염증에서 carbapenem을 사용하였을 때 카바페넴분해효소가 존재하는 CRE에 의한 감염증에 비해 치료 실패률이 유의미하게 낮았다 [85]. 이에 근거하여 미국지침에서는 비록 비복잡성 요로감염에서의 meropenem 단독 요법의 효능, 효과에 대한 연구 결과는 부족하지만 카바페넴분해효소가 존재하지 않는 것이 확인되었거나 혹은 존재하는 것이 확인되지 않은 경우 meropenem 단독 요법을 사용해 볼 수 있을 것으로 권고하고 있다 [28]. Meropenem에 감수성을 나타낼 지라도 카바페넴 분해효소가 존재할 경우에는 측정된 항생제 최소억제농도에 대한 불확실성이 존재하기 때문에 해당 약제의 사용은 권고되지 않는다 [86]. 국내에서는 아직 CRE의 meropenem에 대한 감수성에 대한 데이터가 부족하기 때문에 본 지침에서는 meropenem은 카바페넴분해효소가 존재하지 않는 CRE에 의한 감염에 국한하여 권고하였다. 중증 감염에서 meropenem을 extended infusion 용법으로 사용할 경우 보다 좋은 치료 효과를 얻을 수 있다는 점에 근거하여 CRE 신우신염/복잡성 요로감염에서 meropenem을 사용할 시 extended infusion 용법으로 사용할 것을 권고한다 [87].

Ceftazidime-avibactam은 2023년 7월 국내에 출시 되었고 2024년 2월 1일부터 요양급여 적용이 가능하다. 하지만, 상대적으로 고가의 약제이며 NDM 생성 균주에 대한 효과를 보장할 수 없기 때문에 다른 모든 항생제에 감수성을 나타내지 않는 Non-NDM type CRE에 의한 비복잡성 방광염, 신우신염/복잡성 방광염에서 사용을 고려할 수 있다 [88, 89].

Colistin의 경우 과거부터 CRE 감염증의 치료로 사용되어 왔던 약제이며 국내에서도 널리 사용되고 있다 [90, 91]. 하지만 최근 해당 약제에 대한 내성률이 세계적으로 증가하고 있는 추세이며, 항생제 최소억제농도를 정확히 측정하기 어렵고, 신독성 발생 우려가 높기 때문에 북미나 유럽에서는 더 이상

우선적인 CRE 감염증 치료제로 권고되지 않는다 [30, 92, 93]. 하지만 CRE에 효과가 있는 항생제가 충분하지 않은 국내에서는 다른 모든 항생제에 감수성을 나타내지 않는 CRE에 의한 비복잡성 방광염에서는 colistin 사용을 권고하는 것이 불가피하다.

북미나 유럽을 비롯한 선진국에서는 CRE 감염증에 효과적인 것으로 잘 알려져있는 ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam, cefiderocol 등이 도입되어 활발히 사용중이다 [28, 90]. 요로감염을 포함한 CRE 감염증의 치료에 있어 기존에 사용하던 colistin이나 carbapenem 등에 비해 효능이 우수한 것으로 알려져있기 때문에 이들 약제가 국내에 도입될 경우 CRE 비복잡성 방광염에도 사용이 가능할 것이다 [94-97].

핵심질문

9.

CRE 복잡성 복강내 감염 치료에 대한 추천은 무엇인가?

» 권고문

- 9-1. CRE 복잡성 복강내 감염은 polymyxin 기반의 병합 요법하는 것을 고려할 수 있다.
[권고강도 약함, 근거수준 매우 낮음]
- 9-2. Polymyxin 기반의 병합 요법으로 colistin 과 tigecycline 병합 또는 colistin 과 meropenem 의 병합 요법을 고려할 수 있으며, 병합하는 항생제는 항생제 감수성 결과를 바탕으로 선택해야 한다.
[권고강도 약함, 근거수준 매우 낮음]
- 9-3. 중증도가 높지 않은 CRE 복잡성 복강내 감염에서 tigecycline 또는 eravacycline 단독 요법을 치료로 고려할 수 있다. [권고강도 약함, 근거수준 매우 낮음]
- 9-4. Metallo- β -lactamase 를 생성하지 않는 CRE 로 인한 복잡성 복강내 감염의 가능한 치료로 ceftazidime-avibactam 과 metronidazole 의 병합 요법을 고려할 수 있다.
[권고강도 약함, 근거수준 매우 낮음]
- 9-5. Metallo- β -lactamase 를 생성하지 않는 CRE 로 인한 복잡성 복강내 감염의 가능한 치료로 imipenem-cilastatin-relebactam 단독 요법을 고려할 수 있다. [권고강도 약함, 근거수준 낮음]

» 근거 요약

복강 내 감염은 복강내 노출된 미생물에 의해 장기에 염증이 발생한 경우를 광범위하게 포함하며, 해부학적 위치에 따라 복잡성과 비복잡성 복강내 감염으로 분류할 수 있다. 감염의 범위가 위장관을 넘어 복강으로 파급되어 농양이나 복막염이 발생한 경우를 복잡성 복강내 감염, 해부학적인 구분이 유지되면서 단일 장기에 국한되어 염증이 발생한 경우를 비복잡성 복강내 감염으로 정의한다 [98, 99].

현재 우리나라에서 CRE로 인한 복잡성 복강내 감염의 근간은 polymyxin기반의 병합 요법이다. 최근에는 새로 개발된 항생제인 ceftazidime-avibactam과 Imipenem-cilastatin-relebactam이 미국 FDA에서 복잡성 복강내 감염의 치료에 승인을 받아 중증 CRE 복잡성 복강내 감염의 위험이 높은 환자를 대상으로 사용할 수 있을 것으로 생각되며, 이 중 ceftazidime-avibactam은 국내에

도입되었다. 하지만 ceftazidime-avibactam과 Imipenem-cilastatin-relebactam은 NDM 및 다른 metallo- β -lactamase에 대해 효과가 없기 때문에 [13, 100] 우리나라를 비롯하여 이 효소들이 주로 나타나는 아시아 및 기타 지역에서는 적합하지 않을 가능성이 높다 [20]. 따라서, polymyxin 기반의 병합 요법은 중증으로 진행할 가능성이 낮은 CRE 감염증에서 중요한 치료일 뿐만 아니라, metallo- β -lactamase를 생산하는 CRE가 우세한 지역에서는 여전히 중증으로 진행할 가능성이 높은 CRE 감염증의 중요한 치료이다.

CRE로 인한 복잡성 복강내 감염의 치료에만 초점을 둔 연구는 없으나, 복강내 감염으로 인해 이차적으로 발생한 CRE 혈류감염에 대한 6건의 연구에서 polymyxin 기반의 병합 요법으로 치료받은 환자들의 사망률이 단독 요법으로 치료받은 사람들보다 더 낮은 것으로 나타났으며 [53, 54, 101-104], 이는 6 건의 연구를 메타 분석한 결과에서도 동일하게 나타났다(39.3% vs 56.4%; OR: 0.52, 95% CI, 0.33-0.83; $P=0.006$) [49]. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* 감염 치료에 대한 체계적인 문헌고찰 및 메타분석 결과에서도 polymyxin 기반의 병합 요법을 받은 환자들의 사망률이 전반적으로 단독 요법으로 치료받은 환자들보다 낮았다(OR: 1.45; 95% CI, 1.18-1.78; $P<0.001$) [105].

비록 근거가 제한적이거나, CRE로 인한 복잡성 복강내 감염에서는 치료를 위해 polymyxin과 tigecycline을 병합하거나 polymyxin과 meropenem을 병합하여 사용할 수 있으며, 어떤 항생제와 병합할 것인지에 대한 선택은 CRE의 항생제 감수성 결과를 기반으로 해야 한다 [49].

Tigecycline은 복잡성 복강내 감염을 일으키는 대개의 원인균에 대해 효과적인 항생제로, 2016년에 시행한 CRE 임상 검체에 대한 감수성 조사에서 98%로 높은 감수성을 보였다 [106]. CRE 균주가 tigecycline에 대한 감수성이 있다면, 안정적인 복잡성 복강내 감염에서 tigecycline을 치료제로 사용할 수 있다 [18, 29, 62]. CRE 복잡성 복강내 감염의 치료로는 tigecycline 단독 혹은 병합 요법 모두 사용 가능하나, 복잡성 복강내 감염 환자 중 중증도가 높은 환자들은 tigecycline에 대한 치료 반응이 낮을 수 있으므로(SOFA 점수 7점 미만 vs. 7점 이상: 78.6% (33/42) vs 54.2% (33/59)) [107] 패혈증이나 패혈성 쇼크가 동반된 경우에는 tigecycline과 meropenem 또는 tigecycline과 polymyxin의 병합 요법을 고려하도록 권고되고 있다 [49].

Eravacycline은 tigecycline과 구조적으로 유사한 테트라사이클린 유도체 계열인 새로운 합성 fluorocycline으로 미국과 유럽의 승인을 받았으나 국내에는 아직 도입되지 않았다. Eravacycline은 CRE를 포함하여 복잡성 복강내 감염을 일으키는 그람음성균과 그람양성균에 대해 광범위한 항균력을 가지고 있다 [108, 109]. Eravacycline의 임상개발을 위한 무작위 다기관 연구인 IGNITE에서 복잡성

질환 중심 추천

복강내 감염에 대한 eravacycline의 임상 치료율(clinical cure rate)은 ertapenem (IGNITE1)이나 meropenem (IGNITE4)과 비교했을 때 열등하지 않았다 [110, 111]. Eravacycline의 임상 치료율을 관찰한 소규모 연구에서 17명의 복잡성 복강내 감염 환자의 치료율은 94%로 나타났으며 [112], eravacycline으로 치료한 중증 환자 35명의 실제 생존율을 확인하였을 때, 30일 생존율은 74%였다. 35명 중 8명은 CRE 감염증이 있었고, 그 중 7명은 30일 때도 생존한 것이 확인되었다 [113]. 이러한 연구 결과를 바탕으로 CRE로 인한 복잡성 복강내 감염의 치료로 eravacycline을 고려할 수 있으나, 권고 강도는 약하다 [49].

Ceftazidime-avibactam과 metronidazole 병합 요법은 복부 감염의 치료에 대한 2상 임상시험에서 유망한 결과를 보여주었으며 [114], 3상 임상시험인 RECLAIM, REPRISE 연구에서도 복잡성 복강내 감염에 효과가 있는 것이 확인되어 [89, 115] 2015년에 복잡성 복강내 감염에 대해 미국 FDA의 승인을 받았으며 2023년 국내에 새로 도입되었다. 여러 후향적 연구들에 따르면, CRE 감염증을 ceftazidime-avibactam으로 치료한 경우 다른 항생제 요법과 비교하여 전체적인 사망률을 감소시키거나 비열등성 효과가 확인되었다 [39, 40, 42, 44, 116, 117]. 따라서, 비록 근거가 제한적이거나 ceftazidime-avibactam과 metronidazole과 병합하는 경우, CRE 복잡성 복강내 감염의 치료 용법으로 고려할 수 있다.

복잡성 복강내 감염 환자를 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서 imipenem-cilastatin-relebactam은 imipenem-cilastatin과 유사한 효과와 안전성을 보였으며 [118], 2019년 7월 미국 FDA는 복잡성 복강내 감염의 치료를 위해 imipenem-cilastatin-relebactam을 승인했다. 미국, 유럽 및 아시아를 포함한 여러 국가에서 수행된 다기관 무작위 이중맹검 연구인 RESTORE-IMI-1은 카바페넴 내성 감염이 있는 환자 31명을 대상으로한 소규모 임상시험으로, 카바페넴 내성 감염에 대해 colistin-imipenem 조합과 비교하여 imipenem-cilastatin-relebactam의 효능과 안전성을 입증했다 [47]. 하지만, 이 연구에서 CRE 감염증 환자는 7명, 복잡성 복강내 감염 환자는 1명만 포함되어 CRE 복잡성 복강내 감염에서 imipenem-relebactam의 치료 효과를 구체적으로 평가하기 위해서는 한계가 있으며, 추가적인 연구가 필요하다. 또한, Imipenem-cilastatin-relebactam은 대부분의 KPC 생성 CRE 균주와 카바페넴 내성 *P. aeruginosa*에 효과가 있지만, 카바페넴 내성 *A. baumannii*이나 카바페넴 내성 *Stenotrophomonas maltophilia*에는 효과가 없다[119, 120].

요로감염, 복잡성 복강내 감염을 제외한 CRE 감염증(e.g. 균혈증, 폐렴 등) 치료에 대한 추천되는 항생제는 무엇인가?

» 권고문

- 10-1. 요로감염, 복잡성 복강내 감염을 제외한 CPE 감염증에서 새로운 β -lactam- β -lactamase-inhibitor 이 1 차 치료 약제로 권고되며 카바페넴분해효소 Ambler class 에 따라 항생제를 다르게 투약한다.
[권고강도 강함, 근거수준 높음]
- 10-2. KPC 생성 감염증에서는 meropenem-vaborbactam, ceftazidime-avibactam 또는 imipenem-cilastatin-relebactam 을 권장한다. [권고강도 강함, 근거수준 중등도]
- 10-3. NDM 또는 다른 metallo- β -lactamase 생성 CPE 감염증에서는 ceftazidime-avibactam 과 aztreonam 병합 요법, 또는 cefiderocol 단독 요법을 권장한다. Aztreonam 사용이 어려운 경우, ceftazidime- avibactam 단독 요법은 권장되지 않으며, colistin, tigecycline, aminoglycosides 에 감수성이 있는지 확인하며 감수성 있는 약제가 포함된 병합 요법을 고려한다.
[권고강도 강함, 근거수준 중등도]
- 10-4. OXA-48 유사 카바페넴분해효소 생성 CPE 감염증에서는 ceftazidime-avibactam 이 권장한다.
[권고강도 강함, 근거수준 중등도]
- 10-5. 새로운 β -lactam- β -lactamase-inhibitor 사용하기 어려운 상황에서 CPE 감염증 치료 원칙은 가급적 감수성이 입증된 항생제를 선택하되 약동/약력학적 특성, 감염 부위, 부작용 및 금기사항을 고려하여 단일 혹은 병합 요법을 선택해서 치료해야 한다. [권고강도 강함, 근거수준 중등도]
- 10-6. 새로운 β -lactam- β -lactamase-inhibitor 사용이 불가능한 경우, 균혈증 등의 중증 감염에서 병합 요법을 고려할 수 있으며 colistin, tigecycline, aminoglycosides 에 감수성이 있는지 확인하며 감수성 있는 약제가 포함된 병합 요법을 고려한다. [권고강도 약함, 근거수준 중등도]
- 10-7. 새로운 β -lactam- β -lactamase-inhibitor 사용이 불가능한 경우, meropenem MIC 가 8 mg/L 이하인 CRE 감염증에 meropenem 과 다른 항생제의 병합 요법을 할 수 있고, 이 경우 meropenem 을 3 시간 동안 오래 정주하는 방법 (extended infusion) 으로 투여할 수 있다.
[권고강도 약함, 근거수준 낮음]
- 10-8. 카바페넴분해효소 음성, ertapenem 내성이나 meropenem 감수성인 CRE 감염증에서 meropenem 을 3 시간동안 오래 정주하는 방법 (extended infusion)이 권고된다. 대체 항생제로 감수성이 있는 다른 약제를 투여해 볼 수 있다. [권고강도 약함, 근거수준 낮음]

질환 중심 추천

- 10-9. 카바페넴분해효소 결과를 알 수 없는 경우, ertapenem 내성이나 meropenem 감수성인 CRE 감염증에서 meropenem extended infusion, ceftazidime-avibactam, meropenem-varbobaactam 이 추천된다. [권고강도 약함, 근거수준 낮음]
- 10-10. 카바페넴분해효소 결과를 알 수 없거나 음성인 경우, 표현형에서 ertapenem 과 meropenem 에 내성인 CRE 감염증에서 ceftazidime/avibactam, meropenem/varbobaactam, imipenem/cilastatin/relebactam 이 권고되며, cefiderocol 은 대체 항생제로 투여할 수 있다.
[권고강도 약함, 근거수준 낮음]
- 10-11. 카바페넴분해효소 결과를 알 수 없거나 음성인 경우, 표현형에서 ertapenem 과 meropenem 에 내성인 CRE 감염증에서, 새로운 β -lactam- β -lactamase-inhibitor 사용이 불가능한 경우, 감염 전문가의 자문이 권고된다. 항생제 감수성 결과를 바탕으로 중증 감염(특히 혈류감염)에서 colistin 혹은 meropenem extended infusion 기반의 병합 요법을 해볼 수 있다. [권고강도 약함, 근거수준 낮음].

