

Carbapenemase-Producing *Enterobacteriales*: Epidemiology, Detection, and Treatment

Yun Hee Baek^{1,*} and Kyeong Seob Shin^{2,†,*}

¹Department of Microbiology, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju 28644, Korea

²Department of Laboratory Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju 28644, Korea

Recently, the explosive increase of carbapenemase-producing *Enterobacteriales* (CPE) in the worldwide poses a serious threat. The purpose of this study is to investigate epidemiology, detection, and treatment of CPE. Three main carbapenemase are reported worldwide, which were KPC, NDM, and OXA-48-like. KPC type are mostly found in USA, China, Europe, and Latin America. NDM type are mostly found in South Asia. OXA-48-like are often seen in the Mediterranean and Northern Africa. In Korea, CPE have increased explosively since 2015. In 2021, 18,099 CPE were isolated, which were *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Enterobacter cloacae* in order. The CPE genotype was distributed with KPC, NDM, OXA type in order. Phenotypic detection methods include carbapenemase production tests (CPT) and differential tests of CPE. CPTs include modified Hodge test, modified carbapenem inactivation method (mCIM), Carba NP test, among which mCIM is the most widely used due to easy accessibility and accuracy. A lot of genotypic methods are being done for quick results, and commercialized kits using multiplex real-time PCR and microarray are widely used. Colistin and tigecycline are used as the first line of CPE treatment and are used in combination with second line drugs such as meropenem and fosfomycin.

Key Words: Carbapenemase producing *Enterobacteriales*, Epidemiology, Detection, Treatment

서 론

Carbapenem은 extended-spectrum β -lactamase (ESBL)을 포함하여 다양한 β -lactamase에 대해 안정하므로 그람 음성 간균에서 최후까지 사용할 수 있는 항생제이다(Jacoby and Munoz-Price, 2005). 최근에 carbapenem을 가수분해하는 β -lactamase (carbapenemase)의 출현은 그람 음성 간균의 치료에 매우 큰 위협을 주고 있다(Paterson and Doi, 2007; Queenan and Bush, 2007). Carbapenem에 대한 내성은 1) carbapenemase의 생성, 2) ESBL 또는 AmpC β -lactamase

생성과 돌연변이에 의한 porin의 상실로 인한 불투과성 (impermeability)이 동시에 존재할 경우에 나타날 수 있다. 이 중에서 carbapenemase의 생성이 가장 주요한 내성 기전이며 Ambler의 아미노산 유사도에 기초한 분류 방법에 의해 class A, B, D carbapenemase가 임상적으로 중요하다 (Nordmann and Poirel, 2002) (Table 1).

Class A carbapenemase는 염색체 및 플라스미드에 존재하는데, SME (*Serratia marcescens* enzyme), NMC (non-metalloenzyme carbapenemase) 및 IMI (imipenemase)는 염색체에 존재하고, KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) 및 GES (Guiana extended spectrum)는 플라스미드에 존재한다

Received: September 11, 2023 / Revised: September 21, 2023 / Accepted: September 21, 2023

*Professor.

†Corresponding author: Kyeong Seob Shin. Department of Laboratory Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju 28644, Korea. Tel: +82-43-269-6240, Fax: +82-43-271-5243, e-mail: ksshin@chungbuk.ac.kr

©The Korean Society for Biomedical Laboratory Sciences. All rights reserved.

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. The classification of carbapenemase and microorganism from which the enzyme was isolated

Ambler classification	Enzyme type	Microorganisms
Class A	KPC, GES, SME ^a , NMC ^a , IMI ^a	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>P. aeruginosa</i>
Class B	NDM, IMP, VIM, SIM	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> spp.
Class D	OXA	<i>Enterobacteriaceae</i> (OXA-48) <i>Acinetobacter</i> spp. (OXA-23)

Abbreviations: KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; GES, Guiana extended spectrum β -lactamase; SME, *Serratia marcescens* enzyme; NMC, non-metalloenzyme carbapenemase; IMI, imipenemase; NDM, New Delhi metallo- β -lactamase; IMP, imipenemase; VIM, Verona integron-encoded metallo- β -lactamase; SIM, Seoul imipenemase; OXA, oxacillinase

^aThe genes are presumed to be chromosome and non-mobile

다(Walther-Rasmussen and Hoiby, 2007). KPC와 GES는 플라스미드를 통해 내성유전자를 쉽게 전달하므로 임상적으로 매우 중요하며, KPC형이 국내를 포함하여 전세계에 가장 널리 퍼져 있다. 한편 KPC는 대부분의 β -lactam 제에 내성이며 β -lactamase 억제제(inhibitor)에 억제되는 특징을 갖고 있다(Yigit et al., 2001).

Class B carbapenemase는 β -lactam 항생제를 가수분해하기 위해 아연이온(Zn^{2+})이 필요하므로 metallo- β -lactamase (MBL)로 알려져 있다. 따라서 EDTA와 dipicolinic acid와 같은 2가 이온의 chelator에 의해 억제되며 β -lactamase 억제제에는 억제되지 않는다(Lee et al., 2003; Kimura et al., 2005). 현재까지 다양한 획득성 MBL이 분리되었는데, IMP, VIM, GIM, SPM, SIM, AIM, NDM 등이 포함된다. MBL 유전자는 *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Serratia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Citrobacter* 등 다양한 그람 음성 간균에 퍼져 있다(Maltezou, 2009). 자연적으로 발생하는 몇몇 MBL은 염색체에 존재하나 인테그론(integron)의 구성성분으로 존재하는 획득성 MBL 유전자는 플라스미드에 존재한다. MBL 생성 장내세균에서 가장 흔한 유전형인 NDM (New Delhi MBL)은 2009년 인도의 병원에 입원한 스웨덴인에서 분리된 *K. pneumoniae*에서 처음 보고되었고(Yong et al., 2009) 이후 급격하게 증가하여 현재는 가장 흔한 Class B carbapenemase가 되었다. NDM 유전자는 KPC보다 복잡한 형태의 이동성 유전요소(mobile genetic element)로 존재하며

K. pneumoniae 이외의 장내세균, *Acinetobacter* spp. 및 *P. aeruginosa* 등에서도 분리되었다.

Class D carbapenemase는 penicillin보다 oxacillin을 더 잘 가수분해하는 성질 때문에 OXA형 효소로 알려져 있으며 *A. baumannii*와 장내세균에서 분리된다(Walther-Rasmussen and Hoiby, 2006). OXA-23, 24/40, 48, 58, 143, 51이 carbapenem을 가수분해하며 OXA-51을 제외하고 플라스미드에 존재한다. OXA 23/24/40, 58은 *A. baumannii*에서 분리되지만 OXA-48은 장내세균에서 분리되며 장내세균에서 가장 흔한 Class D carbapenemase가 되었다(Poirel et al., 2012).

이 연구에서 carbapenemase를 생성하는 장내세균(carbapenemase-producing *Enterobacterales*, CPE)의 역학, 검출 그리고 치료와 감염관리에 대해 기술하였다.

