creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

의학박사 학위논문

광범위베타락탐분해효소 양성 대장균 균혈증에서 Group 1과 Group 2 Carbapenem으로 치료받은 환자의 30일 사망률 비교

Comparison of Thirty-day Mortality Rates in Patients with Extended-Spectrum β-lactamase Positive *E. coli* Bacteremia Receiving Group 1 versus Group 2 Carbapenem

2023년 2월

서울대학교 대학원

의학과 내과학

정 영 희

광범위베타락탐분해효소 양성 대장균 균혈증에서 Group 1과 Group 2 Carbapenem으로 치료받은 환자의 30일 사망률 비교

지도 교수 오 명 돈

이 논문을 의학박사 학위논문으로 제출함

2022 년 10월

서울대학교 대학원

의학과 내과학

정 영 희

정영희의 의학박사 학위논문을 인준함

2023 년 1월

위 원 장 _____ (인)

부위원장 _____ (인)

위 원 _____ (인)

위 원 _____ (인)

위 원 _____ (인)

초 록

서론: Ertapenem은 group 1 carbapenem으로 분류되는 항생제로 광범위베타락탐분해효소(extended-spectrum β-lactamase, ESBL) 생성 장내세균 감염 치료에 group 2 carbapenem과 함께 권고된다. 그러나, ESBL 생성 장내세균 감염 치료에 group 1 carbapenem과 group 2 carbapenem의 치료 효과를 비교한 임상 연구가 부족하다.

방법: 2013년부터 2020년까지 세 개의 대학병원에서 ESBL 양성 *E. coli* 균혈증이 발생하여 group 1 carbapenem 또는 group 2 carbapenem 중 한 가지 group에 속한 carbapenem으로만 치료받은 만 18세 이상 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 혈액 배양 처방 96시간 안에 carbapenem을 시작하여 48시간 이상 사용한 환자들을 포함하였다. 나이, 성별, 감염장소, 기저질환, 원발 감염병소, 감염의 중증도, 항생제 시작 시간에 대해 양군의 균형을 맞추어 일대일 성향 점수 짝짓기 방법을 사용하여 최종 분석 대상을 추출하였다. 일차 평가 변수로 모든 원인에 의한 30일 까지의 사망을 확인하였다. 감염획득장소, 감염병소 그리고 중증 패혈증과 패혈성 쇼크 여부에 따라 30일 사망에 대한 하위집단 분석을 시행하였다. 이차 평가 변수로 모든 원인에 의한 7일 까지의 사망을 확인하였고, carbapenem 시작 90일 안에 carbapenem 내성 장내세균 및 *Pseudomonas*와 *Acinetobacter* species의 획득률과 *Clostridioides difficile* 획득률을 비교하였다. 30일, 7일 사망에 대하여 생존 분석을 시행하였고 사망의 위험인자에 대한

콕스 회귀 분석을 시행하였다.

결과: 총 538명의 환자를 대상으로 일대일 성향 점수 짝짓기를 시행하였고 양군에 일대일로 총 127쌍의 환자가 추출되었다. 성향 점수 짝짓기 코호트에서 30일 까지의 사망은 group 1 carbapenem 군에서 8명(6.3%), group 2 carbapenem 군에서 11명(8.7%)에서 발생하였고 생존 분석을 시행하였을 때 양군 간 유의한 차이는 없었다 (P=0.494 by log-rank test). 콕스 회귀 분석을 시행하였을 때 group 1 carbapenem 사용이 ESBL 양성 *E. coli* 균혈증의 30일 사망 위험의 인자는 아니었다 (hazard ratio[HR]=0.73, 95% confidence interval[CI]=0.29−1.81, P=0.50). 다변량 콕스 회귀 분석을 시행하였을 때도 group 1 carbapenem 사용이 30일 사망의 위험인자가 아니었다 (HR=0.68, 95%CI=0.25-1.84, P=0.44). 30일 사망에 대한 하위집단 분석에서 감염의 중증도, 감염획득장소 그리고 감염병소에 따른 group 1 carbapenem과 group 2 carbapenem의 효과의 차이는 없었다. 7일 사망 분석에서도 group 1 carbapenem으로 치료하는 것이 사망의 위험인자로 확인되지 않았다 (HR=2.02, 95%CI=0.37−11.01). Group 1 carbapenem을 투약 받은 환자 군에서 group 2 carbapenem을 투약 받은 환자군에 비해 carbapenem 내성 *Pseudomonas*와 *Acinetobacter* species을 적게 획득하였다 (5.6% vs. 13.7%, odds ratio[OR]=0.37, 95%CI=0.15-0.93, P=0.034). *C. difficile*와 (6.3% vs. 8.9%, OR=0.70, 95%CI=0.27-1.79, P=0.45) carbapenem 내성 장내세균 획득률은 양군간 차이가 없었다 (4.8% vs.

4.8%, OR=0.98, 95%CI=0.31-3.13, P=0.98).

결론: ESBL 양성 *E. coli* 균혈증에서 group 1 carbapenem과 group 2 carbapenem으로 치료받은 환자의 30일 사망률은 차이가 없었다. 또한, carbapenem 내성 비발효균의 획득률은 group 1 carbapenem 사용군에서 더 낮다는 것을 확인하였다. 본 연구를 통해 ESBL 생성 *E. coli* 균혈증에서 group 1 carbapenem을 사용할 수 임상적인 근거를 마련하고, group 1 carbapenem을 사용하였을 때 carbapenem 내성 비발효균의 획득을 줄일 수 있는 가능성을 보여주었다.

주요어: 광범위베타락탐분해효소 생성 장내세균, 균혈증, 카바페넴, 얼타페넴

학 번 : 2015-30558

목 차

초록 i

목차 v

표 및 그림 목록 vii

I. 서론 1

1. Extended-spectrum β-lactamase 생성 장내세균의 치료 1

2. Ertapenem의 약동학과 약력학 3

3. 기존 임상 연구의 제한점 14

4. 연구의 필요성 16

5. 연구 목적 17

II. 연구 방법 18

1. 연구대상 18

2. 임상 자료의 수집 및 정의 19

3. 목표 연구 대상 수 산출과 성향 점수 짝짓기를 통한 연구 대상 추출방법 20

4. 치료 결과의 평가 21

5. 통계분석 방법 21

III. 결과 23

1. 연구대상의 임상적 특징 23

2. 성향 점수 짝짓기의 결과 23

3. 항생제 사용 양상 30

4. 30일, 7일 생존분석 및 사망의 위험인자 분석 34
5. Carbapenem 내성 세균과 *Clostridioides difficile* 획득률 35

IV. 고찰 46
V. 결론 57
참고문헌 58

초록 (영문) 70

표 목록

Table 1. Summary of Group 1 Carbapenem Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Studies with Critical Ill Patients 9

Table 2. Clinical Characteristics of Patients with ESBL-positive *E. coli* bacteremia in the Overall and Propensity Score-Matched Cohorts 25

Table 3. Anbitiotic Therapy Administered to Patients with ESBL-positive *E. coli* bacteremia in the Overall and Propensity Score-Matched Cohorts 31

Table 4. Univariate and Multivariate Analyses of Risk Factors Associated with All-cause 30-Day Mortality Using Cox Regression Analyses in the Propensity Score-Matched Cohorts 36

Table 5. Univariate and Multivariate Analyses of Risk Factors Associated with All-cause 7-Day Mortality Using Cox Regression Analyses in the Propensity Score-Matched Cohorts 40

Table 6. Acquisition Rates of Carbapenem-resistant *Enterobacterales*, *Pseudomonas, Acinetobacter* species and *C. difficile* Between Group 1 and Group 2 Carbapenem in the Propensity Score-Matched Cohorts 45

그림 목록

Figure 1. Standardized Mean Differences Comparing the Full Unmatched Cohorts with the Propensity Score-Matched Cohorts 29

Figure 2. Probability of 30-Day Survival in the Propensity Score-Matched Cohorts 39

Figure 3. Subgroup Analyses for 30-Day Survival in the Propensity Score-Matched Cohorts 39

Figure 4. Probability of 7-Day Survival in the Propensity Score-Matched Cohorts 43

I. 서론

1. Extended-spectrum β-lactamase 생성 장내세균의 치료

Carbapenem은 extended-spectrum β-lactamase (ESBL) 생성 장내세균 감염의 치료에 일차적으로 추천되는 항생제이다. Carbapenem이 ESBL 생성 균주에 대해서 실험실에서 일관된 효과를 보이고 여러 임상 연구에서도 치료 효과가 확인되었기 때문이다. Piperacillin/tazobactam과 같은 beta-lactam/beta-lactamase inhibitor나 cephamycin 계열의 항생제도 실험실에서 ESBL 생성 균주에 효과를 보이지만 그 정도가 일관되지 않고, 치료 중 내성이 발현할 수 있다는 우려가 있으며 무엇보다 임상 연구에서 효과가 증명되지 않아 carbapenem이 ESBL 생성 장내세균 감염의 표준 치료로 자리잡게 되었다(1).

ESBL 생성 장내세균의 출현으로 carbapenem의 사용이 늘어나면서 전세계적으로 carbapenem 내성 장내세균의 출현이 문제가 되었다. 이에 carbapenem 사용량을 줄이려는 노력의 일환으로 ESBL 생성 장내세균 감염에서 carbapenem을 대체할 만한 항생제를 찾고자 하였는데 특히 piperacillin/tazobactam과 같은 beta-lactam/beta-lactamase inhibitor와 carbapenem의 효과를 비교하는 연구가 많이

진행되었다. 일부 연구에서는 piperacillin/tazobactam이 carbapenem과 비슷한 효과를 가진다고 보고하였으나(2-4), 반대의 결과도 있어서 명확한 결론을 내리기 어려웠다(5). 2018년 Harris 등이 ESBL 생성 *E. coli* 와 *Klebsiella pneumoniae* 균혈증 환자를 meropenem과 piperacillin/tazobactam 군에 무작위 배정하여 치료 효과를 비교하는 전향적 다기관 연구를 시행하였는데, 30일 사망률이 meropenem을 투약 받은 환자군에서 3.7%, piperacillin/tazobactam을 투약 받은 환자군에서 12.3%로 piperacillin/tazobactam이 meropenem과 비교하여 비열등성 기준을 만족시키지 못하여 중간 분석 후 연구가 조기 종료되었다(6). 이 연구 이후로 더 적극적으로 ESBL 생성 장내세균 감염 치료에 carbapenem이 일차 치료로 추천되고 있다(7).

Carbapenem은 항균 범위에 따라 세 가지 그룹으로 분류할 수 있는데, group 1에는 *Pseudomonas*와 *Acinetobacter* species에 대한 항균력이 없는 ertapenem 한 가지가 속해 있고, group 2에는 *Pseudomonas*와 *Acinetobacter* species 대해 항균력이 있는 meropenem, doripenem, imipenem이 있으며, group 3에는 메티실린 내성 포도상구균에도 항균력을 가지는 carbapenem으로 아직 임상에 도입되지 않았다. Carbapenem은 1970년 중반에 개발된 후, 미국 식품의약청에서 1985년에 imipenem을, 1996년에 meropenem을 승인하였다. Ertapenem은 2000년대 초에 개발되었는데 앞서 개발된 group 2 carbapenem과 달리 반감기가 길어서 하루 한 번 투약할 수

있다는 장점이 있으나, 비발효 균종에 효과는 없어 주로 지역사회 감염에서 그 효과를 증명하였다(8).

2. Ertapenem의 약동학과 약력학

Carbapenem은 시간에 의존적인 양상으로 항균 효과를 나타낸다고 알려져 있다. 정균작용을 (bacteriostatic) 위해서는 유리 carbapenem의 농도가 세균의 최소억제농도 (minimum inhibitory concentration, MIC)보다 높은 시간이 투약간격의 20% 이상이 되어야 하고 ($fT_{>MIC}$>20%, percentage of time that free drug level over the MIC>20%) 살균작용을 (bactericidal) 위해서는 40% 이상이 요구된다 ($fT_{>MIC}$>40%, percentage of time that free drug level over the MIC >40%)(9). Ertapenem 도입 초기에 건강한 성인에서 시행된 약동학 연구에서는 MIC가 1 mg/L 이하인 균주인 경우에는 하루 한 번 1g의 ertapenem을 투약하였을 때 약 8시간 동안 혈중 유리 ertapenem 농도가 MIC 보다 높게 유지되어 정균작용 및 살균작용의 약력학 지표를 만족시킬 것이 예상되었다(10). 하지만 항생제를 사용하는 감염 환자인 경우 건강한 성인과 비교하여 약동학 지표가 차이가 있을 수 있고, 특히 중증 환자인 경우 약동학 지표의 변화로 인해 항생제의 노출이 불충분할 수 있다(11).

