

Antibioticoterapia com inibidores β -lactâmicos para ressensibilização de bactérias multirresistentes

Antibiotic therapy with β -lactamic inhibitors for re-sensibilization of multi-resistant bacteria

Recebido em: 29/03/2020

Aceito em: 25/09/2020

**Kledson Lopes BARBOSA¹; Fábio Ferreira de ARAÚJO²;
Dênis Fagner Souza LINS²**

¹Hospital Universitário Professor Alberto Antunes – HUPAA – UFAL. Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins, CEP 57072-900. Maceió, AL, Brasil.

²Centro Universitário Augusto Motta. Rua Olindina Campos Teixeira, 93, Jatiúca, CEP 57036-690. Maceió, AL, Brasil.

E-mail: kledsonlopesb@gmail.com

ABSTRACT

Indiscriminate use of antibiotics generally provided the development of several multiresistant bacteria, which are responsible for systemic infections of great clinical importance. This study described in a narrative way the antibiotic resistance to β -lactams and their administration combined with others drugs aiming at the bacterial resensitization of multidrug-resistant strains. It is a qualitative study of narrative review, consisting of an analysis of the literature with a search of data published in the database ScienceDirect on use of β -lactam inhibitors for treating infections caused by multiresistant bacteria. We showed that there are possibilities of treatment of bacterial infections caused by multiresistant strains by antibiotic therapy of β -lactam inhibitors. Multidrug-resistant bacterial infections remain a major challenge for medicine, as enzymes confer bacterial resistance to all antibiotics.

Even though there are currently available inhibitors of β -lactamases and microbial activity, it is necessary that the effort to find new antibiotics is continuous for the control of multiresistant bacteria.

Keywords: antibiotics; antimicrobial; β -lactam; co-administration; bacterial resistance.

RESUMO

O uso indiscriminado de antibióticos de um modo geral proporcionou o desenvolvimento de várias bactérias multirresistentes, as quais são responsáveis por infecções sistêmicas de grande importância clínica. O objetivo deste estudo foi descrever de forma narrativa a resistência antibiótica aos β -lactâmicos e sua administração combinada com outros fármacos visando a ressensibilização bacteriana de cepas multirresistentes. Trata-se de um estudo qualitativo de revisão narrativa, constituída por análise da literatura com busca de dados publicados na base de dados ScienceDirect sobre o tema “uso de inibidores β -lactâmicos para o tratamento de infecções causadas por bactérias multirresistentes”. Este estudo mostrou que há possibilidades de tratamento das infecções bacterianas causadas por cepas multirresistentes por

meio de antibioticoterapia de inibidores β -lactâmicos. As infecções bacterianas multirresistentes continuam sendo um grande desafio para medicina, uma vez que existem enzimas que conferem resistência bacteriana contra todos os antibióticos. Mesmo que atualmente exista inibidores de β -lactamases disponíveis e com atividade antimicrobiana, é necessário que o esforço pela busca de novos antibióticos seja contínuo para o controle de bactérias multirresistentes.

Palavras-chave: Antibióticos; Antimicrobiano; β -lactâmicos; Coadministração; Resistência bacteriana.

INTRODUÇÃO

Os antibióticos β -lactâmicos são os fármacos de preferência nas prescrições médicas para o tratamento das infecções humanas. De acordo com suas propriedades, esta classe de fármaco apresenta amplo espectro de atividade, disponibilidade oral, excelente farmacocinética, ausência de toxicidade ao paciente e alta atividade bactericida. Portanto, esses princípios fazem dos β -lactâmicos a principal escolha para os tratamentos de infecções invasivas graves em humanos (1). Contudo, com o surgimento de cepas bacterianas resistentes, a administração de β -lactâmicos em alguns casos, tem revelado insucesso terapêutico (2). Assim, novas estratégias adotam a coadministração de β -lactâmicos para combater esse tipo de patógeno. Ampicilina-sulbactama e piperaciclina-tazobactana têm efeito na ressensibilização de bactérias resistentes, visto que a incorporação de uma nova molécula aumenta a atividade antimicrobiana desses fármacos (2).