본 론

1. 역학(Epidemiology)

1) 분포(Distribution of CPE around the world)

(1) *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC, Class A)

미국에서 가장 흔한 carbapenemase로 1990년 North Carolina에서 처음 분리되었고(Yigit et al., 2001) 미국 전 지역 외에 유럽, 아시아, 오세아니아 및 남아메리카 지역까지 분리되고 있다(Munoz-Price et al., 2013). 특히, 미국, 중국, 이태리, 그리스, 이스라엘, 브라질, 아르헨티나, 콜롬비아 및 대만에서는 KPC가 호발하며(endemic), 국내에서도 급격히 확산되고 있다. KPC는 전체 CPE 중 가장 널리 퍼져 있으며 다양한 KPC 변종(variant)이 존재하는데 2021년까지 82가지 변종이 보고되었다(Lebreton et al., 2021). 이 중에서 KPC-2형이 가장 널리 퍼져 있으며, 이어서 KPC-3형이 많다. 국내에서도 KPC-2형이 가장 우세하며 국내 CPE 확산의 주요 원인으로 알려져 있다(Yoon et al., 2018).

(2) Metallo- β -lactamases (MBL, Class B)

IMP형이 1991년 일본에서 처음 분리된 이래 아시아, 유럽, 북아메리카, 남아메리카 및 호주 등에서 분리되고 있다. NDM-1이 인도에서 2009년 처음 분리된(Yong et al., 2009) 이후 인도, 파키스탄, 아시아, 유럽, 북아메리카, 호주 등에서 연속적으로 분리되었고 *P. aeruginosa*에서는 KPC와 NDM이 동시에 분리되기도 하였다. 현재 NDM형의 호발 지역은 인도, 파키스탄, 방글라데시이며(Nordmann

and Poirel, 2014), 그 외 북미, 아시아(중국, 한국, 일본, 대만), 호주, 유럽 등에서도 보고가 증가하고 있다(Kim et al., 2012). MBL 중 NDM형이 가장 많이 분리되며 이 중 NDM-1이 국내를 포함하여 세계에서 가장 흔하다. *K. pneumoniae*에서 가장 흔히 분리되지만(Nordmann and Poirel, 2014) 중국에서는 *Acinetobacter* 균종에서 더 자주 분리된다. 이는 NDM-1이 *Acinetobacter* 균종에서 장내세균으로 전달되었을 가능성을 시사한다(Qin et al., 2014). NDM형보다는 매우 드물지만 IMP형과 VIM형도 전세계에서 분리되고 있다.

(3) Class D carbapenemase (OXA-48 like)

12개의 아형으로 분류하며, 이 중 OXA-23, 24/40, 58를 가지고 있는 *A. baumannii*는 유럽에서 특히 문제가 되고 있으며, 한국을 포함한 동아시아, 중동, 호주, 남아메리카 그리고 미국에서 분리되고 있다. OXA-48형이 Turkey에서 처음 분리된 이래로 OXA-48형 장내세균이 전세계로 퍼졌으며, Turkey, 모로코, 리비아, 이집트, 튀니스, 인도가 호발하는 지역이다(Nordmann and Poirel, 2014). 그 외 유럽(프랑스, 스페인, 이탈리아), 일본, 사우디아라비아, 아르헨티나 등에서 분리되었다(Lee et al., 2016). OXA-48와 한 개의 아미노산이 치환된 OXA-181은 인도에서 처음 분리된 후 전세계에서 분리되고 있다. 그 외 OXA-204와 OXA-232도 OXA-48로부터 유래되었다(Potron et al., 2013).

2) 국내 분포(Distribution of CPE in Korea)

현재 전세계에서 주로 분리되는 CPE는 KPC, NDM, OXA-48 순인데, 국내에서도 KPC형이 가장 많으며 이어서 NDM, OXA-48 순으로 분리되고 있다. 2010년 NDM-1(Kim et al., 2012)과 KPC가 국내에서 처음 분리되었고(Rhee et al., 2010) 2011년 *K. pneumoniae*에서 KPC-2의 첫 번째 집단발생(outbreak) (Hong et al., 2013)이 생겼다. 2013년 *K. pneumoniae*와 *E. coli*에서 OXA-48 변이형인 OXA-232이 집단으로 발생하였으며(Jeong et al., 2015), 이후 CPE는 지속적으로 증가하여 2021년에 18,099개의 CPE가 분리되었다(KDCPA, 2022). CPE로 확인된 균 종은 *K. pneumoniae* (10,463; 57.81%), *E. coli*, *E. cloacae* 순이었으며 유전형은 KPC (81.77%), NDM (14.67%), OXA (1.94%) 순으로 분리되었다. 특히 KPC-2가 KPC형의 97.95%를 차지하였고 NDM-1이 NDM의 79.25%이었으며 OXA형은 대부분 OXA-181형이었다. 한편 OXA-181과 NDM-5를 동시에 보유한 61주를 포함하여 두 가지 이상 유전자형을 보유한 균주

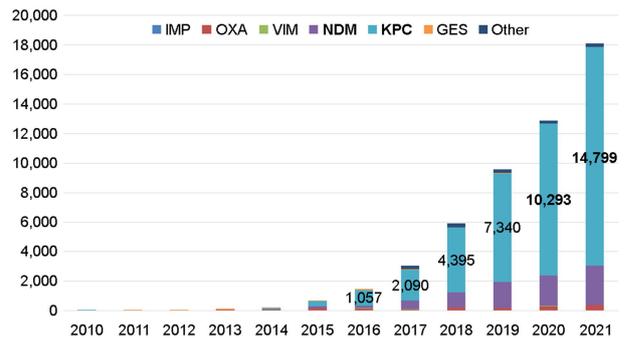


Fig. 1. Distribution of carbapenemase genes isolated from *Enterobacteriales* in Korea. A total of 18,099 CPE isolates were reported in National antimicrobial resistance surveillance 2021 annual report in Korea [KDCPA, 2022].

도 238주나 분리되었다(KDCPA, 2022) (Fig. 1).