» 근거 요약

새로운 BLBLI 항생제는 colistin 등의 기존 항생제와 비교 시, CPE 감염증에서 부작용이 적으면서 더 효과적으로 확인되었다 [42, 45, 47]. 따라서 새로운 BLBLI 등의 항생제 투여가 가능하다면 CPE 감염에서는 이런 새로운 BLBLI 등의 항생제를 일차 치료제로 권고한다. Ceftazidime-avibactam은 새로운 BLBLI 중의 하나로 2023년 7월 국내에 도입되었고 2024년 2월 1일부터 요양급여가 적용되었다. 본 권고문에서는 도입된 항생제와 향후 도입될 약제를 기준으로 카바페넴분해효소 종류에 따른 치료 약제를 제시하며 사용이 어려울 경우의 대안도 포함하였다.

• KPC 생성 감염증

KPC 생성 감염증의 경우 권장되는 항생제는 meropenem-vaborbactam, ceftazidime-avibactam 및 imipenem-cilastatin-relebactam 이다. 이러한 신규 약제들은 기존 polymyxin 기반의 병합 요법과 비교 시 KPC 생성 감염을 치료하는 데 더 나은 임상 결과와 더 적은 독성을 보였다 [42, 45, 47].

아직까지 선호되는 약제들 간의 비교 유효성 연구는 제한적이며 신규 약제를 비교하는 임상 시험은 이루어지지 않았다. CRE 감염증 치료를 위해 최소 72시간 동안 meropenem-vaborbactam 또는 ceftazidime-avibactam을 투여받은 환자의 임상 결과를 비교한 관찰 연구에서는 임상적 관해와 30일 사망률에서 두 군 간 유의미한 차이는 없었다(meropenem-vaborbactam vs. ceftazidime-avibactam; 임상적 관해: 69% vs. 62%, $P=0.49$, 30일 사망률: 12% vs 19%, $P=0.48$) [117]. 상기 연구에서 카바페넴분해효소 종류는 대부분 확인 할 수 없었다. 재발성 CRE 감염증을 경험한

환자 중 meropenem-vaborbactam을 투여받은 3명의 환자 중 0명, ceftazidime-avibactam을 투여받은 15명의 환자 중 3명이 후속 CRE 분리 군주에서 초기 치료에 대한 내성이 생겼다. 다만, 상기 연구는 해석에 있어 몇몇 주요한 제한점이 있다. 제한점으로는 관찰 연구 특성으로 인한 선택 편향 가능성, 상대적으로 적은 수의 환자, 서로 다른 CRE 감염증의 부위, 환자의 절반 이상이 복합 미생물 감염이 있었고, 또한 환자의 절반 이상이 추가적인 항생제 치료를 받았다는 점들이 있다.

다른 새로운 BLBLI 와 비교하여 imipenem-cilastatin-relebactam에 대한 임상 데이터는 제한적이다. Imipenem에 감수성이 없는 그람 음성균 감염 환자를 imipenem-cilastatin-relebactam 군과 imipenem-cilastatin 및 colistin 군으로 무작위 배정한 임상 시험이 진행되었다 [47]. 해당 연구에서는 Enterobacterales 감염 환자 중 imipenem-cilastatin-relebactam 군에서 40% (5명 중 2명), imipenem-cilastatin 및 colistin 군에서 100% (2명 중 2명)의 좋은 임상 반응을 보였지만 적은 수의 환자수로 인하여 의미 있는 결론으로 단정하기는 어렵다. 그럼에도 CRE에 대한 imipenem-cilastatin-relebactam의 in vitro 에서의 활성 [121-123], imipenem-cilastatin의 임상 경험, β -lactamase inhibitor로서 relebactam의 안정성 등을 고려 시 [124], imipenem-cilastatin-relebactam이 CRE 감염증에 효과적일 것으로 기대된다. CRE 감염증에 대한 imipenem-cilastatin-relebactam, ceftazidime-avibactam, 또는 meropenem-vaborbactam의 임상 결과를 비교한 연구는 없으며 ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, 및 imipenem-cilastatin-relebactam은 모두 KPC 생성 감염증에 선호되는 약제로 권장된다.

Cefiderocol은 KPC 생성 Enterobacterales에 대한 대체 약제이다 [125]. CRE 감염증 환자 대상 임상 시험에서 cefiderocol 사용 환자의 66% (19/29), 그리고 대체 약제(대부분 polymyxin 기반 요법) 치료 환자의 45% (5/11)에서 임상적 호전이 나타난 것으로 나타났다 [97]. 카바페넴 내성 *K. pneumoniae* 또는 카바페넴 내성 *E. coli* 환자에서 cefiderocol 대 대체 약제로 치료한 환자에서 모든 원인으로 인한 사망률은 각각 23% (9/40), 21% (4/19) 였다. KPC 생성 감염증에 대한 cefiderocol과 새로운 BLBLI의 효과를 비교하는 임상 연구는 없지만, 사용 가능한 데이터는 cefiderocol이 열등하지 않음을 보여준다. 그러나 metallo- β -lactamase 생성 장내세균(예: NDM, VIM, IMP 생성) 및 비발효 그람음성균에 대한 cefiderocol이 사용될 수 있음을 고려 시 [126], KPC 생성 감염증에서는 cefiderocol을 우선 선택하기 보다는 BLBLI계열을 우선 선택하는 것이 권장된다.

- NDM 또는 다른 metallo- β -lactamase 생성 감염증

NDM (또는 다른 metallo- β -lactamase) 생성 감염증에서 선호되는 항생제 옵션에는 ceftazidime-avibactam/aztreonam 병합 요법 또는 cefiderocol 단일 요법이 있다 [127-129]. Ceftazidime-avibactam 단일 요법, meropenem-vaborbactam 및 imipenem-cilastatin-relebactam은 metallo- β -lactamase 생성 감염에는 효과적이지 않다.

NDM은 penicillin, cephalosporin 및 carbapenem을 가수분해하지만 aztreonam은 가수분해하지 않는다. Aztreonam은 NDM에 대해서는 활성이 있지만 ESBL, AmpC β -lactamases, 또는 OXA-48와 같은 카바페뎀분해효소에 의해 가수분해 될 수 있으며, 이들은 NDM 생성 분리주에 의해 자주 공동 생산된다. Metallo- β -lactamase 생성 Enterobacterales로 인한 혈류 감염이 있는 102명의 성인을 대상으로 한 관찰 연구에서 ceftazidime-avibactam과 aztreonam을 병합한 52명의 환자와 주로 polymyxin 또는 tigecycline 기반 요법과 같은 다른 제제의 조합을 받은 50명의 환자의 결과를 비교했다 [130]. 그 결과, 30일 사망률은 ceftazidime-avibactam/aztreonam 군의 경우 19%, 대체 약제 군의 경우 44%로 ceftazidime-avibactam/aztreonam의 임상적 효능을 보여주었다. Metallo- β -lactamase 생성 감염 치료를 위해 ceftazidime-avibactam/aztreonam을 병합 투여할 때는 순차적으로 투여하기보다는 동시에 투여하는 것을 권장한다 [131]. Aztreonam을 사용할 수 없는 경우에는 Ceftazidime-avibactam 단독 요법은 권장되지 않으며, colistin, tigecycline, aminoglycosides에 감수성이 있는지 확인하며 감수성 있는 약제가 포함된 병합 요법을 고려한다 [132].

NDM 및 기타 metallo- β -lactamase 생성 Enterobacterales의 치료에 사용될 수 있는 대체 치료는 cefiderocol이다. 151개의 CRE 분리주 중에서 cefiderocol은 98%에 대해 활성이 있었으며 세부적으로 보면 75개의 KPC 생성 Enterobacterales와 32개의 OXA-48 생성 Enterobacterales에는 100%의 활성을 보였으나, 12개의 NDM 생성 균주에는 58%의 활성을 보였다(cefiderocol 감수성은 MIC ≤ 4 mcg/mL 기준) [133]. Metallo- β -lactamase 생성 감염 (Enterobacterales에 국한되지 않음) 환자를 대상으로 한 임상 시험에서 cefiderocol을 투여 받은 환자의 75% (12/16) 에서 임상적 관해가 관찰되었으며, 대체 요법(주로 polymyxin 기반 요법)을 투여 받은 환자에서는 임상적 관해가 29% (2/7)에서 확인되었다 [97]. Ceftazidime-avibactam/aztreonam 병합 요법과 cefiderocol의 임상적 반응을 비교한 연구는 아직 없다. 두 가지 치료 옵션은 metallo- β -lactamase 생성 장내 세균 감염증에서 모두 권장된다.

- OXA-48 생성 CRE 감염증

OXA-48 유사 효소 생성 감염증에는 ceftazidime-avibactam이 선호되며 cefiderocol이 대체 항생제이다 [134]. Meropenem-vaborbactam 및 imipenem-cilastatin-relebactam은 OXA-48 유사 효소를 생성하는 CRE에 대한 활성이 없으므로 권장되지 않는다 [134-136]. OXA-48 생성 균주는 일반적으로 cefiderocol에 감수성이 있을 것으로 예상되지만, 아직 cefiderocol 치료에 대한 실제 임상 데이터는 제한적이다.

새로이 도입되어 사용될 항생제가 사용이 불가능한 경우

- 병합 요법

CPE 감염증에서 단일 요법과 병합 요법의 효과를 비교한 연구는 설계와 조합 등이 매우 다양하며 일관된 결론에 이르지 못하였다. 또한 병합 요법에 관한 연구는 병합 항생제의 종류, 용량 및 기간에 대해서 거의 보고하지 않았다. 다만, 적절한 표본 크기와 혼란 요인이 통제된 몇몇 연구에서 병합 요법은 단일 요법보다 더 나은 결과를 제시하였다 [48, 53, 137-139]. 이런 경향성은 주로 환자가 중증일 경우에서 하나 이상의 감수성이 확인된 항생제를 조합할 때 확인되었다. 이탈리아에서 *K. pneumoniae*에 의한 균혈증(N=447) 및 비균혈증(N=214) 환자를 포함한 대규모 후향적 코호트 연구에서 2개 이상의 감수성 항생제를 포함하는 치료는 낮은 14일 사망률(OR 0.52, 95% CI 0.35-0.77)과 연관되었다 [60]. 또 다른 후향적 연구에서 병합 요법은 중증도가 높은 CRE 균혈증 환자의 30일 사망률 감소와 연관이 확인되었지만(adjusted HR 0.56, 95% CI 0.34-0.91), 중증도가 낮은 환자에서는 생존률 감소와의 연관성은 확인되지 않았다 [54]. 또한 2개 이상의 in vitro 활성 항생제(colistin, tigecycline, gentamicin, carbapenems, rifampin 포함)의 사용은 KPC 생성 *K. pneumoniae* 감염 및 패혈성 쇼크가 있는 111명의 중환자를 포함한 후향적 연구에서 독립적으로 30일 생존과 관련이 있었다 [137]. 이러한 병합 요법의 효능은 단일 요법에서 종종 최적이지 아닌 용량과 일부 감염 부위에 대한 부적절한 약동학적 특성에 기인한다 [23, 140, 141]. 다만, 이러한 연구 중 어느 것도 특정 항생제 조합에 초점을 맞추지 않았기 때문에 어떤 항균제가 치료 계획에 포함되어야 하는지에 대한 정보는 도출될 수 없다. 특정 약물을 분석하는 소규모 연구를 살펴보면 colistin과 tigecycline이 병합 사용도 고려 가능하다 [102, 142-145]. 포함된 치료의 높은 이질성으로 인해 소규모 연구에서도 colistin과 tigecycline을 처방할 때 어떤 동반 약물이 선호되어야 하는지에 대한 확고한 결론을 도출할 수 없지만 적어도 하나 이상의 감수성 항생제로 치료하는 것이 도움이 될 수 있다.

• Colistin

새로운 BLBLI 등의 항생제를 사용하기 어려운 상황에서 CPE 감염증 치료의 근간을 이루는 약제는 colistin이다. Colistin은 polymyxin E로 lipopeptide계 항생제이며 CPE에 대하여 실험실적으로 가장 높은 감수성을 보인다. 중증 carbapenem 내성 그람음성균 감염에서 colistin 단독 요법과 colistin/meropenem 병합 요법에 대한 치료 성적을 확인하기 위한 무작위 대조군 연구가 진행되었으며 해당 연구에서는 colistin/meropenem 병합 요법이 colistin 단독 요법에 비해 더 나은 임상적 효과를 보여주지는 못했다 [59]. 다만 해당 연구에서는 *A. baumannii*가 주요 균주였으며, Enterobacteriaceae는 전체의 18%에 해당하는 73명만 포함되었다. 이들에게서 결과만 따로 놓고 봐도 colistin 단독 요법과 colistin/meropenem 병합 요법은 28일 사망률에서 통계적으로 유의미한 차이는 없었으나 colistin/meropenem 군에서 더 낮아 (35% colistin 단독 요법 vs. 21% colistin/meropenem 병합 요법) colistin 단독 요법을 중증 CPE 감염증에서 권고하기에는 근거가 부족하다고 할 수 있다.

10개의 후향적 연구를 대상으로 진행된 메타분석에서는 colistin 기반 병합 요법을 받은 환자가 colistin 단독 요법을 받은 환자에 비해 28일 또는 30일 사망률이 더 낮았다(35.7% vs 55.5%; OR, 0.46, 95% CI, 0.30-0.69; $P<0.001$) [49]. CPE 균혈증 환자 437명이 포함된 INCREMENT 연구에서는 병합 요법과 단일 요법 사이에 30일 사망률에 차이가 없는 것으로 나타났다 [54]. 다만 하위 그룹 분석에서는 병합 요법이 INCREMENT-CPE 사망률 점수가 높은 환자의 사망률을 낮추는 것으로 나타났으며 이는 중증 감염에서는 병합 요법을 고려할 수 있음을 보여준다 [54]. 병합 요법의 근간을 이루는 약제는 colistin이었으며, 그 외 약물로는 tigecycline, aminoglycosides, carbapenem 등이 있다 [101, 103, 146]. 아직까지 이런 병합 요법 간의 효과를 비교한 연구 결과는 없다.