Atualmente, a antibioticoterapia com fármacos de menor espectro tornou-se mais aceita em relação aos agentes antimicrobianos de amplo espectro, visto que estes últimos possuem a capacidade de eliminar grande parte de microrganismos que não estão envolvidos no processo infeccioso (3).

As β -lactamases são enzimas especializadas em hidrolisar o anel β -lactâmico, cuja expressão ocorre tanto em bactérias Gram-negativas como em Gram-positivas. Essa desconstrução do anel β -lactâmico é o principal constituinte da resistência bacteriana para este grupo de fármaco. No entanto, a característica de resistência acontece por meio da aquisição do gene *SCCmec* por transferência horizontal, sendo a sua função codificar uma proteína

de ligação à penicilina (PBP2a), incapaz de ser inativada pelos β -lactâmicos (4).

Os β -lactâmicos inibem o crescimento bacteriano atacando as D,D-transpeptidases (proteínas de ligação à penicilina – PBP), que estimulam a reticulação das cadeias laterais do peptidoglicano durante sua síntese. Quando as PBP são modificadas pelos β -lactâmicos, são inativadas ocorrendo déficit da síntese da parede celular bacteriana (5). Nesse sentido, esta revisão tem como objetivo descrever, de forma narrativa, a resistência antibiótica aos β -lactâmicos e sua administração combinada com outros fármacos visando a ressensibilização bacteriana de cepas multirresistentes.

MÉTODO

Trata-se de um estudo qualitativo de revisão narrativa, constituído por análise da literatura sobre Resistência Antibiótica aos β -lactâmicos e possibilidades de ressensibilização bacteriana. Para isto, foram conduzidas buscas bibliográficas na base de dados ScienceDirect – plataforma para acesso de revistas científicas – sem delimitação de espaço temporal – a fim de reunir o máximo de informações sobre a proposta de estudo, na língua inglesa, no período de agosto de 2019 a março de 2020. Foram utilizados os termos “ **β -lactam Antibiotic Resistance**” ou “*Mechanism of β -lactam Resistance*”. Os estudos pertinentes dispostos na lista de referência sobre o tema foram selecionados e incluídos segundo os critérios de inclusão: disponíveis na íntegra em língua inglesa, descrição sobre o mecanismo de ação dos antibióticos β -lactâmicos e ressensibilização. Os critérios adotados para exclusão foram: resumos em anais de congressos, monografias,

dissertações, teses e publicações em outros idiomas. Por fim, análise e síntese do material selecionado e compilação dos dados de forma exploratória e descritiva.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Mecanismos de resistência bacteriana aos β -lactâmicos. As enzimas β -lactamases produzidas por bactérias multirresistentes apresentam um grande desafio no combate das infecções humanas e isto implica em preocupação desde a introdução da penicilina (6,7). Dentre os mecanismos de resistência microbiana, acredita-se que os fatores bioquímicos, microbiológicos e a quantidade de β -lactamase produzida por cepas multirresistentes estejam associados ao estabelecimento da infecção, provocando altos índices de morbimortalidade (8-10).

Estas enzimas envolvidas na resistência microbiana são categorizadas de acordo com sua função e estrutura molecular, sendo as mais estudadas: penicilinase, penicilinase de largo espectro, β -lactamase de espectro estendido (ESBL), β -lactamase resistente ao inibidor, β -lactamase hidrolisante de carbenicilina, cefalosporinase inibida pelo ácido clavulânico, carbapenemase serina, metalo- β -lactamase (MBL, carbapenemase), cefalosporinase, cloxacilinase – pode incluir atividade de ESBL ou carbapenemases (11-13). Por ser uma necessidade urgente, atualmente tem sido buscada a síntese de antibióticos que neutralizem a ação destas enzimas para restabelecer o sucesso da antibioticoterapia em pacientes com infecções bacterianas causadas por estirpes multirresistentes (14).