현재까지 중증 환자를 대상으로 시행된 ertapenem의 약동학-약력학 연구를 Table 1에 나타냈다. 2005년에 폐암이 의심되어 수술을

받는 15명의 환자에게 예방적 항생제로 ertapenem 1g을 투약한 후 혈중 농도를 연속적으로 측정하였을 때 이전에 보고된 건강한 성인과 비교하여 약동학 지표의 차이가 있었다(11, 12). 건강한 성인과 비교하여 ertapenem의 최고 농도 (maximal concentration, Cmax)가 낮고, 분포 용적 (Vd, volume of distribution)과 청소율 (CL, clearance)이 더 크게 측정되었다. 이후 중증 환자를 대상으로 한 다른 연구에서도 비슷한 결과를 보여주었다(13, 14). 중증 환자에서 상용량의 ertapenem을 투약하는 경우 약동학-약력학 지표 (pharmacokinetic-pharmacodynamic index, PK-PD index)를 만족시키는지에 알아보고자 시행된 연구를 살펴보면 프랑스에서 15명의 인공호흡기 관련 폐렴 환자를 대상으로 한 연구에서는 상용량의 ertapenem을 사용하였을 때 장내세균을 포함한 폐렴을 일으키는 원인균의 MIC_{90}을 고려하였을 때 유리 ertapenem의 농도가 살균작용의 약동학-약력학 지표를 만족시키며 14명의 환자가 폐렴에서 회복되었음을 보고하였다(15). 독일에서 시행한 17명의 인공호흡기 관련 폐렴 환자를 대상으로 연구에서도 상용량의 ertapenem이 MIC가 0.5 mg/L 이하의 균주에 대해서 살균작용의 약동학-약력학 지표를 만족시키며, 12명의 환자에서 성공적인 치료가 되었다고 보고하였다(13). 그 외 다른 중증 환자를 대상으로 한 개별 연구에서도 비슷한 결과를 보고하였다(14, 16, 17). 하지만, 앞선 연구들은 몇 가지 제한점이 있다. 먼저 연구에 포함된 중증 환자의 기준이 협소했다. 신기능 또는 간기능 저하가

있거나 혈역학적으로 불안정한 환자가 제외되어 비교적 경증인 환자가 포함되어서 일반적인 중증 환자를 대표하기는 어렵다(12-15, 17-19). 또한, 일부 연구에서는 면역저하 환자를 제외하였는데(12, 13), 면역저하자의 경우 중증 감염으로 진행될 가능성이 높고 더 높은 약동학-약력학 지표에 도달해야 하므로 과거의 연구를 고려하였을 때 ertapenem을 면역저하 환자에서 안전하게 사용할 수 있을지에 대한 우려도 있다.

개별적인 연구에서 도출된 약동학-약력학 지표의 결과가 전형적인 환자 집단에 적용이 가능한지 평가하는 방법으로 통계적 접근법을 이용한 집단 약동학 모델을 이용한 몬테카를로 시뮬레이션 (Monte Carlo simulation)이 사용되고 있는데, 이 분석에서는 항생제의 약동학-약력학 지표의 목표도달확률(probability of target attainment)이 90% 이상이 되는 경우를 적절한 용법으로 판단한다(20). 건강한 성인을 대상으로 하여 체질량지수(body mass index)에 따라 목표도달확률을 비교한 연구에서는 ertapenem을 하루 한 번 1g 용법으로 투약할 때 균주의 MIC가 0.5 mg/L 까지는 정균작용 기준의 ($fT_{>MIC}$>20%) 목표도달확률은 90% 이상이 되지만 살균작용의 기준의 ($fT_{>MIC}$>40%) 목표도달확률은 MIC가 0.25 mg/L 에서도 90% 미만으로 확인되었다(21). 건강한 성인을 대상으로 시행한 또 다른 연구에서도 현재 권고되는 ertapenem 용법으로는 MIC가 0.25 mg/L 까지는 목표도달확률이 ($fT_{>MIC}$>40%) 90% 이상이지만 MIC가 0.5 mg/L 일

때는 현저히 낮아지는 것을 보고하였다(22). 중증 환자에서 시행된 약동학 지표를 사용하여 몬테카를로 시뮬레이션을 하였을 때도 MIC가 0.5 mg/L 이상에서는 살균작용의 약동학-약력학 지표를 만족시키지 못함을 확인 할 수 있었다(23). 병원획득폐렴 및 인공호흡기 관련 폐렴에서 ertapenem을 사용할 수 있을지를 알아보고자 한 집단 약동학 분석 및 몬테카를로 시뮬레이션 연구에서는 상용량의 ertapenem을 투약하였을 때 목표도달확률($fT_{>MIC}$>35%)이 90% 이상이 되어 폐렴환자에서 ertapenem 투약이 효과적일 것이라고 보고하였다(24). 하지만, 이 연구는 과거 건강한 성인을 대상으로 시행한 약동학 연구의 자료를 바탕으로 약동학 모델을 구축하였기 때문에 중증 폐렴 환자에서도 동일하게 적용될지는 알 수 없다. 최근에 태국에서 11명의 패혈증 환자를 대상으로 시행된 연구에서는 MIC가 0.5 mg/L 까지는 약동학-약력학 지표가 ($fT_{>MIC}$>40%) 만족이 되며 미생물학적인 치료 결과도 모든 환자에서 성공적이었음을 보고하였다. 하지만 이 연구에서는 쇼크가 동반되거나 신기능 저하가 있는 환자가 제외되어 중증도가 상대적으로 떨어진 환자가 포함되었다는 제한점이 있다(19). 반면에 group 2 carbapenem의 하나인 meropenem에 대해서는 중증 환자에 대한 약력학-약동학 연구가 활발하게 시행되었는데, 대부분의 연구에서 현재 장내세균의 감수성 기준인 MIC≤1 mg/L을 적용하였을 때 현재의 권고되는 meropenem의 용량과 용법으로 목표도달확률($fT_{>MIC}$>40%)에 충분히 도달한다는 것을 보여주었다(25-

37). 또한 정주 시간을 늘리거나, 지속적 주입 용법을 사용하거나 전체 투약 용량을 증량하였을 때는 더 높은 MIC에서도 목표도달확률을 유지할 수 있는 것을 확인할 수 있었다(26-28, 30-32, 36, 37).

Group 1 carbapenem 사용에 있어 또 다른 우려는 치료 중 내성 발현의 문제이다. Ertapenem 도입 초기 몇몇 연구에서 ESBL 생성 장내세균 균혈증 환자를 ertapenem으로 치료하는 도중 ertapenem에 대한 내성과 group 2 carbapenem의 내성이 획득되는 것을 발견하였고 내성 균주가 efflux pump의 발현이나 porin loss과 관련 있다고 보고하였다(38-41). 항생제의 용량 용법은 항생제의 효과와 함께 내성균 발현을 억제하는 조건의 약동학-약력학 지표를 만족시키는 것도 중요하다. 실험실적 연구에 따르면 ertapenem을 하루 한 번 1g으로 투약하는 용법에서는 ertapenem에 감수성이 저하된 subpopulation에서 재성장이 일어날 수 있음을 약동학-약력학 모델을 통해 보고하였다(42, 43). 이러한 연구를 근거로 일부 전문가들은 감염병소가 적절히 제거되지 않은 high inoculum 감염이거나 감염병소의 제거가 불가능한 상황에서는 ESBL 생성 장내세균 감염 치료에 ertapenem을 고용량으로 투약하거나 다른 항생제를 우선적으로 사용하는 것을 추천하고 있다(44).

종합하면 현재까지 중증 환자를 대표할 만한 group 1 carbapenem의 약동학-약력학 연구가 없으며, 현재 권고되는 용량과 용법으로는 group 1 carbapenem이 ESBL 생성 장내세균 감염에서

약동학-약력학 지표 만족시키지 못할 위험과 내성균 발현의 위험이 있다. 따라서 group 1 carbapenem이 ESBL 생성 장내세균 감염치료에 group 2 carbapenem과 비교하여 임상적인 효과의 차이가 없을지에 대한 연구가 필요하다.

Table 1. Summary of Group 1 Carbapenem Pharmacokinetic−Pharmacodynamic Studies with Critical Ill Patients

Setting (number of patients)	Patients' characteristics	Study design	Main findingd
2005, Germany (N= 15) (12)	Inclusion: undergoing thoracotomy for suspected lung cancer Exclusion: existing lung infection, a severely immunocompromised status, unstable hemodynamic condition, renal insufficiency (Cr> 2.26 mg/dL), hepatic impairment	Prospective single center study Total ertapenem were measured.	lower Cmax, AUC and higher Vz compared to healthy adults
2006, France (N =15) (15)	Inclusion: early−onset VAP in ICU Exclusion: renal dysfunction (CrCL <40 mL/min)	Prospective single center study Steady−state free ertapenem were	Satisfactory with unbound ertapenem concentration exceeding the MIC_{90} during 50−100 % time Favorable clinical outcome with 14/15

		measured.	
2007, Germany (N = 17) (13)	Inclusion: early-onset VAP Exclusion: severely immunocompromised status, severe hepatic and renal impairment (CLCr <30 mL/min)	Prospective single center study Total and free ertapenem were measured.	Free-drug levels were higher than MIC_{90} of most early-onset VAP pathogens ($MIC_{90} \leq 0.5$ mg/L) for at least 50% of the entire dosing interval. Clinical success with 12/16 (66.7%)
2009, South Africa (N = 8) (14)	Inclusion: severe sepsis Exclusion: hepatic and renal impairment	Prospective single center study Total and free ertapenem were measured.	Extreme variability of the PK parameters between patients. All patients were satisfactory for $fT>_{MIC}>20\%$ and six satisfactory for $fT>_{MIC}>40\%$. All patients survived.

2009, Germany (N = 6) (16)	Inclusion: intensive care patients with anuric acute renal failure with extended daily dialysis	Prospective single center study Total ertapenem were measured. Free ertapenem were estimated.	Free drug levels were higher than MICs of most pathogen (MIC≤0.5 mg/L) for the entire dosing interval.
2010, Germany (N = 17) (23)	Inclusion: early−onset VAP Exclusion: severely immunocompromised status, severe hepatic and renal impairment(CLCr <30 mL/min)	Population PK modelling using previous study (2007, Germany) Monte Carlo simulation	PTA for bacteriostatic effect ($fT_{>MIC}$ >20%) was >90% up to a MIC of 0.5 mg/L. PTA for bactericidal targets ($fT_{>MIC}$ > 40%) could not be attained for MIC of ≥0.5 mg/L.

2011, France (N= 20) (17)	Inclusion: undergoing abdominal surgery for peritonitis Exclusion: renal insufficiency (CLCr <40 mL/min), impaired hepatic function	Prospective single center study (10, intermittent and 10, continuous infusion) Free ertapenem were measured.	$fT_{>MIC}$ for 70−100% of dosing interval 18/18 achieved microbiologic and clinical success.
2011, France (N =9) (18)	Inclusion: severe secondary peritonitis Exclusion: renal insufficiency (CLCr <30 mL/min)	Total ertapenem were measured.	High variability concentration between patients
2021, Thailand (N= 11) (19)	Inclusion: sepsis Exclusion: septic shock, chronic renal impairment	Prospective single center study Free ertapenem were measured. Population PK and Monte Carlo simulation	PTA for $fT_{>MIC}$ >40% was over 90% up to MIC of 0.5 mg/L. All resulted bacterial eradication.

Cr, creatinine; CLCr, creatinine clearance; VAP, ventilator−associated pneumonia; ICU, intensive care unit; Cmax, maximal concentration; Vz, volume of distribution during the terminal phase; MIC, minimum inhibitory concentration; PTA, probability of target attainment; $fT_{>MIC}$, percentage of time that free drug level exceeds over the MIC.

3. 기존 임상 연구의 제한점

현재 국제적인 진료지침에서는 ESBL 생성 장내세균 감염 치료에 특정 carbapenem을 우선적으로 추천하지 않고, group 1 carbapenem인 ertapenem을 다른 carbapenem과 같이 권고하고 있다(7, 44). 이는 비교적 나중에 개발된 group 1 carbapenem이 ESBL 생성 장내세균 감염 치료에 group 2 carbapenem과 비슷한 효과를 보여주었던 관찰 연구와(45-47), group 1 carbapenem의 치료 성적이 group 2 carbapenem에 비해 우월한 것으로 보고한 일부 연구에 근거한다(48, 49). 그러나, ESBL 생성 장내세균 감염에서 group 1 carbapenem과 group 2 carbapenem의 치료 성적을 비교한 과거 임상 연구들은 여러 제한점이 있다. 첫째는 양군의 인구학적 특성과 임상적 특징의 불균형으로 인해 group 1 carbapenem과 group 2 carbapenem의 치료 효과를 정확하게 비교하기 어려웠다. Group 2 carbapenem으로 치료받은 환자들이 group 1 carbapenem으로 치료받은 환자들에 비해 기저질환의 중증도가 높고 중증 감염이 더 많았다(49). Group 2 carbapenem이 비발효 균종에 대한 항균력이 있어 병원획득 감염이나 면역저하 상태에서 발생한 감염 치료에 더 선호되고 group 1 carbapenem이 중증 감염에 대한 임상 자료가 많지 않았기 때문에 임상 의사들이 기저질환이 많은 중증의 패혈증 환자에서 group 2 carbapenem을 시작하기 때문이다.

