

Fatores associados à mortalidade de pacientes com enterobactéria resistente aos carbapenêmicos

Factors associated with the mortality of patients with enterobacteriaceae carbapenem-resistant

Sara C. S. Souza¹, Danilo F. da Silva², Renata A. Belei³, Cláudia M. D. de M. Carrilho⁴

RESUMO

As Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (ERC) tornaram-se uma grave ameaça à saúde pública. Devido à produção de enzimas como a *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), essas bactérias desenvolveram uma alta taxa de resistência e elevada mortalidade aos pacientes infectados. Diante disso, o objetivo do presente estudo foi analisar os fatores associados à mortalidade de pacientes com ERC. Foi avaliado o histórico de 591 pacientes que apresentaram cultura positiva para bactérias resistentes aos carbapenêmicos internados no período entre Janeiro de 2012 e Julho de 2013. Os fatores associados à mortalidade dos pacientes com ERC foram: sexo, faixa etária, sítio de isolamento do microrganismo, unidade e tempo de internação, e característica clínica (infectados e colonizados). A normalidade dos dados foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os dados foram apresentados em mediana (amplitude interquartílica). As associações foram feitas por meio do teste Qui-quadrado 2x2 e Qui-quadrado de tendência. O nível de significância foi pré-estabelecido em $P < 0,05$. O aumento da idade se associou com maior frequência de óbitos. Os sítios de isolamento: secreção traqueal e sangue foram os mais frequentes em pacientes que evoluíram a óbito. A internação em UTI também se associou com óbitos em pacientes com ERC, bem como um maior tempo de internação e a característica clínica de infectado. Por outro lado, sexo não foi um fator associado à mortalidade dos pacientes. Em conclusão, o presente estudo demonstrou haver associação entre faixa etária, sítio de isolamento do microrganismo, unidade e tempo de internação e característica clínica com a mortalidade de pacientes com ERC. Sugere-se que futuros estudos investiguem as mudanças na prevalência de casos de colonização e infecção por ERC em hospitais universitários e possam estabelecer estratégias de prevenção e controle.

Palavras-chave: *Enterobacteriaceae*. Infecção Hospitalar. Controle de Risco. Resistência a Medicamentos.

ABSTRACT

Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) has become a severe threat to public health. Due to the production of enzymes such as *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), these bacteria developed a high rate of resistance and elevate mortality of infected patients. Given that, the goal of the present study was to analyze factors associated with mortality of patients with CRE. It was assessed the

1. Graduanda em medicina e monitora da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) - Universidade Estadual de Londrina (UEL) Londrina /PR – Brasil
2. Aluno de doutorado em Educação Física – Universidade Estadual de Maringá/PR – Brasil
3. Enfermeira da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) – UEL
4. Docente do Departamento de Clínica Médica e médica responsável pela Comissão de Infecção Hospitalar (CCIH) – UEL

Correspondencia
Sara Carolina Scremin Souza
Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH)
Hospital Universitário.
Av. Robert Koch, 60, Vila Operária,
CEP 86039-440, Londrina / PR

Recebido em 29/09/2014
Aprovado em 25/08/2015

record of 591 patients that presented positive culture for CRE admitted from January 2012 to July 2013. Other factors associated with mortality of patients with CRE were: sex, age, microorganism isolation site, unit and length of stay, and clinical feature (infection and colonization). Data normality was tested by Shapiro-Wilk. Quantitative data was presented as median (interquartile range). The associations were made through 2x2 and tendency Chi-square test. Significance level was set at $P < 0.05$. The increase of age was associated with a high frequency of not survivors. The isolation site: lower respiratory tract and blood were more frequent in not survivor's patients. ICU inpatients also were associated with CRE not survivors, as well as longer length of stay and the clinical feature of infection. On the other hand, sex was not a factor associated with the mortality of patients. In conclusion, the present study noted an association between age, microorganism isolation site, patient unit, length of stay and clinical feature with the mortality of CRE patients. It is suggested that future studies investigate the rate of prevalence changes of cases of colonization or infection for CRE in university hospitals and establish prevention and control strategies.

Key-words: *Enterobacteriaceae*. Cross Infection. Risk Management. Drug Resistance.