As infecções causadas por bactérias multirresistentes tornou-se um problema de grandes dimensões; por esse motivo, a busca por inibidores efetivos se expandiu para além das β -lactamases, passando a serem investigadas também as penicilinas produzidas por estafilococos e as cefalosporinas *AmpC* distribuídas em Enterobacteriaceae. Isso se deve ao gene *bla_{TEM}* descoberto em *Neisseria gonorrhoeae* e *Haemophilus influenzae* (15,17). Dentre estes inibidores, podem ser destacados o ácido clavulânico, sulbactama e tazobacta-

ma, embora não sejam totalmente eficientes contra cefalosporinas *AmpC* (15,17).

A combinação antibiótica mostrou ser promissora para o tratamento de infecções causadas por bactérias multirresistentes Gram-negativas. Esse grupo de bactérias apresenta elevada patogenicidade ao hospedeiro em vista do lipopolissacarídeo presente na sua membrana externa, bem como, sua capacidade rápida para produção de endotoxinas (18).

A combinação antibiótica potencializa o efeito farmacológico do fármaco e sua eficácia terapêutica. O mecanismo que leva a esse efeito positivo é uma ação sinérgica entre os dois princípios ativos, que atuam de forma metabolicamente diferente para impedir o crescimento do microrganismo. Sendo assim, um pode, por exemplo, inibir as β -lactamases enquanto o outro pode agir sobre a parede celular da bactéria e no ácido desoxirribonucleico (DNA) microbiano (19).

Os enterococos de um modo geral expressam PBP5 de baixa afinidade de ligação à penicilina. Essa característica é adquirida mediante codificação de determinantes cromossômicos no genoma dessas bactérias. Além disso, PBP5 é capaz de realizar síntese de peptidoglicano mesmo na presença de concentrações séricas de antibióticos β -lactâmicos, cujo objetivo é saturar o domínio da transpeptidase de outras PBP (20).

Os níveis de resistência bacteriana aos antibióticos são bastante diferentes entre si. As penicilinas possuem maior atividade, os carbapenêmicos menor atividade e as cefalosporinas possuem a menor atividade de resistência (21). Sendo assim, cabe ao prescritor aprofundar seus conhecimentos sobre resistência antibiótica para tomar condutas corretas quanto ao tratamento mais eficaz do paciente.

Em um estudo sobre resistência bacteriana, Mainardi e cols. (2000) descreveram um mecanismo de resistência a β -lactâmicos que não envolveu PBP em uma cepa mutante de laboratório de *Enterococcus faecium* resistente a penicilina, sendo desviada a reação de D,D-transpeptidação pela remoção do gene PBP5 (22). Além disso, mutações em genes que codificam proteínas específicas envolvidas na síntese da parede celular aumentam as concentrações mínimas inibitórias na ausência da PBP5 (23).

Há relatos de que cepas de *Enterococcus* sejam capazes de produzir uma β -lactamase idêntica à enzima estafilocócica. Sobre essa óptica, estudos experimentais levaram à conclusão de que estas cepas demonstraram resistência à penicilina, aminopenicilinas (ampicilina) e piperacilina. Por outro lado, apresentaram sensibilidade a imipenem e combinações entre β -lactâmicos com inibidores de β -lactamases, como, por exemplo, ampicilina-sulbactam (20).

As infecções bacterianas causadas por Enterobacteriaceae despertam preocupações em todo o mundo, visto que se tornou um problema de saúde mundial nos serviços de assistência em saúde, principalmente para estabelecimentos hospitalares. As espécies pertencentes a essa família englobam bactérias Gram-negativas com grande habilidade de disseminar β -lactamases de espectro estendido (ESBL), enzimas *AmpC* mediadas por plasmídeos (pAmpCs) e a produção de carbapenemases (24).