두번째는 과거에 시행된 연구는 주로 확정적 치료로 사용된 group

1 carbapenem과 group 2 carbapenem의 치료 결과를 비교하였다(45, 47, 48). 이러한 경우 group 1 carbapenem 치료 군으로 분류된 환자들이 초기에 경험적 항생제로 group 2 carbapenem을 사용하는 것과, group 2 carbapenem 치료 군으로 분류된 환자들이 초기에 경험적 치료로 group 1 carbapenem을 사용하는 것이 허용되었다. 이렇게 비교대상이 되는 두 약제 모두를 사용한 환자들의 치료 효과를 분석하는 경우 치료 결과가 초기에 투약된 경험적 항생제 때문인지, 추후에 변경된 확정적 항생제 때문인지 판단이 어렵다.

세번째는 기존 연구에 포함된 환자의 수가 많지 않으며 중증 환자가 많이 포함되지 않았다. 가장 대규모의 연구가 244명을 대상으로 한 연구인데, 이 연구에서는 중증 환자가 71명이 포함되었으나 혼합 균혈증 환자가 30% 정도 포함되었고(50), 유럽에서 시행된 성향 점수 짝짓기를 이용한 다기관 연구는 88쌍의 환자를 포함하였는데 이중에서 중증 감염인 환자는 55명에 불과하였다(47).

네번째는 2012년 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)에서 carbapenem 감수성에 대한 기준이 개정되었는데, 하나의 연구를 제외하고는 개정 전에 시행된 연구로 그 결과를 현재 그대로 적용하기 어렵다. 예를 들면 2010년 까지는 ertapenem에 대한 장내세균의 감수성 기준의 MIC가 2 mg/L으로 현재의 0.5 mg/L 과는 차이가 있었다.

4. 연구의 필요성

Group 1 carbapenem인 ertapenem은 하루 한 번 투약하는 용법으로 외래 기반으로 치료가 가능하여 입원기간을 줄 일 수 있고, *Pseudomonas*나 *Acinetobacter* species에 대한 항생제 선택 압력을 줄일 수 있다는 장점이 있다(51). 그러나, ESBL 생성 장내세균 감염에서 group 1 carbapenem의 효과를 group 2 carbapenem의 효과와 비교한 과거 임상 연구는 여러 제한점이 있는데, 특히, group 1 carbapenem을 투약 받은 환자군에 비교적 경증 환자가 포함되어 group 1 carbapenem의 치료 효과가 과대 평가되었을 가능성이 있다. 약동학-약력학 연구를 살펴보았을 때도 group 2 carbapenem인 meropenem과 비교하여 ertapenem이 중증 환자에서 약동학-약력학 지표의 도달이 충분할지에 대한 자료가 부족하다. 따라서, ESBL 생성 장내세균 감염에서 group 1 carbapenem과 group 2 carbapenem의 치료 효과 비교를 위한 임상 연구가 필요하다.

만약 ESBL 생성 장내세균 감염에서 group 1 carbapenem이 group 2 carbapenem과 비교하여 치료 효과의 차이가 없다면 현재 진료 지침의 근거를 마련할 수 있고, group 1 carbapenem을 우선적으로 사용하여 입원기간을 줄여 의료 자원의 효율적 사용을 기대할 수 있다. 두 약제의 치료 효과의 차이가 있다면 특정 환자에서 선별적으로 group 1 carbapenem 또는 group 2 carbapenem을 사용하는 전략으로 환자의 예후를 향상시킬 수 있을 것이다.

5. 연구 목적

본 연구는 ESBL 생성 *E. coli* 균혈증에서 group 1 carbapenem과 group 2 carbapenem을 투약 받은 환자의 치료 효과가 차이가 있는지 알아보고자 모든 원인에 의한 30일 사망률 비교하고자 한다. 이차 연구 목적으로 조기 사망률을 비교하기 위해 7일 사망률을 비교하고, carbapenem 내성 세균과 *Clostridioides difficile*의 획득률 비교하고자 한다.

II. 연구 방법

1. 연구대상

한림대성심병원 (880 병상의 경기도 안양시 소재 상급종합병원)과 강남성심병원 (650 병상의 서울시 소재 대학병원) 그리고 동탄성심병원 (880 병상의 경기도 화성시 소재 대학병원)에 2013년 1월 1일부터 2020년 12월 31일까지 *E. coli* 균혈증이 발생한 만 18세 이상의 환자들을 대상으로 후향적 연구를 진행하였다. 연구 기간 중 처음으로 *E. coli* 균혈증이 발생한 환자만 포함하였으며 치료 기간 중 group 1 carbapenem 또는 group 2 carbapenem 중 하나의 group의 carbapenem만 사용하되, 혈액 배양 검사를 한지 96시간 안에 시작하여 48시간 이상 사용한 환자들을 대상으로 하였다. Group 2 carbapenem에 속하는 meropenem, doripenem, imipenem은 교차 사용을 허용하였다. 혼합 균혈증 환자는 제외하였고, 그람 음성균에 항균력이 있는 항생제를 병합하여 사용한 환자는 동정된 균주가 병합한 항생제에 감수성이 있는지와 상관없이 연구에서 제외하였다.

본 연구는 세 병원의 의학연구윤리 심의위원회의 승인을 받았고 후향 관찰 연구로 피험자에게 위해 가능성이 없어 피험자의 연구참여동의서 획득은 면제되었다 (의학연구윤리 심의위원회 번호: Hallym Sacred Heart University Hospital 2020-12-009, Dongtan Sacred Heart Hospital HDT-2020-12-017, Kangnam Sacred Heart Hospital HKS 2020-12-011).

2. 임상 자료의 수집 및 정의

각 병원의 미생물 검사 결과 중 혈액 배양 자료를 추출하여 *E. coli*가 배양된 환자들의 명단을 수집하였다. *E. coli* 동정 및 항생제 감수성 검사는 각 병원의 미생물 검사 자동화 기기인 Vitek 2 (bioMérieux) 또는 Microscan (Siemens Healthcare) 를 통해 시행되었다. ESBL 양성이면서 ceftriaxone이나 cefotaxime에 감수성이 없는 균주를 선별하였다. Carbapenem에 감수성이 없는 균주는 carbapenem 분해효소 생성 여부와 상관없이 연구에서 제외하였다. CLSI 기준으로 각 carbapenem의 감수성을 판별하기 위한 MIC는 ertapenem 0.5 mg/L 이하, meropenem, imipenem, doripenem의 경우 1 mg/L 이하로 정의하였다(52).

환자의 임상 자료는 전자의무기록을 통해 수집하였고, 환자의 나이, 성별 등의 인구학적 정보와 약물 투약, 과거 병력을 통해 Charlson의 기저질환 점수를 계산하였다. 한달 내 면역억제제 사용, 6개월 내 항암치료 여부를 확인하였다. 입원 48시간 이후 또는 병원에서 퇴원한지 48시간 안에 증상이 발생한 경우를 병원감염으로 정의하였다. Pitt 균혈증 점수 및 쇼크 발생여부를 확인하고, 원발 감염병소를 각 병원의 감염내과 전문의가 의무기록을 통해 조사하였다(53, 54). 실험실 검사에서 감수성이 있는 항생제가 투약된 경우 효과적인 항생제 사용으로 정의하였다. 효과적인 항생제와 carbapenem이 투약되기까지의 시간은 혈액 배양 처방 시간을 기준으로 계산하였다.

3. 목표 연구 대상 수 산출과 성향 점수 짝짓기를 통한 연구 대상 추출 방법

ESBL 생성 *E. coli* 균혈증에서 group 1 carbapenem과 group 2 carbapenem의 치료 효과 차이를 확인하기 위한 연구 대상 수를 계산하였다. Group 1 carbapenem과 group 2 carbapenem의 30일 생존율이 15% 차이가 난다고 가정하고, 양군을 1:1의 비율로 모집하는 경우 생존 분석에 필요한 환자수는 각각 125명이다(α=0.05, 1−β=0.80, 양측 검정)(2). 과거 연구에 따르면 양군의 기저질환의 중증도와 감염의 중증도에 불균형이 있었기 때문에(3, 49), 성향 점수 짝짓기로 변수의 균형을 맞추어 일대일로 연구 대상을 추출 후 분석하기로 하였다. 성향 점수 계산을 위해 나이, 성별, 감염 장소, 기저질환, Charlson의 기저 \질환 점수, 고형장기이식, 면역억제제 사용, 항암치료 과거력, 원발 감염병소, 감염의 중증도, 중환자실 입원 여부, 효과적인 항생제 사용 및 carbapenem 시작 시간을 변수로 하여 다변량 로지스틱 회귀 분석 모델을 만들었다. 일대일 greedy 짝짓기를 caliper 넓이 0.2를 사용하여 시행하였다. 양군 간 변수의 표준화된 평균차 (standardized mean difference, SMD)가 0.1 이하가 되는 경우 양군의 균형이 맞는다고 가정하였다(55).

4. 치료 결과의 평가

일차 평가 변수로 30일 까지의 생존 여부를 확인하였다. 혈액 배양 처방 시점을 첫날로 정의하여 30일까지 환자의 생존 여부를 확인하였고, 퇴원이나 전원 등의 이유로 의무기록으로 사망 여부가 확인되지 않는 경우 통계청에 사망 자료를 요청하여 확인하였다. 2차 평가 변수로 조기 사망에 차이가 있는지 확인하기 위해 7일 까지의 생존을 확인하였다. 또한, 양군의 *C. difficile* 획득률을 비교하기 위해 carbapenem 투약 90일 이내 *C. difficile* toxin enzyme immunoassay 또는 PCR 검사에서 toxin A나 B가 양성으로 나온 경우 *C. difficile* 감염으로 정의하였다. Carbapenem 시작에서 1년 전까지 *C. difficile* 감염이 확인된 환자는 분석에서 제외하였다. 양군의 carbapenem 내성 세균 획득률을 비교하기 위해 carbapenem 내성 *Enterobacterales*, *Pseudomonas* 그리고 *Acinetobacter* species가 carbapenem 시작 90일 이내 감시 배양이나 임상 검체에서 동정되었는지 확인하였고, carbapenem 시작에서 1년 전까지 집락이나 감염이 있었던 환자는 분석에서 제외하였다.

5. 통계분석 방법

범주형 변수는 비율로 제시하여 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 적용하여 양군을 비교하였다. 연속형 변수에 대해서는 변수의 특징에 따라 평균과 표준편차 또는 중위수와 사분위수 범위를

제시하였고, student *t*-test 또는 Mann-Whitney U test로 비교하였다. 성향 점수 짝짓기가 된 코호트의 30일 사망의 hazard ratio (HR)는 Cox proportional hazard model로 분석하였고, 단변량 분석에서 *P* value 가 0.2 이하인 것은 다변량 분석에 추가해서 30일 사망과 연관이 있는 위험인자를 확인하였다. 생존분석으로 log-rank test를 통해 Kaplan-Meier 분석을 시행하였다. Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test를 이용하여 모델의 적합성을 평가하였고 변수간 다중공선성(multicollinearity)을 확인하였다. 2차 평가 변수인 carbapenem 내성 세균과 *C. difficile* 획득률의 비교는 로지스틱 분석을 사용하였다. 모든 통계 분석은 SAS 9.4 software로 시행하였다.

III. 연구 결과

1. 연구대상의 임상적 특징

연구기간 동안 group 1 carbapenem 사용 군에 375명 group 2 carbapenem 사용 군에 163명이 모집되었다. 성향 점수 짝짓기 전의 538명의 환자의 임상적 특징을 Table 2에 표시하였다. Group 2 carbapenem 투약 군과 비교하여 group 1 carbapenem 투약 군에서 만성폐쇄성폐질환을 가진 환자가 더 적었다 (0.5% vs. 3.7%, *P*=0.011). 또한, 혈액암과 (0% vs. 2.5%, *P*=0.008) 전이암을 (4.0% vs. 14.7%, *P* <0.0001) 가진 환자도 group 1 carbapenem 군에서 더 적었다. Charlson의 기저질환 점수는 (중위수[사분위수범위]) group 2 carbapenem 군에서 더 높았다 (4[3-7] vs. 5[4¬7], *P*<0.0001). 감염병소에도 양군 간 차이가 있었는데 group 1 carbapenem 군에서는 요로감염이 85.6%으로 group 2 carbapenem 군의 58.9%과 비교하여 더 많았다(*P*=0.012). 중증 패혈증이나 패혈성 쇼크는 group 1 carbapenem 군에서 더 적게 동반되었다 (46.2% vs. 62.0%, *P* <0.0001). 또한 30일 사망률이 group 1 carbapenem을 투약 받은 환자군에서 5.9% 로 group 2 carbapenem을 투약 받은 환자군과 (11.7%) 비교하여 더 낮았다 (*P*=0.015).

2. 성향 점수 짝짓기의 결과

성향 점수 짝짓기 모델의 Hosmer-Lemeshow test (*P*=0.89)와

c-statistic(area the curve=0.796)로 모형이 적합함을 확인하였다. 변수간 다중공선성(multicollinearity)은 없는 것을 확인하였다. 일대일로 성향 점수 짝짓기를 시행한 결과 총 127쌍의 환자가 연구대상으로 추출되었다. 성향 점수 짝짓기 후의 환자의 임상적 특징은 Table 2와 같다. 성향 점수 짝짓기 전 후 SMD의 결과를 Figure 1에 나타냈다. 성향 점수 짝짓기 후에는 장기이식 변수 외 (SMD=0.12) 짝짓기에 사용된 모든 변수의 SMD가 0.1 미만으로 확인되어 양군의 균형이 맞는 것을 확인할 수 있었다.