• Tigecycline

CRE로 인한 균혈증 치료에서 tigecycline의 역할은 낮은 혈청 농도로 인해 제한적이다 [21, 147]. Tigecycline은 균혈증에 대해 승인되지 않았지만 CRE 폐렴 및 균혈증 등에서 병합 요법에서 역할을 할 수 있다. 15건의 무작위 시험에 대한 메타 분석에서는 tigecycline 단독 요법이 폐렴 치료에 사용되는 대체 요법보다 더 높은 사망률과 관련이 있었다 [148]. 후속 연구에서는 고용량의 tigecycline을 처방할 때(초회 200mg 사용 후 12시간마다 100mg 정맥 주사) tigecycline과 대조약 간의 사망률에 유의한 차이가 없음을 입증했다 [24-26]. 따라서 CRE에 의한 폐렴 등 감염 치료를 위해 tigecycline을 처방하는 경우 고용량 사용이 권장된다.

- 카바페넴분해효소 결과가 음성이거나 알 수 없는 경우

Ertapenem에 내성(ie, ertapenem MIC ≥ 2 mcg/mL)이나 Meropenem에 감수성이 있는 (ie, meropenem MIC ≤ 1 mcg/mL) 경우, meropenem extended infusion으로 투약해 볼 수 있다 [149]. 카바페넴분해효소가 음성 카바페넴 장내세균에서 카바페넴분해효소 양성인 경우보다 meropenem에 대한 MIC가 낮은 것이 알려져 있다 [85]. 따라서, 카바페넴분해효소가 음성일 경우, 새로운 항생제에 대한 활성을 보존하기 위해 새로운 약제를 투약하지 않고, meropenem extended infusion 투약을 권고한다. 대체 항생제로 감수성이 있는 다른 약제를 투여해 볼 수 있으나, Tigecycline과 Aminoglycoside는 혈류감염에서 단독 요법으로 권고하지 않는다.

- 카바페넴분해효소 결과를 알 수 없는 경우에 지역의 역학, 항생제의 항균범위와 효과를 고려해야 한다. 표현형에서 ertapenem 내성이나 meropenem 감수성인 경우, meropenem extended infusion, ceftazidime-avibactam, meropenem-varbobaactam 이 권고된다. Ceftazidime-avibactam 은 임상시험의 다양한 CRE 감염증에 대한 carbapenem 과 비교해서 미생물 반응이 ceftazidime-avibactam 이 78.4% (399/509), 대조투약군 71.6% (388/542)으로 비슷함을 확인하였다 [150]. Meropenem-varbobaactam 은 최적의 치료와 비교해서 치료율이 65.6% (21/32)와 33.3% (5/15)로 더 효과적이었고(차이 95% CI; 3.3-1.3%, $P=0.03$) [46], ceftazidime-avibactam 비교 연구에서도 비슷한 효과를 보여주었다 [117]. Imipenem-cilastatin-relebactam 은 임상 시험에서 다제 내성 장내세균이 적게 포함되어 [47], 카바페넴분해효소 결과를 알 수 없고 meropenem 에 감수성이 있는 장내세균 감염증에서 투약의 근거는 충분하지 않다. 새로이 도입되어 사용될 항생제가 사용이 불가능한 경우에는 시험관내 약제 감수성 결과에 따라, 병합 요법을 할 수 있다.
- 카바페넴분해효소 결과를 알 수 없거나 음성, 표현형에서 ertapenem 과 meropenem 에 내성인 CRE 요로감염 외 감염에서 ceftazidime-avibactam, meropenem-varbobaactam, imipenem-cilastatin-relebactam 을 권고한다. 세 항생제 모두 CRE 감염증에 대한 활성이 확인되었다. Cefiderocol 은 대체 항생제로 투여할 수 있다.

새로운 BLBLI가 사용이 불가능한 경우, 카바페넴분해효소 결과를 알 수 없거나 음성이면서 ertapenem과 meropenem에 내성인 CRE 요로감염 외 감염에서는 감염 전문가의 자문을 권고한다. 항생제의 감수성 결과를 바탕으로 중증 감염(특히 혈류감염)에서 polymyxin 기반 병합 요법을 해볼 수 있다. 메타분석에서 혈류 감염에서 polymyxin 기반 병합 요법이 다른 약제에 비해서 28일째 낮은 사망률이 확인되었다 [49]. 또, meropenem extended infusion 기반 병합 요법을 해볼 수도 있다. KPC 생성 *K. pneumonia* 혈류감염에서 meropenem을 2g씩 3시간동안 하루 3회 투여하는 extended infusion가 14일째 생존에 독립적인 인자로 나타났고 (HR 0.64, 95%CI 0.43-0.95, $P=0.03$), 이는 meropenem의 MIC가 16 mcg/mL 이상일 때도 그 효과가 나타났다 [61]. 국내 CPE 분포

질환 중심 추천

역학을 고려하여, CRE로 확인되었으나 카바페넴분해효소 검사를 수행하지 못하는 경우, 혹은 카바페넴분해효소 생성까지만 확인되고 세부 아형은 확인되지 않은 경우에는 KPC 생성 감염증에 준해 경험적 항생제를 선택해볼 수 있다. metallo- β -lactamase가 유행하는 남아시아, 중앙 아시아, 지중해 지역에서 환자가 오거나 [151], 지난 12개월동안 metallo- β -lactamase 유행이 있거나 유병율이 높은 곳에서 획득되거나, 국내 역학에서 카바페넴 내성 *E. coli* 혹은 *Enterobacter cloacae*가 과거 metallo- β -lactamase 이 확인된 적이 있을 경우 그에 따른 치료를 추천한다 [97, 130].

참고문헌

1. CDC. Facility guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE): November 2015 update-CRE toolkit. 2015.
2. WHO. Guidelines for the Prevention and Control of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Health Care Facilities. 2017.
3. 질병관리청. 국가 항생제 내성균 조사 연보. 2021.
4. 임지현, 심주영, 이현주, 현정희, 이승재, 박숙경. 2022년 국내 카바페넴내성장내세균속균종(CRE) 감염증의 신고 현황. Public Health Weekly Report 2024;17:115-27.
5. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). Clin Infect Dis 2021;72:e169-e83.
6. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, de Waele J, Daikos GL, Akova M, Harbarth S, Pulcini C, Garnacho-Montero J, Seme K, Tumbarello M, Lindemann PC, Gandra S, Yu Y, Bassetti M, Mouton JW, Tacconelli E, Rodríguez-Baño J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). Clin Microbiol Infect 2022;28:521-47.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. Bmj 2008;336:1170-3.
8. Seo H, Bae S, Kim MJ, Chong YP, Kim SH, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Jung J. Risk Factors for Mortality in Patients with *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae* and *Escherichia coli* bacteremia. Infect Chemother 2021;53:528-38.
9. Park JW, Lee H, Park SY, Kim TH. Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infection in the Republic of Korea. Antimicrob Resist Infect Control 2019;8:48.
10. Yoon EJ, Kim D, Jeong SH. Bloodstream infections and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in South Korea. Lancet Infect Dis 2019;19:931-2.
11. Lou T, Du X, Zhang P, Shi Q, Han X, Lan P, Yan R, Hu H, Wang Y, Wu X, Jiang Y, Yu Y. Risk factors for infection and mortality caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: A large multicentre case-control and cohort study. J Infect 2022;84:637-47.

12. Chen L, Han X, Li Y, Li M. Assessment of Mortality-Related Risk Factors and Effective Antimicrobial Regimens for Treatment of Bloodstream Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriales. *Antimicrob Agents Chemother* 2021;65:e0069821.
13. Shirley M. Ceftazidime-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs* 2018;78:675-92.
14. Kim MK, Joo S, Shin E, Kim J, Yoo J. Antimicrobial Resistance and Molecular Characteristics of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Isolated in the Republic of Korea, 2021. *Public Health Weekly Report* 2023;16:541-59.
15. Li HH, He ZJ, Xie LM, Zhang JS, Xie TA, Fan SJ, Guo XG. Evaluation of Xpert Carba-R Assay for the Detection of Carbapenemase Genes in Gram-Negative Bacteria. *Biomed Res Int* 2021;2021:6614812.
16. Huang YT, Kuo YW, Lee NY, Tien N, Liao CH, Teng LJ, Ko WC, Hsueh PR. Evaluating NG-Test CARBA 5 Multiplex Immunochromatographic and Cepheid Xpert CARBA-R Assays among Carbapenem-Resistant Enterobacteriales Isolates Associated with Bloodstream Infection. *Microbiol Spectr* 2022;10:e0172821.
17. Johnston BD, Thuras P, Porter SB, Anacker M, VonBank B, Vagnone PS, Witwer M, Castanheira M, Johnson JR. Activity of cefiderocol, ceftazidime-avibactam, and eravacycline against carbapenem-resistant *Escherichia coli* isolates from the United States and international sites in relation to clonal background, resistance genes, co-resistance, and region. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2020;64.
18. Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, Mendes RE, Farrell DJ, Jones RN. Tigecycline activity tested against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from 18 European nations: results from the SENTRY surveillance program (2010-2013). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;83:183-6.
19. Kim SY, Shin J, Shin SY, Ko KS. Characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates from Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;76:486-90.
20. Tumbarello M, Losito AR, Giamarellou H. Optimizing therapy in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Curr Opin Infect Dis* 2018;31:566-77.
21. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Dimopoulos G. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of tigecycline. *Curr Drug Metab* 2009;10:13-21.
22. Sbrana F, Malacarne P, Viaggi B, Costanzo S, Leonetti P, Leonildi A, Casini B, Tascini C, Menichetti F. Carbapenem-sparing antibiotic regimens for infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* in intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2013;56:697-700.

23. Wang J, Pan Y, Shen J, Xu Y. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2017;16:24.
24. Zha L, Pan L, Guo J, French N, Villanueva EV, Tefsen B. Effectiveness and Safety of High Dose Tigecycline for the Treatment of Severe Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther* 2020;37:1049–64.
25. Chen Z, Shi X. Adverse events of high-dose tigecycline in the treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant pathogens. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12467.
26. De Pascale G, Montini L, Pennisi M, Bernini V, Maviglia R, Bello G, Spanu T, Tumbarello M, Antonelli M. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Crit Care* 2014;18:R90.
27. Hawkey PM, Warren RE, Livermore DM, McNulty CAM, Enoch DA, Otter JA, Wilson APR. 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. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:iii2–iii78.
28. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis* 2022;75:187–212.
29. Ni W, Han Y, Liu J, Wei C, Zhao J, Cui J, Wang R, Liu Y. Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3126.
30. Falagas ME, Vardakas KZ, Kapaskelis A, Triarides NA, Roussos NS. Tetracyclines for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45:455–60.
31. Chen A, Smith KP, Whitfield BA, Zucchi PC, Lasco TM, Bias TE, Kirby JE, Hirsch EB. Activity of minocycline against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae clinical isolates, with comparison to doxycycline and tigecycline. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017;88:365–7.
32. Doi Y, Paterson DL. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36:74–84.
33. Vasoo S. Susceptibility Testing for the Polymyxins: Two Steps Back, Three Steps Forward? *J Clin Microbiol* 2017;55:2573–82.

34. Chew KL, La MV, Lin RTP, Teo JWP. Colistin and Polymyxin B Susceptibility Testing for Carbapenem-Resistant and mcr-Positive Enterobacteriaceae: Comparison of Sensititre, MicroScan, Vitek 2, and Etest with Broth Microdilution. *J Clin Microbiol* 2017;55:2609-16.
35. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodóvar AE, García-Garmendia JL, Bernabeu-Wittel IM, Gallego-Lara SL, Madrazo-Osuna J. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003;36:1111-8.
36. Levin AS, Barone AA, Penço J, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA, Manrique EI, Costa SF. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999;28:1008-11.
37. Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C, Athanasiou M, Koutsoukou A, Alamanos I, Gregorakos L. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care* 2003;7:R78-83.
38. Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:115-21.
39. Alraddadi BM, Saeedi M, Qutub M, Alshukairi A, Hassanien A, Wali G. Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *BMC Infect Dis* 2019;19:772.
40. Castón JJ, Lacort-Peralta I, Martín-Dávila P, Loeches B, Tabares S, Temkin L, Torre-Cisneros J, Paño-Pardo JR. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. *Int J Infect Dis* 2017;59:118-23.
41. Hakeam HA, Alsahli H, Albabtain L, Alassaf S, Al Duhailib Z, Althawadi S. Effectiveness of ceftazidime-avibactam versus colistin in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia. *Int J Infect Dis* 2021;109:1-7.
42. 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;61.
43. Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M, Mantengoli E, Mularoni A, Venditti M, De Rosa FG, Sarmati L, Bassetti M, Brindicci G, Rossi M, Luzzati R, Grossi PA, Corona A, Capone A, Falcone M, Mussini C, Trecarichi EM, Cascio A, Guffanti E, Russo A, De Pascale G, Tascini C, Gentile I,

- Losito AR, Bussini L, Corti G, Ceccarelli G, Corcione S, Compagno M, Giacobbe DR, Saracino A, Fantoni M, Antinori S, Peghin M, Bonfanti P, Oliva A, De Gasperi A, Tiseo G, Rovelli C, Meschiari M, Shbaklo N, Spanu T, Cauda R, Viale P. Ceftazidime–Avibactam Use for *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase–Producing *K. pneumoniae* Infections: A Retrospective Observational Multicenter Study. *Clin Infect Dis* 2021;73:1664–76.
44. Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A, De Rosa FG, Bassetti M, Mussini C, Menichetti F, Viscoli C, Campoli C, Venditti M, De Gasperi A, Mularoni A, Tascini C, Parruti G, Pallotto C, Sica S, Concia E, Cultrera R, De Pascale G, Capone A, Antinori S, Corcione S, Righi E, Losito AR, Digaetano M, Amadori F, Giacobbe DR, Ceccarelli G, Mazza E, Raffaelli F, Spanu T, Cauda R, Viale P. Efficacy of Ceftazidime–Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase–producing *K. pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2019;68:355–64.
 45. van Duin D, Lok JJ, Earley M, Cober E, Richter SS, Perez F, Salata RA, Kalayjian RC, Watkins RR, Doi Y, Kaye KS, Fowler VG, Jr., Paterson DL, Bonomo RA, Evans S. Colistin Versus Ceftazidime–Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem–Resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2018;66:163–71.
 46. Wunderink RG, Giamarellos–Bourboulis EJ, Rahav G, Mathers AJ, Bassetti M, Vazquez J, Cornely OA, Solomkin J, Bhowmick T, Bishara J, Daikos GL, Felton T, Furst MJL, Kwak EJ, Menichetti F, Oren I, Alexander EL, Griffith D, Lomovskaya O, Loutit J, Zhang S, Dudley MN, Kaye KS. Effect and Safety of Meropenem–Vaborbactam versus Best–Available Therapy in Patients with Carbapenem–Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther* 2018;7:439–55.
 47. Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, Köksal I, Lyulko O, Boucher HW, Kaye KS, File TM, Brown ML, Khan I, Du J, Joeng HK, Tipping RW, Aggrey A, Young K, Kartsonis NA, Butterson JR, Paschke A. RESTORE–IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double–blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem–nonsusceptible Bacterial Infections. *Clin Infect Dis* 2020;70:1799–808.
 48. Zusman O, Altunin S, Koppel F, Dishon Benattar Y, Gedik H, Paul M. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem–resistant bacteria: systematic review and meta–analysis. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:29–39.
 49. Sy CL, Chen PY, Cheng CW, Huang LJ, Wang CH, Chang TH, Chang YC, Chang CJ, Hii IM, Hsu YL, Hu YL, Hung PL, Kuo CY, Lin PC, Liu PY, Lo CL, Lo SH, Ting PJ, Tseng CF, Wang HW, Yang CH, Lee SS, Chen YS, Liu YC, Wang FD. Recommendations and guidelines for the treatment of infections due to multidrug resistant organisms. *J Microbiol Immunol Infect* 2022;55:359–86.

