

Artigo original

Open Access

Avaliação das doses de meropenem prescritas em uma unidade de terapia intensiva adulta de um hospital de grande porte na Serra Gaúcha

Fernando BOARO , Ramone do Amaral BERTUSSI 

¹Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul Brasil

Autor correspondente: Boaro F, fboaro1@ucs.br

Submetido em 13-10-2022 Reapresentado em: 23-11-2022 Aceito em: 23-11-2022

Revisão por pares: Adriana Marques Coutinho e Inajara Rotta

Resumo

Objetivo: Avaliar a conformidade das doses e/ou intervalos prescritos frente a função renal do paciente e literatura, bem como avaliar o perfil de micro-organismos isolados nos materiais biológicos destes pacientes. Além disso, quantificar os custos extras oriundos de não ajustes. **Método:** Realizou-se uma DUR (*drug utilization review*) transversal e retrospectiva. Foram incluídos prontuários de pacientes adultos (maiores de 18 anos), de ambos os sexos, que tiveram meropenem prescrito entre 01/01/2021 e 30/06/2021, enquanto internados em regime de terapia intensiva em um hospital de grande porte na Serra Gaúcha. Para análise de doses, utilizou-se a base de dados *UpToDate*[®], e foram excluídas prescrições de pacientes em terapia renal substitutiva, bem como prescrições de pacientes que não tiveram resultado de creatinina nas 24 horas anteriores a prescrição de meropenem. **Resultados:** Foram avaliadas 2044 prescrições, destas, 667 foram excluídas, por não contemplarem os critérios de inclusão. Das 1377 prescrições incluídas, 1003 foram consideradas adequadas (73%) e 374 inadequadas (27%). Das doses consideradas inadequadas, 54 foram por subdose (14%) e 320 (86%) por sobredose. O custo extra aferido foi de US\$1.835,21, equivalente a 993 frascos de 500 mg. Microbiologicamente, aferiu-se maior incidência de Gram-negativos de 81% (383/473). Destes, 54% resistentes a meropenem (208/383), 5% (20/383) presumivelmente sensíveis, 3% (11/383) intrinsecamente resistentes e 38% (144/383) sensíveis *in vitro*. **Conclusão:** Os achados corroboram para o fomento do serviço prestado pelo farmacêutico clínico e para os programas de *stewardship*, tanto para a promoção da saúde em terapia intensiva, quanto para preservação da saúde financeira de uma instituição filantrópica.

Keywords: meropenem, revisão de uso de medicamentos, cálculos da dose de medicamentos

Evaluation of meropenem doses prescribed in an adult intensive care unit at a large hospital in Serra Gaúcha

Abstract

Objective: To evaluate the conformity of dose and/or posology of meropenem prescribed in the setting of kidney impairment, otherwise to evaluate the microbiological profile of the germs isolated in those patients. In addition, to measure the extra costs of non-adjusted prescriptions. **Method:** This work is a Drug Utilization Review. Were included charts of adult patients, of both sex, that had meropenem prescribed between 01/01/2021 and 06/30/2021, while admitted in the ICU regimen, in a large hospital in Serra Gaúcha. For dose analysis, UpToDate was used as guideline, prescriptions from patients on renal replacement therapy, as well as prescriptions from patients who did not have a creatinine result in the 24 hours prior to the prescription of meropenem, were excluded. **Results:** A total of 2044 prescriptions were evaluated, of which 667 were excluded because they did not meet the inclusion criteria. Of the 1377 prescriptions included, 1003 were considered adequate (73%) and 374 inadequate (27%). Of the doses considered inadequate, 54 were by underdose (14%) and 320 by overdose (86%). The extra cost measured was US\$1.835,21, equivalent to 993 vials of 500 mg. Microbiologically, there was a higher incidence of Gram-negatives: 81% (383/473). Of these, 54% resistant to meropenem (208/383), 5% (20/383) presumed sensitive, 3% (11/383) intrinsically resistant, and 38% (144/383) sensitive *in vitro*. **Conclusion:** The findings support the promotion of the service provided by the clinical pharmacist and stewardship programs, both for the promotion of health in intensive care and for the preservation of the financial health of a philanthropic institution.