Table 2. Clinical Characteristics of Patients with ESBL-positive *E. coli* Bacteremia in the Overall and Propensity Score-Matched Cohorts

	Overall cohort			Propensity score-matched cohort		
	Group 1 carbapenem (n = 375)	Group 2 carbapenem (n = 163)	*P*	Group 1 carbapenem (n =127)	Group 2 carbapenem (n = 127)	*P*
Age (years), mean (±SD)	70.8 ± 14.0	72.5 ± 13.6	0.22	73.4 ± 12.1	72.5 ± 13.6	0.73
Male sex	119 (31.7)	70 (42.9)	0.012	55 (43.3)	50 (39.4)	0.52
Nosocomial acquisition	62 (16.5)	36 (22.1)	0.13	23 (18.1)	25 (19.7)	0.75
Underlying disease						
Diabetes mellitus	167 (44.5)	63 (38.7)	0.205	50 (39.4)	53 (41.7)	0.70
Liver cirrhosis	22 (5.9)	10 (6.1)	0.904	6 (4.7)	7 (5.5)	0.78
ESRD	5 (1.3)	2 (1.2)	1.000	1 (0.8)	1 (0.8)	1.00

COPD	2 (0.5)	6 (3.7)	0.011	2 (1.6)	1 (0.8)	1.00
Solid tumor, localized	57 (15.2)	24 (14.7)	0.887	18 (14.2)	22 (17.3)	0.49
Metastatic solid tumor	15 (4.0)	24 (14.7)	<0.0001	9 (7.1)	11 (8.7)	0.64
Hematologic malignancy	0 (0)	4 (2.5)	0.008	0 (0)	2 (1.6)	0.16
Lymphoma	2 (0.5)	4 (2.5)	0.072	1 (0.8)	2 (1.6)	1.00
Solid organ transplantation	1 (0.3)	1 (0.6)	0.51	0 (0)	1 (0.8)	1.00
Chemotherapy within 6 months	20 (5.3)	26 (16.0)	<0.0001	12 (9.4)	13 (10.2)	0.83
Immunosuppressive agent within one month	6 (1.6)	3 (1.8)	1.0	3 (2.4)	3 (2.4)	1.00
Charlson comorbidity index, median (IQR)	4 (3–6)	5 (4–7)	<.0001	5 (3–6)	5 (4–6)	0.21
Charlson comorbidity index ≥3	295 (78.7)	149 (91.4)	<.0001	113 (89.0)	113 (89.0)	1.00
Source of infection			<.0001			0.56

Urinary tract	321 (85.6)	96 (58.9)		96 (75.6)	93 (73.2)	
Biliary	23 (6.1)	35 (21.5)		16 (12.6)	14 (11.0)	
Other	31 (8.3)	32 (19.6)		15 (11.8)	20 (15.7)	
Pitt bacteremia score, median (IQR)	1 (0–2)	2.0 (0–3)	<0.0001	1 (0–2)	2.0 (0–3)	0.49
Severe sepsis or septic shock	173 (46.1)	101 (62)	<0.0001	78 (61.4)	72 (56.7)	0.44
ICU admission	97 (25.9)	83 (50.9)	<0.0001	59 (46.5)	59 (46.5)	1.00
Hospital stay (days), median (IQR)	11 (8–16)	16 (11–25)	<0.0001	12 (9–17)	16 (12–23)	<.0001
ICU stay[a] (days), median (IQR)	4 (2–7)	5 (3–7)	<0.0001	4 (2–4)	5 (3–10)	0.89
Mortality						
Day 7	4 (1.1)	6 (3.7)	0.074	4 (3.1)	2 (1.6)	0.68
Day 14	12 (3.2)	13 (8.0)	0.016	7 (5.5)	7 (5.5)	1.0
Day 30	22 (5.9)	19 (11.7)	0.015	8 (6.3)	11 (8.7)	0.47

Data are presented as No. (%) unless otherwise indicated. OR, odds ratio; SD, standard deviation; IQR, interquartile range; ESRD, end-stage renal disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ICU, intensive care unit; NA not applicable.

[a]ICU stays were analyzed with patients admitted on ICU.

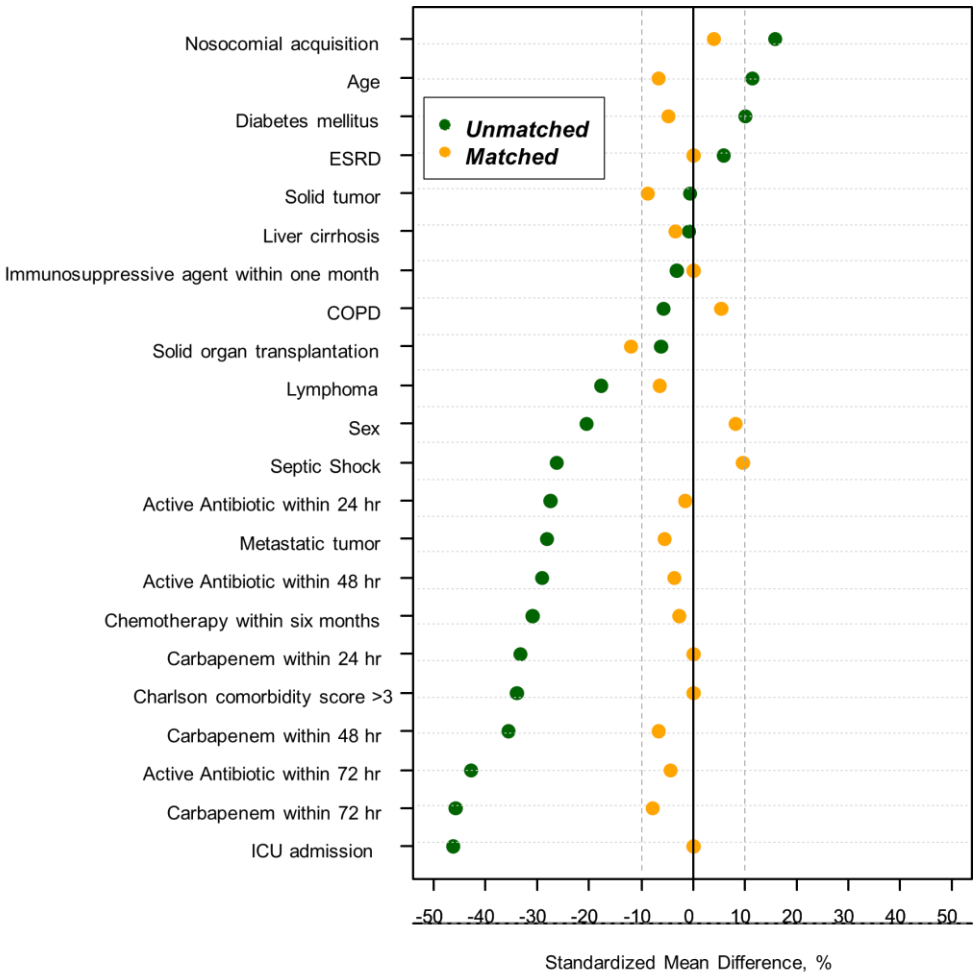

Figure 1. Standardized Mean Differences Comparing the Full Unmatched Cohorts with the Propensity Score-Matched Cohorts

3. 항생제 사용 양상

성향 점수 짝짓기 전 후의 양군의 항생제 사용 양상을 Table 3에 나타냈다. 성향 점수 짝짓기 전 환자를 분석하였을 때 carbapenem을 첫번째 항생제로 사용한 비율이 group 1 carbapenem 보다 group 2 carbapenem 사용 군에서 더 높았다(29.9% vs. 50.3%, $P<0.0001$). 혈액배양 처방 시간을 기준으로 항생제 투약까지의 시간을 계산하였을 때 group 2 carbapenem 군에서 group 1 carbapenem 군의 환자에 비해 효과적인 항생제를 더 일찍 사용하였고 (중위수[사분위수범위]=5.5시간[2.3-43.2시간] vs. 20.4시간[2.5-72.2시간], $P=0.004$), carbapenem도 더 조기에 사용하였다 (16.3시간[2.9–56.0시간] vs. 46.7시간[6.0–77.6시간], $P<0.0001$). 또한 group 2 carbapenem 군에서 24시간, 48시간, 72시간 내 효과적인 항생제와 carbapenem을 사용한 비율이 group 1 carbapenem 군에 비해 더 높았다 ($P<0.0001$). 성향 점수 짝짓기 후에는 이러한 변수들이 양군 간 차이가 없는 것을 확인하였다 (Figure 1).

Table 3. Antibiotic Therapy Administered to Patients with ESBL-positive *E. coli* bacteremia in the Overall and Propensity Score-Matched Cohorts

	Overall cohort			Propensity score-matched cohort		
	Group 1 carbapenem (n = 375)	Group2 carbapenem (n = 163)	*P*	Group 1 carbapenem (n = 127)	Group2 carbapenem (n = 127)	*P*
Antibiotic Regimen						
Carbapenem as first antibiotic	112 (29.9)	82 (50.3)	<0.0001	59 (46.5)	61 (48.0)	0.80
Other antibiotics as first antibiotic			<0.0001			0.12
3rd generation cephalosporin	123 (32.8)	38 (23.3)		31(24.4)	33 (26.0)	
Cefepime	2 (0.5)	6 (3.7)		1 (0.8)	4 (3.1)	
Piperacillin plus tazobactam	44 (11.7)	23 (14.1)		13 (10.2)	18 (14.2)	
Fluoroquinolones	84 (22.4)	10 (6.1)		21 (16.5)	8 (6.3)	

Other	10 (2.7)	4 (2.5)		2 (1.6)	3 (2.4)	
Time to active antibiotic from blood culture (h), median (IQR)	20.4 (2.5–72.2)	5.5 (2.3–43.2)	0.004	4.9 (2.5–45.9)	4.8 (2.2–48.8)	0.92
Active antibiotic within 24 h	197 (52.5)	112 (68.7)	<0.0001	83 (65.4)	84 (66.1)	0.90
Active antibiotic within 48 h	238 (63.5)	128 (78.5)	<0.0001	94 (74.0)	96 (75.6)	0.77
Active antibiotic within 72 h	281 (74.9)	149 (91.4)	<0.0001	113 (89.0)	115 (90.6)	0.68
Time to carbapenem from blood culture (hours), median (IQR)	46.7 (6.0–77.6)	16.3 (2.9–56.0)	<0.0001	17.9 (3.0–62.2)	20.9 (3.4–67.6)	0.67
Carbapenem within 24 h	140 (37.3)	92 (56.4)	<0.0001	67 (52.8)	67 (52.8)	1.0
Carbapenem within 48 h	207 (51.4)	142 (71.0)	<0.0001	80 (63.0)	84 (66.1)	0.60
Carbapenem within 72 h	275 (68.2)	177 (88.5)	<.00001	104 (81.9)	108 (85.0)	0.50
Duration of carbapenems (days), median (IQR)	10 (8–14)	13(10–17)	<0.0001	12.0 (10–16)	11.0 (8–14)	0.004

Total duration of active therapy (days), median (IQR)	13 (10–15)	14 (10–18)	0.007	14.0 (10–17)	13.0 (10–15)	0.05

Data are no. (%) unless otherwise stated; SD, standard deviation.

4. 30일, 7일 생존분석 및 사망의 위험인자 분석

일대일 성향 점수 짝짓기를 통해 만들어진 코호트에서 30일 사망은 group 1 군에서 8명 (6.3%), group 2 carbapenem 군에서 11명 (8.7%)으로 생존 분석을 시행하였을 때 양군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (P=0.494 by log-rank test) (Figure 2). 콕스 회귀분석을 시행하였을 때 group 1 carbapenem 사용이 30일 사망의 위험인자는 아니었다 (hazard ratio [HR]=0.73, 95% CI=0.29−1.81, P=0.50). 단변량 콕스 회귀분석에서 30일 사망에 영향을 미치는 변수는 병원감염, 고형암, 전이암, 혈액암과 중증 패혈증 및 패혈성 쇼크가 동반된 경우였다 (Table 4). 요로감염을 기준으로 하였을 때 요로감염과 담도계 감염 이외의 다른 감염병소가 있는 것이 30일 사망의 위험인자였다 (HR=6.10, 95% CI=2.42−15.38). 단변량 콕스 회귀분석에서 P value가 0.2 이하인 변수를 포함하여 다변량 콕스 회귀분석을 시행하였을 때 병원감염만이 30일 사망의 위험인자로 확인되었고 (HR=3.62, 95% CI=1.23−10.66), group 1 carbapenem은 30일 사망과 연관이 없었다 (HR=0.68, 95% CI=0.25-1.84, P=0.44). 병원감염여부, 감염병소가 요로감염인지 여부에 따라 나누어 하위 그룹 분석을 하였을 때도 결과는 차이가 없었으며 중증 패혈증이나 패혈성 쇼크의 동반 여부로 나누어 분석하였을 때도 group 1 또는 group 2 어느 쪽 carbapenem이 더 우월하지 않았다 (Figure 3). 7일째 사망을 확인하였을 때 단변량 및 다변량 콕스 회귀 분석에서 group 1

carbapenem 사용이 7일 사망의 위험인자는 아니었으며 (Table 5), 생존 분석에서도 양군 간의 차이가 없었다 (Figure 4).