50. Vardakas KZ, Mavroudis AD, Georgiou M, Falagas ME. Intravenous colistin combination antimicrobial treatment vs. monotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2018;51:535-47.
51. Satlin MJ, Chen L, Patel G, Gomez-Simmonds A, Weston G, Kim AC, Seo SK, Rosenthal ME, Sperber SJ, Jenkins SG, Hamula CL, Uhlemann AC, Levi MH, Fries BC, Tang YW, Juretschko S, Rojzman AD, Hong T, Mathema B, Jacobs MR, Walsh TJ, Bonomo RA, Kreiswirth BN. Multicenter Clinical and Molecular Epidemiological Analysis of Bacteremia Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the CRE Epicenter of the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61.
52. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, Spanu T, Ambretti S, Ginocchio F, Cristini F, Losito AR, Tedeschi S, Cauda R, Bassetti M. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012;55:943-50.
53. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, Stefanou I, Sypsa V, Miriagou V, Nepka M, Georgiadou S, Markogiannakis A, Goukos D, Skoutelis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2322-8.
54. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, Venditti M, Tumbarello M, Daikos G, Cantón R, Doi Y, Tuon FF, Karaikos I, Pérez-Nadales E, Schwaber MJ, Azap Ö K, Souli M, Roilides E, Pournaras S, Akova M, Pérez F, Bermejo J, Oliver A, Almela M, Lowman W, Almirante B, Bonomo RA, Carmeli Y, Paterson DL, Pascual A, Rodríguez-Baño J. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:726-34.
55. Luterbach CL, Qiu H, Hanafin PO, Sharma R, Piscitelli J, Lin FC, Ilomaki J, Cober E, Salata RA, Kalayjian RC, Watkins RR, Doi Y, Kaye KS, Nation RL, Bonomo RA, Landersdorfer CB, van Duin D, Rao GG. A Systems-Based Analysis of Mono- and Combination Therapy for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2022;66:e0059122.
56. Vardakas KZ, Mavroudis AD, Georgiou M, Falagas ME. Intravenous plus inhaled versus intravenous colistin monotherapy for lower respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2018;76:321-7.
57. Mattoes HM, Kuti JL, Drusano GL, Nicolau DP. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem. *Clin Ther* 2004;26:1187-98.

58. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:142–50.
59. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, Skiada A, Andini R, Eliakim-Raz N, Nutman A, Zusman O, Antoniadou A, Pafundi PC, Adler A, Dickstein Y, Pavleas I, Zampino R, Daitch V, Bitterman R, Zayyad H, Koppel F, Levi I, Babich T, Friberg LE, Mouton JW, Theuretzbacher U, Leibovici L. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18:391–400.
60. 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. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2133–43.
61. Giannella M, Trecarichi EM, Giacobbe DR, De Rosa FG, Bassetti M, Bartoloni A, Bartoletti M, Losito AR, Del Bono V, Corcione S, Tedeschi S, Raffaelli F, Saffioti C, Spanu T, Rossolini GM, Marchese A, Ambretti S, Cauda R, Viscoli C, Lewis RE, Viale P, Tumbarello M. Effect of combination therapy containing a high-dose carbapenem on mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. *Int J Antimicrob Agents* 2018;51:244–8.
62. Durante-Mangoni E, Andini R, Zampino R. Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:943–50.
63. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis* 2023.
64. Ito R, Mustapha MM, Tomich AD, Callaghan JD, McElheny CL, Mettus RT, Shanks RMQ, Sluis-Cremer N, Doi Y. Widespread Fosfomycin Resistance in Gram-Negative Bacteria Attributable to the Chromosomal *fosA* Gene. *mBio* 2017;8.
65. Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, Babich T, Brossier C, Eliakim-Raz N, Kosiek K, Martinez de Tejada B, Roux X, Shiber S, Theuretzbacher U, von Dach E, Yahav D, Leibovici L, Godycki-Cwirko M, Mouton JW, Harbarth S. Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2018;319:1781–9.

66. Satlin MJ, Kubin CJ, Blumenthal JS, Cohen AB, Furuya EY, Wilson SJ, Jenkins SG, Calfee DP. Comparative effectiveness of aminoglycosides, polymyxin B, and tigecycline for clearance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from urine. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:5 893-9.
67. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev* 2018;31.
68. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ, Lerner SA, Drusano GL. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1549-55.
69. van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Clin Infect Dis* 2016;63:234-41.
70. Panagiotakopoulou A, Daikos GL, Miriagou V, Loli A, Tzelepi E, Tzouvelekis LS. Comparative in vitro killing of carbapenems and aztreonam against *Klebsiella pneumoniae* producing VIM-1 metallo-beta-lactamase. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:360-2.
71. Souli M, Konstantinidou E, Tzepe I, Tsaganos T, Pefanis A, Chrysosouli Z, Galani I, Giamarellos-Bourboulis E, Giamarellou H. Efficacy of carbapenems against a metallo- β -lactamase-producing *Escherichia coli* clinical isolate in a rabbit intra-abdominal abscess model. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:611-7.
72. Crandon JL, Nicolau DP. Human simulated studies of aztreonam and aztreonam-avibactam to evaluate activity against challenging gram-negative organisms, including metallo- β -lactamase producers. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:3299-306.
73. Psychogiou M, Tassios PT, Avlami A, Stefanou I, Kosmidis C, Platsouka E, Paniara O, Xanthaki A, Toutouza M, Daikos GL, Tzouvelekis LS. Ongoing epidemic of blaVIM-1-positive *Klebsiella pneumoniae* in Athens, Greece: a prospective survey. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:59-63.
74. Chastain DB, King ST, Stover KR. Rethinking urinary antibiotic breakpoints: analysis of urinary antibiotic concentrations to treat multidrug resistant organisms. *BMC Res Notes* 2018;11:497.
75. Kim Y, Kim B, Wie SH, Kim J, Ki M, Cho YK, Lim SK, Lee JS, Kwon KT, Lee H, Cheong HJ, Park DW, Ryu SY, Chung MH, Pai H. Fluoroquinolone Can Be an Effective Treatment Option for Acute Pyelonephritis When the Minimum Inhibitory Concentration of Levofloxacin for the Causative *Escherichia coli* Is ≤ 16 mg/L. *Antibiotics (Basel)* 2021;10.
76. Lee SS, Kim Y, Chung DR. Impact of discordant empirical therapy on outcome of community-acquired bacteremic acute pyelonephritis. *J Infect* 2011;62:159-64.

77. Kang CI, Kim J, Park DW, Kim BN, Ha US, Lee SJ, Yeo JK, Min SK, Lee H, Wie SH. Clinical Practice Guidelines for the Antibiotic Treatment of Community-Acquired Urinary Tract Infections. *Infect Chemother* 2018;50:67–100.
78. Elbaz M, Zadka H, Weiss-Meilik A, Ben-Ami R. Effectiveness and safety of an institutional aminoglycoside-based regimen as empirical treatment of patients with pyelonephritis. *J Antimicrob Chemother* 2020;75:2307–13.
79. Stankowicz MS, Ibrahim J, Brown DL. Once-daily aminoglycoside dosing: An update on current literature. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72:1357–64.
80. Goodlet KJ, Benhalima FZ, Nailor MD. A Systematic Review of Single-Dose Aminoglycoside Therapy for Urinary Tract Infection: Is It Time To Resurrect an Old Strategy? *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63.
81. van den Bijllaardt W, Schijffelen MJ, Bosboom RW, Cohen Stuart J, Diederens B, Kampinga G, Le TN, Overdevest I, Stals F, Voorn P, Waar K, Mouton JW, Muller AE. Susceptibility of ESBL *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* to fosfomycin in the Netherlands and comparison of several testing methods including Etest, MIC test strip, Vitek2, Phoenix and disc diffusion. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:2380–7.
82. Camarlinghi G, Parisio EM, Antonelli A, Nardone M, Coppi M, Giani T, Mattei R, Rossolini GM. Discrepancies in fosfomycin susceptibility testing of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* with various commercial methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019;93:74–6.
83. Elliott ZS, Barry KE, Cox HL, Stoesser N, Carroll J, Vegesana K, Kotay S, Sheppard AE, Wailan A, Crook DW, Parikh H, Mathers AJ. The Role of *fosA* in Challenges with Fosfomycin Susceptibility Testing of Multispecies *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing Clinical Isolates. *J Clin Microbiol* 2019;57.
84. Huttner A, Wijma RA, Stewardson AJ, Olearo F, Von Dach E, Harbarth S, Brüggemann RJM, Mouton JW, Muller AE. The pharmacokinetics of nitrofurantoin in healthy female volunteers: a randomized crossover study. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:1656–61.
85. Tamma PD, Goodman KE, Harris AD, Tekle T, Roberts A, Taiwo A, Simner PJ. Comparing the Outcomes of Patients With Carbapenemase-Producing and Non-Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia. *Clin Infect Dis* 2017;64:257–64.
86. Bulik CC, Fauntleroy KA, Jenkins SG, Abuali M, LaBombardi VJ, Nicolau DP, Kuti JL. Comparison of meropenem MICs and susceptibilities for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates by various testing methods. *J Clin Microbiol* 2010;48:2402–6.

87. Yu Z, Pang X, Wu X, Shan C, Jiang S. Clinical outcomes of prolonged infusion (extended infusion or continuous infusion) versus intermittent bolus of meropenem in severe infection: A meta-analysis. *PLoS One* 2018;13:e0201667.
88. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GG, Yates K, Gasink LB. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. *Clin Infect Dis* 2016;63:754-62.
89. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, Gasink LB. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRIS E): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:661-73.
90. Sheu CC, Chang YT, Lin SY, Chen YH, Hsueh PR. Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: An Update on Therapeutic Options. *Front Microbiol* 2019;10:80.
91. Pallett A, Hand K. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2010;65 Suppl 3:iii25-33.
92. Capone A, Giannella M, Fortini D, Giordano A, Meledandri M, Ballardini M, Venditti M, Bordi E, Capozzi D, Balice MP, Tarasi A, Parisi G, Lappa A, Carattoli A, Petrosillo N. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:E23-E30.
93. Matuschek E, Ahman J, Webster C, Kahlmeter G. Antimicrobial susceptibility testing of colistin - evaluation of seven commercial MIC products against standard broth microdilution for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter* spp. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:865-70.
94. Kaye KS, Bhowmick T, Metallidis S, Bleasdale SC, Sagan OS, Stus V, Vazquez J, Zaitsev V, Bidair M, Chorvat E, Dragoescu PO, Fedosiuk E, Horcajada JP, Murta C, Sarychev Y, Stoev V, Morgan E, Fusaro K, Griffith D, Lomovskaya O, Alexander EL, Loutit J, Dudley MN, Giamarellos-Bourboulis EJ. Effect of Meropenem-Vaborbactam vs Piperacillin-Tazobactam on Clinical Cure or Improvement and Microbial Eradication in Complicated Urinary Tract Infection: The TANGO I Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319:788-99.
95. Portsmouth S, van Veenhuizen D, Echols R, Machida M, Ferreira JCA, Ariyasu M, Tenke P, Nagata TD. 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;18:1319-28.

96. Sims M, Mariyanovski V, McLeroth P, Akers W, Lee YC, Brown ML, Du J, Pedley A, Kartsonis NA, Paschke A. Prospective, randomized, double-blind, Phase 2 dose-ranging study comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin plus relebactam with imipenem/cilastatin alone in patients with complicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:2616–26.
97. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, Lodise TP, Naas T, Niki Y, Paterson DL, Portsmouth S, Torre-Cisneros J, Toyoizumi K, Wunderink RG, Nagata TD. 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;21:226–40.
98. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:133–64.
99. Yoon YK, Moon C, Kim J, Heo ST, Lee MS, Lee S, Kwon KT, Kim SW, Korean Society for Antimicrobial T, Korean Society of Infectious D. Korean Guidelines for Use of Antibiotics for Intra-abdominal Infections in Adults. *Infect Chemother* 2022;54:812–53.
100. Bassetti M, Russo A, Canelutti A, La Rosa A, Righi E. Antimicrobial resistance and treatment: an unmet clinical safety need. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17:669–80.
101. de Oliveira MS, de Assis DB, Freire MP, Boas do Prado GV, Machado AS, Abdala E, Pierrotti LC, Mangini C, Campos L, Caiaffa Filho HH, Levin AS. Treatment of KPC-producing Enterobacteriaceae: suboptimal efficacy of polymyxins. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:179 e1–7.
102. Gomez-Simmonds A, Nelson B, Eiras DP, Loo A, Jenkins SG, Whittier S, Calfee DP, Satlin MJ, Kubin CJ, Furuya EY. Combination Regimens for Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:3601–7.
103. Lin YT, Su CF, Chuang C, Lin JC, Lu PL, Huang CT, Wang JT, Chuang YC, Siu LK, Fung CP. Appropriate Treatment for Bloodstream Infections Due to Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*: A Nationwide Multicenter Study in Taiwan. *Open Forum Infect Dis* 2019;6:ofy336.
104. Navarro-San Francisco C, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A, Ruiz-Carrascoso G, Gómez-Gil R, Arribas-López JR, Mingorance J, Paño-Pardo JR. Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a major clinical challenge. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:E72–9.

105. Agyeman AA, Bergen PJ, Rao GG, Nation RL, Landersdorfer CB. A systematic review and meta-analysis of treatment outcomes following antibiotic therapy among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105833.
106. Pfaller MA, Huband MD, Streit JM, Flamm RK, Sader HS. Surveillance of tigecycline activity tested against clinical isolates from a global (North America, Europe, Latin America and Asia-Pacific) collection (2016). *Int J Antimicrob Agents* 2018;51:848-53.
107. Eckmann C, Montravers P, Bassetti M, Bodmann KF, Heizmann WR, Sánchez García M, Guirao X, Capparella MR, Simoneau D, Dupont H. Efficacy of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections in real-life clinical practice from five European observational studies. *J Antimicrob Chemother* 2013;68 Suppl 2:ii25-35.
108. Abdallah M, Olafisoye O, Cortes C, Urban C, Landman D, Quale J. Activity of eravacycline against Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii*, including multidrug-resistant isolates, from New York City. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:1802-5.
109. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Woodford N. In Vitro Activity of Eravacycline against Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:3840-4.
110. Solomkin J, Evans D, Slepavicius A, Lee P, Marsh A, Tsai L, Sutcliffe JA, Horn P. Assessing the Efficacy and Safety of Eravacycline vs Ertapenem in Complicated Intra-abdominal Infections in the Investigating Gram-Negative Infections Treated With Eravacycline (IGNITE 1) Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2017;152:224-32.
111. Solomkin JS, Gardovskis J, Lawrence K, Montravers P, Sway A, Evans D, Tsai L. IGNITE4: Results of a Phase 3, Randomized, Multicenter, Prospective Trial of Eravacycline vs Meropenem in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infections. *Clin Infect Dis* 2019;69:921-9.
112. Van Hise N, Petrak RM, Skorodin NC, Fliegelman RM, Anderson M, Didwania V, Han A, Shah K, Chundi V, Hines D, Roig I, Kalra A. A Real-World Assessment of Clinical Outcomes and Safety of Eravacycline: A Novel Fluorocycline. *Infect Dis Ther* 2020;9:1017-28.
113. Alosaimy S, Molina KC, Claeys KC, Andrade J, Truong J, King MA, Pullinger BM, Huang G, Morrisette T, Lagnf AM, Davis SL, Rybak MJ. Early Experience With Eravacycline for Complicated Infections. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa071.
114. Lagacé-Wiens P, Walkty A, Karlowsky JA. Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Core Evid* 2014;9:13-25.

115. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, Rank D, Llorens L, Newell P, Pachl J. Efficacy and Safety of Ceftazidime–Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. *Clin Infect Dis* 2016;62:1380–9.
116. Tsolaki V, Mantzaris K, Mpakalis A, Malli E, Tsimpoukas F, Tsirogianni A, Papagiannitsis C, Zygoulis P, Papadonta ME, Petinaki E, Makris D, Zakynthinos E. Ceftazidime–Avibactam To Treat Life-Threatening Infections by Carbapenem–Resistant Pathogens in Critically Ill Mechanically Ventilated Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64.
117. Ackley R, Roshdy D, Meredith J, Minor S, Anderson WE, Capraro GA, Polk C. Meropenem–Vaborbactam versus Ceftazidime–Avibactam for Treatment of Carbapenem–Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64.
118. Lucasti C, Vasile L, Sandesc D, Venskutonis D, McLeroth P, Lala M, Rizk ML, Brown ML, Losada MC, Pedley A, Kartsonis NA, Paschke A. Phase 2, Dose–Ranging Study of Relebactam with Imipenem–Cilastatin in Subjects with Complicated Intra-abdominal Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:6234–43.
119. Lapuebla A, Abdallah M, Olafisoye O, Cortes C, Urban C, Landman D, Quale J. Activity of Imipenem with Relebactam against Gram–Negative Pathogens from New York City. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:5029–31.
120. Lob SH, Hackel MA, Kazmierczak KM, Young K, Motyl MR, Karlowsky JA, Sahm DF. In Vitro Activity of Imipenem–Relebactam against Gram–Negative ESKAPE Pathogens Isolated by Clinical Laboratories in the United States in 2015 (Results from the SMART Global Surveillance Program). *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61.
121. Canver MC, Satlin MJ, Westblade LF, Kreiswirth BN, Chen L, Robertson A, Fauntleroy K, La Spina M, Callan K, Jenkins SG. Activity of Imipenem–Relebactam and Comparator Agents against Genetically Characterized Isolates of Carbapenem–Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63:e00672–19.
122. Kulengowski B, Burgess DS. Imipenem/relebactam activity compared to other antimicrobials against non–MBL–producing carbapenem–resistant Enterobacteriaceae from an academic medical center. *Pathog Dis* 2019;77.
123. Yang TY, Hsieh YJ, Kao LT, Liu GH, Lian SH, Wang LC, Lin IL, Wang HY, Tseng SP, Lu PL. Activities of imipenem–relebactam combination against carbapenem–nonsusceptible Enterobacteriaceae in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2022;55:86–94.

124. Papp-Wallace KM, Barnes MD, Alsop J, Taracila MA, Bethel CR, Becka SA, van Duin D, Kreiswirth BN, Kaye KS, Bonomo RA. Relebactam Is a Potent Inhibitor of the KPC-2 β -Lactamase and Restores Imipenem Susceptibility in KPC-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62.
125. Karlowsky JA, Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Sahm DF. In Vitro Activity of Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin, Against Gram-Negative Bacilli Isolated by Clinical Laboratories in North America and Europe in 2015-2016: SIDERO-WT-2015. *Int J Antimicrob Agents* 2019;53:456-66.
126. McCreary EK, Heil EL, Tamma PD. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Cefiderocol. *Antimicrob Agents Chemother* 2021;65:e0217120.
127. Shaw E, Rombauts A, Tubau F, Padullés A, Càmarà J, Lozano T, Cobo-Sacristán S, Sabe N, Grau I, Rigo-Bonnin R, Dominguez MA, Carratalà J. Clinical outcomes after combination treatment with ceftazidime/avibactam and aztreonam for NDM-1/OXA-48/CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:1104-6.
128. Hobson CA, Bonacorsi S, Fahd M, Baruchel A, Cointe A, Poey N, Jacquier H, Doit C, Monjault A, Tenaillon O, Birgy A. Successful Treatment of Bacteremia Due to NDM-1-Producing *Morganella morganii* with Aztreonam and Ceftazidime-Avibactam Combination in a Pediatric Patient with Hematologic Malignancy. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63.
129. Benchetrit L, Mathy V, Armand-Lefevre L, Bouadma L, Timsit JF. Successful treatment of septic shock due to NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* using ceftazidime/avibactam combined with aztreonam in solid organ transplant recipients: report of two cases. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105842.
130. Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, Bassoulis D, Giordano C, Galfo V, Leonildi A, Tagliaferri E, Barnini S, Sani S. Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- β -lactamase-Producing Enterobacterales. *Clin Infect Dis* 2021;72:1871-8.
131. Lodise TP, Smith NM, O'Donnell N, Eakin AE, Holden PN, Boissonneault KR, Zhou J, Tao X, Bulitta JB, Fowler Jr VG. Determining the optimal dosing of a novel combination regimen of ceftazidime/avibactam with aztreonam against NDM-1-producing Enterobacteriaceae using a hollow-fibre infection model. *J Antimicrob Chemother* 2020;75:2622-32.
132. Tan X, Kim HS, Baugh K, Huang Y, Kadiyala N, Wences M, Singh N, Wenzler E, Bulman ZP. Therapeutic Options for Metallo- β -Lactamase-Producing Enterobacterales. *Infect Drug Resist* 2021;14:125-42.

133. Kazmierczak KM, Tsuji M, Wise MG, Hackel M, Yamano Y, Echols R, Sahm DF. In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against a recent collection of clinically relevant carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacilli, including serine carbapenemase- and metallo- β -lactamase-producing isolates (SIDERO-WT-2014 Study). *Int J Antimicrob Agents* 2019;53:177–84.
134. Pfaller MA, Huband MD, Mendes RE, Flamm RK, Castanheira M. In vitro activity of meropenem/vaborbactam and characterisation of carbapenem resistance mechanisms among carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from the 2015 meropenem/vaborbactam surveillance Colistin-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with High-Level Meropenem Resistance: Importance of Combination Therapy without Colistin and Carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61.
146. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, Polsky B, Adams-Haduch JM, Doi Y. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2108–13.
147. Stein GE, Babinchak T. Tigecycline: an update. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75:331–6.
148. Yahav D, Lador A, Paul M, Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1963–71.
149. Pascale R, Giannella M, Bartoletti M, Viale P, Pea F. Use of meropenem in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2019;17:819–27.
150. Stone GG, Newell P, Gasink LB, Broadhurst H, Wardman A, Yates K, Chen Z, Song J, Chow JW. Clinical activity of ceftazidime/avibactam against MDR Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: pooled data from the ceftazidime/avibactam Phase III clinical trial programme. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:2519–23.
151. Boyd SE, Livermore DM, Hooper DC, Hope WW. Metallo- β -Lactamases: Structure, Function, Epidemiology, Treatment Options, and the Development Pipeline. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64.

2024 카바페넴 내성 장내세균목 감염증 항생제 사용 지침





부 록

국내 CRE 감염증의 치료현황 분석 결과

CRE 감염증의 질병 부담 및 CRE 균혈증의 항생제 치료 실태

I

연구 방법

1. 연구설계

본 연구는 전국 2·3차 13개 의료기관을 대상으로 CRE 감염증의 질병부담 평가와 CRE 균혈증의 항생제 치료 실태를 조사한 다기관 후향적 관찰연구이다. 모든 참여기관의 기관윤리위원회(IRB)의 승인을 받았으며, 수집된 자료는 익명 처리되었고, 이에 대한 동의서는 의무화되지 않았다.

2. 연구대상

가. CRE 감염증의 질병 부담

2017년 6월 1일부터 2022년 9월 30일까지 질병관리청에 신고된 CRE 감염증 사례 8,283건을 대상으로 하였으며, 신고 기준은 다음과 같다.

- 장내세균목 세균이 검체배양 검사에서 분리되었고 해당 균주가 최소 1 개 이상의 카바페넴 계열 항생제에 내성이 있거나 카바페넴 분해효소를 생산하는 경우
- Imipenem 에 선천적 내성을 가지고 있는 균주인 *Proteus* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp.의 경우에는 imipenem 외, 다른 한가지 이상의 카바페넴 계열 항생제 내성을 필요로 함

나. CRE 균혈증의 항생제 치료 실태

2021년 1월 1일부터 2022년 9월 30일까지 13개 참여기관에 CRE 균혈증 입원환자 471명을 대상으로 하였다. 연구 선택기준 및 배제기준은 다음과 같다.

선택기준

- 2017 년 6 월 1 일부터 2022 년 9 월 30 일 사이에 혈액배양 검사에서 CRE 가 배양된 환자
- 참여기관에서 입원 치료를 받은 생후 28 일 이상의 영유아, 소아 및 성인 환자
- 혼합균혈증이 아닌 단독분리 균주인 경우

배제기준

- 혈액배양 검사에서 2 개 이상의 다른 병원균이 함께 검출된 혼합균혈증 환자(예외: CoNS 와 같은 피부상재균)
- 외래에서만 치료를 받았거나, 생후 28 일 미만의 영유아인 경우
- 2021 년 1 월 1 일부터 2022 년 9 월 30 일 사이에 분류된 균주가 아닌 경우

3. 연구도구 및 방법

각 참여기관의 전문연구원이 의무기록을 검토하였고, 연구팀이 개발한 전자 증례기록지(eCRF)를 사용하여 자료를 수집하였다. 수집된 정보를 바탕으로 30일 사망에 영향을 미치는 요인과, 항생제 종류에 따른 생존분석 및 회귀분석을 실시하였다. 수집된 내용은 다음과 같다.

CRE 감염증의 질병부담

- 연령, 성별, 환자분류, 입원여부, 퇴원 시 생존여부, 재원기간 등의 일반적 특성
- CRE 분리검체, 원인균, CPE 동반여부, CPE 종류 등의 미생물학적 특성

CRE 감염증의 항생제 치료 실태

- 성별, 나이, 입원여부, 입원장소, 진료과, 중환자실 이용력, 등의 일반적 특성
- 감염병소, 미생물 배양결과, 항생제 감수성 패턴, 감염원 제거 여부
- 기저질환(CCI), 임상적 중증도(qSOFA, Pitt bacteremia), 균혈증 여부, 감염병소, 치료결과
- 경험적 및 확정적 항생제 종류와 적정성* 여부

* 전문연구원 및 가이드라인에 따른 전문연구원이 평가

II 연구 결과

1. CRE 감염증의 질병부담 연구 결과

2017년 6월 1일부터 2022년 9월 30일까지 총 13개의 의료기관에서의 CRE 감염증 신고 건수는 총 8,283건이었고, 남자(59.8%)가 많았으며, 평균 연령은 66.9세(표준편차 19.3세)이었다. 환자분류 기준에 따라 환자 5,274명(63.7%) 및 병원체 보유자 2,944명(35.5%)이었고, 신고 장소는 입원(92.2%)이 많았다.

〈부록 표 1〉 질병관리청 CRE 감염증 신고 환자의 일반적 특성(N=8,283명)

특성		평균(표준편차) 또는 명(%)
연령		66.9 (±19.3)
성별	남	4,956 (59.8)
	여	3,327 (40.2)
환자 분류*	환자	5,274 (63.7)
	병원체 보유자	2,944 (35.5)
신고 장소*	입원	7,641 (92.2)
	외래	316 (3.8)

* 정보가 불충분한 사례는 분석 대상에서 제외함(환자 분류 65건, 신고 장소 326건)

CRE 감염증 환자 및 병원체 보유자로 분류된 입원환자 7,612명 중 생존상태로 퇴원한 경우는 5,259명 (70.2%)이었고, 2,232명(29.8%)이 사망하였다.

〈부록 표 2〉 환자 분류기준에 따른 퇴원 시 생존 여부(N=7,491)

	전체		환자		병원체 보유자	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
전체	7,491*	(100.0)	4,960	(100.0)	2,531	(100.0)
생존	5,259	(70.2)	3,322	(67.0)	1,937	(76.5)
사망	2,232	(29.8)	1,638	(33.0)	594	(23.5)

* CRE 환자 및 병원체 보유자 7,612명 중 입원 중 5명, 자료 불충분 116명은 분석에서 제외

CRE가 분리된 임상검체는 객담(23.7%)이 가장 많았고, 대변(20.4%), 소변(18.9%) 및 혈액(12.8%) 순이었다.

〈부록 표 3〉 CRE 분리 검체 현황(N=8,283)

검체	분리	분리되지 않음
	N (%)	N (%)
객담	1,960 (23.7)	6,323 (76.3)
대변	1,691 (20.4)	6,592 (79.6)
소변	1,562 (18.9)	6,721 (81.1)
혈액	1,058 (12.8)	7,225 (87.2)
기타 검체*	2,480 (29.9)	5,803 (70.1)

* Rectal Swap 1,184건

CRE 분리균은 *K. pneumoniae* 가 5,597건(67.6%)으로 가장 많았고, 그 외 *E. coli* 1,135건(13.7%) 및 *Enterobacter* spp. 878건(10.6%) 순이었다.

〈부록 표 4〉 CRE 감염증 분리균 현황(N=8,283)

분리균	빈도 (%)
<i>K. pneumoniae</i>	5,597 (67.6)
<i>E. coli</i>	1,135 (13.7)
<i>Enterobacter</i> spp.	878 (10.6)
<i>K. pneumoniae</i> 외 <i>K. pneumoniae</i> spp.	227 (2.7)
<i>S. marcescens</i>	162 (2.0)
<i>C. freundii</i>	150 (1.8)
<i>K. oxytoca</i>	60 (1.8)
<i>C. koseri</i>	30 (0.7)
<i>C. freundii</i> 외 <i>Citrobacter</i> spp.	23 (0.4)
<i>Proteus</i> spp.	17 (0.3)
<i>P. rettgeri</i> 외 <i>Providencia</i> spp.	16 (0.2)
<i>Morganella morganii</i>	15 (0.2)
<i>R. ornithiolytica</i>	14 (0.2)
Unknown	7 (0.1)
기타	146 (1.8)

국내 CRE 감염증의 치료현황 분석 결과

전체 CRE 감염증 8,283건 중 CPE가 동반된 경우는 4,739(57.2%)건이었으며, 카바페넴 분해효소의 종류는 KPC가 3,599건(75.9%)으로 가장 많았다.

〈부록 표 5〉 CPE 감염증의 카바페넴 분해효소 현황(N=4,739)

카바페넴 항생제 분해효소 ¹ 종류	빈도	(%)
KPC	3,599	(75.9)
NDM	640	(13.5)
OXA-48	183	(3.9)
VIM	11	(0.2)
IMP	24	(0.5)
기타	224	(4.7)
Unknown	58	(1.2)

2. 균혈증 연구 결과

2021년 1월 1일부터 2022년 9월 30일까지 CRE에 의한 균혈증은 총 574건이었고, 이 중, 혼합균혈증을 제외한 471건의 단독 균혈증을 연구에 포함하였다. 균혈증 환자의 평균 연령은 64.6세(표준편차 15.9세, 범위 2-95세)이었고, 남성(58.6%)이 많았으며, 평균 재원기간은 64.3일(표준편차 91.3일, 범위 1-1,270일)이었다. 평균 동반질환 지수는 3.47(표준편차 2.38, 범위 0-11)이었고, 검체 채취장소는 일반 병동(59.8%)이 많았다. CRE 균혈증 발생 시점을 기준으로 하였을 때 1개월 이내의 항생제 사용력(60.1%) 및 입원력(45.0%)이 많았다. 균혈증 471건 중 189건에서 추적 혈액 배양이 시행되었고, 이 중 64건(33.9%)에서 동일 균주 양성으로 확인되었다. 총 균혈증 기간은 중위수 4일 및 범위는 3-7일 이었다.