Categoricamente, os antimicrobianos exercem pressão seletiva sob o microbioma intestinal e o conjunto dessas condições é responsável por estabelecer a seleção de importantes bactérias multirresistentes. Esse tipo de favorecimento determina o supercrescimento de bactérias com resistência intrínseca ou adquirida aos fármacos (25). Outros mecanismos também podem estar associados, como é o caso de fontes por transmissão cruzada ou ambientais (26).

Antibioticoterapia combinada. A antibioticoterapia associada de piperacilina/tazobactama, uma combinação antipseudomonal, mostrou ser uma conjugação importante no combate de bactérias multirresistente produtoras de ESBL-E, como a espécie *Escherichia coli*, uma cepa bastante envolvida nos quadros de infecção bacteriana (27, 28).

Importantes estudos sobre resistência bacteriana mostraram que a administração de piperacilina/tazobactama diminuiu significativamente a colonização de bactérias fecais comensais, dentre estas, Enterobacteriaceae e *Enterococcus* sp., estabelecendo condições favoráveis para o crescimento excessivo de patógenos nosocomiais, como as cepas resistentes à vancomicina (29) produtoras de ESBL ou *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) (30, 31). Efeitos como estes são mais notáveis em uso contínuo, no entanto, menos notáveis quando administrados imipenem ou ertapenem (32). Após

a suspensão de piperacilina/tazobactama, os efeitos foram revertidos (29).

Outras associações, como ceftolozana/tazobactama e ceftazidima/avibactama são combinações de inibidores de β -lactamases com potente atividade para o tratamento de infecções por *Pseudomonas aeruginosa*. No entanto, a segunda combinação mostrou atividade contra cepas de Enterobacteriaceae produtoras de carbapenemases de KPC (33). A combinação de ceftolozana/tazobactama revelou excelente atividade para o combate de Enterobacteriaceae, no entanto, ineficaz contra *Enterococcus* (34).

Esses novos protocolos para antibioticoterapia são promissores e justificam-se por reconhecer que algumas espécies do gênero *Enterococcus* são resistentes aos aminoglicosídeos, provocando larga disseminação de genes que codificam enzimas responsáveis por modificar essa classe antibiótica. Além do mais, o uso deste antibiótico é limitado, porque exerce efeito nefrotóxico em pacientes criticamente doentes. Como alternativa, é administrada a combinação de ceftriaxona (ou cefatoxima) com ampicilina (20). Quanto à regulação combinada dos inibidores de β -lactamases, a formulação ceftolozano/tazobactama permite que uma cefalosporina antipseudomonal seja administrada em infecções mistas, apesar de as β -lactamases de espectro estendido e as enzimas do tipo CTX-M (grupo de β -lactamases de espectro estendido da classe A) poderem comprometer sua atividade antimicrobiana. No entanto, a administração de inibidores não β -lactâmicos como a ceftazidima/avibactama é a escolha preferencial para tratar infecções causadas por muitas bactérias entéricas multirresistentes que são resistentes aos β -lactâmicos (7).

Criteriosamente, as infecções causadas por bactérias Gram-negativas têm despertado grande atenção aos serviços de saúde, pois, esses microrganismos podem expressar mais de um gene de resistência. Em geral, a maioria possui genes de β -lactamases, como de outras classes de antibióticos, sendo assim, caracterizados como multirresistentes (35). O panorama das infecções causadas por bactérias multirresistentes é muito preocupante, principalmente se consideradas as altas taxas de morbidade e gastos com internação.

Na tentativa de solucionar essa problemática, surgiram as combinações entre dois ou mais fármacos que se mostram capazes de promover resultados confiantes para o futuro dos antibióticos como agente anti-infecioso.