Table 4. Univariate and Multivariate Analyses of Risk Factors Associated with All-cause 30-Day Mortality Using Cox Regression Analyses in the Propensity Score-Matched Cohorts

Variable	Unadjusted HR (95% CI)	*P*	Adjust HR[a] (95% CI)	*P*
Age	0.97 (0.94–1.00)	0.047	1.00 (0.94–1.05)	0.85
Male sex	2.02 (0.81–5.02)	0.13	1.26 (0.39–4.09)	0.70
Nosocomial acquisition	5.23 (2.13–12.89)	0.0003	3.62 (1.23–10.66)	0.020
Underlying disease				
Diabetes mellitus	0.84 (0.33–2.13)	0.71		
Liver cirrhosis	2.33 (0.54–10.09)	0.26		
ESRD	NA	0.99		
Solid tumor, localized	3.47 (1.36–8.81)	0.009	1.75 (0.48–6.41)	0.40
Metastatic solid tumor	6.13 (2.33–16.16)	0.0002	2.98 (0.28–31.40)	0.36

Hematologic malignancy	11.80 (1.57–88.80)	0.017	41.13 (0.87–2169.8)	0.066
Chemotherapy within six months	6.22 (2.45–15.82)	0.0001	1.95 (0.26–14.54)	0.52
Charlson comorbidity score	1.24 (1.04–1.49)	0.017	0.96 (0.67–1.38)	0.83
Source of infection		<0.0001		0.45
Urinary tract	Reference		Reference	
Biliary	0.70 (0.09–5.50)	0.73	1.42 (0.45–4.43)	0.55
Other	6.10 (2.42–15.38)	0.0001	2.36 (0.62–8.93)	0.21
Pitt bacteremia score	0.09 (0.75–1.32)	0.97		
Severe sepsis or septic shock	3.80 (1.11–13.04)	0.034	4.10 (0.77–21.85)	0.098
Carbapenem				
Group 2 carbapenem	Reference		Reference	
Group 1 carbapenem	0.73 (0.29–1.81)	0.50	0.68 (0.25–1.84)	0.44

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ESRD, end-stage renal disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ICU,

intensive care unit; NA, not applicable

[a]Adjusted for variables with $P < 0.20$ in univariate analysis

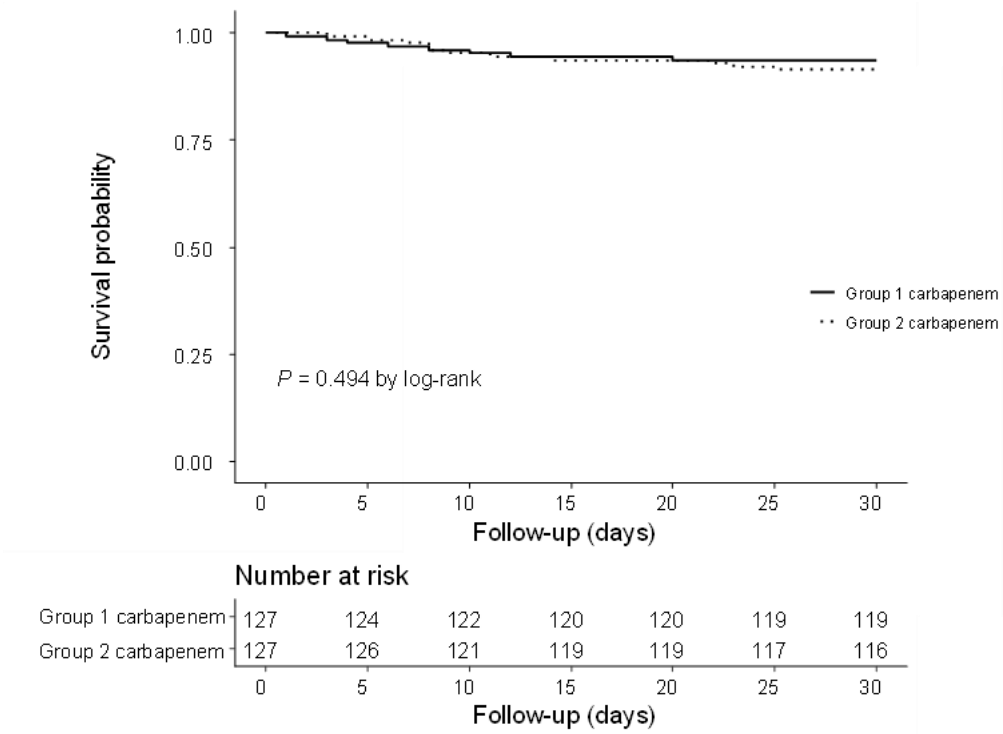

Figure 2. Probability of 30-Day Survival in the Propensity Score–Matched Cohorts

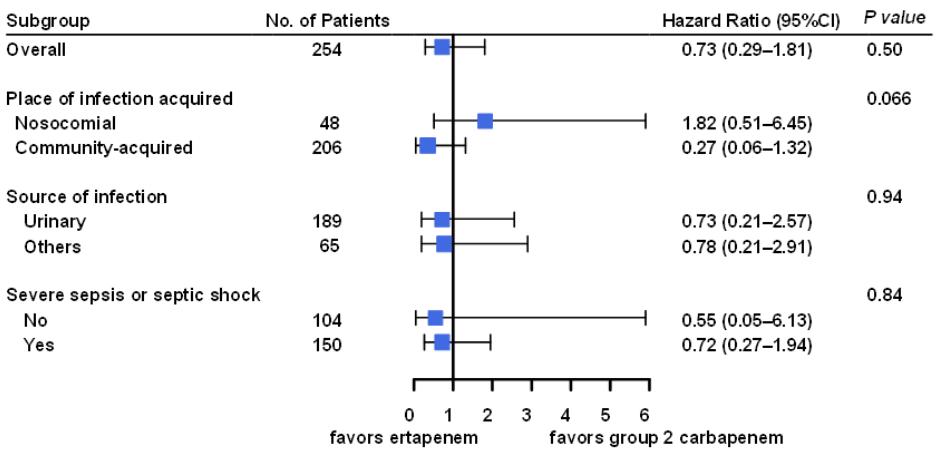

Figure 3. Subgroup Analyses for 30-Day Survival in the Propensity Score–Matched Cohorts

Table 5. Univariate and Multivariate Analyses of Risk Factors Associated with All-cause 7-Day Mortality Using Cox Regression Analyses in the Propensity Score-Matched Cohorts

Variable	Unadjusted HR (95% CI)	*P*	Adjust HR[a] (95% CI)	*P*
Age	0.98 (0.92–1.04)	0.48		
Male sex	2.86 (0.52–15.63)	0.22		
Nosocomial acquisition	4.37 (0.88–21.67)	0.070	2.17 (0.41–11.59)	0.37
Underlying disease				
Diabetes mellitus	0.29 (0.03–2.49)	0.26		
Liver cirrhosis	3.94 (0.46–33.71)	0.21		
ESRD	NA	0.99		
COPD	NA	1.00		
Solid tumor, localized	11.20 (2.05–61.14)	0.0053	6.72 (0.96–46.93)	0.055
Metastatic solid tumor	2.32 (0.27–19.83)	0.44		

Hematologic malignancy	NA			
Lymphoma	NA	1.00		
Solid organ transplantation	NA	1.00		
Chemotherapy within six months	9.42 (1.90–46.69)	0.0060	2.01 (0.28–14.27)	0.49
Charlson comorbidity score	1.22 (0.87–1.67)	0.26		
Source of infection		0.11		1.0
Urinary tract	Reference		Reference	
Biliary	NA	1.00		
Other	5.59 (1.13–27.67)	0.035	2.44 (0.41–14.59)	0.33
Pitt bacteremia score	0.80 (0.44–1.47)	0.47		
Severe sepsis or septic shock	1.40 (0.26–7.63)	0.70		
Carbapenem				
Group 2 carbapenem	Reference		Reference	

Group 1 carbapenem	2.02 (0.37–11.01)	0.42	2.10 (0.38–11.80)	0.40

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ESRD, end-stage renal disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ICU, intensive care unit; NA, not applicable.

[a]Adjusted for variables with P <0.20 in univariate analysis

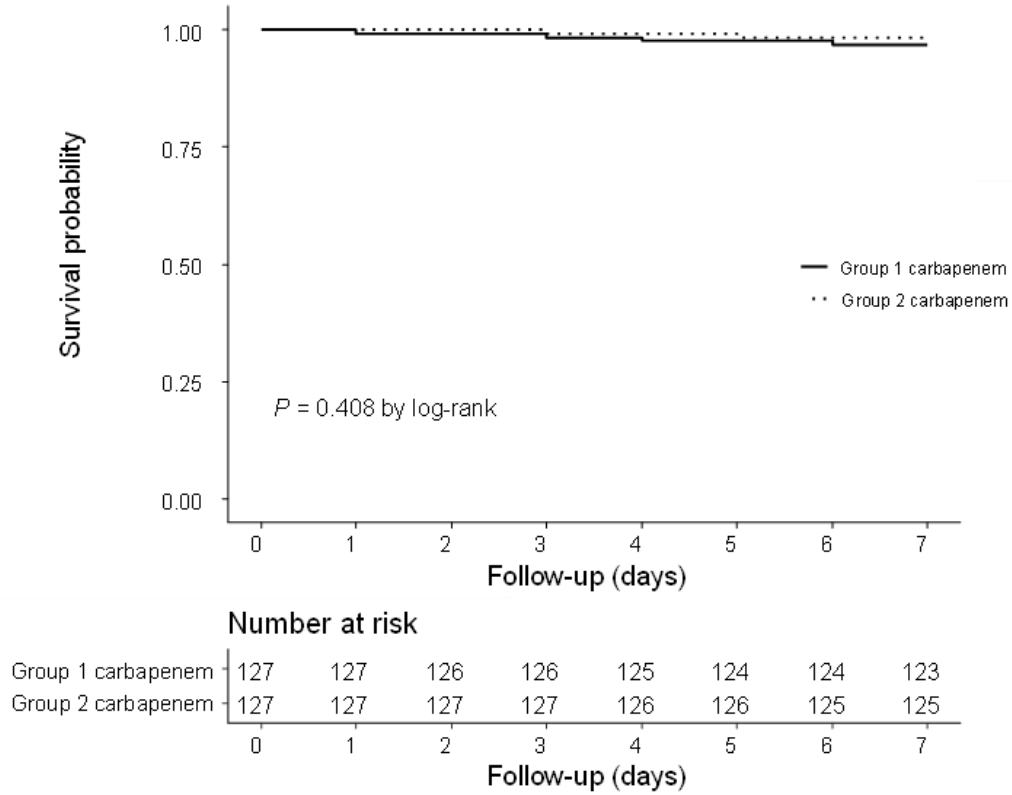

Figure 4. Probability of 7-day Survival in the Propensity Score-Matched Cohorts

5. Carbapenem 내성 세균과 *Clostridioides difficile* 획득률

Table 6에 carbapenem 내성 세균과 *C. difficile* 획득률을 나타냈다. Group 1 carbapenem 군에서는 1명이, group 2 carbapenem 군에서는 3명이 이미 carbapenem 내성 균을 갖고 있었다. 따라서 각각 126명, 124명을 대상으로 하여 carbapenem 내성균의 획득률을 비교하였다. Carbapenem 내성 장내세균은 양군 모두 6명씩 발생하였고 유의한 차이는 없었다 (OR=0.90, 95% CI=0.31-3.13, *P*=0.98). Carbapenem 내성 *Pseudomonas*와 *Acinetobacter* species는 group 1 carbapenem 군에서 7명 (5.6%), group 2 carbapenem 군에 17명이 (13.7%) 획득하여 group 1 carbapenem 군에서 더 적게 획득하였다 (OR=0.37, 95% CI=0.15-0.93, *P*=0.034). *C. difficile* 감염은 carbapenem 사용 전 group 1 carbapenem 투약 군에서 한 명이 확인되었다. Group 1 carbapenem 투약 군에서 126명, group 2 carbapenem 투약 군에서 127명을 대상으로 *C. difficile* 획득률을 비교하였을 때 양 군간 *C. difficile* 획득률의 차이는 없었다 (6.3% vs. 8.9%, OR=0.70, 95% CI=0.27-1.79, *P*=0.45).