1. KPC (Klebsiella pneumoniae carbapenemase), NDM (New Delhi metallo-β-lactamase), OXA-48 (Oxacillinase-48), VIM(Verona integron-encoded metallo-β-lactamase), IMP (Imipenemase)

〈부록 표 6〉 CRE 균혈증 환자의 일반적 특성(N=471명)

특성		평균(표준편차, 범위) 또는 명(%) 또는 중위수(사분범위)
연령		64.6 (±15.9, 2-95)
성별	남	276 (58.6)
	여	195 (41.4)
균혈증 발생 전 재원기간(일)		19 (7-36)
재원 기간		64.3 (±91.3, 1-1270)
동반질환 지수 ¹		3.47 (±2.38, 0-11)
검체 채취 장소	일반병동	281 (59.7)
	중환자실	141 (29.9)
	응급실	39 (8.3)
	알수 없음	10 (2.1)
과거 항생제 사용력	1개월 이내	283 (60.1)
	6개월 이내	66 (14.0)
	12개월 이내	8 (1.7)
	없음	72 (15.3)
	모름	42 (8.9)
과거 입원력	1개월 이내	212 (45.0)
	6개월 이내	107 (22.7)
	12개월 이내	24 (5.1)
	없음	78 (16.6)
	모름	50 (10.6)
균혈증 추적 혈액 배양 [†]	동일 균주 양성	64 (33.9)
	반복 검사 양성	54 (28.6)
	총 균혈증 기간(일) ²	4 (3-7)

[†]189건을 기준으로 분석

1. Charlson comorbidity index(CCI) : 동반 질환의 중증도 평가 도구, 진단 시점 이전의 진료 이력을 기준으로 17개 동반 질환에 대한 가중치(1점, 2점, 3점, 6점) 부여 후 합산
2. 총 균혈증 기간 : 혈액에서 균분리 확인일부터 제균일까지

국내 CRE 감염증의 치료현황 분석 결과

CCI 분류 기준에 의한 기저질환은 간질환이 383건(81.3%)으로 가장 많았고, 당뇨병 332건(70.5%) 및 고혈압 278건(59.0%) 순이었다.

〈부록 표 7〉 Charlson 동반질환지수(CCI) 기준 기저질환 현황(N=471)

기저질환	N (%)
간질환	383 (81.3)
당뇨병	332 (70.5)
고혈압	278 (59.0)
백혈병	80 (17.0)
중등도 이상의 만성신부전	56 (11.9)
만성폐질환	53 (11.3)
뇌졸중 또는 일과성 허혈발작	52 (11.0)
림프종	35 (7.4)
심부전	34 (7.2)
소화성궤양	34 (7.2)
심근경색증	26 (5.5)
말초혈관질환	14 (3.0)
치매	12 (2.5)
편측마비	8 (1.7)
결합조직 질환	6 (1.3)
척수손상	6 (1.3)

CRE에 의한 균혈증 발생 전에 이루어진 치료는 6개월 이내 항암화학요법이 171건(36.3%)으로 가장 많았고, 전신 및 국소마취 하에 시행된 수술 70건(14.9%), 면역억제제 사용 57건(12.1%) 순이었다.

〈부록 표 8〉 기타 기저질환 및 최근 치료 현황(N=471)

기타 기저질환	(기준)	N	(%)
최근 항암화학요법	(CRE 균혈증 발생 6개월 이내 항암화학요법)	171	(36.3)
이전 수술	(CRE 균혈증 발생 30일 이내 국소/전신마취 하에 수술)	70	(14.9)
면역억제제 사용	(CRE 균혈증 30일 이내 HIV 치료제, JAL 억제제, TNF- α 억제제, 항류마티스제 등 사용)	57	(12.1)
중성구 감소	(CRE 균혈증 발생 시점에 ANC < 500/ μ l)	55	(11.7)
말기신장병		45	(9.6)
고형장기 이식		45	(9.6)
줄기세포 이식		33	(7.0)
만성폐쇄성폐질환		26	(5.5)
스테로이드 장기치료	(20mg 이상의 스테로이드를 균혈증 발생일 포함하여 30일 이상 사용)	15	(3.2)

국내 CRE 감염증의 치료현황 분석 결과

임상적 중증도 평가를 위해 Pitt 균혈증 점수와 qSOFA를 조사하였다. Pitt 균혈증 점수는 평균 2.53(표준편차 2.72, 범위 0-14)이었고, qSOFA는 평균 1.35(표준편차 1.086, 범위 0-3점)이었다.

〈부록 표 9〉 CRE 균혈증 환자의 임상적 중증도 현황(N=471)

특성	항목	내용	N (%)
PBS ¹	배양검사 시행일의 발열 정도	≤35 or ≥40	20 (4.2)
		35.1-36 or 39.0-39.9	154 (32.7)
		36.1-38.9	297 (63.1)
	저혈압 발생		228 (48.4)
	기계적 환기 사용		95 (20.2)
	심정지 발생		17 (3.6)
	의식 수준	정상(normal)	310 (65.8)
		혼동(disoriented)	77 (16.3)
		혼수(stuporous)	64 (13.6)
		의식 없음(comatous)	20 (4.2)
qSOFA ²	수축기 혈압	≤100 mmHg	236/458 (51.5)
	호흡수	≥22 회/분	218/463 (47.1)
	의식 수준 (Glasgow 혼수 척도 ³)	<15점	172/465 (37.0)

1. Pitt Bacteremia Score : 급성 감염성질환의 중증도 예측 점수(범위, 0-14점), 4점 이상에서 질병의 중증도 및 사망위험도 증가
2. Quick Sepsis Related Organ Failure Assessment : 패혈증 관련 장기기능장애 평가 점수(범위, 0-3점), 2점 이상에서 사망위험도 증가 및 중환자실 재원 기간 연장
3. Glasgow Coma Scale(GCS) : 신경학적 의식수준 평가 도구; 명료(alert, 15점), 기면(drowsy, 13-14점), 혼미(stupor, 8-12점), 반혼수(semi-coma, 4-7점), 혼수(coma, 3점)

CRE 균혈증에서 분리된 균종은 *K. pneumoniae* 가 380건(80.7%)으로 가장 많았고, *E. coli* 36건(7.6%) 및 *Enterobacter* spp. 27건(5.7%) 순이었다.

〈부록 표 10〉 CRE 균혈증 분리균 현황(N=471)

분리균 현황	N (%)
<i>K. pneumoniae</i>	380 (80.7)
<i>E. coli</i>	36 (7.6)
<i>Enterobacter</i> spp.	27 (5.7)
<i>S. marcescens</i>	10 (2.1)
<i>C. freundii</i>	4 (0.8)
<i>K. oxytoca</i>	3 (0.6)
<i>R. ornithinolytica</i>	2 (0.4)
<i>K. pneumoniae</i> 와 <i>Klebsiella</i> spp.	2 (0.4)
기타	7 (1.5)

국내 CRE 감염증의 치료현황 분석 결과

균혈증에서 분리된 균종에 따른 CPE 동반 여부와 CPE 종류를 분석하였다. *K. pneumoniae*의 경우 CPE 동반 비율은 292건(82.3%)으로 전체 균종 중 가장 높았고, CPE 종류는 KPC 유형이 92.8%로 가장 많았고, NDM (3.4%), OXA-48 (1.7%) 순을 보였다. 또한, 이러한 경향은 *E. coli*, *Enterobacter* spp., *S. marcescens* 에서도 확인되었다.

〈부록 표 11〉 CRE 균혈증의 균종별 CPE 동반 여부 및 CPE 종류

균종	CPE 여부	N (%)
<i>K. pneumoniae</i> (N=355)	CPE 동반	292 (82.3)
	KPC	271 (92.8)
	NDM	10 (3.4)
	OXA-48	5 (1.7)
	Unknown	1 (0.3)
	기타	4 (1.4)
<i>E. coli</i> (N=32)	CPE 동반	18 (56.3)
	KPC	11 (61.1)
	NDM	5 (27.8)
	OXA-48	1 (5.6)
	기타	1 (5.6)
<i>Enterobacter</i> spp. (N=27)	CPE 동반	10 (37.0)
	KPC	3 (33.3)
	NDM	1 (11.1)
	OXA-48	1 (11.1)
	기타	4 (44.4)
<i>S. marcescens</i> (N=8)	CPE 동반	8 (100.0)
	KPC	8 (100.0)
	NDM	0 (0.0)
	IMP	0 (0.0)
	OXA-48	0 (0.0)

K. pneumoniae 에 감수성을 보인 항생제는 amikacin (96.6%), nitrofurantoin (75.0%), fosfomycin (56.3%), colistin (52.0%) 순으로 높았다.

〈부록 표 12〉 *K. pneumoniae* 항생제 감수성 유형

항생제 종류	S	R	I	감수성(%)
Amoxicillin/clavulanate	9	157	3	(5.3)
Cefotaxime or ceftriaxone	3	377		(0.8)
Cetazidime	6	374		(1.6)
Ciprofloxacin	13	363	3	(3.4)
Amikacin	367	7	6	(96.6)
Piperacilin/tazobactam	2	373	3	(0.5)
Imipenem	29	336	13	(7.7)
Meropenem	14	86	2	(13.7)
Ertapenem	10	344	1	(2.8)
Trimethoprim/sulfamethoxazole	34	137		(19.9)
Fosfomycin	9	7		(56.3)
Nitrofurantoin	3	1		(75.0)
Cefepime	23	352	1	(6.1)
Gentamicin	109	265	2	(29.0)
Tobramycin	8	29	4	(19.5)
Tigecycline	72	219	67	(20.1)
Colistin	39	9	27	(52.0)

국내 CRE 감염증의 치료현황 분석 결과

카바페넴 계열의 항생제와 colistin 대한 *K. pneumoniae*의 MIC¹ 분포는 표 15.와 같다.

〈부록 표 13〉 *K. pneumoniae* MIC 분포

MIC	≤1	1< ≤4	4< ≤8	8< ≤16	>16	NA*
Imipenem (N=345)	22 (6.4%)	27 (7.8%)	69 (20.0%)	46 (13.3%)	181 (52.5%)	1
Meropenem (N=320)	6 (2.2%)	195 (70.9%)	9 (3.3%)	22 (8%)	43 (15.6%)	45
Ertapenem (N=320)	4 (1.3%)	93 (29.6%)	5 (1.6%)	210 (66.9%)	2 (0.6%)	26
Colistin (N=325)	45 (21.6%)	157 (75.5%)	2 (1%)	0 (0%)	4 (1.9%)	117

* not available

*E. coli*에 감수성을 보인 항생제는 tigecycline (97.1%), amikacin (91.7%), fosfomycin (75.0%), colistin (60.0%) 순으로 높았다.

〈부록 표 14〉 *E. coli* 항생제 감수성 유형

	S	R	I	감수성(%)
Amoxicillin/clavulanate	1	25	2	(3.6)
Cefotaxime or ceftriaxone	1	35		(2.8)
Cetazidime	4	32		(11.1)
Ciprofloxacin	8	26	2	(22.2)
Amikacin	33	2	1	(91.7)
Piperacilin/tazobactam	1	31	4	(2.8)
Imipenem	9	23	3	(25.7)
Meropenem	4	13	1	(22.2)
Ertapenem	3	30		(9.1)
Trimethoprim/sulfamethoxazole	16	12		(57.1)
Fosfomycin	3	1		(75.0)
Nitrofurantoin	1	1		(50.0)
Cefepime	11	23	2	(30.6)
Gentamicin	23	12	1	(63.9)
Tobramycin	3	3		(50.0)
Tigecycline	34	1		(97.1)
Colistin	3	2		(60.0)

1. MIC(Minimal Inhibitory Concentration, 최소억제농도) : 항균력 측정 지표, 시험관내 세균 감수성 검사에서 미생물의 번식을 억제할 수 있는 항생제의 최저농도

카바페넴 계열의 항생제와 colistin 대한 *E. coli*의 MIC 분포는 표 17.와 같다.

〈부록 표 15〉 *E. coli*의 MIC 분포

MIC	≤1	1< ≤4	4< ≤8	8< ≤16	>16	NA
Imipenem (N=28)	6 (22.2%)	7 (25.9%)	3 (11.1%)	5 (18.5%)	6 (22.2%)	1
Meropenem (N=24)	2 (10%)	9 (45%)	4 (20%)	0 (0%)	5 (25%)	4
Ertapenem (N=27)	1 (4.5%)	15 (68.2%)	0 (0%)	6 (27.3%)	0 (0%)	5
Colistin (N=25)	2 (20%)	8 (80%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	15

Enterobacter spp. 에 감수성을 보인 항생제는 amikacin (100.0%), gentamicin (88.0%), trimethoprim/sulfamethoxazole (86.4%), tigecycline (80.8%) 순으로 높았다.

〈부록 표 16〉 *Enterobacter* spp. 항생제 감수성 유형

항생제 종류	S	R	I	감수성 (%)
Amoxicillin/clavulanate	0	22		(0.0)
Cefotaxime or ceftriaxone	1	22	2	(4.0)
Cetazidime	3	23		(11.5)
Ciprofloxacin	17	5	4	(65.4)
Amikacin	27	0		(100.0)
Piperacilin/tazobactam	3	18	5	(11.5)
Imipenem	11	8	7	(42.3)
Meropenem	8	2	2	(66.7)
Ertapenem	2	19	4	(8.0)
Trimethoprim/sulfamethoxazole	19	3		(86.4)
Foxfomycin	3	1		(75.0)
Nitrofurantoin				(N/A*)
Cefepime	17	5	1	(73.9)
Gentamicin	22	2	1	(88.0)
Tobramycin	4	1		(80.0)
Tigecycline	21	3	2	(80.8)
Colistin	1			(100.0)

* not available

국내 CRE 감염증의 치료현황 분석 결과

카바페넴 계열의 항생제와 colistin 대한 *Enterobacter* spp.의 MIC 분포는 표 19.와 같다.

〈부록 표 17〉 *Enterobacter* spp. MIC 분포

MIC	≤1	1< ≤4	4< ≤8	8< ≤16	>16	NA
Imipenem (N=20)	11 (57.9%)	3 (15.8%)	0 (0%)	2 (10.5%)	3 (15.8%)	1
Meropenem (N=19)	9 (56.3%)	5 (31.3%)	0 (0%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	3
Ertapenem (N=22)	4 (20%)	13 (65%)	1 (5%)	2 (10%)	0 (0%)	2
Colistin (N=14)	1 (25%)	3 (75%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	10

S. marcescens 에 감수성을 보인 항생제는 fosfomycin (100.0%), trimethoprim/sulfamethoxazole (77.8%), amikacin (40.0%), tigecycline (33.3%) 순으로 높았다.