3) 국내 분리주의 유전학적 특징(Genetic characteristics in Korea)

KPC를 생성하는 CPE가 전세계적으로 가장 많이 분포하며 KPC의 clone에 대해서는 잘 알려져 있다. *K. pneumoniae* ST258이 전세계적으로 가장 우세한 clone이지만(Chen et al., 2014), 국내에서는 *K. pneumoniae* ST307이 가장 우세하고 이어서 ST11 순이다(Yoon et al., 2018). 국내에서 가장 흔한 ST307은 Italian clone과 유사하며 이들은 대부분 CTX-M 효소를 동시에 발현하는 특징을 가지고 있다. ST11는 중국에 유행하는 clone으로 알려져 있다. 따라서 국내에서 ST307 균주와 ST11 균주의 확산은 국가 및 지역간 교류의 증가에 의한 것임을 시사한다. KPC-2와 KPC-3가 세계에서 가장 유행하는 아형(subtype)이지만(Munoz-Price et al., 2013), 국내에서는 KPC2, KPC-4, KPC-3 순으로 분포하고 있다. 한편 KPC형의 전세계적 확산은 이동성이 뛰어난 Tn3 기반 transposon Tn4401 때문으로 알려져 있다(Naas et al., 2008). Tn4401은 transposase 유전자, resolvase 유전자, *bla*_{KPC} 유전자 그리고 두 개의 삽입서열(ISKpn6과 ISKpn7)을 가지는데(Lee et al., 2016) (Fig. 2), 수많은 플라스미드 사이를 건너뛰어 *bla*_{KPC} 유전자를 전달할 수 있어 내성유전자의 확산이 쉽다(Chen et al., 2014). Tn4401은 5개의 아형이 있는데 ISKpn7과 *bla*_{KPC} 사이의 결손(deletion)의 크기에 따라 나눌 수 있으며, 국내에서는 Tn4401a가 가장 흔하다. 특히 KPC2의 Tn4401은 다양하나, KPC3, 4형은 Tn4401b형이 주로 발견되고 있다(Yoon et al., 2018).

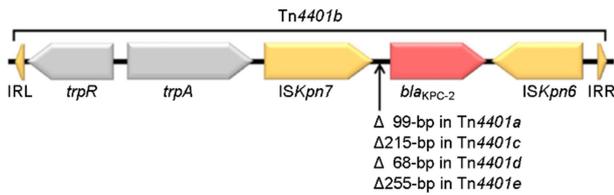


Fig. 2. Structure of genetic elements of *bla*_{KPC-2}. The *bla*_{KPC-2}-containing Tn4401 transposon from the plasmid Pnyc is shown in horizontal arrows. Two inverted repeated sequences (IRL and IRR) of Tn4401 are depicted in triangles at either end. Tn4401 has five isoforms which differ by deletion (68~255 bp) just upstream of the *bla*_{KPC} gene (Lee et al., 2016; Front Microbiol).

2. 검출 방법(Detection methods)

Carbapenemase 검출 방법에는 표현형적 검사와 유전형적 검사가 있으며, 표현형적 검사에는 carbapenemase 검출법(modified Hodge test와 modified carbapenem inactivation method, Carba NP I test)과 class A, B, D 감별검사(EDTA-modified carbapenem inactivation method, double disk synergy test, Carba NP II, MALDI-TOF MS)가 있다.

1) Modified Hodge test (MHT)

2009년 CLSI (CLSI, 2009)에서 carbapenemase의 검출에 첫 번째로 권고하였던 방법으로 쉽고 간편한 검사절차로 인해 많은 검사실에서 사용하고 있다. 이 방법은 CPE로부터 carbapenemase가 배지 주위로 확산하여 carbapenem에 감수성인 세균이 carbapenem 존재 하에서도 자랄 수 있도록 보호해주는 원리를 이용한 검사법이다(Lee et al., 2010). Carbapenem에 감수성인 *E. coli*를 ertapenem 디스크와 같이 한천배지에 접종한 후 대상균을 배지에 디스크 주위까지 획선(streak)한다. CPE일 경우 배지에 확산되어 있는 ertapenem을 가수분해하여 획선한 균 주위에 감수성인 *E. coli*가 자라게 된다(Fig. 3). MHT의 장점은 쉽고 여러 균주를 한번에 시험할 수 있으나, 단점은 해석이 주관적이고 carbapenemase의 종류를 감별할 수 없으며, AmpC나 ESBL과 같은 non-carbapenemase에 의해 위양성을 보일 수 있다. 또한 Class A (KPC), Class D (OXA-48), some MBL (IMP, VIM)에는 우수한 성적으로 보이나 NDM 등에서는 성적이 좋지 않다고 알려져 있다(Girlich et al., 2012). 따라서 미국과 같이 KPC형이 대부분인 나라에서 주로 사용되고 있다.

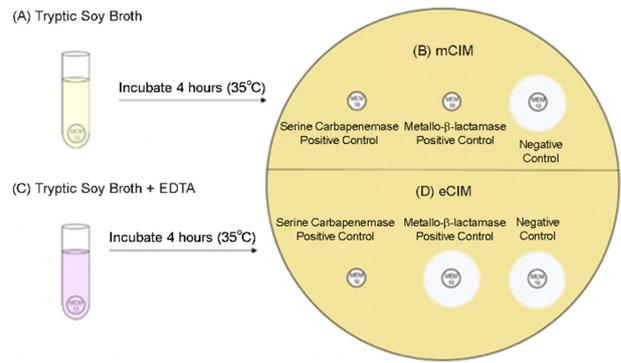


Fig. 3. Modified Hodge test using a 10 µg ertapenem disc. Isolates 1, 2 are carbapenemase-producing *Enterobacteriales* (CPE) but isolate 3 is non-CPE. ETP, ertapenem disk.

2) Modified carbapenem inactivation method (mCIM)

검사 균주와 meropenem 디스크를 액체배지에서 넣고 배양하면 균에서 분비되는 carbapenemase가 meropenem을 비활성화(inactivation)하는 원리를 이용한다. Meropenem 디스크와 균액을 Tryptic soy broth (TSB)에 넣고 3시간 배양한 후 *E. coli* ATCC 25922 (meropenem에 감수성)로 디스크 확산법을 시행한다. 만약에 균주에 carbapenemase가 존재하면 meropenem 디스크가 비활성화되어 억제대의 직경이 감소(6~15 mm)하고 효소가 존재하지 않으면 억제대 직경은 변함이 없거나 16 mm 이상이 된다(CLSI, 2018) (Fig. 4 & 5). KPC, NDM, VIM, IMP, IMI, SPM, SME 및 OXA-type의 검출에 대한 예민도 및 특이도는 99%로 알려져 있다. 이 방법은 시행하기 간편하며 TSB와 같은 media 이외에 시약이 필요 없는 장점이 있으나 하룻밤 동안 배양을 해야 하며 Class A, B, D를 감별할 수 없다(van der Zwaluw et al., 2015).