Segundo alguns pesquisadores como Nwokoye e cols. (2015) e Nitsch-Osuch e cols. (2015), a amoxicilina/ácido clavulânico tem sido administrada via oral predominantemente em pacientes pediátricos para o tratamento de infecções bacterianas (36, 37). A despeito disso, Brunetti e cols. (2015) relataram a administração de piperacilina/tazobactama como primeira escolha no tratamento das infecções relacionadas à assistência à saúde (38).

Mesmo que a administração farmacológica combinada de antibióticos para o tratamento de infecções bacterianas mostre ser uma perspectiva para o futuro, deve ser considerado o fato de que um acentuado número de patógenos Gram-negativos é resistente a qualquer molécula β -lactâmica. Mais preocupante ainda é a existência de 1.800 diferentes β -lactamases, tornando quase impossível encontrar uma molécula com ação inibitória ou que cause instabilidade a todas essas β -lactamases.

Desse modo, é de extrema urgência planejar e identificar novos inibidores de β -lactamases de amplo espectro. Nesse sentido, não se pode eliminar a possibilidade de que, no futuro, as bactérias Gram-negativas possam desenvolver resistência aos inibidores isentos de um anel β -lactâmico, como resposta de um mecanismo de resistência antibiótica (7).

CONCLUSÃO

Apesar de uma grande variedade de cepas bacterianas apresentar resistência aos β -lactâmicos, é possível impedir a evolução da infecção por meio de antibioticoterapia combinada, que utiliza dois ou mais fármacos capazes de potencializar a ação antimicrobiana dos β -lactâmicos. Além disso, é urgente e necessário o planejamento e desenvolvimento de novos fármacos que possam atuar a nível genômico sobre a expressão de genes de resistência antibiótica, como os genes *AmpC* e *SCCmec*, uma vez que os antibióticos são a principal conduta terapêutica para o combate de infecções causadas por bactérias multirresistentes.

REFERÊNCIAS

1. Llarrull LI; Testero SA; Fisher JF; Mobashery S. The future of the β -lactams. *Curr Opin Microbiol*. 2010;13(5):551-557. DOI: 10.1016/j.mib.2010.09.008.
2. Foster TJ. Can β -Lactam Antibiotics be Resurrected to Combat MRSA? *Trends Microbiol*. 2019;27(1): 26-38. DOI: 10.1016/j.tim.2018.06.005.
3. Tabah A; Cotta MO; Garnacho-Montero J; Schouten J; Roberts JA; Lipman J; Tacey M; Timsit JF; Leone M; Zahar JR; De Waele JJ. A systematic review of the definitions, determinants, and clinical outcomes of antimicrobial de-escalation in the intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2016;62(8):1009-1017. DOI: 10.1093/cid/civ1199.
4. Peacock SJ; Paterson GK. Mechanisms of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annu Rev Biochem*. 2015;84(1):577-601. DOI: 10.1146/annurev-biochem-060614-034516.
5. Shepard BD; Gilmore MS. Antibiotic-resistant enterococci: the mechanisms and dynamics of drug introduction and resistance. *Microbes Infect*. 2002. 4(1): 215-224. DOI: 10.1016/S1286-4579(01)01530-1
6. Medeiros AA. β -lactamases. *Brit Med Bull*. 1984;40(1):18-27. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a071942.
7. Bush K. A resurgence of β -lactamase inhibitor combinations effective against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(5):483-493. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.08.011.
8. Fisher JF; Knowles JR. Bacterial resistance to β -lactams: the β -lactamases. *Annu Rep Med Chem*. 1978;13(1):239-248. DOI: 10.1016/S0065-7743(08)60628-4.
9. Vu H; Nikaido H. Role of β -lactam hydrolysis in the mechanism of resistance of a β -lactamase-constitutive *Enterobacter cloacae* strain to expanded-spectrum β -lactams. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985;27(3):393-398. DOI: 10.1128/AAC.27.3.393.
10. Bush K; Tanaka SK; Bonner DP; Sykes RB. Resistance caused by decreased penetration of β -lactam antibiotics into *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985;27(4):555-560. DOI: 10.1128/AAC.27.4.555.