〈부록 표 18〉 *S. marcescens* 항생제 감수성 유형

	S	R	I	감수성(%)
Amoxicillin/clavulanate	1	7		(12.5)
Cefotaxime or ceftriaxone	1	7		(12.5)
Cetazidime	1	9		(10.0)
Ciprofloxacin	0	10		(0.0)
Amikacin	4	5	1	(40.0)
Piperacilin/tazobactam	2	8		(20.0)
Imipenem	0	10		(0.0)
Meropenem	2	6		(25.0)
Ertapenem	1	7		(12.5)
Trimethoprim/sulfamethoxazole	7	2		(77.8)
Fosfomycin	6	0		(100.0)
Nitrofurantoin	0	1		(0.0)
Cefepime	1	9		(10.0)
Gentamicin	3	6	1	(30.0)
Tobramycin	1	5		(16.7)
Tigecycline	3	1	5	(33.3)
Colistin	0	1		(0.0)

카바페넴 계열의 항생제와 colistin 대한 *S. marcescens* 의 MIC 분포는 표 21.와 같다.

〈부록 표 19〉 *S. marcescens* MIC 분포

MIC	≤1	1< ≤4	4< ≤8	8< ≤16	>16	NA
Imipenem (N=10)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	6 (60%)	3 (30%)	0
Meropenem (N=10)	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0 (0%)	6 (66.7%)	1 (11.1%)	1
Ertapenem (N=9)	0 (0%)	5 (71.4%)	0 (0%)	2 (28.6%)	0 (0%)	2
Colistin (N=5)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3

국내 CRE 감염증의 치료현황 분석 결과

균혈증의 감염 병소는 55.8%가 불명확하였고, 확인된 경우로는 말초삽입중심정맥관(PICC, peripheral inserted central catheter)을 포함한 중심정맥관(13.6%)이 가장 많았다.

〈부록 표 20〉 CRE 균혈증의 감염 병소 및 감염 병소 제거 여부(N=471)

구분	특성	N	(%)
감염 병소	일차성 균혈증(감염 병소 불확실)	263	(55.8)
	중심정맥관(말초삽입중심정맥관 포함)	64	(13.6)
	말초정맥관	17	(3.6)
	자연심장판막	0	(0.0)
	인공심장판막	0	(0.0)
	이식형 혈관 장치(예: 심장박동기, 스텐트, 인조혈관접근로/인고혈관접근로 감염)	2	(0.4)
	감염된 혈관내 혈전	0	(0.0)
	척추뼈/추간판	1	(0.2)
	경막외 또는 척수 내 농양	0	(0.0)
	자연관절(수술부위감염 기준에 부합하지 않는 경막외 농양 포함)	0	(0.0)
	인공관절(수술부위감염 기준에 부합하지 않은 경막외 농양 포함)	0	(0.0)
	기타 뼈	0	(0.0)
	수술 부위	4	(0.8)
	피부/연조직(상처, 심부조직 농양 제외)	4	(0.8)
	심부조직감염, 또는 농양(예: 요근 농양, 비장 농양)	0	(0.0)
	경피적 카테터(비혈관성) 관련	0	(0.0)
	폐	31	(6.6)
	중추신경계	0	(0.0)
	요로	32	(6.8)
	복강 내(간농양, 담도 제외)	40	(8.5)
	담도, 간농양	30	(6.4)
	눈	0	(0.0)
	기타(감염부위 불확실 1건, 오염 의심 1건)	2	(0.4)
감염 병소 제거 여부*	예	68	(15.0)
	아니요	299	(66.0)
	해당사항 없음	86	(19.0)

* 453건을 대상으로 분석

경험적¹ 항생제1은 carbapenem (N=119), beta-lactam/beta-lactamase inhibitor (N=105), glycopeptides (N=39) 순으로 사용되었다.

〈부록 표 21〉 경험적 항생제1의 계열별 사용 현황(N=427)

계열	N (%)	항생제 종류	N (%)
Aminoglycoside	20 (4.7)	Amikacin	19 (95.0)
		Gentamicin	1 (5.0)
Beta-lactam/ beta-lactamase inhibitor	105 (24.6)	Piperacillin/tazobactam	98 (93.3)
		Ceftolozane/tazobactam	3 (2.9)
		Amoxicillin/sulbactam	1 (1.0)
		Ampicillin/sulbactam	1 (1.0)
		Piperacilin/sulbactam	1 (1.0)
		Cefoperazone/sulbactam	1 (1.0)
Carbapenem	119 (27.9)	Meropenem	102 (85.7)
		Imipenem	10 (8.4)
		Ertapenem	7 (5.9)
1st G Cephalosporin	2 (0.5)	Cefazolin	2 (100.0)
3rd G cephalosporin	32 (7.5)	Ceftriaxone	21 (65.6)
		Cefotaxime	8 (25.0)
		Ceftazidime	3 (9.4)
4th G cephalosporin	36 (8.4)	Cefepime	36 (100.0)
Fluoroquinolone	17 (4.0)	Levofloxacin	12 (70.6)
		Ciprofloxacin	5 (29.4)
Glycopeptide	39 (9.1)	Teicoplanin	28 (71.8)
		Vancomycin	11 (28.2)
Oxazolidinone	3 (0.7)	Linezolid	3 (100.0)
Penicillin	4 (0.9)	Ampicillin	2 (50.0)
		Piperacilin	2 (50.0)
Polymyxin	27 (6.3)	Colistin	27 (100.0)
Sulfonamides/trimethoprim	3 (0.7)	Trimethoprim/sulfamethoxazole	3 (100.0)
Tetracycline	2 (0.5)	Minocycline	2 (100.0)
Glycocycline	3 (0.7)	Tigecycline	2 (66.7)
기타	15 (3.5)		

1. 경험적 항생제 : 혈액배양 검사 시행 후 투여한 항생제(경험적 항생제 투여 전에 사용 항생제는 제외, 균혈증 관련 원발 병소에 사용 항생제는 인정)

국내 CRE 감염증의 치료현황 분석 결과

경험적 항생제1의 적정성 평가를 시행한 결과 기관 또는 국내, 국외 지침에 근거하여 경험적 항생제를 처방한 경우는 92.9%였으며, 그 외 적정성 기준을 적용했을때 최종 적정성 평가에서 89.5%가 적절한 것으로 확인되었다.

〈부록 표 22〉 경험적 항생제1의 적정성 평가

적정성 기준	N	적정성(%)
환자의 기저질환 및 임상 경과를 바탕으로 기관 또는 국내, 국외 지침에 근거하여 경험적 항생제를 처방함(N=409)	380	(92.9)
신기능 또는 체중을 고려하였을 때, 해당 항생제의 용량이 적절함(N=396)	376	(94.9)
해당 항생제의 투여 경로가 적절함(N=396)	384	(97.0)
알려지 과거력이 없는 항생제를 처방함(N=388)	378	(97.4)
항생제 A의 최종 적정성 평가(N=391)	350	(89.5)

경험적 항생제2는 carbapenem (N=63), glycopeptide (N=59), aminoglycoside (N=37) 순으로 사용되었다.

〈부록 표 23〉 경험적 항생제2의 계열별 사용 현황(N=266)

계열	N (%)	항생제 종류	N (%)
Aminoglycoside	37 (13.9)	Amikacin	36 (97.3)
		Gentamicin	1 (2.7)
Beta-lactam/ beta-lactamase inhibitor	15 (5.6)	Piperacillin/tazobactam	15 (100.0)
Carbapenem	63 (23.7)	Ertapenem	1 (1.6)
		Imipenem	2 (3.2)
		Meropenem	60 (95.2)
1st G Cephalosporin	1 (0.4)	Cefazolin	1 (100.0)
3rd G cephalosporin	7 (2.6)	Cefotaxime	1 (14.3)
		Ceftazidime	1 (14.3)
		Ceftriaxone	5 (71.4)
4th G cephalosporin	6 (2.3)	Cefepime	6 (100.0)
Fluoroquinolone	18 (6.8)	Ciprofloxacin	4 (22.2)
		Levofloxacin	14 (77.8)
Glycopeptide	59 (22.2)	Teicoplanin	38 (64.4)
		Vancomycin	20 (33.9)
Macrolide	1 (0.4)	Azithromycin	1 (100.0)
Nitroimidazole	12 (4.5)	Metronidazole	12 (100.0)
Oxazolidinone	1 (0.4)	Linezolid	1 (100.0)
Penicillin	1 (0.4)	Ampicillin	1 (100.0)
Polymyxin	18 (6.8)	Colistin	16 (88.9)
Sulfonamides/trimethoprim	3 (1.1)	Trimethoprim/sulfamet hoxazole	2 (66.7)
Tetracycline	3 (1.1)	Minocycline	2 (66.7)
Glycocycline	1 (0.4)	Tigecycline	1 (100.0)
기타	20 (7.5)		

국내 CRE 감염증의 치료현황 분석 결과

경험적 항생제2의 적정성 평가를 시행한 결과 기관 또는 국내, 국외 지침에 근거하여 경험적 항생제를 처방한 경우는 90.8%였으며, 그 외 적정성 기준을 적용했을때 최종 적정성 평가에서 85.0%가 적정한 것으로 확인되었다.

〈부록 표 24〉 경험적 항생제2의 적정성 평가

적정성 기준	N	적정성(%)
환자의 기저질환 및 임상경과를 바탕으로 기관 또는 국내, 국외 지침에 근거하여 경험적 항생제를 처방함(N=250)	227	(90.8)
신기능 또는 체중을 고려하였을 때, 해당 항생제의 용량이 적절함(N=247)	227	(91.9)
해당 항생제의 투여 경로가 적절함(N=247)	241	(97.6)
알려지 과거력이 없는 항생제를 처방함(N=245)	240	(98.0)
항생제 A의 최종 적정성 평가(N=246)	209	(85.0)

※ 기타 1. 부적절한 병합, 2. 신기능에 비해 용량 적음

확정적¹ 항생제1은 carbapenem (N=116), polymyxin (N=78), aminoglycoside (N=68) 순으로 사용되었다.

〈부록 표 25〉 확정적 항생제1의 계열별 사용 현황(N=351)

계열	N (%)	항생제 종류	N (%)
Aminoglycoside	68 (19.5)	Amikacin	68 (100.0)
Beta-lactam/beta-lactamase inhibitor	15 (3.7)	Piperacillin/tazobactam	8 (53.3)
		Ampicillin/sulbactam	3 (20.0)
		Amoxicillin/clavulante	1 (6.7)
		Ceftolozane/tazobactam	1 (6.7)
		Piperacillin/sulbactam	1 (6.7)
		Sultamicillin	1 (6.7)
Carbapenem	116 (33.2)	Meropenem	102 (87.9)
		Imipenem	11 (9.5)
		Ertapenem	3 (2.6)
3rd G cephalosporin	2 (0.6)	Cefixime	1 (50.0)
		Ceftriaxone	1 (50.0)
4th G cephalosporin	18 (5.2)	Cefepime	18 (100.0)
Fluoroquinolone	16 (4.6)	Ciprofloxacin	12 (75.0)
		Levofloxacin	4 (25.0)
Glycopeptide	12 (3.4)	Teicoplanin	6 (50.0)
		Vancomycin	6 (50.0)
Polymyxin	78 (22.3)	Colistin	76 (97.4)
Sulfonamides/trimethoprim	5 (1.4)	Trimethoprim/sulfamethoxazole	5 (100.0)
Tetracycline	2 (0.6)	Minocycline	2 (100.0)
Glycocycline	3 (0.9)	Tigecycline	2 (66.7)
기타	16 (4.6)		

1. **확정적 항생제** : 미생물 배양검사/항생제 감수성 결과(최대 3일 이내)에 따라 조정한 항생제

※ 확정적 항생제 아님으로 판단한 경우 : 1) 경험적 항생제가 적절하여 조정하지 않고 사용, 2) 감수성이 일치하지 않는 경험적 항생제를 조정하지 않고 유지, 3) 감수성은 일치하나 광범위 항생제로 단계적 축소없이 유지

국내 CRE 감염증의 치료현황 분석 결과

확정적 항생제1의 적정성 평가를 시행한 결과 가이드라인 또는 감염 전문의의 권고에 따라 항생제를 투여한 경우는 42.1%였고, 원인균을 고려할 때 합리적인 항생제라고 판단한 경우는 12.2%였다.

〈부록 표 26〉 확정적 항생제1의 적정성 평가

적정성 기준		N	적정성(%)
최적 (Optimal)	전체(N=458)	193	(42.1)
	가이드라인 또는 감염 전문의의 권고에 따라 확정적 항생제를 투여하였고, 항생제의 종류, 용량, 투여경로, 투여기간이 모두 적절함(N=458)	193	(42.1)
적절 (Adequate)	전체(N=458)	56	(12.2)
	Optimal에 해당하지 않더라도 원인이 되는 균을 고려하였을 때 합리적인 항생제 사용이라고 판단됨(N=458)	56	(12.2)
미흡 (Suboptimal)	전체(N=458)	21	(4.6)
	경증의 알려지 과거력이 있는 항생제를 처방함(N=457)	0	(0.0)
	원인균을 고려하였을 때 항생제 스펙트럼이 과도하게 광범위하나 단계적 축소를 적절히 시행하지 않음(N=458)	9	(2.0)
	권고되고 있는 용량보다 현저하게 높은 용량을 사용함(N=457)	0	(0.0)
	가이드라인의 통상적인 투약 권고 기간보다 과도하게 긴 기간 동안 투약함(N=457)	12	(2.6)
	전체(N=458)	68	(14.8)
부적절 (Inadequate)	중증의 알려지 과거력이 있는 항생제를 처방(N=451)	0	(0.0)
	원인균을 고려하였을 때 항생제 종류, 용량(권고되고 있는 용량보다 현저하게 낮은 용량), 혹은 투여 경로가 부적절함(N=457)	58	(12.7)
	가이드라인의 통상적인 투약 권고 기간보다 과도하게 짧은 기간 동안 투약함(N=454)	11	(2.4)

확정적 항생제2는 aminoglycoside (N=77), carbapenem (N=42), polymyxin (N=26) 순으로 사용되었다.

〈부록 표 27〉 확정적 항생제2의 계열별 사용 현황(N=203)

계열	N (%)	항생제 종류	N (%)
Aminoglycoside	77 (37.9)	Amikacin	76 (98.7)
		Tobramycin	1 (1.3)
Beta-lactam/ beta-lactamase inhibitor	3 (1.5)	Piperacillin/sulbactam	1 (33.3)
		Piperacillin/tazobactam	2 (66.7)
Carbapenem	42 (20.7)	Imipenem	4 (9.5)
		Meropenem	38 (90.5)
3rd G cephalosporin	2 (1.0)	Cefixime	1 (50.0)
		Cefpodoxime	1 (50.0)
4th G cephalosporin	4 (2.0)	Cefepime	4 (100.0)
Fluoroquinolone	10 (4.9)	Ciprofloxacin	4 (40.0)
		Levofloxacin	6 (60.0)
Glycopeptide	10 (4.9)	Teicoplanin	5 (50.0)
		Vancomycin	5 (50.0)
Nitroimidazole	6 (3.0)	Metronidazole	6 (100.0)
Oxazolidinone	1 (0.5)	Linezolid	1 (100.0)
Penicillin	2 (1.0)	Ampicillin	2 (100.0)
Polymyxin	26 (12.8)	Colistin	25 (96.2)
Sulfonamides/trimethoprim	2 (1.0)	Trimethoprim/sulfamethoxazole	1 (50.0)
Glycocycline	5 (2.5)	Tigecycline	5 (100.0)
기타	13 (6.4)		

국내 CRE 감염증의 치료현황 분석 결과

확정적 항생제2의 적정성 평가를 시행한 결과 가이드라인 또는 감염 전문의의 권고에 따라 항생제를 투여한 경우는 24.2% 였고, 원인균을 고려할 때 합리적인 항생제라고 판단한 경우는 6.4%였다.