Keywords: meropenem, drug utilization review, drug dosage calculations



Introdução

Após a introdução dos antibióticos à prática clínica, os desfechos associados a infecções melhoraram muito e a expectativa de vida global cresceu de forma significativa¹. Não obstante, o uso irracional e indiscriminado desses fármacos, promoveu a indução de um fenômeno conhecido como resistência bacteriana, que pode ser definida como um mecanismo evolutivo que permite à bactéria adaptar-se ao meio em que está inserida. A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera os micro-organismos multirresistentes como uma das 10 maiores ameaças à saúde pública mundial e listou 12 patógenos prioritários para desenvolvimento de novos fármacos antimicrobianos, classificando-os como de crítica, alta e média prioridade. Todos os três patógenos considerados de prioridade crítica são Gram-negativos: *Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance* (DTR-P *aeruginosa*), enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (CRE) ou produtoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBL) e *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos (CRAB)².

Os carbapenêmicos são uma classe de antimicrobianos β -lactâmicos de amplo espectro que apresenta cobertura para diversos patógenos, desde cocos Gram-positivos aeróbios, bacilos Gram-negativos aeróbios (fermentadores e não fermentadores), até germes anaeróbios. A resistência aos carbapenêmicos foi primeiramente evidenciada em 1991 e, atualmente, constitui um dos maiores problemas relacionados à antibioticoterapia no mundo^{2,3}. O meropenem é um carbapenêmico de ultra amplo espectro, com diversas indicações. Diretrizes internacionais norteiam essas indicações e estabelecem quando há benefício em usá-lo, bem como a dose mais adequada para o melhor desfecho possível. As doses adequadas de meropenem podem variar conforme o sítio da infecção, o micro-organismo causador e a função renal do paciente. *Guidelines* mais aceitos sugerem doses de 1000 a 2000 mg a cada 8 horas para pacientes com *clearance* de creatinina maior que 50 mL/min, com ajustes posológicos a depender da gravidade da insuficiência renal^{4,5}.

Já fora evidenciado *a priori* que o não ajuste de dose para função renal é uma problemática recorrente nos serviços de saúde, tanto para fármacos antimicrobianos, quanto para outros medicamentos⁶. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar o perfil de conformidade das doses de meropenem prescritas em uma unidade de terapia intensiva adulta de um hospital de grande porte da Serra Gaúcha, bem como avaliar o perfil de patógenos isolados nesses pacientes.

Métodos

Realizou-se uma Revisão de Uso do Medicamento meropenem (DUR – *drug utilization review*), com delineamento transversal e retrospectivo. Foram incluídos prontuários de pacientes adultos (maiores de 18 anos), de ambos os sexos, internados em regime de terapia intensiva, em um hospital filantrópico de grande porte, na Serra Gaúcha. Para a inclusão no estudo, os pacientes deveriam ter recebido ao menos uma prescrição de meropenem durante o período compreendido entre 1º de janeiro de 2021 a 30 de junho de 2021, além de não estarem realizando terapia renal substitutiva. Para tais pacientes coletou-se dados sociodemográficos (idade, sexo e raça), além de clínicos (foco infeccioso, micro-organismo isolado e taxa de filtração glomerular) e avaliou-se a conformidade das doses e intervalos prescritos frente à monografia do meropenem na base de dados UpToDate®.

A estimativa da função renal pode ser obtida por diferentes métodos, não obstante, a equação desenvolvida pela *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) para a estimativa de taxa de filtração glomerular (TFG) é considerada a mais precisa atualmente e foi a utilizada nesta aferição⁷. Foram consideradas adequadas prescrições nas seguintes doses⁸:

1000 ou 2000 mg a cada 8 horas para pacientes com taxa de filtração glomerular estimada >50 mL/min/1,73m².

1000 mg ou 2000 mg a cada 12 horas para pacientes com taxa de filtração glomerular estimada >25 a ≤ 50 mL/min/1,73m²;

500 mg ou 1000 a cada 12 horas para pacientes com taxa de filtração glomerular estimada >10 a ≤ 25 mL/min/1,73m²;

500 ou 1000 mg a cada 24 horas para pacientes com taxa de filtração glomerular estimada ≤ 10 mL/min/1,73m².

A doses supracitadas foram consideradas adequadas para qualquer foco infeccioso, exceto sistema nervoso central, em que se considerou adequada somente a dose máxima permitida à faixa de TFG. Não se avaliou a adequação de dose frente ao micro-organismo isolado.