3) Carba NP test

세균의 추출물에 있는 carbapenemase에 의해 imipenem이 가수분해되는 것을 검출하는 방법으로 imipenem이 가수분해되면 pH가 변화되고 이어서 pH 지시자(phenol red)의 색을 변화시킨다. CLSI 지침서에 자세한 방법이 기술되어 있다(CLSI, 2018). 이 방법은 장내세균과 *Pseudomonas* spp. 모두에서 우수한 예민도와 특이도를 보여주지만 GES (Class A)와 OXA-48 (Class D)의 검출성적은 좋지 않다. Carba NP 검사는 저렴하고, 결과가 빠르며 시행과정과 관독이 용이하여 CPE 검출에 가치가 크다(Nordmann et al., 2012). 현재 Rosco Diagnostica에서 Carba NP test에 대한 시

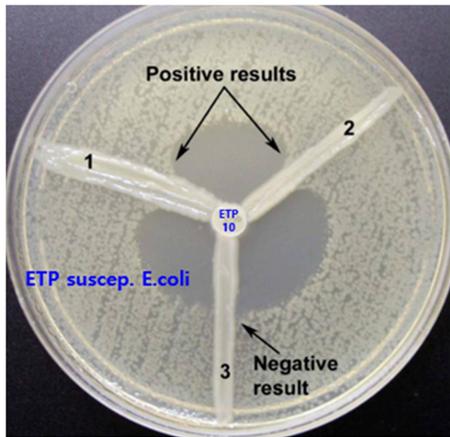


Fig. 4. The modified carbapenem inactivation method (mCIM) and EDTA-modified carbapenem inactivation method (eCIM). Opening the black box of phenotypic carbapenemase detection. Serine carbapenemase is Class A β -lactamase such as KPC and GES. Metallo- β -lactamase is Class B β -lactamase such as NDM, IMP, VIM [CLSI, 2018].

약이 상품화되어 공급되고 있다.

4) Class A, B, D carbapenemase 감별 방법(Differential test of carbapenemase)

Class A와 Class C carbapenemase는 boronic acid에 억제되고, Class B (MBL)는 EDTA 또는 dipicolinic acid에 억제되므로 meropenem 디스크와 이들 억제제를 이용한 이중 디스크 상승 검사(double disk synergy test, DDST) 또는 combined disk test를 시행하면 class A, B, D 등을 감별할 수 있다(Stuart and Leverstein-Van Hall, 2010) (Table 2). 한편 mCIM 검사에 양성인 균은 EDTA를 첨가하여(eCIM) 같은 방식으로 검사하면 Class B (MBL)의 경우 EDTA가 Zn^{2+} 을 chelating하여 carbapenemase를 비활성화하므로 억제대 직경이 증가(mCIM 억제대 직경과 5 mm 이상 차

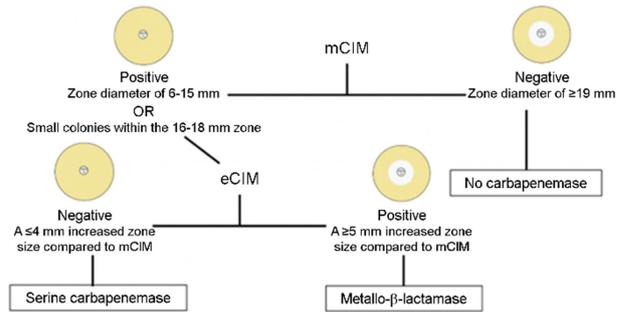


Fig. 5. The flowchart of interpretation of modified carbapenem inactivation method (mCIM) and EDTA-modified carbapenem inactivation method (eCIM). Opening the black box of phenotypic carbapenemase detection. mCIM is used for detecting carbapenemase in *Enterobacteriales* whereas eCIM is used together with mCIM to differentiate metallo- β -lactamase (Class B) from serine carbapenemase (Class A) [CLSI, 2018].

이)할 수 있다(CLSI, 2018) (Fig. 4 & 5). Carba NP II test는 Carba NP test를 변형한 것으로 Carba NP Solution B에 tazobactam (Class A carbapenemase inhibitor)와 EDTA (Class B carbapenemase inhibitor)를 첨가한 시험관(총 4개의 시험관)을 이용하여 class A, B, D를 구별하는 검사이다(Dortet et al., 2012).

기타 class A (KPC)와 class B (MBL) carbapenemase를 검출하는데 gradient MIC strips (eg, E-test)이 사용된다. KPC gradient MIC strips (Etest[®] KPC, bioMérieux, LaBalme-es-Grottes, France)은 KPC의 활성을 억제하는 PBA (phenylboronic acid)를 한쪽의 carbapenem strip에만 첨가한 후 양쪽의 carbapenem MIC를 측정하는 방법이다. PBA를 첨가한 carbapenem의 MIC가 첨가하지 않은 MIC 보다 감소 (MIC ratio가 8배 이상 감소할 때)하면 KPC를 생성하는 균주로 판단할 수 있다. 이방법의 KPC 검출 예민도와 특이도가 각각 92%와 100%로 보고되고 있다(Girlich et al.,

Table 2. Interpretation chart of phenotypic carbapenemase confirmation tests

Confirmation test	Carbapenemase			AmpC with porin loss	ESBL with porin loss
	Class A	Class B	Class D		
Modified Hodge test	+	+	+	-/+	-/+
Meropenem \pm boronic acid	+	-	-	+/-	-
Meropenem \pm cloxacillin	-	-	-	+/-	-
Imipenem \pm EDTA	-	+	-	-	-
Meropenem \pm DPA	-	+	-	-	-

Abbreviations: EDTA, ethylene diamine tetra-acetic acid; DPA, dipicolinic acid

2013). 비슷한 원리로 MBL gradient MIC strips에는 MBL 활성을 억제하는 EDTA 또는 dipicolinic acid를 사용하여

MBL을 검출하는데 이용하고 있으며, KPC gradient MIC strip과 비슷한 성능을 보인다.

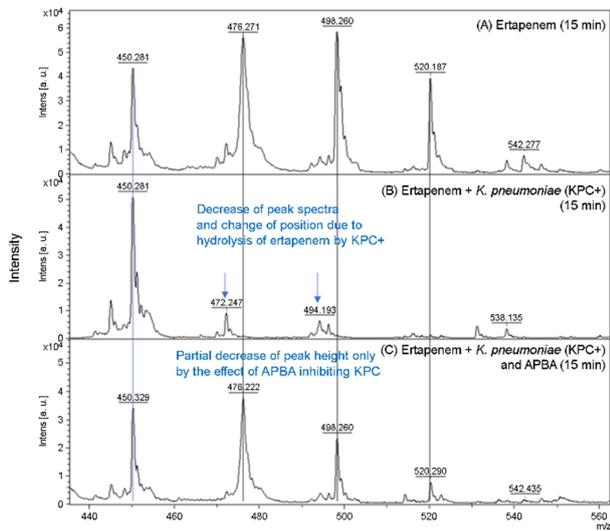


Fig. 6. Mass spectrum showing the non hydrolysed pattern of ertapenem (A), the full hydrolysis of ertapenem of a KPC producing *K. pneumoniae* after 15 min (B) and the effect of the supplement of APBA inhibiting the KPC mediated hydrolysis of ertapenem (C) (Johansson et al., 2014; BMC Microbiol).

5) Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS)

MALDI-TOF MS는 세균의 진단에 매우 적합하며, 최근에 carbapenemase를 검출하려는 많은 연구가 진행되고 있다. Carbapenem 디스크와 검사하려는 균을 1-2시간 배양한 후 carbapenem 분해 산물의 스펙트럼을 검출하거나, peak의 감소 또는 위치의 변화를 보고 진단하는 방법이다 (Johansson et al., 2014) (Fig. 6). 이 방법은 특이도가 100% 정도이나 OXA-48의 검출률이 낮아 전체적으로 77%의 예민도를 보인다고 보고되고 있다. MALDI-TOF MS 방법은 아직까지 전문적인 사용자(expert user)에 제한되었으며 표준화되지 않아 널리 이용되지 않지만 정확하고 검출시간이 매우 짧아 앞으로 carbapenemase의 검출에 중요한 역할을 할 것으로 기대된다.

6) 분자유전 검사(Molecular test)

현재까지 주요 CPE 유전자에는 KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48, GES 등이 있으며 각각의 CPE 유전자를 증폭하

Table 3. Summary of detection methods for carbapenemase producing *Enterobacteriales*

Tests method	Accuracy	TAT	Detection	Limitation	Accessibility
Modified Hodge test	Moderate	Next day	Carbapenemase activity	Poor sensitivity for NDM Poor specificity with AmpC*	High (LDT)
mCIM	High	Next day	Carbapenemase activity	None known	High (LDT)
Carba NP	Moderate	Next day	Carbapenemase activity	Poor sensitivity for OXA-48	Moderate (commercial)
Double disk synergy test	High	Next day	Carbapenemase activity	None known	Moderate (LDT)
Gradient MIC strip (E-test KPC or MBL)	Moderate	Next day	KPC or MBL	Detects only KPC or MBL Poor specificity with AmpC	Moderate (commercial)
MALDI-TOF MS	High	Within day	Carbapenemase activity	None known	Low-moderate (LDT)
PCR (multiplex PCR, real-time PCR)	High	Within day	Specific carbapenemase gene	Unable to detect novel carbapenemase	Low-moderate (commercial)
Microarray	High	Within day	Specific carbapenemase gene	Unable to detect novel carbapenemase	Low-moderate (commercial)
Whole-genome sequencing	High	Several days	Carbapenem resistance mechanism	Unable to detect novel carbapenemase	Low (LDT)

Abbreviations: TAT, turnaround time; mCIM, modified carbapenemase inactivation methods; LDT, laboratory developed test

^aAccuracy: high, >90% sensitivity and specificity, moderate, 70~90% sensitivity and specificity; low, <70% sensitivity and specificity

^bTurnaround time, time to results from pure culture of isolate

^cAccessibility; High, all clinical microbiology laboratories could perform this test; moderate, advanced clinical microbiology laboratories could perform this test; low, reference laboratories could perform this test

여 검출하는 PCR과 동시에 여러 CPE 유전자를 검사할 수 있는 multiplex PCR 등이 소개되고 있다(Monteiro et al., 2012). 최근에는 주요한 CPE 유전형인 KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48을 동시에 검출할 수 있는 상품화된 multiplex PCR (Gene Xpert, BD-MAX 등)과 microarray (Biofire, Verigene)가 국내에 소개되어 이용되고 있다(Dodémont et al., 2014). 이 방법은 carbapenemase에 대한 specific gene을 검출하기 때문에 검사시간이 빠르고, 결과가 예민하고 정확한 검사이나, 정해진 유전자 외에 새로운 것을 검출하지 못하는 단점이 있으며, 상품화된 것은 고가이어서 검사의 접근이 어려울 수 있다. 그 외 검사법에 전장체 염기서열분석(whole-genome sequencing) 방법이 있으나 이는 주로 carbapenem 내성 기전을 연구하는데 이용하며, 단순히 유전자를 검출하는 방법으로는 이용하지 않는다(Mathers et al., 2015). 지금까지 기술한 CPE의 검출 방법의 성능과 제한점을 Table 3에 요약하였다(Lutgring and Limbago, 2016) (Table 3).

7) 보균자 검사(Screening of carriage)

CPE 보균자의 적극적인 선별검사는 대부분의 병원에서 일상적으로 시행되지 않지만 CPE 감염의 발생률이 높고, 병원 내 전파가 진행되는 곳에서는 시행할 필요가 있다. CPE 보균자를 조기에 검출하는 것은 CPE 감염의 전파나 정착을 막기 위해 주기적으로 시행하는 것이 중요하다(Doi and Paterson, 2015). 새로 발견된 보균자와 접촉한 자, CPE 감염의 발생률이 높은 병원으로 이송되는 자 그리고 CPE 감염의 발생률이 높은 병원의 중환자실에 입원하는 자 등에서 시행할 수 있다. CPE 보균자 검사는 직장도말(rectal swab)을 이용하며, 채취시기는 입원 2일 이내 또는 재원기간 동안 1주마다 그리고 전원 또는 퇴원 2일 이내에 시행할 수 있다. 검사법은 MacConkey 액체배지에 carbapenem을 넣고 배양 후 검출하는 방법(Landman et al., 2005), CHROM ID Carba와 같은 CHROM 배지를 이용하는 방법[CHROMagar, Paris, France], 검체에서 직접 PCR로 검출하는 방법 등이 소개되고 있다(Vasoo et al., 2013). CHROM 배지에는 ChromID CARBA (KPC, VIM, NDM-1을 검출)와 ChromID OXA-48 배지 등이 소개되고 있다. 배양법은 비용이 저렴하며 검사가 용이하나 확진 검사가 필요하며 결과보고시간이 지체될 수 있다. 분자진단법은 신속하고 예민하며 유전자형을 제공할 수 있으나 모든 CPE를 검출할 수 없으며 고가이다.

3. Carbapenemase 생성 균주에 의한 감염의 치료 (Treatment of CPE)

장내세균은 혈액매개 감염, 폐렴, 및 비뇨기계 감염 등 다양한 종류의 중증 감염을 야기하는 흔한 세균이기 때문에 이들 균에서 항균제 내성의 증가는 치료뿐만 아니라 사회경제적 영향이 매우 크다(Rodríguez-Baño et al., 2018). Carbapenemase는 carbapenem을 포함하는 모든 β -lactam 항균제를 가수분해하므로 선택할 수 있는 항생제는 매우 제한되며, 유전형에 따라 carbapenem을 다양한 정도로 가수분해 시키므로 CPE 감염의 치료에서 하나의 통일된 치료 방법이 확립되지 않았다. 그러나 일반적으로 아래의 3가지 방법에 대한 많은 임상연구가 시행되었고 현재에도 진행 중이다. 1) Polymyxins (colistin or polymyxin B)과 tigecycline이 CPE 감염의 1차 선택약으로 간주되지만 이들 항균제 단독요법보다 병합요법의 효과가 우수하다고 알려져 있으며, 2) carbapenem에 MIC가 낮을 때는 carbapenem도 polymyxin이나 tigecycline과 병합으로 사용될 수 있다. 3) 최근에는 새로운 β -lactamase 억제제를 포함하는 복합제가 소개되고 있으며 CPE type 별로 효과에 차이가 있지만 이들 항균제를 포함하여 병합요법을 사용하고 있다. 현재까지 CPE 감염에 사용될 수 있는 항균제를 표에 정리하였다(Rodríguez-Baño et al., 2018) (Table 4).