Introdução

O aparecimento e disseminação de Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (ERC) representam uma grave ameaça à saúde pública. Nos Estados Unidos (EUA), esses organismos são associados à alta mortalidade e amplo poder de disseminação,^{1,2} sendo as opções terapêuticas restritas.³

A gravidade das infecções relacionadas a essas bactérias deve-se à resistência aos antibióticos β -lactâmicos e também a outros antimicrobianos, como quinolonas e aminoglicosídeos. Os β -lactâmicos são utilizados como forma majoritária de combate às infecções em todo mundo. No entanto, as β -lactamases são o principal mecanismo de resistência aos antibióticos, limitando a ação desses. Entre as β -lactamases, uma grave ameaça é representada pelas carbapenemases - responsáveis pela resistência aos carbapenêmicos.⁴

As carbapenemases possuem a maior versatilidade da família das β -lactamases e um grande espectro hidrolítico. Essas enzimas podem ser classificadas de diversas maneiras, sendo que a classificação molecular as divide em A, B e D.^{5,6} A *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) tornou-se a carbapenemase mais difundida pelo mundo. Esta enzima foi identificada pela primeira vez na Carolina do Norte, EUA, em 1996.⁷

Como mecanismo de controle da disseminação da resistência de bactérias aos carbapenêmicos, diversos órgãos apontam para uma solução multidisciplinar envolvendo, entre outras práticas,

a detecção precoce de pacientes colonizados, implementação de precauções de contato e de tratamento adequado e o monitoramento de fatores associados a maior prevalência de ERC.^{1,8}

Braykov et al.⁸ verificaram as tendências de resistência aos carbapenêmicos em casos clínicos isolados de *Klebsiella pneumoniae* nos Estados Unidos entre 2002 e 2010 e observaram um aumento de 0,1% a 4,5%. Além disso, os autores demonstraram que pacientes com idade mais avançada (>65 anos), da região nordeste dos EUA, internados em UTI e do sexo feminino apresentaram maiores chances de disseminação de ERC. No entanto, até onde se tem conhecimento, não há estudos demonstrando fatores associados aos casos de ERC em hospitais brasileiros, sobretudo os principais fatores relacionados ao óbito de pacientes. Esses resultados podem ter importantes implicações práticas, contribuindo para ações de prevenção e controle da disseminação de ERC.

Desse modo, o objetivo do presente estudo foi verificar os fatores associados à mortalidade de pacientes com ERC.

Materiais e Métodos

Desenho do Estudo

Os dados analisados fazem parte dos trabalhos realizados pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) de um hospital público da região norte do Paraná. Este hospital possui

313 leitos, sendo 25 pertencentes à Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Ocorrem cerca de 500 cirurgias por mês e o hospital conta com laboratório de microbiologia próprio. A CCIH é responsável pelo controle das infecções associadas à assistência à saúde (IRAS). Essa prática segue as recomendações do CDC¹ e da ANVISA³ e envolve atividades que vão desde orientações sobre a importância da higienização das mãos até a organização de laudos recebidos pelo laboratório do hospital que contém informações sócio demográficas e as bactérias presentes/ausentes nos pacientes internados, como as ERC. A partir dessas informações, foi realizado um estudo de caráter descritivo de corte transversal aprovado pelo Comitê de Ética local (Parecer nº 183/2014).

Participantes / Avaliações

Foram avaliados os históricos de 591 pacientes que apresentaram cultura positiva para bactérias resistentes aos carbapenêmicos internados no período entre Janeiro de 2012 e Julho de 2013. O presente estudo contempla bactérias que apresentam resistência aos carbapenêmicos, entre elas *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Serratia* spp e *Citrobacter* spp. A análise levou em consideração os casos de ERC isolados nas enfermarias feminina e masculina, no pronto socorro, nas unidades de terapia intensiva, na enfermaria de moléstias infecciosas, na enfermaria e unidade de terapia intensiva pediátrica e na enfermaria e unidade de terapia intensiva de queimados. Para evitar duplicação de informações dos pacientes, no caso de mais de uma internação do mesmo sujeito, foi considerada apenas a sua última passagem pelo hospital⁸. O fenótipo de ERC foi considerado quando a bactéria analisada apresentou resistência a um ou mais carbapenêmicos (imipenem e meropenem).

Os dados de cada caso levaram em consideração se o paciente foi colonizado ou infectado (característica clínica), bem como a unidade e tempo de internação, sítio de isolamento do microrganismo: cultura de pele (SWAB), secreção traqueal, sangue, urina, tecido e outros (ponta de cateter venoso, líquidos cavitários e secreções de lesões de pele). Foram também obtidos o sexo e faixa etária dos pacientes.

Foi considerada a mortalidade dos pacientes analisados, sendo esta variável categorizada em sim e não.

Análise Estatística

A normalidade dos dados foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os dados foram apresentados em mediana (amplitude interquartílica, Q1-Q3). As associações entre unidade de internação, sítio de isolamento do microrganismo, sexo e faixa etária com a mortalidade do paciente (óbito ou alta do hospital) foram feitas por meio do teste Qui-quadrado 2x2 (sexo e característica clínica) e Qui-quadrado de tendência. O nível de significância foi pré-estabelecido em $P < 0,05$. As análises foram realizadas por meio do programa SPSS, versão 13.0.