Além da avaliação de conformidade das doses, realizou-se uma análise preliminar a fim de identificar possíveis custos extras oriundos de doses não ajustadas para a função renal. Esses custos foram mensurados por meio da seguinte equação: $Ce = CDp - Cda$, em que Ce significa “custo extra”, CDp significa “custo/dia da dose prescrita” e Cda significa “custo/dia da dose ajustada”. Assim, ao fim da coleta de dados, somou-se todos os valores de Ce para a aferição do custo extra total. O valor fora inicialmente aferido em reais e, posteriormente, convertido em US\$, conforme paridade de poder de compra de 2021⁹.

Devido à necessidade de estimar a TFG dos pacientes, a falta de um resultado de creatinina sérica em um período menor de 24 horas inviabiliza a análise de conformidade da dose e, por esse motivo, tais prescrições foram excluídas da análise.

As análises foram realizadas no software Microsoft Excel®, onde as variáveis categóricas foram expressas como frequências ou porcentagens e as variáveis contínuas como médias e desvio padrão.

Por se tratar de pesquisa envolvendo seres humanos, o estudo foi cadastrado na Plataforma Brasil para análise de um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e a coleta de dados foi iniciada somente após o parecer do CEP com aprovação (CAAE 59609922.5.0000.5341, parecer 5.529.571).

Resultados

Foram analisadas 2044 prescrições de meropenem, efetuadas no período do estudo. Destas, 1377 contemplaram os critérios de inclusão (totalizando 194 pacientes – dados demográficos e clínicos expressos na Tabela 1), enquanto 667 prescrições foram excluídas, sendo 137 por falta de resultado de creatinina no período de 24h anterior à prescrição e 530 devido ao paciente estar em terapia renal substitutiva. O foco infeccioso mais prevalente foi o respiratório (74,7%), seguido por abdominal (9,8%) e não identificados (6,2%) (Tabela 1).

Dentre as faixas de TFG estimadas pela equação CKD-EPI, identificou-se maior prevalência de TFG >50 mL/min/1,73m² (67,7% das prescrições) (Figura 1). Do ponto de vista microbiológico, aferiu-

Tabela 1. dados demográficos e clínicos dos 194 pacientes incluídos.

Característica	Resultado
Sexo masculino	115 (59%)
Idade média em anos (±DP*)	62,5 (±15)
Raça negra	4 (2%)
TFG** média em mL/min/1,73 m ² (±DP*)	76,19 (±48)
Focos de infecção	
Foco respiratório	145 (74,7%)
Foco abdominal	19 (9,8%)
Foco não identificado	12 (6,2%)
Foco urinário	7 (3,6%)
Outros focos	6 (3,1%)
Infecção corrente sanguínea	3 (1,5%)
Foco cutâneo	2 (1%)

* DP = desvio padrão; ** TFG taxa de filtração glomerular estimada por meio da equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)

se prevalência de 81% para Gram-negativos (383/473). Destes, 54,3% resistentes a meropenem (208/383), 5,2% presumivelmente sensíveis (20/383), 2,9% intrinsecamente resistentes (11/383) e 37,6% (144/383) sensíveis *in vitro*, conforme classificação do *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*¹⁰.

Todas as prescrições de meropenem analisadas tinham indicação permissiva à dose *off-label* de 2000 mg a cada 8 horas, para função renal normal. A partir da análise das doses de meropenem prescritas, evidenciou-se que aproximadamente 27% destas tinham alguma incongruência quando confrontadas com a função renal estimada do paciente. O índice de sobredose foi de 23% do total de prescrições analisadas, ao passo que prescrições de doses inferiores às recomendadas tiveram prevalência de 4% (Figura 2). Ao avaliar a adequação das doses de meropenem frente à faixa de TFG estimada, percebe-se menor divergência na faixa acima de 50mL/min/1,73m² (6% de inadequação), enquanto o pior resultado foi obtido para prescrições referentes a pacientes com faixa de TFG entre 10 a 25mL/min/1,73m² (80% de inadequação).