1) KPC의 치료

Polymyxin B, colistin, tigecycline, fosfomycin, selected aminoglycosides가 치료에 사용될 수 있으며, tigecycline, colistin, meropenem 등의 병합요법이 가장 흔히 사용된다.

(1) Colistin (polymyxin B)

Colistin은 fatty acid chain에 cationic cyclic polypeptide가 연결된 구조이며 colistin과 polymyxin B는 하나의 아미노산만 다르고 생물학적 활성과 세균에 대한 살균성(bactericidal activity)은 유사하다. 작용 기전은 세균의 외막(outer membrane)을 통해 흡수되어 lipopolysaccharide의 lipid A와 결합하여 세균을 살균한다(Bergen et al., 2012). 장내세균 중 *Proteus*와 *Providencia*, *Serratia* 균 종은 자연 내성이며 이들 균을 제외한 그람 음성 간균에 활성을 보인다. Colistin 감수성일 경우 meropenem과 병합요법으로 사용되고 있으며 주로 정맥주사를 통해 주입한다. 그리고 뇌척수액에서는 치료농도가 도달하지 않아 뇌수막염의 경우에는 척수강 내(intrathecal)로 직접 주입한다. 주요 부작용

Table 4. Summary recommendations for specific antibiotics in treatment of carbapenemase producing *Enterobacteriales*

Antibiotics	Recommendation	Effective CPE type
Polymyxins (including colistin)	If meropenem MIC ≤ 8 mg/L, combination therapy with meropenem If meropenem MIC > 8 and ≤ 32 mg/L, combination with tigecycline or aminoglycosides etc	KPC, NDM, OXA-48
Tigecycline	Combination therapy of MDR Enterobacteriaceae including CPE, use of higher dosing	KPC, NDM, OXA-48
Fosfomycin	Combination therapy of MDR Enterobacteriaceae including CPE, lower UTI	KPC, NDM, OXA-48
Gentamicin	Combination therapy of gentamicin-susceptible KPC-producing CPE	KPC
Imipenem/meropenem	If meropenem MIC ≤ 8 mg/L, combination therapy with polymyxin Double carbapenem therapy: ertapenem and meropenem	KPC, NDM, OXA-48
Ceftazidime/avibactam	Alone or combination with carbapenem or colistin in class A, D CPE	KPC, OXA-48
Meropenem/vaborbactam	Alone or combination with colistin or tigecycline in KPC	KPC
Aztreonam/avibactam	Combination with colistin or tigecycline in class B (MBL)	NDM
Plazomicin	Combination with colistin or tigecycline in KPC (not MBL)	KPC
Ceftazidime	OXA-48 producers are susceptible if not ESBL or AmpC producers	OXA-48

(Rodríguez-Baño et al., 2018)

용으로 신독성과 신경독성이 발생할 수 있고, 대부분의 CPE는 colistin에 감수성이나 최근 colistin 사용의 증가로 인해 colistin 내성 KPC 생성 *K. pneumoniae* 등이 증가하고 있는 실정이다(Mammima et al., 2012). 특히 *mcr-1*이라는 유전자를 포함한 플라스미드가 주요 내성 원인으로 보고되고 있다. NDM 또는 OXA-48에서는 colistin 내성이 드물다.

(2) Tigecycline

Minocycline으로부터 유도된 항균제로 분자량을 증가시켜 유출(efflux)에 의한 내성 기전을 우회하도록 만들었으며 aminoacyl-tRNA와 상호작용을 막아 단백질 합성을 억제하는 기전을 갖는 항균제이다. CPE를 포함하는 그람 음성균과 양성균에 광범위한 활성을 가지고 있다. Tigecycline은 체내에서 넓게 분포하여 혈액이나 폐, 비뇨기계의 농도가 낮게 유지되므로 균혈증, 폐렴 및 UTI에서 단독으로 사용되지 않고 고농도로 다른 항균제와 병합하여 사용된다(Barbour et al., 2009).

(3) Fosfomycin

UDP-N-acetylglucosamine-3 enolpyruvyl transferase를 불활성화하여 세균의 세포벽 생성을 억제하는 항균제로 KPC 생성 균을 포함하여 대부분의 CPE에 효과가 있지만 단독으로 사용하지 않고 병합요법으로 사용되고 있다(Falagas et al., 2010). 단백질 결합이 거의 없는 작은 분자량으로 인해 사구체 여과에 의해 잘 제거되어 소변에서 고농도로

농축되므로 KPC를 포함하는 CPE의 비뇨기계 감염의 치료에 흔히 이용된다. Colistin과 마찬가지로 *fosA3* 유전자를 포함하는 플라스미드가 내성을 일으킬 수 있다.

(4) Aminoglycosides

감수성인 aminoglycoside가 단독 또는 병합요법으로 사용될 수 있다. Gentamicin이 KPC 생성 *K. pneumoniae* 감염의 치료에 사용될 수 있다. 특히 ST258 클론에 gentamicin 감수성이 유지되고 있으며(Naparstek et al., 2014) 단독으로는 사용하지 않고 병합요법으로 사용되어야 한다. NDM 생성 장내세균에는 16S-ribosomal RNA methyl-transferase이 흔히 존재하기 때문에 사용이 권장되지 않는다. 최근에 plazomicin이 개발되었으며 KPC 생성 *K. pneumoniae*에 의미 있는 활성이 있음이 보고되었다. 그러나 이 항균제도 NDM에서는 사용이 권장되지 않는다.

(5) Carbapenems

CPE는 carbapenem에 다양한 최소억제농도(MIC) (0.12 mg/L to >256 mg/L)를 보일 수 있다. Carbapenem에 대한 MIC가 4 mg/L 이하일 경우 고농도의 meropenem을 더 오랫동안 사용하면 충분히 살균농도에 도달할 수 있다고 알려져 있다. 그러나 대부분의 CPE는 MIC가 이보다 높아 carbapenem 단독사용은 권장되지 않는다. KPC형 *K. pneumoniae*에서 특이하게 두 개의 carbapenem이 병합요법으로 사용되기도 하는데, ertapenem이 KPC 효소에 높은

친화도가 있어 KPC에 결합하여 미끼역할을 하고, 이어 meropenem이 penicillin binding protein에 결합하도록 한다는 원리이다(Tzouveleki et al., 2012). 그러나 일반적으로 carbapenem은 위에 기술한 1차 선택약과 병합요법으로 사용된다.

(6) Ceftazidime-Avibactam

Avibactam은 class B β -lactamase (NDM, VIM, IMP)을 제외한 대부분의 β -lactamase에 활성을 보이는 새로운 β -lactamase 억제제이다. 따라서 ceftazidime-avibactam은 KPC type (class A)과 OXA-48 (class D) CPE에 활성을 갖으며, NDM형 CPE에는 활성이 없다. 현재 이 항균제는 Class A와 Class D CPE의 병합요법으로 사용될 수 있으며 현재 임상시험 중에 있다(Castanheira et al., 2014).