Table 6. Acquisition Rates for Carbapenem-resistant *Enterobacterales*, *Pseudomonas* *Acinetobacter* species and *C. difficile* Between Group 1 and Group 2 Carbapenem in the Propensity-Score Matched Cohorts

	Group 1 carbapenem (n = 126)	Group2 carbapenem (n = 124)	OR (95% CI)	*P*
Carbapenem-resistant *Enterobacterales*	6 (4.8)	6 (4.8)	0.98 (0.31–3.13)	0.98
Carbapenem-resistant *Pseudomonas* or *Acinetobacter* species	7 (5.6)	17 (13.7)	0.37 (0.15–0.93)	0.034
C. difficile infection*	8 (6.3)	11 (8.9)	0.70 (0.27–1.79)	0.45

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

The percent of patients was calculated after excluding patients who were already colonized with carbapenem-resistant *Enterobacterales* or *Pseudomonas* or *Acinetobacter* species.

*The number of patients for comparing the acquisition of *C. difficile* infection was 126 and 127 in group 1 and group 2 carbapenem, respectively.

IV. 고 찰

본 연구에서는 ESBL 양성 대장균 균혈증 치료로 group 1 carbapenem과 group 2 carbapenem을 투약 받은 환자의 30일 생존율의 차이가 없다는 것을 확인하였다. 본 연구에서는 치료 기간 동안 group 1 carbapenem 또는 group 2 carbapenem 중 하나의 group의 carbapenem만 사용한 환자들을 대상으로 분석을 진행하여 비교대상이 되는 항생제의 영향을 배제할 수 있었고 성향 점수 짝짓기 방법을 통해 양군의 균형을 맞추었다. 성향 점수 짝짓기로 만들어진 코호트를 분석하였을 때 group 1 carbapenem 사용이 30일 사망에 영향을 미치는 위험인자가 아니라는 것을 단변량 및 다변량 분석에서 확인하였다. 조기 사망에 영향을 미치는 인자를 분석한 7일 생존 분석에서도 동일한 결과를 확인할 수 있었다. 본 연구에서는 70% 이상의 환자들이 요로감염이었고 60% 가까이 되는 환자들이 중증 패혈증이나 패혈성 쇼크가 동반되었다. 본 연구를 통해 임상에서 ESBL 생성 대장균 균혈증이 동반된 중증의 요로감염 환자에서 group 1 carbapenem을 group 2 carbapenem 만큼 안전하게 사용할 수 있음을 보여주었다. 하지만 상대적으로 드문 감염병소인 폐렴이나 골관절 감염, 중추신경계 감염 등의 환자는 소수가 포함되어 이러한 감염증에서 group 1 carbapenem이 group 2 carbapenem과 비교하여 치료 효과가 떨어지지 않을지에 대해서는 결론을 내리기가 어렵다.

본 연구의 결과는 과거 연구 결과와 일치하였다(45, 46, 49, 50,

56). Lee 등이 본 연구 설계와 비슷하게 group 1 또는 group 2 carbapenem만 사용한 244명의 ESBL 생성 *E. coli* 와 *K. pneumoniae* 균혈증 환자를 대상으로 group 1 carbapenem과 group 2 carbapenem의 효과를 비교하였는데, 양군에서 30일 사망률의 차이가 없었다. 하지만 이 연구에는 30%의 환자가 혼합 균혈증을 갖고 있었고, 사망 위험인자에 대해 단변량 분석만 시행하여 교란 변수에 대한 보정이 되지 않았다는 한계가 있다(50). 이후 Collins 등이 261명의 ESBL 생성 *E. coli* 와 *K. pneumoniae* 균혈증 환자를 대상으로 경험적으로 group 1 carbapenem과 group 2 carbapenem을 사용한 환자와, 확정적으로 group 1 carbapenem과 group 2 carbapenem을 사용한 환자의 치료 결과를 각각 분석하였는데, 둘 다 교란 변수를 보정하여도 양군에서 90일 사망률의 차이가 없었다(49). 이 연구를 포함한 다른 연구들도 동일한 방법으로 비교군을 설정하여 group 1 carbapenem의 효과가 group 2 carbapenem과 차이가 없다고 보고하였으나 치료 기간 중 사용한 비교대상이 되는 항생제의 영향을 배제할 수 없다는 제한이 있고, CLSI의 carbapenem 감수성 기준이 변경되기 전에 시행된 연구였다. 따라서 현재 임상에서 기존 연구의 결과를 그대로 적용하기는 어렵다 (45, 46, 48, 49).

현재 사용되고 있는 carbapenem의 MIC 기준을 적용한 연구가 하나 있는데, INCEMENT 프로젝트로 유럽 12개의 나라를 대상으로 2004년부터 2013년까지 ESBL 생성 장내세균 균혈증의 후향 코호트를

이용한 연구이다(47). 이 연구에서는 성향 점수 짝짓기를 통해 ESBL 생성 장내세균 균혈증이 발생한 88쌍의 환자를 대상으로 분석을 하였을 때 확정적 치료로 group 1 carbapenem과 group 2 carbapenem을 사용한 환자의 30일 사망률의 차이가 없다고 보고하였다. 하지만, 치료 기간 중 group 1 carbapenem과 group 2 carbapenem 둘 다 사용한 환자들이 포함되어 방법론의 문제가 있었다. Group 1 carbapenem 군에 포함된 환자들의 15.9%가 경험적 치료로 group 2 carbapenem을 사용하였는데, 이렇게 양군의 carbapenem을 모두 사용한 환자가 포함되어 분석되는 경우, group 1 carbapenem 군의 치료 결과가 경험적으로 사용한 group 2 carbapenem의 영향인지를 아닌지를 확인할 수 없고, 그 영향이 어느 정도인지도 평가하기 어렵다. 본 연구에서는 이러한 한계를 극복하여 연구 결과의 신뢰도를 높이기 위해 연구 대상자 수가 적어지는 위험을 감수하고 group 1 carbapenem과 group 2 carbapenem을 모두 사용한 환자들을 제외하여 비교 대상이 되는 항생제의 영향을 배제할 수 있었다(57).

이전 연구에서 보여주었듯이 group 2 carbapenem으로 치료받은 환자군과 group 1 carbapenem으로 치료받은 환자군 사이에는 감염의 중증도와 기저질환의 중증도에서 차이가 있었다(47, 49). Ertapenem 도입 초기에 여러 전문가들이 임상 자료의 부족으로 중증 ESBL 생성 장내세균 감염 치료에는 group 1 carbapenem이 아닌 group 2 carbapenem을 사용하도록 권고하였다(1, 58). 본 연구에서도 성향

점수 짝짓기 하기 전의 양군을 비교해보면 group 2 carbapenem을 투약 받은 환자들이 group 1 carbapenem을 투약 받은 환자들에 비해 기저질환의 중증도가 높을 뿐 아니라 감염의 중증도 또한 높다는 것을 확인할 수 있었다. 과거에 회귀분석으로 교란 변수를 보정하였음에도 ESBL 생성 장내세균 균혈증에서 group 1 carbapenem을 사용하는 것이 예후가 좋다는 결과를 보고한 연구가 있었는데, 이는 group 1 carbapenem의 치료 효과가 group 2 carbapenem 보다 우월해서가 아니라 양군의 균형이 제대로 이루어지지 않아 교란변수의 영향이 충분히 보정되지 않아 편향된 결과가 나온 것으로 보인다(59). 관찰 연구에서는 무작위 배정 연구와 달리 비교대상이 되는 두 집단의 균형이 맞지 않는 경우가 흔히 나타나고 본 연구처럼 한 약제를 선택하는 것이 비교대상이 되는 약제를 투약 받는 환자에 비해 결과 변수에 영향을 미치는 여러 위험인자를 가지는 경우라면 결과를 정확하게 비교하기 어렵다. 이를 극복하기 위해서 전통적으로는 교란 변수를 보정하는 다변량 회귀분석이 많이 사용되었는데, 최근 연구에 따르면 성향 점수 짝짓기를 통해 양군의 균형을 맞추어 분석하는 것이 기존에 많이 사용되었던 회귀분석보다 더 신뢰할 만하다고 보고하였다(60).

중증 감염에서 group 1 carbapenem이 group 2 carbapenem과 비교하여 효과가 떨어지지 않는지에 대해서는 결론을 내리기 어렵다. 본 연구에서 중증 감염 환자가 60% 정도 포함되었고 하위 그룹 분석을 하였을 때도 중증 감염 환자에서 특정 group의 carbapenem을

선호하는 결과는 나오지 않았다. 하지만 이 연구가 중증 환자에서 group 1 carbapenem과 group 2 carbapenem의 효과를 비교하는 것이 목적이 아니었고, 연구 대상 수도 이를 목적으로 계산되지 않아서 결과를 해석하는데 주의가 필요하다. INCREMENT 프로젝트에서는 중증 환자가 55명으로 비교적 적은 수가 포함되긴 하였지만 중증 패혈증과 패혈성 쇼크 환자에서는 group 1 carbapenem을 투약 받은 환자들의 사망률이 올라가는 경향을 보였다 (47). 또한 group 1 carbapenem 사용 군을 따로 분석하여 사망의 위험인자를 확인하였을 때, 신기능이 저하된 환자의 경우에는 오히려 생존율이 높았다. 이러한 결과를 설명하기 위해 저자들은 현재 권고되는 ertapenem의 용량이 중증 환자에서는 약동력학적 목표에 도달하기에 부족할 수도 있을 것이라는 가능성을 제시하였다. 신기능이 저하된 경우 ertapenem의 청소율이 떨어지면서 오히려 약물 노출이 증가하여 약동학-약력학 지표를 만족시킬 확률이 올라가고 반대로 신기능이 정상이거나 여러 원인으로 중증 환자의 약물 청소율의 증가 및 분포 용적의 증가로 약물 노출이 불충분할 수 있다는 것이다. 최근 패혈증 환자를 대상으로 몬테카를로 시뮬레이션을 시행한 연구에서도 현재 권고되는 용량에서는 신기능이 좋을 수록 목표도달확률이 떨어지는 것을 확인할 수 있었다(19). 또한, 골관절 감염 환자를 대상으로 한 약동학-약력학 연구에서도 신기능이 저하된 환자에서 목표도달확률이 오히려 더 높다고 보고하였다(61).

서론에 서술하였 듯이 현재 권고되는 ertapenem 용량으로는 중증 환자만이 아니라 건강한 성인에서도 약동학-약력학 지표에 도달하기 어려울 가능성이 있다(21, 23). 또한, 분포 용적의 변화가 있는 고도 비만인 환자에서 특히 상용량의 ertapenem으로 약동력학적 목표에 도달하는 것이 어려움을 보여주었다(21, 62). 과거 시행된 약동학-약력학 연구에서는 중증 환자에서 group 2 carbapenem인 meropenem이 약동학-약력학 지표를 충족시키는 면에서 group 1 carbapenem 보다 우수함을 확인할 수 있었지만 본 연구에서는 group 1 carbapenem과 group 2 carbapenem 군에서 30일, 7일 생존율의 차이는 확인할 수 없었다. 이는 ertapenem이 상대적으로 체질량지수가 적은 동양인에서는 현재 권고되는 용법과 용량으로 약동학-약력학 지표에 도달하는데 부족하지 않아서 일 수 있다. 최근에 태국에서 패혈증 환자를 대상으로 시행된 ertapenem 시뮬레이션 연구에서도 이전에 미국과 유럽에서 시행된 연구와 달리 현재 용법으로 목표도달확률에 충분히 도달하는 것을 보여주었다(19). 또한, 본 연구에서는 시술 등으로 감염의 호전을 빠르기 기대할 수 있는 담도계 감염과 비교적 예후가 좋은 요로감염과 같은 감염병소를 가진 환자들이 많이 포함되어 있어 항생제의 약동학-약력학 지표에 도달하는 것이 예후에 크게 영향을 미치지 않았을 수 있다. 최근에는 중증 환자에서 패혈증으로 베타락탐 계열 항생제를 사용할 때는 유리 항생제의 농도가 MIC의 4배에서 8배 이상으로 유지되는 시간을 투약간격의 100%까지

되도록 전문가들이 추천하고 있다(63, 64). 심한 면역저하자나 쇼크 등으로 과도한 수액 공급으로 분포 용적이 늘어났을 것으로 예상되는 중증 환자의 경우에 group 1 carbapenem을 현재 권고되는 용량으로 투약하였을 때 약력학-약동학 지표에 도달할 수 있을지 그리고 group 2 carbapenem과 비교하여 임상적으로 치료 효과가 차이가 없을지에 대해서는 추가적인 연구에서 증명이 되어야 할 것으로 보인다. 또한 *K. pneumoniae*의 경우 *E. coli* 보다 carbapenem의 MIC가 더 높다고 알려져 있어 ESBL 생성 *K. pneumoniae* 감염증에서도 group 1 carbapenem이 group 2 carbapenem과 동일한 치료 결과를 보일지에 대해서도 추가적인 연구가 필요하다 (63, 64).