Figura 1. Distribuição dos valores de TFG estimadas pela equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) nas 1377 prescrições avaliadas

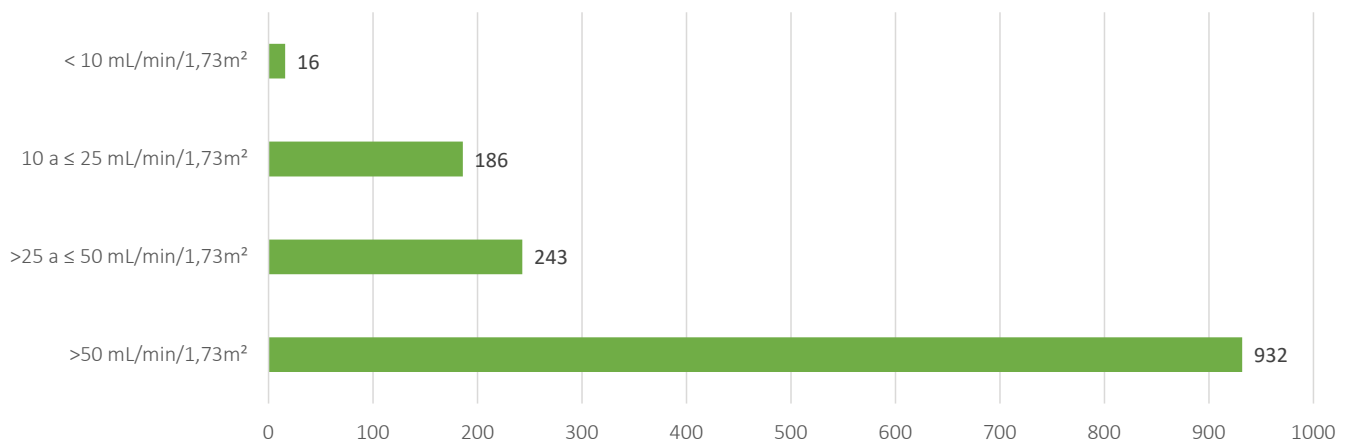


Figura 2. Percentual de adequação de doses gerais e estratificadas por faixa de TFG.

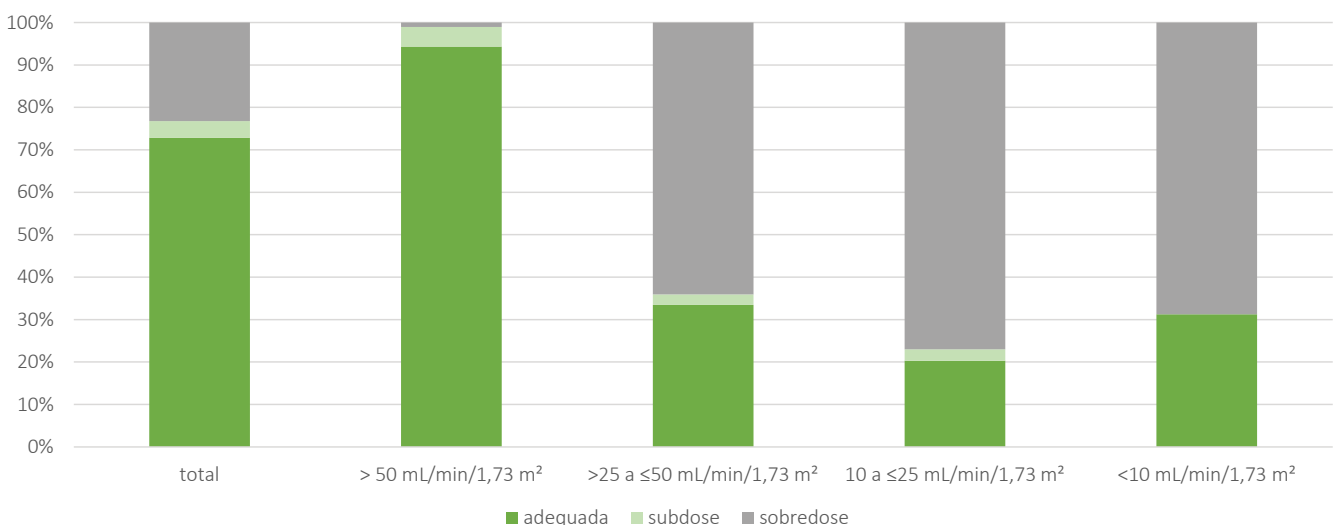
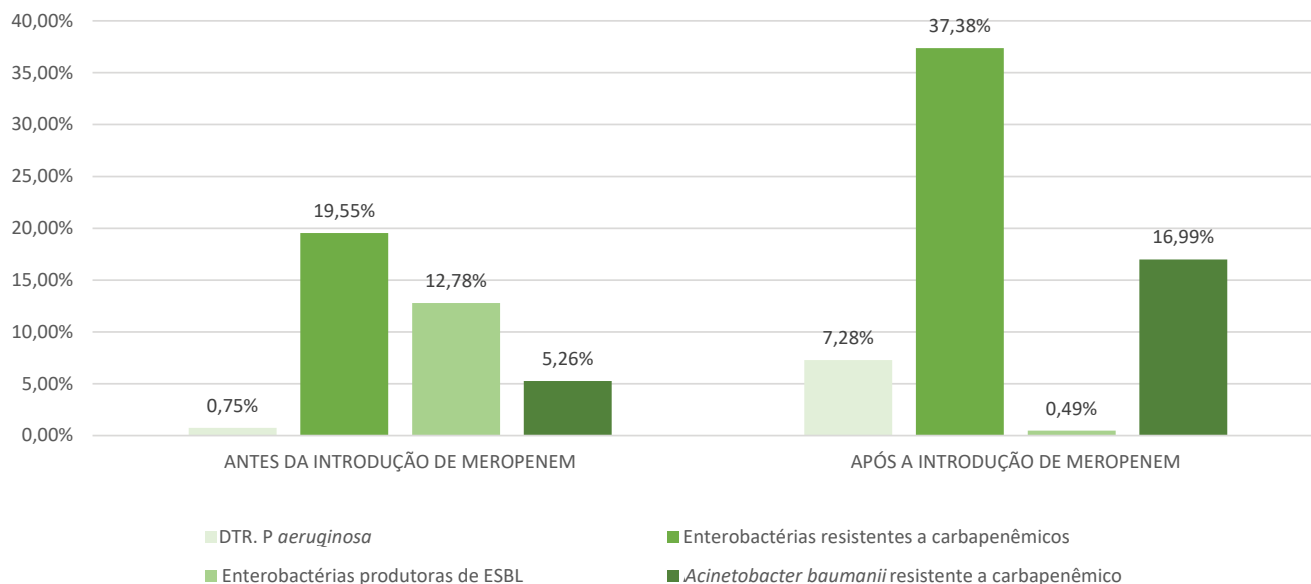