11. Ambler RP. The structure of β -lactamases. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B Biol Sci. 1980;289(1036):321-331. DOI: 10.1098/rstb.1980.0049.
12. Bush K. The ABCD's of β -lactamase nomenclature. J Infect Chemother. 2013;9(4):549-559. DOI: 10.1007/s10156-013-0640-7.
13. Bush K; Jacoby GA; Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(6):1211-1233. DOI: 10.1128/AAC.39.6.1211.
14. Medeiros AA. Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generations of β -lactam antibiotics. Clin Infect Dis. 1997;24(1):19-45. DOI: 10.1093/clinids/24.Supplement_1.S19.
15. Brown AG; Butterworth D; Cole M; Hanscomb G; Hood JD; Reading C; Rolinson GN. Naturally-occurring β -lactamase inhibitors with antibacterial activity. J Antibiot. 1976;29(6):668-669. DOI: 10.7164/antibiotics.29.668.
16. English AR; Retsema JA; Girard AE; Lynch JE; Barth WE. CP-45,899, a β -lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of β -lactams: initial bacteriological characterization. Antimicrob Agents Chemother. 1978;14(3):414-419. DOI: 10.1128/AAC.14.3.414.
17. Aronoff SC; Jacobs MR; Johanning S; Yamabe S. Comparative activities of the β -lactamase inhibitors YTR 830, sodium clavulanate, and sulbactam combined with amoxicillin or ampicillin. Antimicrob Agents Chemother. 1984;26(4):580-582. DOI: 10.1128/AAC.26.4.580.
18. Drawz SM.; Bonomo RA. Three decades of beta-lactamase inhibitors. Clin Microbiol Rev. 2010;23(1):160-201. DOI: 10.1128/CMR.00037-09
19. Tan CM; Therien AG; Lu J; Lee SH; Caron A; Gill CJ; Lebeau-Jacob C; Benton-Perdomo L; Monteiro JM; Pereira PM; Elsen NL; Wu J; Deschamps K; Petcu M; Wong S; Daigneault E; Kramer S; Liang L; Maxwell E; Claveau D; Vaillancourt J; Skorey K; Tam J; Wang H; Meredith TC; Sillaots S; Wang-Jarantow L; Ramtohl V; Langlois E; Landry F; Reid JC; Parthasarathy G; Sharma S; Baryshnikova A; Lumb KJ; Pinho MG; Soisson SM; Roemer T. Restoring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* susceptibility to β -lactam antibiotics. Sci Trans Med. 2012;4(126):126-135. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003592.
20. Gagetti P; Bonofiglio L; Gabarrot GG; Kaufman S; Mollerach M; Vigliarolo L; von Specht M; Toresani I; Lopardo HA. Resistance to β -lactams in enterococci. Rev Argent Microbiol. 2019;51(2):179-183. DOI: 10.1016/j.ram.2018.01.007.
21. Murray BE. The life and times of the *Enterococcus*. Clin Microbiol Rev. 1990;3(1):46-65. DOI: 10.1128/CMR.3.1.46.
22. Mainardi JL; Legrand R; Arthur M; Schoot B; Van Heijenoort J; Gutmann L. Novel mechanism of beta-lactam resistance due to bypass of DD-transpeptidation in *Enterococcus faecium*. J Biol Chem. 2000;275(22):16490-16496. DOI: 10.1074/jbc.M909877199.
23. Sacco E; Cortes M; Josseaume N; Rice LB; Mainardi JL; Arthur M. Serine/Threonine protein phosphatase-mediated control of the peptidoglycan cross-linking L,D-transpeptidase pathway in *Enterococcus faecium*. MBio. 2014;5(4):1-9. DOI: 10.1128/mBio.01446-14.
24. Cantón R; Akóva M; Carmeli Y; Giske CG; Glupczynski Y; Gniadkowski M; Livermore DM; Miriagou V; Naas T; Rossolini GM; Samuelsen O; Seifert H; Woodford N; Nordmann P. Rapid evolution and spread of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in Europe. Clin Microbiol Infect. 2012;18(5):413-431. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03821.x.
25. Armand-Lefèvre L; Angebault C; Barbier F; Hamelet E; Defrance G; Ruppé E; Bronchard R; Lepeule R; Lucet JC; El Mniai A; Wolff M; Montravers P; Plésiat P; Andremont A. Emergence of imipenem-resistant Gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(3):1488-1495. DOI: 10.1128/AAC.01823-12.
26. Holmes AH; Moore LS; Sundsfjord A; Steinbakk M; Regmi S; Karkey A; Guerin PJ; Piddock LJ. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. Lancet Infect Dis. 2016;387(10014):176-187. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00473-0.
27. Harris PN; Tambyah PA; Paterson DL. β -Lactam and β -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? Lancet Infect Dis. 2015;15(4):475-485. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70950-8.
28. Tamma PD; Rodriguez-Bano J. The use of noncarbapenem β -lactams for the treatment of extended-spectrum β -lactamase infections. Clin Infect Dis. 2017;64(7):972-80. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cix034>.
29. Rice LB; Hutton-Thomas R; Lakticova V; Helfand MS; Donskey CJ. β -Lactam antibiotics and gastrointestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci. J Infect Dis. 2004;189(6):1113-1118. DOI: 10.1086/382086.
30. Perez F; Pultz MJ; Endimiani A; Bonomo RA; Donskey CJ. Effect of antibiotic treatment on establishment and elimination of intestinal colonization by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in mice. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(6):2585-2589. DOI: 10.1128/AAC.00891-10.