(7) Meropenem-Vaborbactam

Vaborbactam은 KPC형 CPE (Class A)를 억제하며, MBL (Class B)와 OXA-48 (Class D)는 억제하지 못하는 새로운 β -lactamase 억제제이다. Meropenem-vaborbactam은 KPC형 CPE에서 meropenem의 활성을 복원하여 유지할 수 있게 하며 현재 FDA에 승인되어 CPE에 의한 비노생식계 감염에 사용되고 있다(Castanheira et al., 2016).

2) NDM의 치료

MBL은 aztreonam을 제외한 모든 β -lactam 항생제에 내성을 일으키지만 MBL 생성 균주는 종종 ESBL도 동시에 생성하기 때문에 aztreonam에도 내성이다. MBL은 대부분의 β -lactamase inhibitor에 억제되지 않지만 avibactam은 ESBL을 불활성하여 aztreonam을 활성상태로 유지하게 하여 aztreonam-avibactam의 병합요법은 상승효과를 보일 수 있다고 알려져 있다(Wang et al., 2014). Colistin 감수성일 경우 rifampin-meropenem-colistin의 병합도 효과적이라고 보고되고 있다(Tängdén et al., 2014). KPC형과 유사하게 colistin과 fosfomycin과 병합요법도 보고되고 있다.

3) OXA-48의 치료

ESBL이 없는 OXA-48은 extended spectrum β -lactam 제에 감수성이며 종종 gentamicin 등과 같은 aminoglycoside에도 감수성이다. Fosfomycin, imipenem, meropenem, tigecycline 등의 병합요법이 *in vitro*에서 효과를 보인다. KPC와 유사하게 colistin, tigecycline 등과 fosfomycin, carbapenem 기타 감수성 항균제의 병합요법이 사용될 수 있다. 그렇

지만 병합요법에도 불구하고 OXA-48에 의한 혈액매개 감염의 예후는 매우 좋지 않아 사망률이 50%에 이른다 고 알려져 있다(Navarro-San Francisco et al., 2013).

결 론

최근 전세계적으로 carbapenem을 가수분해하는 효소를 생성하는 장내세균(CPE)의 폭발적인 증가가 심각한 위협이 되고 있다. 본 연구의 목적은 CPE의 역학, 검출방법 및 치료 방법의 최신 동향을 조사하는 것이다. 세 가지 주요 carbapenemase 유형인 KPC, NDM, OXA형이 전세계적으로 확산되어 있다. KPC형은 미국, 중국, 유럽 및 라틴아메리카에서 주로 검출되며, NDM형은 남아시아에서 주로 분리된다. OXA-48형은 지중해와 북아프리카에서 흔히 볼 수 있다. 국내에서 2015년부터 CPE가 폭발적으로 증가하였으며, 2021년에 18,099주의 CPE가 분리되었다. Carbapenemase가 분리된 균은 *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae* 순이었다. CPE 유전자형은 KPC, NDM, OXA형 순으로 분포하였다. CPE를 검출하는 표현형 방법에는 carbapenem 분해효소 검출 방법(CIT)과 CPE 종류 감별 검사가 있다. CPT에는 modified Hodge 검사, modified carbapenem inactivation method (mCIM), Carba NP 검사 등이 있으며, 이 중에 mCIM이 접근성과 정확성이 좋아 가장 널리 이용되고 있다. 빠른 결과를 얻기 위해 많은 유전형 분석법이 시행되고 있는데, 다중 실시간 PCR과 microarray를 이용한 상용화된 키트가 널리 사용되고 있다. Colistin과 tigecycline은 CPE 치료의 1차 약으로 사용되며, meropenem, fosfomycin과 같은 2차 치료제와 병용하여 사용되고 있다.

ACKNOWLEDGEMENT

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF-2021R111A1A01049073 to Y.H.B.).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict interest.

REFERENCES

Barbour A, Schmidt S, Ma B, Schiefelbein L, Rand KH, Burkhardt O, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline. *Clin Pharmacokinet*. 2009. 48: 575-584.

- Bergen PJ, Landersdorfer CB, Zhang J, Zhao M, Lee HJ, Nation RL, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 'old' polymyxins: what is new? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012. 74: 213-223.
- Castanheira M, Farrell SE, Krause KM, Jones RN, Sader HS. Contemporary diversity of b-lactamase among *Enterobacteriaceae* in the nine U.S. census regions and ceftazidime-avibactam activity tested against isolates producing the most prevalent β -lactamase groups. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014. 58: 833-838.
- Castanheira M, Rhomberg PR, Flamm RK, Jones RN. Effect of the β -lactamase inhibitor vaborbactam combined with meropenem against serine carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016. 60: 5454-5458.
- Chen L, Mathema B, Chavda KD, DeLeo FR, Bonomo RA, Kreiswirth BN. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: molecular and genetic decoding. *Trends Microbiol.* 2014. 22: 686-696.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; M100-S19. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2009, Wayne, PA.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; M100-S28. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018, Wayne, PA.
- Dodémont M, De Mendonça R, Nonhoff C, Roisin S, Denis O, et al. Performance of the Verigene Gram-negative blood culture assay for rapid detection of bacteria and resistance determinants. *J Clin Microbiol.* 2014. 52: 3085.
- Doi Y, Paterson DL. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015. 36: 74-84.
- Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Rapid identification of carbapenemase types in *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas* spp. by using a biochemical test. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012. 56: 6437-6440.
- Falagas ME, Marki S, Karageorgopoulos DE, Katoris AC, Mavromanolakis E, Samonis G. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) *Enterobacteriaceae* isolates to Fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents.* 2010. 35: 24-43.
- Girlich D, Poirel L, Nordmann P. Value of the modified Hodge test for detection of emerging carbapenemases in *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol.* 2012. 50: 477-479.
- Girlich D, Halimi D, Zambardi G, Nordmann P. Evaluation of Etest strips for detection of KPC and metallo-carbapenemase in *Enterobacteriaceae*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013. 77: 200-201.
- Hong SK, Yong D, Kim K, Hong SS, Hong SG, Khosbayan T, et al. First outbreak of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* sequence type 258 in a hospital in South Korea. *J Clin Microbiol.* 2013. 51: 3877-3879.
- Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med.* 2005. 352: 380.
- Jeong SH, Lee KM, Lee J, Bae IK, Kim JS, Kim HS, et al. Clonal and horizontal spread of the blaOXA-232 gene among *Enterobacteriaceae* in a Korean hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015. 82: 70-77.
- Johansson A, Ekelöf J, Giske CG, Sundqvist M. The detection and verification of carbapenemases using ertapenem and matrix assisted laser desorption ionization-time of flight. *BMC Microbiol.* 2014. 14: 89-96.
- Kim MN, Yong D, An D, Chung HS, Woo JH, Lee K, et al. Nosocomial clustering of NDM-1 producing *Klebsiella pneumoniae* sequence type 340 strains in four patients at a South Korean tertiary care hospital. *J Clin Microbiol.* 2012. 50: 1433-1436.
- Kimura S, Ishii Y, Yamaguchi K. Evaluation of dipicolinic acid for detection of IMP-or VIM-type metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005. 53: 241-244.
- Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). 2022. National antimicrobial resistance surveillance in Korea, 2021 Annual report. <https://www.kdca.go.kr/nohas>.
- Landman D, Salvani JK, Bratu S, Quale J. Evaluation of techniques for detection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in stool surveillance cultures. *J Clin Microbiol.* 2005. 43: 5639-5641.
- Lebreton F, Corey BW, McFlheny CL, Iovleva A, Preston L, Margulieux KR, et al. Characterization of KPC-82, a KPC-2 variant conferring resistance to ceftazidime-avibactam in a carbapenem-nonsusceptible clinical isolate of *Citrobacter koseri*. *Antimicrob Agents and Chemother.* 2021. 65: e0015021.
- Lee C, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH. Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods. *Front Microbiol.* 2016. 7: 1-30.
- Lee K, Lim YS, Yong D, Yum J, Chong Y. Evaluation of the Hodge Test and the imipenem-EDTA double disk synergy test for differentiating metallo- β -lactamase producing isolates of *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. *J Clin Microbiol.* 2003. 41: 4623-4629.
- Lee K, Kim CK, Yong D, Jeong SH, Yum YH, Seo YH, et al.