Figura 3. Prevalência de Gram-negativos considerados críticos pela OMS, antes e após a introdução de meropenem.



Foram coletados dados das culturas positivas para micro-organismos Gram-negativos considerados críticos pela OMS. Com base na data de coleta do material biológico, separou-se os resultados em três grupos – coletados antes do uso de meropenem, coletados durante o uso de meropenem e coletados após o uso de meropenem – com objetivo de avaliar o potencial de seleção de Gram-negativos multirresistentes inerente ao meropenem. Para tanto, as culturas coletadas durante o uso de meropenem foram excluídas desta análise. A prevalência de micro-organismos considerados críticos pela OMS (DTR-*P. aeruginosa*, enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos ou produtoras de β -lactamases de espectro estendido e *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos) está expressa na Figura 3. A prevalência de micro-organismos críticos, isolados antes da introdução de meropenem, foi de aproximadamente 38,3% dos Gram-negativos. Por outro lado, a prevalência destes, após a introdução de meropenem, foi de aproximadamente 62,1% dos Gram-negativos.

O custo extra oriundo de falta de ajuste posológico foi estimado em US\$1.835,21, equivalente a 993 frascos de meropenem (apresentação de 500 mg). Para esta análise, não foram considerados os insumos necessários à administração do fármaco.

Discussão

Estudos sugerem que 23 a 60% das prescrições de antimicrobianos em unidades de terapia intensiva têm alguma incongruência e tal dado converge para os achados do presente estudo, em que 27% das prescrições de meropenem analisadas apresentaram posologias consideradas inadequadas à função renal do paciente^{11,12}. Outros estudos com foco em antimicrobianos beta-lactâmicos já reportaram achados similares, em que ajustes de doses à função renal do paciente não foram realizados, bem como reportam maior incidência de efeitos adversos correlatos à elevada concentração sérica do antimicrobiano. Além disso, há estudos que sugerem que, durante a pandemia de Covid-19, o uso inadequado de antimicrobianos possa ter piorado os índices globais de resistência bacteriana¹²⁻¹⁵.