Resultados

As características gerais dos 591 participantes (idade: 61 (46-74) anos; tempo de internação: 20 (11-34) dias) estão descritas na tabela 1. A maioria dos pacientes eram homens (61,4%) e apresentavam idade superior a 65 anos (41,8%).

As análises de associação entre sexo, faixa etária, o sítio de isolamento do microrganismo, unidade de internação e característica clínica (infectado ou colonizado) com a mortalidade do paciente estão presentes na tabela 2. A idade mais avançada, o sítio de isolamento da bactéria em secreção traqueal e sangue e a internação em UTI se associaram com maior frequência de óbitos em pacientes com ERC.

O tempo de internação dos pacientes que receberam alta (17 (10-28) dias) foi significativamente menor ($P < 0,001$) que o tempo de internação dos pacientes que evoluíram a óbito (24 (14-41) dias).

Discussão

O objetivo do presente estudo foi verificar os fatores associados à mortalidade de pacientes com ERC. Os principais achados foram que faixa etária, sítio de isolamento do microrganismo, unidade de internação e característica clínica (infectados e colonizados) se associaram com a mortalidade de pa-

Tabela 1. Características gerais dos participantes do estudo (n = 591).

	<i>Frequência absoluta (n)</i>	<i>Frequência relativa (%)</i>
Sexo		
Masculino	363	61,4
Feminino	228	38,6
Faixa Etária		
<18 anos	23	3,9
18 a 40 anos	98	16,6
40 a 65 anos	223	37,7
>65 anos	247	41,8
Sítio de isolamento		
SWAB	357	60,4
Urina	98	16,6
Secreção Traqueal	96	16,2
Sangue	12	2,0
Tecido	9	1,5
Outros	19	3,2
Unidade		
UTI	208	35,2
Pronto Socorro	181	30,6
Enfermaria Masculina	112	19,0
Enfermaria Feminina	58	9,8
Enfermaria e UTI de Queimados	15	2,5
Enfermaria e UTI Pediátrica	11	1,9
EMI	6	1,0
Infectados e Colonizados		
Infectados	234	39,6
Colonizados	357	60,4
Mortalidade		
Não	299	50,6
Sim	292	49,4

UTI = Unidade de Terapia Intensiva; EMI = Enfermaria de Moléstias Infecciosas.

cientes com ERC. Ademais, um maior tempo de internação foi observado nos pacientes que evoluíram a óbito. O aumento da idade se associou com maior frequência de óbitos. O sítio de isolamento do microrganismo: secreção traqueal e sangue foram os mais frequentes em pacientes que evoluíram a óbito. A internação em UTI também se associou com óbitos em pacientes com ERC. Por outro lado, sexo não foi um fator associado à mortalidade dos pacientes.

Braykov et al.⁸ demonstraram que pacientes com idade superior a 65 anos apresentaram maiores chances de presença de ERC. Kontopidou et al.⁹

verificaram que pacientes com idade > 55 anos tem menor taxa de mortalidade 14 dias após a introdução do tratamento medicamentoso das infecções causadas por *Klebsiella pneumoniae* resistente à carbapenem. Estudos mais antigos, focados em diferentes infecções hospitalares já apontavam o aumento do risco de infecções devido ao avanço da idade.¹⁰ Silberg et al.¹¹ reforçaram a necessidade de maior atenção à população acima de 60 anos em relação às infecções hospitalares, tendo em vista que observaram maior frequência de isolamentos após essa idade. O guia para prevenção e controle de infecções hospitalares da Organização Mundial

Tabela 2. Associação entre sexo, faixa etária, exame e unidade de internação com a mortalidade do paciente.

	Mortalidade		P
	Não	Sim	
Sexo			
Feminino	114	144	0,819
Masculino	185	178	
Faixa Etária			
<18 anos	19	4	<0,001*
18 a 40 anos	65	33	
40 a 65 anos	125	98	
>65 anos	90	157	
Sítio de isolamento			
SWAB	217	140	0,016*
Secreção Traqueal	14	82	
Sangue	2	10	
Urina	54	44	
Tecido	5	4	
Outros	7	12	
Unidade			
Enfermaria Feminina	37	21	<0,001*
Enfermaria Masculina	73	39	
Pronto Socorro	104	77	
UTI	62	146	
EMI	4	2	
Enfermaria e UTI Pediátrica	10	1	
Enfermaria e UTI de Queimados	9	6	
Infectados e Colonizados			
Infectados	82	152	<0,001*
Colonizados	217	140	

*P<0,05. UTI = Unidade de Terapia Intensiva; EMI = Enfermaria de Moléstias Infecciosas.

da Saúde¹² também enfatiza a susceptibilidade da população com idade mais avançada em relação ao aumento das taxas de infecção de modo geral. Os resultados do presente estudo mostram que, além de estarem mais expostos às infecções, os pacientes com ERC acima de 65 anos também apresentaram maior frequência de óbitos (63,6% vs 43,9% em pacientes entre 40 e 65 anos, 33,7% em pacientes entre 18 e 40 anos e 17,4% entre pacientes com menos de 18 anos).