〈부록 표 28〉 확정적 항생제2의 적정성 평가

적정성 기준		N	적정성(%)
최적 (Optimal)	전체(N=458)	109	(23.8)
	가이드라인 또는 감염 전문의의 권고에 따라 확정적 항생제 투여, 항생제 종류, 용량, 투여경로, 투여기간이 모두 적절함(N=451)	109	(24.2)
적절 (Adequate)	전체(N=458)	29	(6.3)
	Optimal 에 해당하지 않더라도 원인이 되는 균을 고려하였을 때 합리적인 항생제 사용이라고 판단됨(N=451)	29	(6.4)
미흡 (Suboptimal)	전체(N=458)	15	(3.3)
	경증의 알려지 과거력이 있는 항생제를 처방(N=451)	0	(0.0)
	원인균을 고려하였을 때 항생제 spectrum이 과도하게 광범위하나 de-escalation을 적절히 시행하지 않음(N=451)	8	(1.8)
	권고되고 있는 용량보다 현저하게 높은 용량을 사용함(N=452)	0	(0.0)
	가이드라인의 통상적인 투약 권고 기간보다 과도하게 긴 기간 동안 투약함(N=452)	7	(1.5)
	전체(N=458)	42	(9.2)
부적절 (Inadequate)	중증의 알려지 과거력이 있는 항생제를 처방(N=450)	0	(0.0)
	원인균을 고려하였을 때 항생제 종류, 용량(권고되고 있는 용량보다 현저하게 낮은 용량), 혹은 투여 경로가 부적절함(N=453)	33	(7.3)
	가이드라인의 통상적인 투약 권고 기간보다 과도하게 짧은 기간 동안 투약함(N=451)	9	(2.0)

혈액 배양에서 CRE가 첫 양성인 날로부터 항생제 치료 종료일 사이에 발생한 합병증을 조사한 결과, 균혈증이 원인인 합병증은 54.0% (N=244건)이었으며, 합병증은 패혈성 쇼크 40.8% (N=183건), 급성 신손상 24.6% (N=109)이 많았다.

〈부록 표 29〉 CRE 균혈증의 2차 합병증 발생

합병증 종류		N	(%)
균혈증이 원인인 합병증(N=452)		244	(54.0)
합병증 종류	급성 신손상(N=443)	109	(24.6)
	급성폐손상/급성호흡곤란증후군(N=438)	42	(9.6)
	파종성 혈관내 응고(N=434)	54	(12.4)
	패혈성 쇼크(N=449)	183	(40.8)
	감염성 심내막염(N=435)	1	(0.2)
	인공기구 감염(N=433)	1	(0.2)

국내 CRE 감염증의 치료현황 분석 결과

균혈증 환자의 임상적 및 미생물학적 반응과 사망 및 재발 여부는 표 32.에서 제시하였다. 치료 종료시점 기준으로 임상적 반응의 성공이나 호전은 각각 34.9%, 23.7% 였다. 치료 14일, 28일째의 미생물학적 반응은 각각 46.3%, 31.2%로 확인되었다. 재원기간 중 사망은 52.9%에서 관찰되었고, 30일 사망은 40.6%였다. 재발은 11.0%에서 발생하였다.

〈부록 표 30〉 CRE 균혈증 환자의 치료 결과

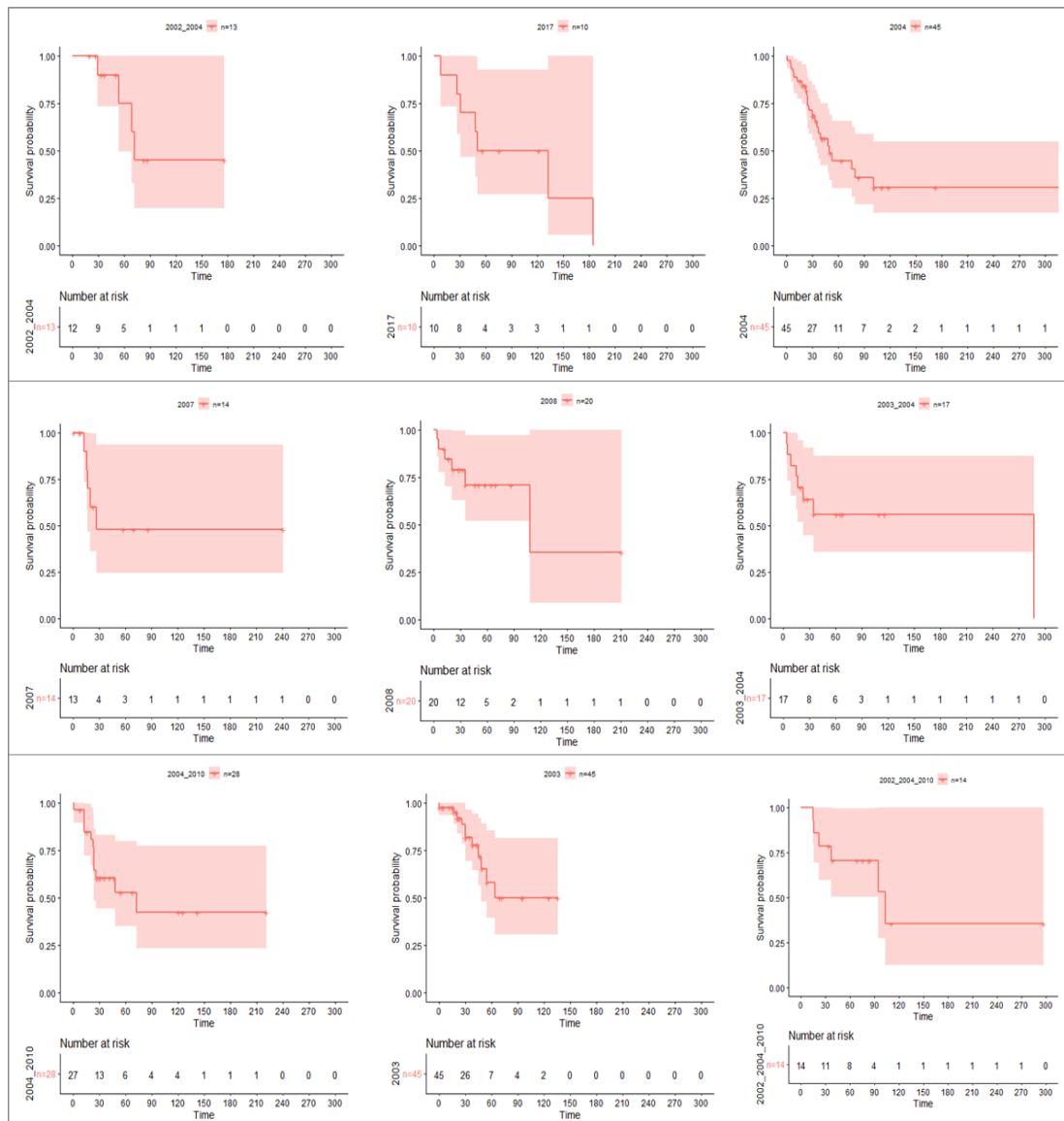
구분		N (%)
임상적 반응 ¹	치료 14일째 (N=381)	성공 50 (13.1)
		호전 230 (60.4)
		실패 101 (26.5)
	치료 28일째 (N=318)	성공 84 (26.4)
		호전 133 (41.8)
		실패 101 (31.8)
	치료 종료시점 (N=430)	성공 150 (34.9)
		호전 102 (23.7)
		실패 178 (41.4)
미생물학적 반응	치료 14일째 (N=447)	있음 207 (46.3)
		없음 97 (21.7)
		알수없음 143 (32.0)
	치료 28일째 (N=433)	있음 135 (31.2)
		없음 70 (16.2)
		알수없음 228 (52.7)
	치료 종료시점 (N=441)	있음 191 (43.3)
		없음 142 (32.2)
		알수없음 108 (24.5)
사망 관련	재원기간 중 사망여부(N=461)	244 (52.9)
	30일 사망여부(혈액배양 검사일 기준)(N=463)	188 (40.6)
	모든 원인에 의한 사망여부(N=462) ²	123 (26.6)
	CRE 균혈증/감염병으로 인한 사망여부(N=461)	79 (17.1)
	재발(N=455) ³	50 (11.0)

1. 임상적 반응 : 1) 성공 : CRE 균혈증 연관 증상, 징후의 호전으로 항생제 중단, 2) 호전 : CRE 연관 증상, 징후가 호전 중이나 항생제는 유지, 3) 실패 : 발열, 승압제 지속적 사용 등 CRE 연관 증상 및 징후 악화

2 모든 원인에 의한 사망 : 입원 중 CRE 균혈증과 상관없이 사망한 경우

3. 재발 : 첫 균혈증 발생일로부터 CRE 균혈증/감염증이 완전히 회복된 후 90일 이내 혈액배양에서 다시 CRE 배양

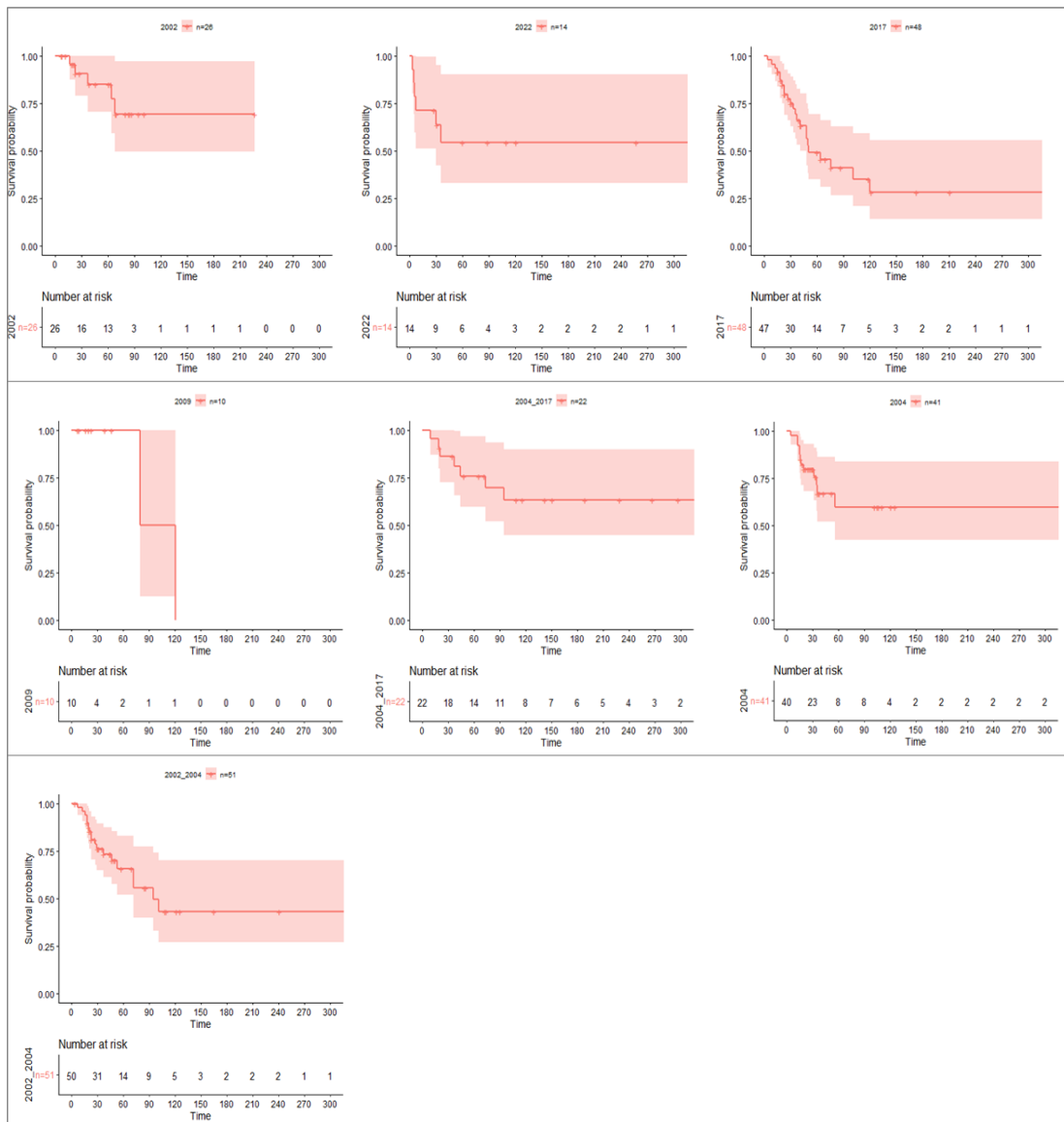
경험적 항생제 사용 조합에 따른 생존분석 결과 특정 항생제 사용이나 조합이 생존률 향상에 통계적으로 유의하게 영향을 미치지 못하였다.



[부록 그림 1] 경험적 항생제 사용 조합에 따른 생존분석 결과

국내 CRE 감염증의 치료현황 분석 결과

확정적 항생제 사용 조합에 따른 생존분석 결과 특정 항생제 사용이나 조합이 생존률 향상에 통계적으로 유의하게 영향을 미치지 못하였다.



[부록 그림 2] 확정적 항생제 사용 조합에 따른 생존분석 결과

CRE 균혈증 환자의 30일 사망률에 미치는 영향을 분석한 결과, Charlson Comorbidity Index, Quick SOFA score, DIC 발생이 통계적으로 의미있게 영향을 미치는 것으로 확인되었다. 감염병 원인을 조절한 경우 30일 사망률을 감소시키는 방향으로 영향을 미치는 경향이 있는 것으로 확인되었다.

〈부록 표 31〉 CRE 균혈증 환자의 30일 사망률에 미치는 영향에 대한 분석

변수	일변량 분석			다변량 분석		
	OR	(95% CI)	p-value	OR	(95% CI)	p-value
연령	0.997	(0.986-1.009)	0.627			
Charlson 동반질환지수(CCI)	1.097	(1.014-1.187)	0.021	1.138	(0.999-1.296)	0.052
PITT 균혈증 점수	1.300	(1.204-1.411)	0.000			
qSOFA 점수	2.016	(1.671-2.451)	0.000	1.577	(1.179-2.109)	0.002
감염병 원인병소(폐)	2.857	(1.358-6.318)	0.007			
감염병 원인 조절 여부	0.565	(0.314-0.987)	0.050	0.502	(0.234-1.080)	0.078
확정적 항생제 A 적정성	0.509	(0.347-0.744)	0.001			
확정적 항생제 B 적정성	0.607	(0.396-0.921)	0.020			
급성 신부전 발생	2.278	(1.468-3.552)	0.000			
ARDS* 발생	3.846	(1.977-7.872)	0.000	2.733	(0.880-8.487)	0.082
DIC [†] 발생	4.922	(2.668-9.523)	0.000	4.199	(1.612-10.939)	0.003

* Acute respiratory distress syndrome

† Disseminate intravascular coagulation

2024

카바페넴 내성 장내세균목(CRE) 감염증 항생제 사용 지침

Guidelines for the antibiotic use for Carbapenem-resistance Enterobacterales (CRE) infections

인 쇄 2024년 5월

발 행 2024년 5월

발 행 처 질병관리청

편 집 처 질병관리청 항생제내성관리과

주 소 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 200,
질병관리청 국립중앙인체자원은행 311호 항생제내성관리과

2024 카바페넴 내성 장내세균목 감염증 항생제 사용 지침