Group 1 carbapenem은 *Pseudomonas*와 *Acinetobacter* species에 대한 항균력이 없어서 group 2 carbapenem과 비교하여 항생제 선택 압력을 줄여 부수적 손상(collateral damage)을 줄일 수 있다는 기대가 있다. 본 연구에서도 carbapenem 내성 장내세균의 획득률에는 양군의 차이가 없었으나 carbapenem 내성 *Pseudomonas*나 *Acinetobacter* species 획득률이 group 2 carbapenem을 사용한 군에서 더 높았다. 국내의 한 대학병원에서 group 1 carbapenem을 group 2 carbapenem 보다 우선적으로 사용하도록 하는 항생제 스튜어드십 프로그램을 도입한 후 치료 결과는 변화가 없었으나, *Acinetobacter baumannii* 중 carbapenem 내성 균주의 비율이 감소하였다고 보고하였다(65). 외국에서 시행된

연구에서도 group 1 carbapenem을 사용하는 것이 imipenem 내성 *P. aeruginosa*의 발생을 줄인다고 보고하였다(66). 그러나, 다른 결과를 보여주는 연구도 있어 명확한 결론을 내리기는 어렵다(67). 본 연구에서는 carbapenem 내성 세균 획득에 영향을 미칠 수 있는 다른 위험인자인 항생제 사용기간, 중환자실 입원, 다제내성균 접촉력 등의 자료를 수집하지 않았고 단기간의 관찰만 시행하였다. 또한, 본 연구는 후향적으로 시행된 연구이기 때문에 carbapenem 내성균에 대한 감시 검사가 모든 환자에게 시행되지 않았기 때문에, 실제로 carbapenem 내성 세균을 획득하였음에도 진단되지 않은 환자가 있을 수 있다는 제한점이 있다. 하지만, 본 연구 결과를 근거로 병원 내에서 항생제 스튜어드십을 통해 적절한 환자에게 group 1 carbapenem을 우선적으로 투약하도록 시도해 볼 수 있다. Group 2 carbapenem 처방을 하려고 할 때 처방화면에서 알림 창을 띄우게 하여 특정 조건이 맞는 경우만 (혈역학적으로 불안정하거나, 비발효 균종과 같이 group 2 carbapenem에 감수성이 있는 균이 동정된 경우 등) group 2 carbapenem 처방이 가능하도록 하는 방법을 사용해 볼 수 있다(65). 특정 조건에 맞지 않는 경우 자동적으로 group 2 carbapenem이 group 1 carbapenem으로 변경되어 처방되는 방법도 도입해 볼 수 있다. 또한, 미생물 감수성 결과를 보고할 때 ESBL 생성 장내세균의 경우 ertapenem에 감수성이 있는 경우에는 초기에 group 2 carbapenem의 감수성을 보고하지 않는 방법을 도입하여 group 1 carbapenem 투약을

유도할 수도 있다.

본 연구에서는 group 1 carbapenem을 투약 받은 군에서 group 2 carbapenem을 투약 받은 군과 비교하여 입원기간이 짧았다 (중앙값[사분위범위수], 12일[9-17일] vs. 16일[12-23일], $P<0.0001$). 이는 group 1 carbapenem이 외래에서 투약 가능하므로 치료가 끝나기 전에 퇴원할 수 있었기 때문일 것이다. 본 연구에서는 group 1 carbapenem 투약 군의 환자 중 25명이 퇴원 후 평균 6.0 일간 (표준편차 5.7일) group 1 carbapenem을 지속한 것으로 확인된다. 최근에 국내 대학병원에서 시행된 외래 기반 항생제 치료에 대한 연구를 보면 ertapenem이 외래 처방 주사 항생제의 26%를 차지하는 것을 알 수 있다(68). 항생제를 외래에서 투약이 가능하도록 병원내 시스템이 구축되고 외래기반 항생제 주사 치료에 대한 보험수가 등이 책정되면 입원기간을 줄이는데 더 도움이 될 것이다(69).

본 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 본 연구에서는 비교군간 균형을 맞추기 위해서 성향 점수 짝짓기를 시행하였으나, 무작위 배정을 사용한 설계와 비교하였을 때 미처 측정하지 못한 변수들이 있을 수 있고, 이에 대한 보정이 되지 않았을 것이다. 두번째, ESBL 생성 균주를 확인할 때 자동화기기의 결과를 사용하여 ESBL 양성인 균주를 확인하였고 ESBL 생성 여부에 대해서 확인 검사를 시행하지 않았다. 연구에 포함된 환자 중 일부는 실제 ESBL 생성 균주가 아닐 수 있고 반대의 경우도 있을 가능성이 있다. 그러나, 진료 현장에서 ESBL 생성 여부에 대한 확인

검사를 모든 균주에 대해서 시행할 수 없기 때문에 본 연구의 결과가 임상에서는 더 유용할 것으로 보인다. 세번째, 본 연구는 *E. coli* 균혈증 환자만 대상으로 진행이 되어 다른 장내세균속에서도 동일하게 적용할 수 있을지 그리고, 드물지만 치료가 어려운 폐렴이나 중추신경계 감염 골관절 감염에서도 적용될 수 있을지에 대해서는 결론을 내리기 어려워 추가적인 연구에서 증명이 되어야 할 것으로 보인다. 골관절 감염에서는 약동학-약력학 지표를 고려하였을 때 고용량 (1g을 12시간마다 투약) 필요하다고 보고한 연구도 있기 때문이다(61). 네번째, 본 연구에서는 카바페넴 내성 세균 획득을 확인하기 위해 모든 환자에서 검사를 시행하지 않았고, 감시배양이나 임상 검체에서 카바페넴 내성균이 배양된 경우만 획득으로 포함하였다. 따라서, 감시배양이나 임상 검체에서 배양검사를 시행하지 않았거나 전원 또는 퇴원 등으로 추적이 안되는 환자 중에서 실제 카바페넴 내성균이 획득된 경우를 배제할 수 없다. 마지막으로 본 연구에서는 치료 결과를 평가하기 위해 모든 원인에 의한 30일 사망을 확인하였다. 감염으로 인한 사망이 아닌 경우도 치료 실패로 분류가 되었을 수 있다. 그러나 후향 연구에서는 사망의 구체적인 원인을 객관적으로 확인하기 어렵고 특히 퇴원한 환자의 경우에는 사인을 정확하게 파악하기 어렵기 때문에 양군에 공통된 기준을 적용하고 평가 변수의 객관성 확보하기 위해 사망 자체를 평가 변수로 설정하였다.

본 연구는 선정기준을 엄격하게 적용하여 연구대상을 모집하여

비교대상이 되는 약제가 치료결과에 영향을 줄 가능성을 배제하였고 성향 점수 짝짓기 방식을 사용하여 양군의 균형을 맞추었다는 강점이 있다. 또한, 현재까지 ESBL 생성 장내세균 감염에서 group 1 carbapenem과 group 2 carbapenem의 효과를 비교한 가장 대규모 연구로 group 1 carbapenem이 group 2 carbapenem과 비교하여 치료 효과의 차이가 없다는 것을 보여주었다.

V. 결론

본 연구를 통하여 ESBL 생성 *E. coli* 균혈증에서 group 1 carbapenem으로 치료받은 환자와 group 2 carbapenem으로 치료받은 환자의 30일과 7일 생존율의 차이가 없음을 확인할 수 있었다. 또한, group 1 carbapenem을 사용한 군에서 carbapenem 내성 비발효균의 획득률도 낮다는 것을 확인하였다. 본 연구 결과를 바탕으로 ESBL 생성 *E. coli* 균혈증에서 group 1 carbapenem을 사용할 수 있는 임상적인 근거를 마련하였고 중증 패혈증이나 패혈성 쇼크 환자에서도 group 1 carbapenem을 사용할 수 있음을 보여주었다. 또한, group 1 carbapenem을 사용하는 것이 감염관리 측면에서 도움이 될 수 있는 가능성을 보여주었다. 임상에서 group 1 carbapenem을 적극적으로 사용하였을 때 치료 효과에 대한 걱정 없이 입원기간 단축으로 인한 의료비용의 감소와 입원으로 인한 합병증 감소, 병원 내 내성 세균 감소와 같은 감염관리 효과 또한 기대할 수 있겠다.

참고문헌

1. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev. 2005;18(4):657-86.

2. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Retamar P, Picon E, Pascual A, Extended-Spectrum Beta-Lactamases-Red Espanola de Investigacion en Patologia Infecciosa/Grupo de Estudio de Infeccion Hospitalaria G. beta-Lactam/beta-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli: a post hoc analysis of prospective cohorts. Clin Infect Dis. 2012;54(2):167-74.

3. Gutierrez-Gutierrez B, Perez-Galera S, Salamanca E, de Cueto M, Calbo E, Almirante B, et al. A Multinational, Preregistered Cohort Study of beta-Lactam/beta-Lactamase Inhibitor Combinations for Treatment of Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum-beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(7):4159-69.

4. Ng TM, Khong WX, Harris PN, De PP, Chow A, Tambyah PA, et al. Empiric Piperacillin-Tazobactam versus Carbapenems in the Treatment of Bacteraemia Due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. PLoS One. 2016;11(4):e0153696.

5. Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared

with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum beta-lactamase bacteremia. Clin Infect Dis. 2015;60(9):1319-25.

6. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With E coli or Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;320(10):984-94.

7. 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 beta-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(7):e169-e83.

8. Burkhardt O, Derendorf H, Welte T. Ertapenem: the new carbapenem 5 years after first FDA licensing for clinical practice. Expert Opin Pharmacother. 2007;8(2):237-56.

9. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. Nat Rev Microbiol. 2004;2(4):289-300.

10. Nix DE, Majumdar AK, DiNubile MJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertapenem: an overview for clinicians. J Antimicrob Chemother. 2004;53 Suppl 2:ii23-8.

11. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. Clin Pharmacokinet.

2005;44(10):1009-34.

12. Burkhardt O, Majcher-Peszynska J, Borner K, Mundkowski R, Drewelow B, Derendorf H, et al. Penetration of ertapenem into different pulmonary compartments of patients undergoing lung surgery. J Clin Pharmacol. 2005;45(6):659-65.

13. Burkhardt O, Kumar V, Katterwe D, Majcher-Peszynska J, Drewelow B, Derendorf H, et al. Ertapenem in critically ill patients with early-onset ventilator-associated pneumonia: pharmacokinetics with special consideration of free-drug concentration. J Antimicrob Chemother. 2007;59(2):277-84.

14. Brink AJ, Richards GA, Schillack V, Kiem S, Schentag J. Pharmacokinetics of once-daily dosing of ertapenem in critically ill patients with severe sepsis. Int J Antimicrob Agents. 2009;33(5):432-6.

15. Boselli E, Breilh D, Saux MC, Gordien JB, Allaouchiche B. Pharmacokinetics and lung concentrations of ertapenem in patients with ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med. 2006;32(12):2059-62.

16. Burkhardt O, Hafer C, Langhoff A, Kaever V, Kumar V, Welte T, et al. Pharmacokinetics of ertapenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing extended daily dialysis. Nephrol Dial Transplant. 2009;24(1):267-71.

17. Breilh D, Fleureau C, Gordien JB, Joanes-Boyau O, Texier-Maugein J, Rapaport S, et al. Pharmacokinetics of free ertapenem in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion.

Minerva Anestesiol. 2011;77(11):1058-62.

18. Verdier MC, Seguin P, Le Touvet B, Cady A, Malledant Y, Tribut O. Ertapenem in plasma and peritoneal fluid from patients with severe intra-abdominal infections. J Antimicrob Chemother. 2011;66(8):1934-6.

19. Sutep Jaruratanasirikul NN, Apinya Boonpeng,Somchai Sriwiriyajan, Natruethai Kaewpratum, Maseetoh Samaeng and Monchana Nawakitrangsan. NONMEM population pharmacokinetic and Monte Carlo dosing simulation of ertapenem in patients with sepsis. African Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2021;14(4):71-83.

20. Guideline on the use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antimicrobial medicinal products.

21. Chen M, Nafziger AN, Drusano GL, Ma L, Bertino JS, Jr. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of ertapenem in normal-weight, obese, and extremely obese adults. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(4):1222-7.

22. Wiskirchen DE, Housman ST, Quintiliani R, Nicolau DP, Kuti JL. Comparative pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of ertapenem 1 gram/day administered as a rapid 5-minute infusion versus the standard 30-minute infusion in healthy adult volunteers. Pharmacotherapy. 2013;33(3):266-74.

23. Burkhardt O, Kumar V, Schmidt S, Kielstein JT, Welte T, Derendorf H. Underdosing of ertapenem in critically ill patients with pneumonia confirmed by Monte Carlo simulations. Int J Antimicrob Agents. 2010;35(1):96-7.

24. Bader JC, Lakota EA, Dale GE, Sader HS, Rex JH, Ambrose PG, et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Evaluation of Ertapenem for Patients with Hospital-Acquired or Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(6).

25. Mattoes HM, Kuti JL, Drusano GL, Nicolau DP. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem. Clin Ther. 2004;26(8):1187-98.

26. Jaruratanasirikul S, Sriwiriyajan S, Punyo J. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-hour infusion or bolus injection. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(4):1337-9.

27. 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(1):142-50.

28. Crandon JL, Ariano RE, Zelenitsky SA, Nicasio AM, Kuti JL, Nicolau DP. Optimization of meropenem dosage in the critically ill population based on renal function. Intensive Care Med. 2011;37(4):632-8.

29. Frippiat F, Musuamba FT, Seidel L, Albert A, Denooz R, Charlier C, et al. Modelled target attainment after meropenem infusion in patients with severe nosocomial pneumonia: the PROMESSE study. J Antimicrob Chemother. 2015;70(1):207-16.