Reitera-se com isso, a importância de programas de *stewardship*, uma vez que erros de prescrição, neste cenário, promovem a exposição dos microorganismos a ambientes hostis, mas inefetivos e, portanto, seleção/indução de cepas resistentes. Percebe-se que a faixa de TFG maior que 50 mL/min/1,73m² gerou um menor percentual de doses inadequadas, provavelmente pela não necessidade de ajuste de dose. A faixa de TFG que demonstrou a maior taxa de inconsistências nas doses foi a de 10-25mL/min/1,73m². Esse resultado pode ser explicado devido à necessidade de ajuste de dose frente à função renal, o que requer conhecimento e empenho do clínico para que acompanhe a TFG do paciente e realize o ajuste de forma adequada.

O foco infeccioso predominante foi o respiratório. Isto pode ser atribuído ao período de estudo: um dos momentos mais críticos da Pandemia de COVID-19. A invasão do trato respiratório para oferta de oxigênio, por meio de tubo endotraqueal, é uma porta de entrada importante para infecções, elevando a taxa de infecções relacionadas a esse sítio^{16,17}.

Além dos achados correlatos a doses e posologias, foi possível analisar o perfil de micro-organismos isolados nestes pacientes, bem como correlacionar o perfil de resistência com o uso de meropenem. A incidência de micro-organismos multirresistentes foi maior após a inserção de meropenem, e pode-se atribuir tal dado à seleção bacteriana promovida por este carbapenêmico, não obstante, outras variáveis (como tempo de internação e uso prévio de antimicrobianos) também podem ter tido influência nesses dados, embora não tenha sido possível realizar tal análise.

A despeito da alta incidência de micro-organismos resistentes a meropenem, não é possível afirmar que o emprego deste medicamento tenha sido equivocado nesses contextos. O meropenem é um fármaco muito dinâmico e está indicado para tratamento de infecções por bactérias resistentes (*in vitro*) a ele quando em associação a outros fármacos, contudo, as combinações de fármacos (aminoglicosídeos e polimixinas, sobretudo, com meropenem) não foram objeto deste estudo e, portanto, tal dado não foi coletado¹⁸. No entanto, a alta incidência destes patógenos chama a atenção e serve como alerta à problemática do uso inadequado de antimicrobianos de amplo espectro, como é o caso do meropenem.

Economicamente, evidenciou-se custo extra de US\$1.835,21, equivalente a 993 frascos de meropenem 500 mg, no período analisado. Tal dado representa baixo volume financeiro se comparado ao faturamento geral de um hospital de grande porte, contudo, é relevante, uma vez que se refere a apenas um medicamento, prescrito para um perfil específico de pacientes e em um período de apenas 6 meses.

Sendo este um estudo retrospectivo e embasado em fontes secundárias, cabe pontuar algumas limitações. Primeiramente, os dados foram coletados em prontuário, assim, falhas nos registros podem afetar a interpretação das informações. Além disso, foram avaliadas somente prescrições liberadas enquanto o paciente estivera na Unidade de Terapia Intensiva. Logo, não foram avaliados desfechos clínicos (alta, tempo de internação, óbito), tampouco a possibilidade de descalonamento da terapia antimicrobiana. Por fim, a coleta das informações ocorreu de forma manual, sendo, portanto, passível de erro humano. Além disso, a análise econômica foi realizada de forma simplista e preliminar, não levando em consideração fatores imprescindíveis a estudos de farmacoeconomia. Essas limitações, no entanto, não invalidam a relevância do trabalho realizado e dos resultados encontrados.

Conclusão

Por meio desta pesquisa foi possível quantificar o percentual de prescrições de meropenem, efetuadas a pacientes internados em regime de UTI, com indicação de ajuste posológico em que o este não fora realizado, bem como os custos extras oriundos de não ajustes. Ademais, foram compilados os micro-organismos isolados nestes pacientes antes e depois da inserção de meropenem à terapia.

Os achados corroboram para o fomento do serviço prestado pelo farmacêutico clínico e para os programas de *stewardship*, tanto para a promoção da saúde em terapia intensiva, quanto para preservação da saúde financeira de uma instituição filantrópica. Todavia, este não é um estudo de farmacoeconomia e, portanto, não leva em consideração outros fatores imprescindíveis a este tipo de análise.

Os achados microbiológicos vão de encontro às tendências mundiais de aumento de prevalência para tal perfil de resistência, mas, ainda assim, deve servir de alerta, sobretudo para o potencial seletivo do fármaco em estudo.