31. Pultz MJ; Donskey CJ. Effects of imipenem-cilastatin; ertapenem; piperacillin-tazobactam; and ceftriaxone treatments on persistence of intestinal colonization by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(8):3044-3045. DOI: 10.1128/AAC.00194-07.
32. Pultz NJ; Stiefel U; Ghannoum M; Helfand MS; Donskey CJ. Effect of parenteral antibiotic administration on establishment of intestinal colonization by *Candida glabrata* in adult mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(1):438-440. DOI: 10.1128/AAC.49.1.438-440.2005.
33. Wright H; Bonomo RA; Paterson DL. New agents of the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn? *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(10):704-712. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.09.001.
34. Rashid MU; Rosenborg S; Panagiotidis G; Lofdal KS; Weintraub A; Nord CE. Ecological effect of ceftazidime/avibactam on the normal human intestinal microbiota. *Int J Antimicrob Ag.* 2015;46(1):60-65. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.02.027.
35. Livermore DN. Fourteen years in resistance. *Int J Antimicrob Ag.* 2012;39(4):283-294. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.12.012.
36. Nwokoye NN; Egwari LO; Olubi OO. Occurrence of otitis media in children and assessment of treatment options. *J Laryngol Otol.* 2015;129(8):779-783. DOI: 10.1017/S0022215115001127.
37. Nitsch-Osuch A; Kuchar E; Zycinska K; Gyrczuk E; Miskiewicz K; Korzeniewski K. Implementation of hospital's antibiotic policy decreases antimicrobial use in the general pediatric ward. *Adv Exp Med Biol.* 2015;857:67-74. DOI: 10.1007/5584_2015_124.
38. Brunetti L; Poustchi S; Cunningham D; Toscani M; Nguyen J; Lim J; Ding Y; Nahass RG. Clinical and economic impact of empirical extended-infusion piperacillin-tazobactam in a community medical center. *Ann Pharmacother.* 2015;49(7):754-760. DOI: 10.1177/1060028015579427.