- Improved performance of the modified Hodge test with MacConkey agar for screening carbapenemase-producing Gram-negative bacilli. *J Microbiol Methods*. 2010. 83: 149-152.
- Lutgring JD, Limbago BM. The problem of carbapenemas-producing-carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* detection. *J Clin Microbiol*. 2016. 54: 529-534.
- Maltezou HC. Metallo- β -lactamase in Gram negative bacteria: introducing the era of pan-resistance? *Int J Antimicrob Agents*. 2009. 33: 405. e1-7.
- Mamma C, Bonura C, Di Bernardo F, Aleo A, Fascina T, Sodano C, et al. Ongoing spread of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* in different wards of an acute general hospital, Italy, June to December 2011. *Euro Surveill*. 2012. 17: 20248.
- Mathers AJ, Stoesser N, Sheppard AE, Pankhurst L, Giess A, Yeh AJ, et al. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* at a single institution: insights into endemicity from whole-genome sequencing. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015. 59: 1656-1663.
- Monteiro J, Widen RH, Pignatari AC, Kubasek C, Siberts S, et al. Rapid detection of carbapenemase genes by multiplex real-time PCR. *J Antimicrob Chemother*. 2012. 67: 906.
- Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase. *Lancet Infect Dis*. 2013. 13: 785-796.
- Naas T, Cuzon G, Villegas MV, Lartigue MF, Quinn JP, Nordmann P. Genetic structures at the origin of acquisition of the β -lactamase *bla*_{KPC} gene. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008. 52: 1257-1263.
- Naparstek L, Carmeli Y, Navon-Venezia S, Banin E. Biofilm formation and susceptibility to gentamicin and colistin of extremely drug-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2014. 69: 1027-1034.
- Navarro-San Francisco FC, Mora-Rillo M, Romero-Gomez MP, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A, Ruiz-Carrascoso G, et al. Bacteremia due to OXA-48-carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*; a major clinical challenge. *Clin Microbiol Infect*. 2013. 19: e72-e79.
- Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemase in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect*. 2002. 8: 321-331.
- Nordmann P, Poirel P, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis*. 2012. 18: 1503-1507.
- Nordmann P, Poirel L. The difficult-to control spread of carbapenemase producers among *Enterobacteriaceae* worldwide. *Clin Microbiol Infect*. 2014. 20: 821-830.
- Paterson DL, Doi Y. A step closer to extreme drug resistance (XDR) in gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2007. 45: 1179.
- Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother*. 2012. 67: 1597.
- Potron A, Poirel L, Rondinaud E, Nordmann P. Intercontinental spread of OXA-48 β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* over a 11-year period, 2001 to 2011. *Euro Surveill*. 2013. 18: 20549.
- Qin S, Fu Y, Zhang Q, Qi H, Wen JG, Xu H, et al. High incidence and endemic spread NDM-1 positive *Enterobacteriaceae* in Henan Province, China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014. 58: 4275-4282.
- Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2007. 20: 440.
- Rhee JY, Park YK, Shin JY, Choi JY, Lee MY, Peck KR, et al. KPC-producing extreme drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolate from a patient with diabetes mellitus and chronic renal failure on hemodialysis in South Korea. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010. 54: 2278-2279.
- 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: e00079-17.
- Stuart JC, Leverstein-Van Hall MA. Duch Working Party on the Detection of Highly Resistant Microorganisms. Guideline for phenotypic screening and confirmation of carbapenemase in *Enterobacteriaceae*. *Int J Antimicrob Agents*. 2010. 36: 205-210.
- Tängdén T, Hickman RA, Forsberg P, Lagerback P, Giske CG, Cars O. Evaluation of double-and triple-antibiotic combination for VIM- and NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* by *in vitro* time-kill experiments. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014. 58: 1757-1762.
- Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psycholgiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae*; an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev*. 2012. 25: 682-707.
- van der Zwaluw K, de Haan A, Pluister GN, Blltsma HJ, de Neeling AJ, Schouls LM. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *PLoS One*. 2015. 10: e0123690.
- Vasso S, Cunningham SA, Kohner PC, Mandrekar JN, Lolans K,

- Hayden MK, et al. Rapid and direct real-time detection of blaKPC and blaNDM from surveillance samples. *J Clin Microbiol.* 2013. 51: 3609-36012.
- Walther-Rasmussen J, Høiby N. OXA-type carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.* 2006. 57: 373.
- Walther-Rasmussen J, Høiby N. Class A carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.* 2007. 60: 470.
- Wang X, Zhang F, Zhao C, Wang Z, Nichols WW, Testa R, et al. *In vitro* activities of ceftazidime-avibactam and aztreonam-avibactam against 373 gram-negative bacilli collected in 2011 and 2012 from 11 teaching hospitals in China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014. 58: 1774-1778.
- Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001. 45: 1151.
- Yong D, Toleman MA, Giske CG, et al. Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, bla_{NDM-1}, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009. 53: 5046.
- Yoon EJ, Kim JO, Kim D, Lee H, Yang JW, Lee KJ, et al. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producers in South Korea between 2013 and 2015. *Front Microbiol.* 2018. 9: 1-8.

<https://doi.org/10.15616/BSL.2023.29.3.109>

Cite this article as: Baek YH, Shin KS. Carbapenemase-Producing *Enterobacteriales*: Epidemiology, Detection, and Treatment. *Biomedical Science Letters.* 2023. 29: 109-120.