30. Jaruratanasirikul S, Thengyai S, Wongpoowarak W, Wattanavijitkul

T, Tangkitwanitjaroen K, Sukarnjanaset W, et al. Population pharmacokinetics and Monte Carlo dosing simulations of meropenem during the early phase of severe sepsis and septic shock in critically ill patients in intensive care units. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(6):2995-3001.

31. Mathew SK, Mathew BS, Neely MN, Naik GS, Prabha R, Jacob GG, et al. A Nonparametric Pharmacokinetic Approach to Determine the Optimal Dosing Regimen for 30-Minute and 3-Hour Meropenem Infusions in Critically Ill Patients. Ther Drug Monit. 2016;38(5):593-9.

32. Mattioli F, Fucile C, Del Bono V, Marini V, Parisini A, Molin A, et al. Population pharmacokinetics and probability of target attainment of meropenem in critically ill patients. Eur J Clin Pharmacol. 2016;72(7):839-48.

33. Tsai D, Stewart P, Goud R, Gourley S, Hewagama S, Krishnaswamy S, et al. Optimising meropenem dosing in critically ill Australian Indigenous patients with severe sepsis. Int J Antimicrob Agents. 2016;48(5):542-6.

34. Ehmann L, Zoller M, Minichmayr IK, Scharf C, Huisinga W, Zander J, et al. Development of a dosing algorithm for meropenem in critically ill patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. Int J Antimicrob Agents. 2019;54(3):309-17.

35. Lee DH, Kim HS, Park S, Kim HI, Lee SH, Kim YK. Population Pharmacokinetics of Meropenem in Critically Ill Korean Patients and Effects of Extracorporeal Membrane Oxygenation. Pharmaceutics.

2021;13(11).

36. Boonpeng A, Jaruratanasirikul S, Jullangkoon M, Samaeng M, Wattanavijitkul T, Bhurayanontachai R, et al. Population Pharmacokinetics/Pharmacodynamics and Clinical Outcomes of Meropenem in Critically Ill Patients. Antimicrob Agents Chemother. 2022;66(11):e0084522.

37. Truong AQ, Dao XC, Vu DH, Nguyen HA, Do THG, Tran NT, et al. Optimizing Meropenem in Highly Resistant Klebsiella pneumoniae Environments: Population Pharmacokinetics and Dosing Simulations in Critically Ill Patients. Antimicrob Agents Chemother. 2022;66(11):e0032122.

38. Elliott E, Brink AJ, van Greune J, Els Z, Woodford N, Turton J, et al. In vivo development of ertapenem resistance in a patient with pneumonia caused by Klebsiella pneumoniae with an extended-spectrum beta-lactamase. Clin Infect Dis. 2006;42(11):e95-8.

39. Szabo D, Silveira F, Hujer AM, Bonomo RA, Hujer KM, Marsh JW, et al. Outer membrane protein changes and efflux pump expression together may confer resistance to ertapenem in Enterobacter cloacae. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(8):2833-5.

40. Skurnik D, Lasocki S, Bremont S, Muller-Serieys C, Kitzis MD, Courvalin P, et al. Development of ertapenem resistance in a patient with mediastinitis caused by Klebsiella pneumoniae producing an extended-spectrum beta-lactamase. J Med Microbiol. 2010;59(Pt 1):115-9.

41. Mena A, Plasencia V, Garcia L, Hidalgo O, Ayestaran JI, Alberti S,

et al. Characterization of a large outbreak by CTX-M-1-producing Klebsiella pneumoniae and mechanisms leading to in vivo carbapenem resistance development. J Clin Microbiol. 2006;44(8):2831-7.

42. Tangden T, Adler M, Cars O, Sandegren L, Lowdin E. Frequent emergence of porin-deficient subpopulations with reduced carbapenem susceptibility in ESBL-producing Escherichia coli during exposure to ertapenem in an in vitro pharmacokinetic model. J Antimicrob Chemother. 2013;68(6):1319-26.

43. Ungphakorn W, Tangden T, Sandegren L, Nielsen EI. A pharmacokinetic-pharmacodynamic model characterizing the emergence of resistant Escherichia coli subpopulations during ertapenem exposure. J Antimicrob Chemother. 2016;71(9):2521-33.

44. Rodriguez-Bano J, Gutierrez-Gutierrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Rev. 2018;31(2).

45. Teng CP, Chen HH, Chan J, Lye DC. Ertapenem for the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacterial infections. Int J Antimicrob Agents. 2007;30(4):356-9.

46. Lee NY, Lee CC, Huang WH, Tsui KC, Hsueh PR, Ko WC. Carbapenem therapy for bacteremia due to extended-spectrum-beta-lactamase-producing Escherichia coli or Klebsiella pneumoniae: implications of ertapenem susceptibility. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(6):2888-93.

47. Gutierrez-Gutierrez B, Bonomo RA, Carmeli Y, Paterson DL, Almirante B, Martinez-Martinez L, et al. Ertapenem for the treatment of bloodstream infections due to ESBL-producing Enterobacteriaceae: a multinational pre-registered cohort study. J Antimicrob Chemother. 2016;71(6):1672-80.

48. Rattanaumpawan P, Werarak P, Jitmuang A, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of de-escalation therapy to ertapenem for treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an open-label randomized controlled trial. BMC Infect Dis. 2017;17(1):183.

49. Collins VL, Marchaim D, Pogue JM, Moshos J, Bheemreddy S, Sunkara B, et al. Efficacy of ertapenem for treatment of bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(4):2173-7.

50. Lee NY, Huang WH, Tsui KC, Hsueh PR, Ko WC. Carbapenem therapy for bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli or Klebsiella pneumoniae. Diagn Microbiol Infect Dis. 2011;70(1):150-3.

51. Wexler HM. In vitro activity of ertapenem: review of recent studies. J Antimicrob Chemother. 2004;53 Suppl 2:ii11-21.

52. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2017. CLSI supplement M100: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 27th ed. CLSI,Wayne,PA.

53. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of

classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83.

54. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013;41(2):580-637.

55. Austin PC. Some methods of propensity-score matching had superior performance to others: results of an empirical investigation and Monte Carlo simulations. Biom J. 2009;51(1):171-84.

56. Berg ML, Crank CW, Philbrick AH, Hayden MK. Efficacy of ertapenem for consolidation therapy of extended-spectrum beta-lactamase-producing gram-negative infections: a case series report. Ann Pharmacother. 2008;42(2):207-12.

57. Sharara SL, Amoah J, Pana ZD, Simner PJ, Cosgrove SE, Tamma PD. Is Piperacillin-Tazobactam Effective for the Treatment of Pyelonephritis Caused by ESBL-producing Organisms? Clin Infect Dis. 2019.

58. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. N Engl J Med. 2010;362(19):1804-13.

59. Wu UI, Chen WC, Yang CS, Wang JL, Hu FC, Chang SC, et al. Ertapenem in the treatment of bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli: a propensity score analysis. Int J Infect Dis. 2012;16(1):e47-52.

60. Amoah J, Stuart EA, Cosgrove SE, Harris AD, Han JH, Lautenbach

E, et al. Comparing Propensity Score Methods Versus Traditional Regression Analysis for the Evaluation of Observational Data: A Case Study Evaluating the Treatment of Gram-Negative Bloodstream Infections. Clin Infect Dis. 2020;71(9):e497-e505.

61. Goutelle S, Valour F, Gagnieu MC, Laurent F, Chidiac C, Ferry T, et al. Population pharmacokinetics and probability of target attainment of ertapenem administered by subcutaneous or intravenous route in patients with bone and joint infection. J Antimicrob Chemother. 2018;73(4):987-94.

62. Chambers J, Page-Sharp M, Salman S, Dyer J, Davis TME, Batty KT, et al. Ertapenem for osteoarticular infections in obese patients: a pharmacokinetic study of plasma and bone concentrations. Eur J Clin Pharmacol. 2019;75(4):511-7.

63. Huang CC, Chen YS, Toh HS, Lee YL, Liu YM, Ho CM, et al. Impact of revised CLSI breakpoints for susceptibility to third-generation cephalosporins and carbapenems among Enterobacteriaceae isolates in the Asia-Pacific region: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART), 2002-2010. Int J Antimicrob Agents. 2012;40 Suppl:S4-10.

64. Kiffer CR, Kuti JL, Eagye KJ, Mendes C, Nicolau DP. Pharmacodynamic profiling of imipenem, meropenem and ertapenem against clinical isolates of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella spp. from Brazil. Int J Antimicrob Agents. 2006;28(4):340-4.

65. Yoon YK, Yang KS, Lee SE, Kim HJ, Sohn JW, Kim MJ. Effects of Group 1 versus Group 2 carbapenems on the susceptibility of Acinetobacter baumannii to carbapenems: a before and after intervention study of carbapenem-use stewardship. PLoS One. 2014;9(6):e99101.

66. Sousa D, Castelo-Corral L, Gutierrez-Urbon JM, Molina F, Lopez-Calvino B, Bou G, et al. Impact of ertapenem use on Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii imipenem susceptibility rates: collateral damage or positive effect on hospital ecology? J Antimicrob Chemother. 2013;68(8):1917-25.

67. Nicolau DP, Carmeli Y, Crank CW, Goff DA, Graber CJ, Lima AL, et al. Carbapenem stewardship: does ertapenem affect Pseudomonas susceptibility to other carbapenems? A review of the evidence. Int J Antimicrob Agents. 2012;39(1):11-5.

68. Eunjeong Heo YC, Hyung-sook Kim, Hyung Wook Namgung, Eunsook Lee, Euni Lee, Ju-Yeun Lee, Jong Tak Jung, Eu Suk Kim, Hong Bin Kim, Kyoung-Ho Song. Current Status of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT) At a University-Affiliated Acute-Care Hospital in The Republic of Korea. Preprint. 2021 DOI: 10.21203/rs.3.rs-960331/v1

69. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. Clin Infect Dis. 2004;38(12):1651-72.

Abstract

Comparison of Thirty-day Mortality Rates in Patients with Extended-Spectrum β Lactamase Positive *E. coli* Bacteremia Receiving Group 1 versus Group 2 Carbapenems

Younghee Jung
Department of Internal Medicine
The Graduate School
Seoul National University

Background: Ertapenem, the only group 1 carbapenem, is one of the carbapenem recommended for the treatment of extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-producing *Enterobacterales*. However, there is limited data for clinical study for ESBL-producing *Enterobacterales* treatment with ertapenem compared to group 2 carbapenems.

Methods: A multicenter retrospective study was conducted from Jan 2013 to Dec 2020 at three university-affiliated hospitals. Patients who aged over 18 and received only one group of

carbapenem (group 1 or group 2 throughout treatment for ESBL positive *E. coli* bacteremia) were enrolled. Patients who started within 96 hours of blood culture collection and received for more than 48 hours were included. To balance between the two groups one to one propensity score-matching was done for the analyses. Age, sex, community or nosocomial infection, underlying diseases, severity of sepsis and antibiotic usage were matched between the groups. The primary end point was thirty-day all-cause mortality. Subgroup analyses assessed the associations by the presence of nosocomial infection, severe sepsis or septic shock and infection focus (urinary tract infection or not). Secondary outcomes included seven-day all-cause mortality, *Clostridioides difficile* infections, and emergence of multidrug-resistant gram-negative bacteria within 90 days of initiation of carbapenem. Survival analyses were done for 30-and 7-day mortality and Cox regression analyses were used for the risk factor of mortality.

Results: One to one propensity score matching yielded 127 pairs of patients from the total of 538 patients. There was no difference in thirty-day mortality between group 1 versus group 2 carbapenems in survival analyses (6.3% vs. 8.7%, P=0.494 by log-rank test). Use of group 1 carbapenem was not a risk factor for 30-day

mortality in Cox regression analyses (hazard ratio [HR]=0.73, 95% confidence interval [CI]=0.29–1.81, *P*=0.50) in the propensity score-matched cohorts. After adjusting other variables, the result was same (HR=0.68, 95% CI=0.25–1.84, *P*=0.44). Subgroup analyses showed same results. In the seven-day mortality analyses, group 1 carbapenem was not identified for the risk for mortality (HR=2.02,95%CI=0.37-11.01). Carbapenem-resistant *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species were more commonly acquired in patients with group 2 carbapenem compared to those with group 1 (5.6% vs 13.7%, odds ration[OR]=0.37, 95%CI=0.15–0.93, *P*=0.034). Acquisition of *C. difficile* (6.3% vs. 8.9%, OR=0.70, 95%CI=0.27–1.79, *P*=0.45) and carbapenem-resistant *Enterobacterales* (4.8% vs. 4.8%, OR=0.98, 95% CI=0.31–3.13, *P* =0.98) did not differ between the two groups.

Conclusion: This study suggests that the efficacy of group 1 carbapenem is comparable to that of group 2 carbapenems in treatment of ESBL-positive *E. coli* bacteremia. And the acquisition rate of carbapenem resistant non-fermenter was lower in patients receiving group 1 carbapenem than in those receiving group 2 carbapenem.

Keywords: ESBL-producing Enterobacterales, Bacteremia,

Carbapenem, Ertapenem

Student Number: 2015-30558