Fontes de financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização, e os custos foram de inteira responsabilidade dos pesquisadores.

Colaboradores

BF: concepção do projeto; coleta, análise e interpretação dos dados; redação do artigo.

BRA: concepção do projeto; revisão crítica do conteúdo intelectual; redação do artigo.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

Referências

1. Adedeji WA. The treasure called antibiotics. *Ann Ibadan Postgrad Med.* 2016 Dec;14(2):56–57.
2. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics [Internet]. Geneva: World Health Organization- WHO. 2017- [cited 2022 Sep 28]. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
3. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, *et al.* Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991 Jan;35(1):147–151. DOI: 10.1128/AAC.35.1.147
4. Alobaid AS, Wallis SC, Jarrett P, *et al.* Effect of obesity on the population pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients. *Am Soc Microbiol.* 2016 Jul 22;60(8):4577–4584. DOI: 10.1128/AAC.00531-16
5. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, *et al.* Guidance on the treatment of extended spectrum β -lactamase producing enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-P). *Infect Dis Soc Am* 2022 Aug 25;75(2):187-212. DOI: 10.1093/cid/ciac268
6. Mousavi S, Behi M, Taghavi MR, *et al.* Drug utilization evaluation of imipenem and intravenous ciprofloxacin in a teaching hospital. *Iran J Pharm Res.* 2013 Feb;12(Suppl):161–167.
7. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Creatinine Equation: More accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis.* 2010 Apr;55(4):622–627. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.02.337
8. Meropenem: drug information [Internet]. Waltham: UpToDate. 2022 - [cited 2022 Out 10]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/meropenem-drug-information?sectionName=Kidney%20Impairment%20\(Adult\)&topicId=9613&search=meropenem&usage_type=panel&anchor=F50990438&source=panel_search_result&selectedTitle=1~115&showDrugLabel=true&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F50990438](https://www.uptodate.com/contents/meropenem-drug-information?sectionName=Kidney%20Impairment%20(Adult)&topicId=9613&search=meropenem&usage_type=panel&anchor=F50990438&source=panel_search_result&selectedTitle=1~115&showDrugLabel=true&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F50990438)
9. Exchange rates: indicator [Internet]. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development – OECD. 2022 - [cited 2022 Out 13]. Disponível em: <https://data.oecd.org/conversion/exchange-rates.htm>
10. Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMs e diâmetros de halos [Internet]. Rio de Janeiro: Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – BrCAST. 2022 Apr 14 – [cited 2022 Out 08]. Disponível em: <https://brcast.org.br/wp-content/uploads/2022/09/Tabela-pontos-de-corte-clinicos-BrCAST-12-abr-22.pdf>
11. Luyt CE, Bréchet N, Trouillet JL, *et al.* Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care.* 2014 Aug 13;18(480)1-12. DOI: 10.1186/s13054-014-0480-6
12. Al-Hadithi D, Al-Zakwani I, Balkhair A, *et al.* Evaluation of the appropriateness of meropenem prescribing at a tertiary care hospital: a retrospective study in Oman. *Int J Infect Dis.* 2020 Jul;96:180–186. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.045



13. Abu-Rub LI, Abdelrahman HA, Johar ARA, *et al.* Antibiotics prescribing in intensive care settings during the COVID-19 era: a systematic review. *Antibiotics*. 2021 Aug 2;10(935):1-13. DOI: 10.3390/antibiotics10080935
14. Lamoth F, Buclin T, Pascual A, *et al.* High cefepime plasma concentrations and neurological toxicity in febrile neutropenic patients with mild impairment of renal function. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Oct;54(10):4360–4367. DOI: 10.1128/AAC.01595-08
15. Salehifar E, Shiva A, Moshayedi M, *et al.* Drug use evaluation of meropenem at a tertiary care university hospital: a report from northern Iran. *J Res Pharm Pract*. 2015 Oct-Dec;4(4):222-225. DOI: 10.4103/2279-042X.167047
16. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):888–906. DOI: 10.1007/s00134-020-05980-0
17. Muzlovic I, Perme J, Stubljarić D. Orotracheal tube as a risk factor for lower respiratory tract infection: preliminary data from a randomised trial. *Wien Klin Wochenschr*. 2018 May;130(9–10):328–334. DOI: 10.1007/s00508-017-1304-x
18. Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, *et al.* Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Jul;70(7):2133–2143. DOI: 10.1093/jac/dkv086