Em relação ao sítio de isolamento do microrganismo, os resultados observados no presente estudo, que apontam que os sítios de isolamento: secreção traqueal e sangue estão associados a maior frequência de óbitos (85,4% e 83,3%, respectiva-

mente), corroboram com as tendências observadas por Braykov et al.⁸ nos Estados Unidos entre os anos de 1999 e 2010. Nesse período, o número de isolamentos aumentou consideravelmente, sendo ainda maior em pacientes que realizaram exames respiratórios e sanguíneos e se encontravam em UTI ou enfermarias.⁸ As infecções identificadas nos exames respiratórios e sanguíneos parecem estar relacionadas, principalmente, à pneumonia associada à ventilação ou bacteremia associada a cateter venoso central, que foram as infecções mais comuns causadas por *Klebsiella pneumoniae* resistente à carbapenem em adultos gregos internados em UTI.⁹

A UTI parece ser a unidade onde os isolamentos ocorrem com maior frequência, sendo as-

sim consideradas de maior risco.^{1,12} Somado a isso, pacientes internados na UTI tem seu risco de colonização por ERC produtoras de KPC aumentado^{13,14}. Segundo Papadimitriou-Olivgrís et al.¹³ o risco de colonização por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase é maior quando pacientes apresentavam os seguintes fatores de risco: internação prévia nesta unidade, doença pulmonar obstrutiva crônica, maior duração da hospitalização prévia, uso prévio de carbapenem e uso prévio de inibidores de β -lactâmicos.

Observou-se no presente estudo que pacientes com ERC internados em UTI apresentam maior frequência de óbito (70,2%) em comparação aos outros locais. Na Grécia, esse problema também é presente, entretanto, com uma prevalência de óbitos em UTI por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase menor (35,4%).¹⁵ As enfermarias feminina e masculina foram a terceira e quarta unidade com maior frequência de óbito (36,2% e 34,8%, respectivamente), ficando atrás das internações em pronto socorro (42,5% de óbitos). Esses resultados reforçam a necessidade de ações de prevenção e controle da disseminação de infecções por ERC nesses locais.^{1,8,9}

O sexo do paciente pode ser também um fator associado à presença de infecções causadas por ERC. Papadimitrou-Olivgrís et al.¹⁵ notaram que homens internados em UTI apresentaram maior taxa de colonização por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase. Braykov et al.⁸ encontraram resultados que sugerem que o sexo masculino foi associado com aumento na prevalência de um fenótipo de ERC em pacientes com infecção urinária. Giuffrè et al.¹⁶ identificaram que neonatais do sexo masculino apresentaram também maior taxa de colonização de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase de tipo sequencial 258. Por outro lado, Ođuz Mýzrakčý et al.¹⁷ não observaram associação entre sexo e colonização por *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* produtoras de ESBL (β -lactamase de espectro estendido) em pacientes internados em UTI de anestesiologia e reanimação. No presente estudo, o sexo do paciente não se associou com a mortalidade, o que pode estar relacionado às características da região em que vivem os pacientes e especialmente, às características do hospital em questão.

Sobre o período em que o paciente permaneceu hospitalizado, Patel et. al.¹⁸ notaram que uma maior estadia no hospital antes da infecção ser diagnosticada se associou com maior taxa de infecção por ERC. No presente estudo, os pacientes que evoluíram a óbito também permaneceram mais tempo internados comparados àqueles que receberam alta. Ademais, adotou-se a diferenciação entre pacientes infectados e colonizados tal como demonstra o guia para prevenção e controle de infecções hospitalares da Organização Mundial da Saúde¹² e, a partir da análise de associação, verificou-se que pacientes infectados apresentaram maior taxa de mortalidade, comparados àqueles colonizados.

Apesar das contribuições, o presente estudo também apresenta limitações. Não foi possível controlar os métodos de tratamento. No entanto, a prioridade de análise foi em relação aos fatores de risco associados à mortalidade do paciente, de modo que possa contribuir com futuras investigações, norteando ações de prevenção e controle de ERC, especialmente em hospitais universitários que muitas vezes tem realidade distinta de outros serviços públicos ou privados de saúde.

Em conclusão, o presente estudo demonstrou haver associação entre faixa etária, sítio de isolamento do microrganismo, unidade e tempo de internação e característica clínica (infectados e colonizados) com a mortalidade de pacientes com ERC. Sugere-se que futuros estudos investiguem o comportamento anual da prevalência de casos de infecção por ERC em hospitais universitários. Além disso, propõe-se o estudo de outros fatores associados à mortalidade (ex.: uso prévio de terapias antibióticas, transferências hospitalares entre alas e hospitais, casos de superlotação hospitalar, falta de pessoal especializado) bem como o levantamento de procedimentos invasivos associados a esse tipo de infecção. Por fim, são fundamentais os estudos que proponham ações de prevenção e controle das infecções hospitalares causadas por ERC, sobretudo, em hospitais universitários.

Agradecimentos

Agradecemos aos demais membros da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina pelo auxílio na coleta de dados.

Referências

- Centers for Disease Control And Prevention. Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). 2012. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf>>. [Acesso em: 14 jun. 2015].
- Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis*. 2009; 9: 228-36.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica Nº 01/2013. Medidas de Prevenção e Controle de Infecções por Enterobactérias Multirresistentes. Brasília, 2013. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ea4d4c004f4ec3b98925d9d785749fbd/Microsoft+Word+-NOTA+T%C3%89CNICA+ENTEROBACTERIAS+17+04+2013%281%29.pdf?MOD=AJPERES>>. [Acesso em: 14 jun. 2015].
- Maya JJ, Ruiz SJ, Blanco VM, Gotuzzo E, Blanco MG, Labarca J, Salles M, Quinn JP, Villegas MV. Current status of carbapenemases in Latin America. *Expert Rev Ant Infect Ther*. 2013; 11: 657-67.
- Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54, 969-76.
- Ambler RP, Coulson AF, Frère JM et al. A standard numbering scheme for the class A β -lactamases. *Biochem J*. 1991; 276, 269-70.
- Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, Alberti S, Bush K, Tenover FC. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45:1151-61.
- Braykov NP, Eber MR, Klein EY, Morgan DJ, Laxminarayan R. Trends in Resistance to Carbapenems and Third-Generation Cephalosporins among Clinical Isolates of Klebsiella pneumoniae in United States, 1999-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013; 34: 259-68.
- Kontopidou F, Giamarellou H, Katerelos P, Maragos A, Kioumis I, Trikka-Graphakos E, Valakis C, Maltezou HC. Infections caused by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae among patients in intensive care units in Greece: a multi-centre study on clinical outcome and therapeutic options. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20: O117-23.
- Simchen E, Michel J, Epstein LM, Sacks TG. Infections in the surgical departments of a teaching hospital in Jerusalem. *Isr J Med Sci*. 1976; 12: 573-82.
- Silberg SL, Adess ML, Parker DE, Corrie RN. Epidemiologic aspects of nosocomial infections. *South Med J*. 1976; 69: 312-5.
- World Health Organization. Prevention of hospital-acquired infections. A practical guide. 2nd Edition; 2002.
- Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Bartzavali C, Anastassiou ED, Filos KS. Risk factors for KPC-producing Klebsiella pneumoniae enteric colonization upon ICU admission. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67: 2976-81.
- Schechner V, Kotlovsky T, Kazma M, Mishali H, Schwartz D, Navon-Venezia S, Schwaber MJ, Carmeli Y. Asymptomatic rectal carriage of blaKPC producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: who is prone to become clinically infected? *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19:451-6.
- Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Sklavou C, Vamvakopoulou S, Anastassiou ED, Filos KS. KPC-producing Klebsiella pneumoniae enteric colonization acquired during intensive care unit stay: the significance of risk factors for its development and its impact on mortality. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013; 77: 169-73.
- Giuffrè M, Bonura C, Geraci DM, Saporito L, Catalano R, Di Noto S, Nociforo F, Corsello G, Mammina C. Successful control of an outbreak of colonization by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae sequence type 258 in a neonatal intensive care unit, Italy. *J Hosp Infect*. 2013; 85: 233-6.
- Ođuz Mýzrakçý S, Arda B, Erdem HA, Uyar M, Tünger A, Sipahi OR, Ulusoy S. Risk factors for gastrointestinal colonization by ESBL-producing Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli in anaesthesiology and reanimation intensive care unit. *Mikrobiyol Bul*. 2013; 47: 223-9.
- Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29:1099-106.